



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

ZDRUŽENJE ZA  
RADIOTERAPIJO  
IN ONKOLOGIJO SZD

*7. šola o ginekološkem raku*  
**RAK TELESA MATERNICE**

---

*Elektronski zbornik znanstvenih prispevkov*

---

*Ljubljana, 14. april 2023*

## 7. šola o ginekološkem raku: RAK TELESA MATERNICE

---

Urednika: asist. Maja Krajec, dr. med., asist. Gregor Vivod, dr. med.

Izdajatelj: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD

Oblikovanje: doc. dr. Nina Kovačević, dr. med., asist. Maja Krajec, dr. med.

Vodji šole: asist. Maja Krajec, dr. med., asist. Gregor Vivod, dr. med.

Strokovni odbor: doc. dr. Nina Kovačević, asist. Maja Krajec, dr. med., doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med., asist. Gregor Vivod, dr. med.

Založnik: Onkološki Inštitut Ljubljana

Ljubljana, 2023

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

COBISS.SI-ID 153072899

ISBN 978-961-7029-63-5 (PDF)

Zborniki šol in ostale publikacije s strokovnih dogodkov so dosegljivi na spletnih

straneh OI: <https://www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov>



## Program

<b>Registracija</b>	7:30 – 8:30
Uvod – <i>G. Vivot</i>	8:30 – 8:45
Obravnava bolnic s sumom na raka telesa maternice – <i>G. Vivot</i>	8:45 – 9:00
Epidemiologija in etiologija raka telesa maternice – <i>I. Takač</i>	9:00 – 9:15
Posodobljene ESMO/ESGO/ESP smernice za rak telesa maternice – <i>S. Bebar</i>	9:15 – 9:30
Patološka diagnostika tumorjev telesa maternice – <i>B. Gazič</i>	9:30 – 9:45
Molekularne preiskave pri raku telesa maternice – <i>S. Novaković, V. Stegel</i>	9:45 – 10:00
<i>Razprava</i>	10:00 – 10:15
<b>Odmor za kavo</b>	10:15 – 10:45
Rak telesa maternice – ultrazvočna preiskava – <i>M. Krajec</i>	10:45 – 11:00
Radiološke preiskave pri raku telesa maternice – <i>M. Mušič</i>	11:00 – 11:15
Uporaba elektro-kirurških instrumentov v ginekološki kirurgiji – <i>S. Merlo</i>	11:15 – 11:30
Kirurško zdravljenje nizkorizičnega raka telesa maternice – <i>L. Meglič</i>	11:30 – 11:45
Kirurško zdravljenje visokorizičnega raka telesa maternice – <i>N. Kovačević</i>	11:45 – 12:00
Ali ima limfadenektomija še svoje mesto pri zdravljenju raka telesa maternice? – <i>B. Kobal</i>	12:00 – 12:15
Nove ESGO/ESHRE/ESGE smernice za ohranitev reproduktivne sposobnosti pri raku telesa maternice – <i>J. Knez</i>	12:15 – 12:30
<i>Razprava</i>	12:30 – 12:45
<b>Odmor za kosilo</b>	12:45 – 13:30
Sistemsko zdravljenje pri raku telesa maternice – <i>M. Ravnik</i>	13:30 – 13:45
Imunoterapija pri raku telesa maternice – <i>E. Škof</i>	13:45 – 14:00
Hormonsko zdravljenje pri raku telesa maternice – <i>B. Gregorič</i>	14:00 – 14:15
Novosti obsevalnega zdravljenja raka telesa maternice – <i>M. Kobav, H. Zobec Logar</i>	14:15 – 14:30
Naraščanje incidence debelosti – možnosti ne-kirurškega zdravljenja – <i>B. Šegedin, B. Grošelj</i>	14:30 – 14:45
Dedni raki telesa maternice – kdaj je indicirano genetsko svetovanje? – <i>M. Krajc, K. Strojnik</i>	14:45 – 15:00
Hormonsko nadomestno zdravljenje po zdravljenju raka telesa maternice – <i>M. Colja</i>	15:00 – 15:15
<i>Razprava</i>	15:15 – 15:45
Zaključek – <i>M. Krajec</i>	15:45 – 16:00

## **Sodelujoči**

asist. Gregor Vivod, dr. med.

*Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki Inštitut Ljubljana*

Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., v. svet.

*Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor  
Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru*

Sonja Bebar dr. med.

*Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

Milan Car dr. med.

*Oddelek za patologijo, Onkološki Inštitut Ljubljana*

znan. svet. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol., spec. lab. med. gen.

*Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana*

dr. Vida Stegel, univ. dipl. biol.

*Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana*

asist. Maja Krajec, dr.med.

*Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

Maja Mušič

*Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

doc. dr. Leon Meglič, dr. med.

*Ginekološka klinika, UKC Ljubljana*

doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.

*Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

doc. dr. Nina Kovačević, dr. med.

*Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

prof. dr. Borut Kobal, dr. med.

*Ginekološka klinika, UKC Ljubljana*

doc. dr. Jure Knez, dr. med.

*Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, Klinika za ginekologijo in perinatologijo,  
Univerzitetni klinični center Maribor, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru*

dr. Matej Horvat, dr. med.

*Oddelek za onkologijo, UKC Maribor*

Rebeka Globevnik, študentka 6. letnika Medicinske fakultete v Mariboru

doc. dr. Erik Škof, dr. med.

*Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

Brigita Gregorič, dr. med.

*Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

Manja Kobav, dr. med.

*Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

doc. dr. Helena Zobec Logar, dr. med.

*Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.

*Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

doc. dr. Blaž Grošel, dr. med.

*Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

doc. dr. Mateja Krajc, dr. med.

*Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana*

dr. Ksenija Strojnik, dr. med.

*Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana*

Ana Blatnik, dr. med.

*Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana*

Monika Colja, dr. med.

*Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

## **Uvodnik**

Spoštovane kolegice in kolegi,

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana skrbimo za ohranjanje in nadgradnjo strokovnega znanja, zato smo se odločili, da organiziramo 7. šolo o ginekološkem raku, ki jo tokrat po letu 2016 ponovno posvečamo raku telesa maternice. Šola je priložnost, da se srečamo strokovnjaki, ki se ukvarjamo z ginekološkimi rakavimi obolenji in postavimo temelje za sodelovanje primarnega, sekundarnega in terciarnega nivoja za ustrezno pot obravnave žensk z rakom materničnega telesa.

Incidenca raka materničnega telesa narašča. V Sloveniji v prihodnjih letih pričakujemo več kot 400 novih bolnic letno z rakom materničnega telesa, kar je za petino več kot pred desetletjem. Z naraščanjem incidence se bo povečevala tudi prevalenca, kar pomeni z doslednim sledenjem po končanem zdravljenju večje število ambulantnih pregledov ter napotitev na ustrezno slikovno diagnostiko.

Pred vami je zbornik, kjer so zbrani prispevki predavanj s področij, ki obravnavajo etiologijo in epidemiologijo raka materničnega telesa, predstavljene so najnovejše smernice obravnave bolnic z rakom materničnega telesa, novosti na področju patološke in molekularne diagnostike, na področju slikovne diagnostike ter dileme na področju operativnega zdravljenja. V zadnjem delu zbornika je predstavljeno sistemsko zdravljenje raka materničnega telesa ter zdravljenje z obsevanjem.

Zbornik je dostopen v elektronski obliki na internetnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana. Prav tako so na internetnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana dostopni zborniki preteklih šol o ginekološkem raku.

Gregor Vivod in Maja Krajec

## **Obravnavna bolnic s sumom na raka telesa maternice**

### ***Management of women with suspicion of uterine corpus cancer***

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

#### **Povzetek**

Z naraščajočo incidenco raka materničnega telesa v razvitem svetu je v prihodnjih letih ocenjeno, da bo v Sloveniji za rakom materničnega telesa zbolelo več kot 400 bolnic letno. Z obravnavo bolnic s sumom ali že znanim rakom telesa maternice se sreča vsak ginekolog. Začetna obravnavo bolnic vključuje anamnezo (družinska, osebna, ginekološka, sedanja), splošni klinični pregled ter ginekološki klinični pregled z vaginalnim ultrazvokom. V nadaljnji obravnavi sledi potrditev diagnoze (histeroskopija, abrazija ali aspiracijska biopsija) ter glede na klinično presojo ustrezna slikovna diagnostika (CT, MR, PET-CT). Stremeti moramo k optimalni in čimprejšnji diagnostični obravnavi na primarni in sekundarni ravni ter na učinkovitem zdravljenju (operativni poseg, obsevanje, sistemsko zdravljenje) na terciarni ravni. Po končanem zdravljenju morajo biti vse bolnice ustrezno sledene.

**Ključne besede:** rak telesa maternice, rak endometrija, diagnoza, zdravljenje, molekularna klasifikacija

#### **Uvod**

V Sloveniji za rakom materničnega telesa zbolijo več kot 350 bolnic letno. Incidenca raka materničnega telesa v Sloveniji tako kot v razvitem svetu narašča. V prihodnjih letih je pričakovati, da bo v Sloveniji za rakom materničnega telesa zbolelo več kot 400 bolnic letno. Petletno preživetje bolnic za vse histološke tipe v vseh starostnih skupinah je 80 %. V Sloveniji trenutno živi približno pet tisoč žensk z diagnozo rak materničnega telesa. V obravnavi bolnic z rakom materničnega telesa sodelujejo ginekologi na primarni, sekundarni in terciarni ravni, radioterapevti onkologi, internisti onkologi in številni drugi zdravstveni delavci, ki bolnice spremljajo na poti diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije. V Sloveniji je skoraj 90 % vseh bolnic primarno operiranih, od tega jih je 75 % operiranih v terciarnih ustanovah (Onkološki inštitut Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Univerzitetni klinični center Maribor),

25 % pa v sekundarnih ustanovah. Zdravljenje lahko pomembno vpliva na kvaliteto življenja bolnic.

### **Začetna obravnava**

Obravnavo bolnic s sumom na raka telesa maternice pričnemo z anamnezo. Z družinsko anamnezo iščemo ženske pri katerih je potrebna napotitev na genetsko svetovanje. Starost bolnice je pomembna determinanta, saj se pri mlajših bolnicah lahko odločamo za ohranitev reproduktivne sposobnosti, pri starejših bolnicah s številnimi pridruženimi obolenji pa je včasih potrebno poiskati možnost neoperativnega zdravljenja. V osebni anamnezi je potrebno povprašati o morebitnih spremljajočih boleznih ter predpisanih zdravilih, ki lahko vplivajo na zdravljenje. Za planiranje kirurškega posega je potrebno pridobiti zapise vseh predhodnih kirurških posegov v predelu trebušne votline. V ginekoloških anamnezi se usmerimo pri mlajših bolnicah na morebitne še načrtovane nosečnosti, pomemben je menopavzni status. Prvi znak raka materničnega telesa je v 90 % primerov krvavitev iz nožnice, tako je pri sedanjih anamnezi pomemben podatek o pomenopavzni krvavitvi, pri peri- in premenopavznih ženskah pa podatek o zunajcikličih krvavitvah ali krvavkastih izcedkih iz nožnice. Bolečine v medenici so navadno znak napredovale bolezni. Po odvzeti anamnezi nadaljujemo s standardnim splošnim in ginekološkim kliničnim pregledom, čemur sledi vaginalni ultrazvok. Po potrebi se odvzamejo laboratorijski izvidi.

### **Nadaljnja obravnava**

Za potrditev diagnoze je potrebna pridobitev vzorca za histopatološko oceno. Najstarejša metoda za odvzem vzorcev sluznice je abrazija oz. dilatacija in kiretaža maternice. Gre za slepo metodo, saj vzorce tkiva odvajamo naključno. Potrebna je splošna anestezija. Novejša diagnostična metoda za odvzem vzorcev maternične sluznice je histeroskopija. Histeroskopija omogoča vizualizacijo sumljivih sprememb in direkten odvzem vzorcev pod kontrolo očesa. Preiskavo lahko opravimo ambulantno brez anestezije ali v splošni anesteziji. Ambulantno pa lahko že ob prvem pregledu opravimo aspiracijsko biopsijo endometrija z aspiracijskim katetrom. Poseg je manj invaziven, enostaven, poceni in ne zahteva anestezije, saj ni potrebna dilatacija materničnega vratu. Posebna previdnost pa je potrebna, saj z aspiracijsko biopsijo odvajamo le pičle drobce tkiva in lahko ob tem zgrešimo maligni vzorec.

Glede na klinično presojo in histološki podtip se odločamo o dodatni ustrezni slikovni diagnostiki. MR preiskava medenice je najbolj zanesljiva metoda za oceno globine invazije, za



oceno prizadetosti bezgavk v mali medenici, za oceno velikosti maternice in tumorja ter za morebitne pridružene spremembe jajčnikov ali maternice. Za oceno oddaljenih zasevkov sta primernejši preiskavi CT ali PET/CT.

Celotna zdravstvena dokumentacija vsake bolnice z dokazanim rakom materničnega telesa mora biti pred prvim zdravljenjem predstavljena na ginekološko onkološkem konziliju, ki ga sestavljajo specialisti ginekologije, ki se ukvarjajo z onkološko ginekologijo, radioterapevti onkologi, internisti onkologi in patologi. Ginekološko onkološki konzilij za posamezno bolnico določi najustreznejšo obliko zdravljenja.

### **Nova molekularna klasifikacija**

Klasifikacija karcinoma endometrija je v preteklosti temeljila na morfoloških značilnostih tumorja, v zadnjem času pa se je izoblikovala histološko-molekularna klasifikacija, ki upošteva tudi molekularne značilnosti tumorja, s katerimi uvrstimo bolnice v skupino z nizkim tveganjem, v skupino s srednjim tveganjem, v skupino z visokim srednjim tveganjem in v skupino z visokim tveganjem. Molekularna klasifikacija omogoča natančnejšo opredelitev lastnosti karcinoma in napove tveganje za ponovitev bolezni. Na podlagi tega se odločamo o dodatnem zdravljenju. V kolikor bomo v prihodnosti imeli na razpolago molekularne značilnosti tumorja že pred operativnim posegom, se bomo na podlagi tega lahko odločali o obsegu operativnega zdravljenja. Dokumentacija vseh bolnic mora biti obravnavana na ginekološko onkološkem konziliju tudi po operaciji zaradi odločitve o dodatnem zdravljenju ter ob morebitni ponovitvi bolezni.

### **Sledenje**

Vsaka bolnica po zaključenem zdravljenju zaradi raka telesa maternice mora biti redno sledena pri ginekologu, ki je bolnico operiral ali pri lečečem onkologu. Namen sledenja je zgodnje odkrivanje morebitne ponovitve bolezni, kot tudi nadzor kvalitete življenja in morebitnih posledic zdravljenja. Do ponovitve bolezni večinoma pride v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju, zato so v tem obdobju priporočeni kontrolni pregledi bolnic na 3 do 4 mesece, nato na 6 mesecev do 5 let po zaključenem zdravljenju in nato enkrat letno. Bolnice je potrebno seznaniti z znaki in simptomi, ki bi lahko bili povezani s ponovitvijo bolezni.

Ob kontrolnem pregledu je potrebna natančna anamneza in klinični pregled, ki je sestavljen iz splošnega, ginekološkega in rektalnega pregleda. Glede na simptome, splošno stanje bolnice

in klinični pregled, se individualno odločamo za radiološke in laboratorijske preiskave. Pri slikovni diagnostiki se odločamo med MR, CT in PET/CT. V kolikor je mogoče se opravi ustrezna cito-pato-histološka verifikacija.

### **Zaključek**

Incidenca raka materničnega telesa narašča. Prav tako narašča znanje o tej bolezni. Z novim znanjem na področju molekularnih značilnosti tumorja prehajamo v obdobje, ki sledi principom precizne medicine z najustreznejšim individualnim zdravljenjem. Zaradi tega je ob potrditvi diagnoze rak materničnega telesa potrebna takojšnja napotitev bolnic v specializirano terciarno ustanovo.

### **Literatura**

1. 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):860-877. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.009
2. 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
3. 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
4. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.

## **Epidemiologija in etiologija raka telesa maternice**

### ***Epidemiology and aethiology of uterine corpus cancer***

Iztok Takač

#### **Povzetek**

Maligni tumorji telesa maternice so rak maternične sluznice, ki je najpogostejši ginekološki rak, in sarkomi, ki predstavljajo 3–10 % malignih tumorjev maternice in imajo bistveno slabšo prognozo od raka maternične sluznice. Razlike v pogostnosti raka maternične sluznice so v svetu velike, bolezen je najpogostejša v razvitih državah. Tri četrtine bolnic z rakom maternične sluznice je pomenopavznih. Bolezen je povezana z absolutnim ali relativnim presežkom estrogenov. Sarkomi se pojavljajo pri mlajših ženskah kot rak maternične sluznice, predvsem leiomiosarkomi, ki so najpogostejši v starostni skupini od 30 do 50 let. Raka maternične sluznice in sarkome razvrščamo v stadije po klasifikacijah FIGO (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*).

Ključne besede: rak telesa maternice, epidemiologija, etiologija

#### **1. Uvod**

Histološko je med raki maternične sluznice daleč najpogostejši endometrioidni adenokarcinom, ki je prisoten v okoli 80 %. Drugi histološki tipi so mucinozni, serozni, svetlocelični, ploščatocelični in nediferencirani karcinom, ki imajo bistveno slabšo prognozo od endometrioidnega. Klinično se bolezen kaže kot nenormalna krvavitev iz nožnice – pomenopavzna, menometroragija ali aciklične krvavitve. Diagnozo postavimo z odvzemom vzorca za histološko preiskavo, večinoma s histeroskopijo. Zdravljenje je kirurško, v napredovalih oblikah kombinirano z radioterapijo, lahko tudi s hormonskimi zdravili. Sarkomi maternice so heterogena skupina tumorjev, v katero sodijo leiomiosarkomi, endometrijski stromalni sarkomi, nediferencirani sarkomi in adenosarkomi. Najpogostejši klinični znak bolezni je nenormalna krvavitev ali izcedek iz nožnice, lahko pa so prisotne tudi bolečine ali občutek pritiska v spodnjem delu trebuha in pogoste mikcije. Učinkovite metode za presejanje za maligne tumorje telesa maternice ne poznamo.

## **2. Epidemiologija**

Rak maternične sluznice je najpogostejši ginekološki rak v razvitem svetu, v nerazvitem svetu pa je na drugem mestu za rakom materničnega vratu. Najpogosteje se pojavlja v starostni skupini od 55 do 65 let. Pri treh četrтинah bolnic bolezen odkrijemo v omejenem stadiju. Razlog za to je, da je prvi znak bolezni nenormalna krvavitev iz nožnice, ki se pojavi že v zgodnjih stadijih bolezni. Sarkomi maternice so redki tumorji; opažajo, da njihova incidenca v zadnjih desetletjih narašča. To so agresivni tumorji s slabo prognozo, vendar večino odkrijemo v zgodnjih stadijih, okoli 60 % v stadiju I.

V Sloveniji zavzema rak materničnega telesa s 5,1 % peto mesto po pogostosti (za rakom kože, dojk, pljuč ter debelega črevesa in danke) in je najpogostejši ginekološki rak.

V Sloveniji je leta 2019 po podatkih Registra raka za Slovenijo zbolelo za rakom endometrija 390 žensk, 73 bolnic s to diagnozo pa je umrlo. 1–letno preživetje je bilo 91,7 %, 5–letno preživetje pa 80,4 %.

Leiomyosarkomi so najpogostejši med sarkomi maternice, teh je približno 75 %, četrтino predstavljajo endometrijski stromalni sarkomi, ostali so zelo redki. Običajno se pojavljajo v pomenopavzi, oziroma med 50. in 70. letom starosti.

V retrospektivni slovenski raziskavi, ki je zajela bolnice s sarkomi maternice, zdravljenimi v UKC Maribor v obdobju 1996–2011, je bilo petletno preživetje 44-odstotno.

## **3. Etiologija**

Obstajata dva tipa rakov maternične sluznice. Pogostejši je tip I, ki predstavlja okoli 80 % rakov maternične sluznice. To so tumorji s stopnjo diferenciacije 1 ali 2, estrogensko odvisni, predstopnja je lahko atipična hiperplazija maternične sluznice, imajo dobro prognozo. Tip II predstavlja 10–20 % rakov maternične sluznice. Sem sodijo tumorji, ki so slabo diferencirani, ter histološki tipi, kot so serozni, svetlocelični, mucinozni, ploščatocelični in nediferencirani karcinomi; imajo slabšo prognozo kot tip I. Dejavniki tveganja za tip I so tako ali drugače povezani z estrogeni. Tveganje za raka maternične sluznice je večje pri ženskah z zgodnjo menarho, pozno menopavzo, pri tistih, ki niso rodile, in tistih s policističnimi jajčniki. Tveganje večjajo tudi debelost, sladkorna bolezen in hipertenzija.

Večje tveganje za raka maternične sluznice imajo ženske, ki uporabljajo hormonska zdravila z neoponiranimi estrogeni in tamoksifen. Ključni dejavnik tveganja za tip II je starost. Dejavniki

tveganja za sarkome maternice zaradi redkosti bolezni niso tako jasni. Tveganje se veča s starostjo; povprečno se bolezen odkrije okoli 60. leta, čeprav lahko zbolijo tudi ženske v starosti 20 let ali mlajše. Tveganje večata tudi uporaba tamoksifena in predhodna radioterapija v področju medenice.

Porast incidence raka endometrija beležimo tudi pri mlajših bolnicah, ki so še v rodnem obdobju. Pogosto imajo prekomerno telesno težo in posledično anovulatorne cikle zaradi presežka estrogenov in pomanjkanja progesterona. Posledica je hiperstimulacija endometrija, kar vodi do nastanka predrakavih sprememb na sluznici maternice, kar imenujemo kompleksna atipična hiperplazija, iz katere nastane zgodnji rak endometrija.

Tveganje za nastanek raka endometrija je manjše pri uporabnicah oralnih hormonskih kontraceptivov in pri mnogorodkah.

Ženske s sindromom Lynch, ki imajo zarodno mutacijo genov *MLH1* in *MSH2*, imajo od 40 do 60 % povečano tveganje za nastanek raka endometrija, srednja starost zbolevanja je 48 let, kar je manj kot v splošni populaciji. Sindrom Lynch je odgovoren za 3 % endometrijskih rakov in za 9 % teh rakov pri ženskah, ki zbolejajo mlajše od 50 let. Po zaključenem reproduktivnem obdobju ženskam s sindromom Lynch svetujejo preventivno histerektomijo.

Dejavniki tveganja za nastanek sarkomov maternice so obsevanje medenice v preteklosti, zdravljenje s tamoksifenom in višja starost. Pogosteje se pojavljajo pri nekaterih dednih sindromih, kot sta dedni retinoblastom in dedni nepolipozni kolorektalni rak.

#### 4. Klasifikacija

Klasifikacija raka maternične sluznice, ki jo je izdelala organizacija FIGO leta 2009 (tabela 1), je že od leta 1988 dalje kirurška. Zadnja revizija je prinesla nekaj ključnih sprememb. Prejšnja stadija IA in IB sta združena v stadij IA, saj ni značilne razlike v petletnem preživetju med prejšnjimi stadiji IAG1, IBG1, IAG2 in IBG2. Stadij IB zdaj vključuje invazijo v več kot polovico debeline miometrija.

STADIJ	OPIS
I	Tumor, omejen na telo maternice
IA	Brez vraščanja v miometriju ali vraščanje v manj kot polovico miometrija
IB	Vraščanje do polovice miometrija ali več
II	Tumor vrašča v stromo materničnega vratu, vendar ne zunaj maternice
III	Tumor se širi lokalno ali področno
IIIA	Tumor vrašča v serozo telesa maternice in/ali adneксе
IIIB	Tumor se širi v nožnico in/ali parametrije

IIIC	Zasevki v medeničnih in/ali paraaortnih bezgavkah
IIIC1	Pozitivne medenične bezgavke
IIIC2	Pozitivne paraaortne bezgavke s pozitivnimi medeničnimi bezgavkami ali brez njih
IV	Tumor vrašča v sluznico mehurja in/ali črevesa in/ali oddaljeni zasevki
IVA	Tumor vrašča v sluznico mehurja in/ali črevesa
IVB	Oddaljeni zasevki, vključno z zasevki v trebušni votlini in/ali ingvinalnih bezgavkah

Tabela 1: FIGO-va klasifikacija raka maternične sluznice (2009)

Stadij II nima več podskupin A in B. Razširjenost bolezni v žleze materničnega vratu zdaj uvrščamo v stadij I. V predhodnem stadiju IIIC so bili zajeti vsi primeri zasevkov v medeničnih in paraaortnih bezgavkah. Zdaj so ti primeri ločeni v IIIC1 in IIIC2, saj so raziskave pokazale, da je prognoza slabša, kadar so prizadete paraaortne bezgavke. Po novem pozitivnem citološki izvid ne vpliva na določitev stadija.

Za razvrščanje sarkomov maternice se je do leta 1988 uporabljala enaka klasifikacija kot za raka maternične sluznice.

Od leta 2009 velja nova klasifikacija sarkomov, ki upošteva drugačne biološke lastnosti teh tumorjev. Sarkome delimo na leiomiosarkome (okoli 40 %), endometrijske stromalne sarkome (10–15 %), karcinosarkome (40 %) in nediferencirane sarkome (5–10 %). Posebej razvrščamo leiomiosarkome (tabela 2), posebej endometrijske stromalne sarkome in adenosarkome (tabela 3), karcinosarkomi pa se razvrščajo enako kot raki maternične sluznice.

Podatki v literaturi kažejo, da je razvrščanje sarkomov po novi klasifikaciji od leta 2009 bolj ustrezno kot prejšnja klasifikacija, saj lahko bolje ločimo zgodnje in pozne stadije bolezni.

STADIJ	OPIS
I	Tumor, omejen na maternico
IA	< 5 cm
IB	> 5 cm
II	Tumor se širi v medenico
IIA	Širjenje v adnekse
IIB	Širjenje v izvenmaternično medenično tkivo
III	Tumor se širi v trebušna tkiva
IIIA	Na enem mestu
IIIB	Na več mestih
IIIC	Zasevki v medeničnih in/ali paraaortnih bezgavkah
IV	
IVA	Širjenje v mehur in/ali rektum

IVB	Oddaljeni zasevki
-----	-------------------

Tabela 2: FIGO-va klasifikacija leiomiosarkomov

STADIJ	OPIS
I	Tumor, omejen na maternico
IA	Tumor, omejen na maternično sluznico/endocerviks, brez vraščanja v miometrij
IB	Vraščanje v manj kot polovico miometrija
IC	Vraščanje v več kot polovico miometrija
II	Tumor se širi v medenico
IIA	Širjenje v adnekse
IIB	Širjenje v izvenmaternično medenično tkivo
III	Tumor se širi v trebušna tkiva (ne samo seganje v trebuh)
IIIA	Na enem mestu
IIIB	Na več mestih
IIIC	Zasevki v medeničnih in/ali paraaortnih bezgavkah
IV	
IVA	Širjenje v mehur in/ali rektum
IVB	Oddaljeni zasevki

Tabela 3: FIGO-va klasifikacija endometrijskih stromalnih sarkomov in adenosarkomov

## 5. Literatura

1. Šegedin B, Merlo S, Smrkolj Š, Bebar S, Blatnik A, Cerar O, Cvjetičanin B, Gazić B, Gornjec A, Kobal B, Krajc M, Strojnik K, Šešek M, Škof E, Takač I, Vakselj A, Zadnik V, Zobec Logar HB. Epidemiologija raka materničnega telesa. V: Šegedin B, Merlo S, Smrkolj Š (ur.). Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Združenje za radioterapijo in onkologijo 2018, p. 33–4.
2. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
3. Arko D. Epidemiologija, etiologija in klasifikacija malignih tumorjev telesa maternice. V: Takač I (ur.). Ginekološka onkologija. Maribor: Univerza v Mariboru 2020; p. 638–41.
4. Bebar S, Baškovič M. Bolezenske spremembe telesa maternice. V: Takač I, Geršak K. Ginekologija in perinatologija. Maribor: Univerza v Mariboru, 2016: p. 256–65.
5. Arko D, Dovnik A, Takač I. Zdravljenje materničnih sarkomov v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor v obdobju 1996–2011. Acta medico-biotechnica 2013; 6: 30-8.

## Posodobljene ESMO/ESTRO/ESP smernice za rak telesa maternice

### *New ESMO/ESTRO/ESP guidelines in endometrial cancer*

Sonja Bebar

#### POVZETEK

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

Ključne besede: nove smernice, rak endometrija, molekularna klasifikacija

#### Uvod

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

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

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

#### 1. Lynch sindrom

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

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



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

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

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

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

## 2. Molekularni markerji

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

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

### 2.1 POLE mutacija

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

### 2.2 P53 mutacija

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

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

### 2.3 MMRd status

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

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

### 2.4 Nespecifični mutacijski profil (NSMP)

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

## 3. Pomen molekularne klasifikacije pri zdravljenju endometrijskih rakov

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

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

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

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

## Zaključek

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

## Literatura:

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

## **Patološka klasifikacija karcinomov endometrija**

### ***Pathological Classification of endometrial carcinomas***

Milan Car, dr. med., Oddelek za patologijo, Onkološki Inštitut Ljubljana

#### **Povzetek**

Karcinom endometrija je pred pričetkom zdravljenja potrebno potrditi s histološko preiskavo. Za postavitev diagnoze potrebujemo zadosten (reprezentativni) material, v katerem opredelimo histološki tip in ostale značilnosti tumorja. Svetovna zdravstvena organizacija v najnovejši (peti) izdaji knjige Ženski genitalni tumorji deli karcinome endometrija na različne histološke tipe in uvaja pomen molekularne klasifikacije.

Standardiziran histološki izvid je ključen za določitev stadija bolezni, optimalno zdravljenje in napoved poteka bolezni. Omogoča tudi sistematično zbiranje podatkov za epidemiološke namene in raziskave.

Ključne besede: karcinom endometrija, histološka klasifikacija, standardiziran histološki izvid

#### **Histološka klasifikacija karcinomov endometrija**

Svetovna zdravstvena organizacija v najnovejši (peti) izdaji knjige Ženski genitalni tumorji deli karcinome endometrija na naslednje histološke tipe:

- Endometrioidni karcinom
- Serozni karcinom
- Svetlocelični karcinom
- Nediferenciran ter dediferenciran karcinom
- Mešan karcinom
- Drugi endometrijski karcinomi (mezonefrični adenokarcinom, mezonefričnemu karcinomu podoben karcinom, gastrični tip endometrijskega adenokarcinoma ter primarni ploščatocelični karcinom endometrija)
- Karcinosarkom
- Nevroendokrine neoplazme

#### **Endometrioidni karcinom**

Endometrioidni karcinom je najpogostejši maligni tumor endometrija (80 % v Evropi in > 90 % v ZDA). Prizadane pretežno postmenopavzalne ženske (90 % > 50 let). Nastane iz atipične hiperplazije endometrija/endometrijske intraepitelijske neoplazije (EIN). Histološko ima lahko žlezno, papilarno ali solidno arhitekturo. Ravno glede na odstotek solidne komponente jih gradiramo v Gradus 1 ( $\leq 5$  % solidne komponente), Gradus 2 (6-50 % solidne komponente) ter Gradus 3 (> 50 % solidne komponente). Pri gradiranju ne upoštevamo ploščatocelične komponente, le žlezno. Prisotnost izrazitejših citoloških atipij v večini (> 50 %) tumorskih celic zviša gradus za 1 stopnjo. Priporočeno je binarno gradiranje, pri katerem G1 in G2 tumorje klasificiramo kot endometrioidne karcinome nizkega gradusa, G3 tumorje pa kot endometrioidne karcinome visokega gradusa.

Ločimo štiri molekularne podtippe endometrioidnih karcinomov, ki so povezani z različno prognozo: POLE-ultramutiran endometrioidni karcinom (dobra prognoza); MMR-deficientni endometrioidni karcinom, ki je lahko sporadičen ali povezan z Lynch sindromom (srednja prognoza); p53 mutiran endometrioidni karcinom (slaba prognoza) ter endometrioidni karcinom brez specifičnega molekularnega profila (dobra do srednja prognoza).

### **Serozni karcinom endometrija**

Serozni karcinom je zelo agresiven tumor, po definiciji visokega gradusa, s pogostimi ekstra-uterinimi zasevki. Predstavlja 10 % vseh karcinomov endometrija. Starost bolnic je 39-93 let, tipično prizadane postmenopavzalne ženske. Tipično vznikne v atrofičnem endometriju ali endometrijskem polipu. Možna je povezava z zarodnimi ali somatskimi BRCA mutacijami. Histološko običajno tvori kompleksne papile, lahko raste povsem solidno ali pa tvori žleze oz. žlezam podobne strukture. Citološko so prisotne izrazite jedrne atipije tumorskih celic, s številnimi mitozami.

Predstopnja (invazivnega) seroznega karcinoma je serozni endometrijski intraepitelijski karcinom (SEIC), ki lahko tudi zaseva (čeprav je neinvaziven), saj se skupki tumorskih celic lahko odluščijo s površine endometrija in zasevajo izven maternice.

Imunohistokemično je prisotna aberantna ekspresija p53 (ki se lahko kaže kot difuzno pozitivna, difuzno negativna ali kot citoplazmatska reakcija) ter visok proliferativni indeks (MIB-1).

### **Svetlocelični karcinom endometrija**

Svetlocelični karcinom endometrija je po definiciji visokega gradusa, s prevalenco 1-6 %. Tumor se značilno pojavlja skoraj izključno v postmenopavzalnem obdobju. Histološko ima papilarno, tubulocistično in/ali solidno arhitekturo. Tumorske celice so poligonalne, kuboidalne, sploščene ali v obliki žeblička ("hobnail"), s svetlo ali eozinofilno citoplazmo. Jedrne atipije tumorskih celic so vsaj fokalno zmerne do hude. Imunohistokemično so estrogenski in progesteronski receptorji običajno negativni. HNF1 $\beta$  je pozitiven v 67-100 %, napsinA v 56-93 %, P504S pa v 75-88 %. p53 je aberanten v 22-72 % primerov.

### **Nediferenciran ter dediferenciran karcinom endometrija**

Nediferencirani ter dediferencirani karcinomi endometrija so redki, zelo agresivni tumorji, po definiciji visokega gradusa. Večina bolnic je peri- ali postmenopavzalnih.

Nediferenciran karcinom endometrija je malignen epitelijski tumor brez jasne diferenciacije tumorskih celic, ki ga histološko tvorijo drobne do srednje velike, dokaj unimorfne, slabo kohezivne celice, ki morfološko spominjajo na limfom, plazmacitom, endometrijski stromalni sarkom visokega gradusa ali drobnocelični nevroendokrini karcinom. Celice ne tvorijo žlez, kromatin je močno kondenziran, prisotne so številne mitoze.

Dediferenciran karcinom je sestavljen iz dveh komponent: komponente nediferenciranega karcinoma ter diferencirane komponente, ki je tipično endometrioidni karcinom nizkega gradusa.

Približno polovica do dve tretjini dediferenciranih karcinomov ter polovica nediferenciranih karcinomov je povezanih z mikrosatelitno nestabilnostjo (sporadično ali v sklopu Lynch sindromoma).

Imunohistokemično so v nediferencirani komponenti le posamezne tumorske celice pozitivne na epitelijske markerje (predvsem CK8/18 in EMA). Reakcije na širokospektralne keratine, estrogenske in progesteronske receptorje ter PAX-8 so praviloma negativne.

### **Mešan karcinom endometrija**

Mešan karcinom endometrija vsebuje dva ali več različnih histoloških tipov endometrijskega karcinoma, pri čemer je vsaj ena komponenta serozni ali svetlocelični karcinom. Katerikoli odstotek visoko maligne komponente je zadosten za diagnozo mešanega karcinoma endometrija.

### **Drugi endometrijski karcinomi**

Mezonefrični adenokarcinom in mezonefričnemu karcinomu podoben karcinom sta redka tipa endometrijskega adenokarcinoma, ki ju histološko tvorijo majhne žleze in tubuli z luminalnim eozinofilnim (koloidu-podobnim) materialom, s pridruženno papilarno, duktalno, retiformno, solidno ali vretenastocelično rastjo. Tumorske celice imajo zmerno atipična vezikularna jedra in so imunohistokemično običajno negativne na estrogenske in progesteronske receptorje, difuzno pozitivne na GATA3, p53 kaže »divji tip« ekspresije.

Primarni ploščatocelični karcinom endometrija je redek histološki tip, ki ga tvorijo izključno celice s ploščatocelično diferenciacijo.

Primarni gastrični tip endometrijskega adenokarcinoma je zelo redek histološki tip z mucinoznimi gastričnimi/gastrointestinalnimi značilnostmi.

### **Karcinosarkom**

Karcinosarkom je agresiven, histološko bifazični tumor, ki ga gradita karcinomska komponenta visokega gradusa (najpogosteje endometrioidni karcinom visokega gradusa ali serozni karcinom, lahko pa tudi svetlocelični ali nediferenciran karcinom) ter sarkomska komponenta, ki je največkrat sarkom visokega gradusa brez drugih oznak (BDO), lahko pa vsebuje heterologne elemente (rabdiosarkom, hondrosarkom, osteosarkom).

### **Neuroendokrine neoplazme**

Neuroendokrine neoplazme so redke v endometriju. Ločimo med dobro diferenciranimi neuroendokrinimi tumorji (NET) ter slabo diferenciranimi neuroendokrinimi karcinomi (NEC). Oboji so maligni in lahko zasevajo. Diagnozo postavimo na podlagi morfološke in imunohistokemičnega izražanja neuroendokrinih markerjev (sinaptofizina, kromogranina, CD56). Poznamo tudi kombinirane karcinome, ki so sestavljeni iz ne-neuroendokrine komponente (najpogosteje endometrioidnega ali seroznega karcinoma) ter komponente neuroendokrinega karcinoma.

## Histološki pregled

Karcinom endometrija je pred pričetkom zdravljenja potrebno potrditi s histološko preiskavo. Za postavitev diagnoze potrebujemo zadosten (reprezentativni) material, v katerem opredelimo histološki tip tumorja, gradus<sup>1</sup> ter molekularni profil<sup>2</sup>.

Standardiziran histološki izvid je ključen za določitev stadija bolezni, optimalno zdravljenje in napoved poteka bolezni.

Standardiziran histološki izvid kirurškega (reseciranega) vzorca mora vsebovati podatke o:

- vrsti vzorca (totalna histerektomija, totalna histerektomija z bilateralno adnektomijo, drugo...),
- histološkem tipu, gradusu<sup>1</sup> in molekularnem profilu<sup>2</sup> tumorja,
- prisotnosti/odsotnosti invazije v miometriji (z določitvijo globine invazije v miometriji, debeline miometrija na mestu največje tumorske invazije ter deleža miometrija, ki je infiltriran s tumorjem [več ali manj kot 50 %]),
- prisotnosti/odsotnosti infiltracije seroze,
- prisotnosti/odsotnosti vraščanja tumorja v cervikalno stromo,
- prisotnosti/odsotnosti vraščanja tumorja v parametrije,
- prisotnosti/odsotnosti infiltracije adneksov,
- prisotnosti/odsotnosti limfovaskularne invazije,
- statusu kirurških robov,
- prisotnosti/odsotnosti zasevkov v reseciranih pelvičnih in paraaortnih bezgavkah, omentumu, peritoneju.

## Literatura

- International Agency for Research on Cancer and World Health Organization (2020) *WHO classification of female genital tumours: Who classification of tumours*. 5th ed. Edited by Who Classification of Tumours Editorial Board. IARC.
- Oaknin, A. *et al.* (2022) "Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of oncology*, 33(9), pp. 860–877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.
- Merlo, S., Smrkolj, Š. and Šegedin, B. (2016) *Rak materničnega telesa: zbornik*.
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K. and Wittekind, C. (eds.) (2016) *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. Nashville, TN: John Wiley & Sons.
- Kurman, R. J., Ellenson, L. H. and Ronnett, B. M. (eds.) (2019) *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 7th ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing.
- Crothers, B. A. *et al.* (no date) *Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma and carcinosarcoma of the endometrium*, Cap.org. Available at:

---

<sup>1</sup> Gradiramo le endometrioidne karcinome. Seroznega, svetloceličnega, nediferenciranega, neuroendokrinega karcinoma in karcinosarkoma ne gradiramo, ker so po definiciji visokega gradusa.

<sup>2</sup> Molekularna subtipizacija se je izkazala za predvsem uporabno pri določanju prognoze endometrioidnih karcinomov visokega gradusa in je potencialno tudi uporabna pri ostalih tipih endometrijskega karcinoma.

[https://documents.cap.org/protocols/Uterus\\_4.4.0.0.REL\\_CAPCP.pdf](https://documents.cap.org/protocols/Uterus_4.4.0.0.REL_CAPCP.pdf) (Accessed: April 23, 2023).

- <https://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/female-reproductive/endometrial/>



## **Molekularno genetsko testiranje pri raku telesa maternice**

### ***Molecular genetic testing in uterine neoplasms***

Vida Stegel, Srdjan Novaković

#### **Povzetek**

V grobem tumorje telesa maternice delimo na endometrijske epitelne, mezenhimske, mešane epitelne in mezenhimske in druge. Karcinom endometrija, ki sodi med epitelne tumorje, predstavlja večino (80-90 %) vseh malignih boleznih telesa maternice. Sarkomi predstavljajo 2-5 % vseh malignih boleznih telesa maternice. Molekularno genetske preiskave se pri obravnavi tumorjev telesa maternice uporabljajo za namen odkrivanja različic/markerjev pomembnih za diagnozo, prognozo ali zdravljenje bolezni. Pato-histološka klasifikacija karcinoma endometrija je v preteklosti temeljila predvsem na morfoloških značilnostih tumorja, v zadnjem času pa se je izoblikovala histološko-molekularna klasifikacija, ki upošteva tudi molekularne značilnosti tumorja. Upoštevajoč molekularno klasifikacijo TCGA (The Cancer Genome Atlas), pri karcinomih endometrija ločimo med POLE-ultramutirani tumorji, mikrosatelitno nestabilnimi tumorji, tumorji s številnimi spremembami v številu kopij genov in tumorji z maloštevilnimi spremembami v številu kopij genov. Molekularne podskupine karcinoma endometrija so tudi neodvisen prognostični dejavnik. Določene molekularne genetske lastnosti vplivajo tudi na izbiro zdravljenja.

Ključne besede: rak telesa maternice, karcinom endometrija, genetsko testiranje, mutacija, mikrosatelitna nestabilnost

#### **1. Uvod**

V grobem tumorje telesa maternice delimo na endometrijske epitelne, mezenhimske, mešane epitelne in mezenhimske ter druge tumorje. Karcinom endometrija, ki sodi med epitelne tumorje, predstavlja večino (80-90 %) vseh malignih boleznih telesa maternice. Sarkomi telesa maternice predstavljajo 2-5 % vseh malignih boleznih telesa maternice. Molekularno genetske preiskave se pri obravnavi tumorjev telesa maternice uporabljajo za namen odkrivanja različic pomembnih za diagnozo, prognozo ali zdravljenje bolezni.

Pato-histološka klasifikacija endometriskega karcinoma je v preteklosti temeljila predvsem na morfoloških značilnostih tumorja, v zadnjem času pa se je izoblikovala histološko-molekularna klasifikacija, ki upošteva tudi molekularne značilnosti tumorja. Molekularna klasifikacija karcinomov endometrija je narejena na osnovi TCGA klasifikacije (angl. The Cancer Genome Atlas). TCGA klasifikacija opredeljuje sledeče molekularne podskupine, ki imajo vsaka značilen molekularni profil in različno prognozo bolezni (POLE mutirani, mikrosatelitno nestabilni, »copy number low«-CNL- skupina z malo spremembami v številu kopij genov in »copy number high«-CNH skupina s številnimi spremembami v številu kopij genov). Razviti so bili markerji, ki omogočajo detekcijo analognih molekularnih podskupin. Ti markerji so mutacije v eksonukleazni domeni POLE, okvare »mismatch repair«- MMR proteinov (dMMR) ali mikrosatelitna nestabilnost (MSI) in okvara ali spremenjeno izražanje TP53 proteina.

## **2. Molekularno genetske preiskave pri tumorjih telesa maternice**

Molekularno genetske metode se v kombinaciji z imohistokemijo uporabljajo za določanje markerjev, na osnovi katerih lahko razvrstimo karcinome endometrija v molekularne podtipove. V okviru molekularno genetskih preiskav, ki jih izvajamo pri mezenhimskih tumorjih, najpogosteje sarkomih telesa maternice določamo specifične genetske spremembe (mutacije, fuzijske transkripte), ki so v pomoč pri potrjevanju ali izključevanju posameznih histoloških podtipov.

### **2.1. Testiranje mutacij v eksonukleazni domeni gena POLE (POLEmut)**

Testiranje na prisotnost mutacij v POLE se izvaja s sekvenciranjem eksonukleazne domene POLE ali z določanjem »hot-spot« mutacij z RT-PCR. 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 je dokazana pri 11 t.i. hot spot mutacijah gena POLE (P286R, V411L, S297F, S459F, A459P, F367S, L424I, M295R, P436R, M444K, D368Y). Pri ostalih manj pogostih mutacijah eksonukleazne domene POLE je potrebna previdnost pri interpretaciji. Napačna ocena patogenosti POLE mutacije bi lahko vplivala na napačno oceno prognoze bolni. Prisotnost klinično pomembne mutacije v POLE uvrsti tumor v skupino ultramutiranih tumorjev karcinomov endometrija z dobro prognozo.

### **2.2. Testiranje mikrosatelitne nestabilnosti (MSI) ali izražanja MMR proteinov (dMMR)**

Testiranje okvare MMR popravljalnih mehanizmov se izvaja z molekularno genetskim testiranjem mikrosatelitne nestabilnosti (MSI) ali z imunohistokemičnim barvanjem (IHC) proteinov MMR (MLH1, PMS2, MSH6, MSH2) v tumorju. Pri določanju MSI ocenjujemo prisotnost genetskih sprememb (predvsem delecij) v mononukleotidnih zaporedjih. Izvajamo jo z metodo PCR (pomnoževanje 5-6 mononukleotidnih markerjev), ki ji sledi fragmentna analiza. Testiranje MSI/dMMR se izvaja z različnimi nameni.

- (1) za namen klasifikacije v molekularni podtip karcinoma endometrija, ki hkrati predstavlja tudi prognostično informacijo pri bolnicah s POLE negativnimi tumorji.
- (2) lahko za namen presejanja za sindrom Lynch - v tem primeru pri dMMR tumorjih z izgubo MLH1/PMS2 je priporočeno opraviti tudi test metilacije promotora MLH1, da se izključi večji del sporadičnih tumorjev in s tem opredeli bolnike, pri katerih je večja verjetnost, da so nosilci zarodnih patogenih različic v MMR genih (dednega Lynch sindroma). Take bolnike je priporočeno napotiti na genetsko svetovanje in testiranje zarodnih mutacij. Manjši delež mutacij v MMR genih predstavljajo sporadične mutacije nastale v tumorju.
- (3) za namen zdravljenja - dMMR karcinomi endometrija so primerni za zdravljenje z inhibitorji imunskih kontrolnih točk. Približno 10 % dMMR karcinomov endometrija nastane zaradi sindroma Lynch, zaradi zarodnih mutacij v genih MLH1, PMS2, MSH6, MSH2 ali EPCAM. Smernice za odkrivanje sindroma Lynch priporočajo IHC MMR testiranje pri vseh karcinomih endometrija. Ujemanje rezultatov IHC MMR in testiranja MSI je 93-95 %. Pri karcinomih endometrija izziv predstavljajo mutacije gena MSH6. Tumorji z mutacijami v MSH6 imajo velikostno manjše spremembe v mononukleotidnih zaporedjih in lahko dajejo sliko MSI-stabilnega tumorja. Spremembe mikrosatelitov naj bi bile v tumorjih karcinomov endometrija lahko manjše, bolj subtilne, kot pri tumorjih kolorektalnega raka in zahtevajo izkušenega

ocenjevalca in primerjavo z netumorskim tkivom. Metoda IHC je v tem primeru ustrežnejša.

### **2.3. Določanje okvare alispremenjeno izražanje TP53 (TP53abn)**

Določanje okvare TP53 (TP53abn) se lahko izvaja z IHC barvanjem ali s sekvenciranjem gena TP53. Skladnost med IHC in sekvenciranje TP53 je 90,7-92,3 %. Različne vzorce IHC barvanja povezujejo z značilnimi genetskimi spremembami; missense mutacije, 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. Izraz subklonska populacija TP53abn naj bi bil uporabljen v primeru, da ima na osnovi IHC barvanja <10 % tumorja TP53abn v ozadju normalnega TP53 proteinskega izražanja. V tem primeru pri sekvenciranju tumorjev pričakujemo mutacije v TP53 pri nižjih alelnih frekvencah (<10 %). Subklonsko TP53abn se pogosteje pojavlja pri POLE mutiranih in dMMR tumorjih. Klinični pomen ni znan. Predpostavljajo, da mutacija v genu TP53 ni gonilna mutacija.

Na osnovi rezultatov testiranja mutacij v genu POLE, dMMR/MSI in določanje okvare TP53 je možna klasifikacija endometriskih karcinomov v molekularne podskupine: POLE-ultramutirani tumorji, tumorji z okvaro MMR proteinov (dMMR-deficient mismatch repair genes), tumorji z neobičajnim IHC barvanjem TP53 (TP53abn), tumorji brez specifičnega molekularnega profila (NSMP-no specific molecular profile).

Tumorji, ki imajo dokazano kombinacijo sprememb značilnih za posamezno molekularno skupino, označujejo kot karcinom endometrija z multiplimi klasifikatorji npt: POLEmut-TP53abn, dMMR-TP53mut, POLEmut-dMMR-TP53abn). Ocenjujejo, da je takih 3-7 % karcinomov endometrija.

Molekularne podskupine karcinoma endometrija so tudi neodvisen prognostični dejavnik. POLE mutirani karcinomi endometrija imajo dobro prognozo, dMMR in NSMP karcinomi endometrija imajo srednje dobro prognozo in TP53abn karcinomi endometrija imajo slabo prognozo.

Nova WHO klasifikacija 2020 uvaja molekularne podtipe predvsem pri endometrioidnem podtipu EC, vendar je v uporabna tudi pri drugih histoloških podtipih karcinoma endometrija predvsem za oceno prognoze bolezni. V določenih primerih lahko molekularne podskupine karcinoma endometrija usmerjajo tudi odločitve o zdravljenju.

### **2.4. Testiranje specifičnih genetskih sprememb (mutacij, fuzijskih transkriptov), ki so v pomoč pri potrjevanju ali izključevanju posameznih histoloških podtipov**

Testiranje specifičnih genetskih sprememb izvajamo s sekvenciranjem druge generacije, običajno s širšim panelom genov, ki vsebuje paleto klinično pomembnih genov. Sekvenciranje DNA izvajamo ločeno. Na oddelku za molekularno diagnostiko Onkološkega inštituta Ljubljana se za genotipizacijo tumorske DNA v primeru sekvenciranja NGS poslužujemo panel TruSight Oncology 500-DNA (Illumina) in za genotipizacijo RNA pa panela ArcherFusionPlex Sarcoma (Archer) ali TruSight Tumor 170 panela (Illumina). Pri genotipizaciji tumorjev z večjimi paneli, je mogoča tudi ocena tumorskega bremena.

## **3. Molekularno genetske spremembe pri nekaterih histopatoloških tipih tumorjev telesa maternice**

### 3.1. Epitelni tumorji endometrija

#### 3.1.1. Karcinom endometrija

**Endometroidni karcinom endometrija (EEC)** predstavlja približno 70-80 % vseh novo diagnosticiranih rakov telesa maternice. Poleg drugih dejavnikov tveganja (izpostavljenost estrogenu, debelost) je dejavnik, ki poveča tveganje za nastanek EEC tudi družinska anamneza karcinoma endometrija in s tem povezani sindromi dednih rakov, kot sta sindrom Lynch (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) in Cowden (PTEN).

Znotraj endometroidnega karcinoma endometrija so štiri molekularni podtipi:

- POLE-ultramutiran endometroidni karcinom
- endometroidni karcinom z okvarjenim MMR MSI
- TP53 mutiran endometroidni karcinom
- Endometroidni karcinom brez specifičnega molekularnega profila/značilnosti (angl. no specific molecular profile-NSMP). NSMP EEC imajo normalno izražen TP53 in MMR proteine in so brez mutacij v POLE. Načeloma naj bi bili analogni skupini z malim številom sprememb v številu kopij genov po TCGA klasifikaciji – CNL. Skupina ni homogena. Pri teh tumorjih lahko najdemo amplifikacije 1q2,27 ali mutacije v eksonu 3 gena CTNNB1, ki so prognostično neugodne. V primeru detekcije mutacij v CTNNB1 naj bi bile molekularno genetske metode boljše od IHC.

Drugi najpogosteje mutirani geni pri EEC so PTEN (> 50 %), PIK3CA (30 %), PIK3R1 (20-40 %), ARID1A (40 %), KRAS (20 %), TP53 (30 %). Izguba izražanja ARID1A, PTEN ali MMR genov govori v prid EEC visokega gradusa. Mutacije v genu TP53 ali abnormalno izražanje TP53 se pri EEC nizkega gradusa pojavljajo v 2-5 % in v 20 % pri EEC visokega gradusa. EEC visokega gradusa se pojavlja pri vseh molekularnih podtipih.

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

**Svetlocelični karcinom endometrija** je redek tip tumorja in predstavlja manj kot 10 % karcinomov endometrija. Molekularno so zelo heterogeni in se lahko prekrivajo s SEC ali EEC ali obema. Pri tem tipu tumorja so detektirane mutacije v genih TP53 (36–59 %), PP2R1A (16–37 %), PIK3CA (11–36 %), PIK3R1 (16–21 %), KRAS (11–14 %), ARID1A (15.9–27 %), in SPOP (14–18 %). Poročila o zaznanih mutacijah v genih PTEN, POLE in dMMR so zelo nasprotujoča, PTEN mutirani (0–14 %), POLE mutirani (0–7 %), dMMR (0–33 %), medtem ko naj bi bilo MSI-H 11-14 %.

**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. Med njimi se najpogosteje pojavlja mešan endometroidni in serozni karcinom, ki predstavlja 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 mezonefričemu podobni adenokarcinomi imajo v velikem deležu mutacijo v KRAS genu in imajo pomnožen 1q krak, manjši delež ima mutiran gen ARID1A. Te mutacije sicer niso specifične. Primarni skvamoznocelični karcinom endometrija nima značilne molekularne slike, razen v redkih primerih prisotnost visokorizičnega HPV. Gastrointestinalni tip karcinoma endometrija ima lahko okvaro MMR proteinov/genov.

**Karcinosarkom telesa maternice.** Karcinosarkomi 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 (35 %), PTEN (19 %), PIK3R1 (11 %), FBXW7 (28 %), PPP2R1A (28 %), CDH4 (18 %), KRAS (12 %), ARID1A (12 %), ARHGAP35 (11 %), SPOP (7 %), RB1 (11 %) in U2AF1 (4 %). Glede na TCGA klasifikacijo bi bila večina (60-78 %) endometrijskih karcinosarkomov klasificirana v skupino z obsežnimi spremembami v št. kopij (CNH), 22-38 % v skupino z malo spremembami v številu kopij (CNL) in manj kot 5 % je ultramutiranih (mutacije v POLE) ali hipermutiranih (dMMR).

### 3.2. Mezenhimski tumorji telesa maternice

Tip tumorja telesa maternice	Genetske spremembe/značilnosti v tumorju
<b>Tumorji gladkih mišic</b>	
Leiomiom telesa maternice	MED12, HMGA2 in HMGA1 - preureditve, COL4A5 in COL4A6 - delecije, in mutacije v FH., delecija dela kromosoma 7q22, 22q delecija, 1p delecija. mutacije v genih TP53 in RB1, KAT6B-KANSL1
Gladkomišični tumor telesa maternice z	

neznanim malignim potencialom (STUMPs)	Mutacije v MED12 se tu pojavljajo zgolj v 10 %.
Metastazirajoči leiomiom	mutacije vMED12, delecije 19q in 22q.
Leiomiosarkomi telesa maternice	TP53 (30 %), ATRX (25 %), in MED12 (20 %).
<b><i>Stromalni tumorji endometrija</i></b>	
Endometrijski stromalni nodus	70 % tumorjev ima JAZF1-SUZ12
Stromalni sarkom endometrija nizkega gradusa	fuzija JAZF1-SUZ12, in redkeje tudi JAZF1-PHF1, EPC1-PHF1, in MEAF6-PHF1 MBTD1-EZH1P (CXorf67), BRD8-PHF1, EPC2-PHF1, aEPC1-SUZ12 in BRD8-PHF1,
Stromalni sarkom endometrija visokega gradusa	YWHAE-NUTM2A/B, ZC3H7B-BCOR, in interne tandemske duplikacije v zadnjem eksonu gena BCOR (BCOR-ITD). redkejše so fuzije EPC1-BCOR, JAZF1-BCORL1, BRD8-PHF1.
Nediferenciran sarkom telesa maternice	fuzij v JAZF1, NTRK ter ZC3H7B-BCOR, YWHAE-NUTM2 (FAM22) in BCOR ITD je lahko v pomoč pri diagnostiki za izključevanje drugih diagnoz.
<b><i>Drugi mezenhimski tumorji</i></b>	
Tumor telesa maternice, ki je podoben ovarijskemu tumorju strome spolnega grebena	fuzije v genih ESR1 in GREB1 z različnimi partnerskimi geni , vključno z NCOA1, NCOA2, NCOA3, CTNNB1, NR4A3, in SS18.
Perivaskularni epiteloidno-celični tumorji (PEComa)	mutacije v TSC1/TSC2, fuzije v TFE3, RAD51B, ali HTR4-ST3GAL1. Mutacije v TSC1/2 in fuzije v TFE3 naj bi se izključevale.
Vnetni miofibroblastni tumorji (Inflammatory myofibroblastic tumour -IMT)	95 % pozitivni za ALK, preureditev gena ALK, fuzije s partnerskimi geni IGFBP5, THBS1, in TIMP3. Pri ALK-negativnih IMT telesa maternice so zgolj v posameznih primerih dokazali ETV6-NTRK3 ali RET fuzije.
<b><i>Mešani epitelni in mezenhimski tumorji</i></b>	
Adenomiom telesa maternice	Ti tumorji naj nebi imeli mutacij v eksonu 2 gena MED12

Atipični polipoidni adenom	/
Adenosarkomi telesa maternice	pomnožitve 8q13 in MYBL1, ponekod NCOA2/3 fuzije in TP53 mutacije.
<b>Drugi tumorji telesa maternice</b>	/

Povzeto po WHO klasifikaciji rakov telesa maternice 2020.

#### 4. Literatura.

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 [cited 20230406]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>.
  2. NOVAKOVIĆ, Srdjan. Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojk. V: TAKAČ, Iztok (ur.), ARKO, Darja. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze, 2020. Str. 49-56, ilustr. ISBN 978-961-286-330-2. [COBISS.SI-ID 512970296]
  3. Concin, N. et al. (2021) 'ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma', International Journal of Gynecologic Cancer, 31(1), pp. 12–39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
  4. León-Castillo, A. (2023) 'Update in the molecular classification of endometrial carcinoma', International Journal of Gynecologic Cancer, 33(3), pp. 333–342. doi: 10.1136/ijgc-2022-003772.
  5. Oaknin, A. et al. (2022) 'Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up', Annals of Oncology, 33(9), pp. 860–877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.
- NCCN (2023) Uterine Neoplasms, version 1.

## **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.

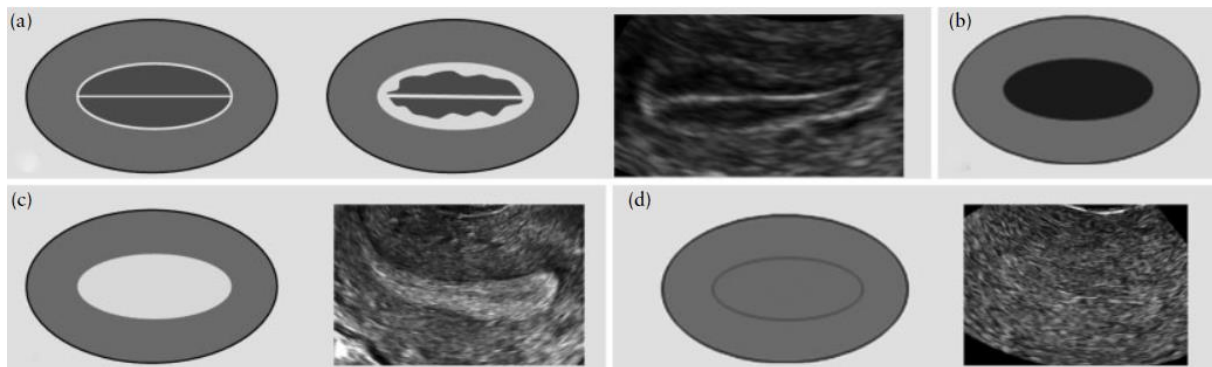
## 2.1 Kvalitativna ocena sprememb endometrija po IETA terminologiji

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

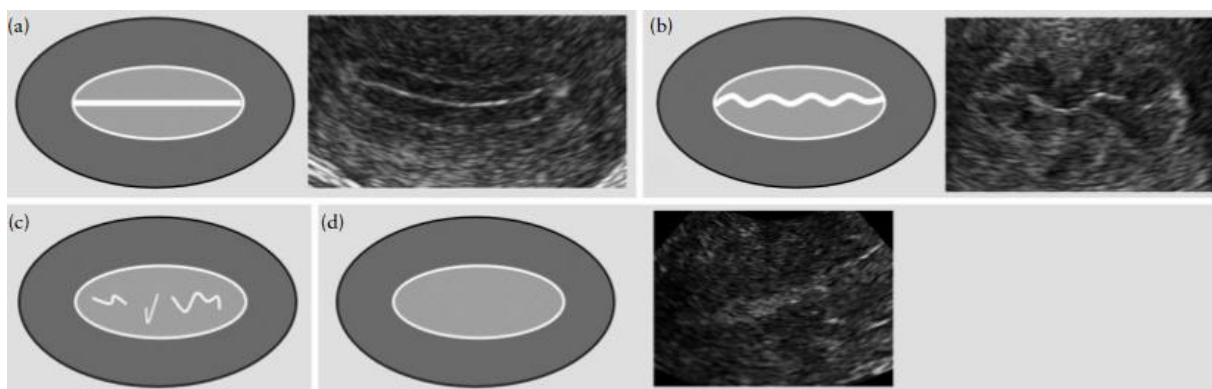
Ehogenost endometrija je ocenjena kot hiperehogena, izoehogena ali hipoehogena glede na običajno ehogenost miometrija. Homogen endometrij je simetričen. Izgled se značilno spreminja skozi menstruacijski cikel. V obdobju menopavze je značilna enoslojna linija. Nehomogen endometrij je heterogenih odbojev,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

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

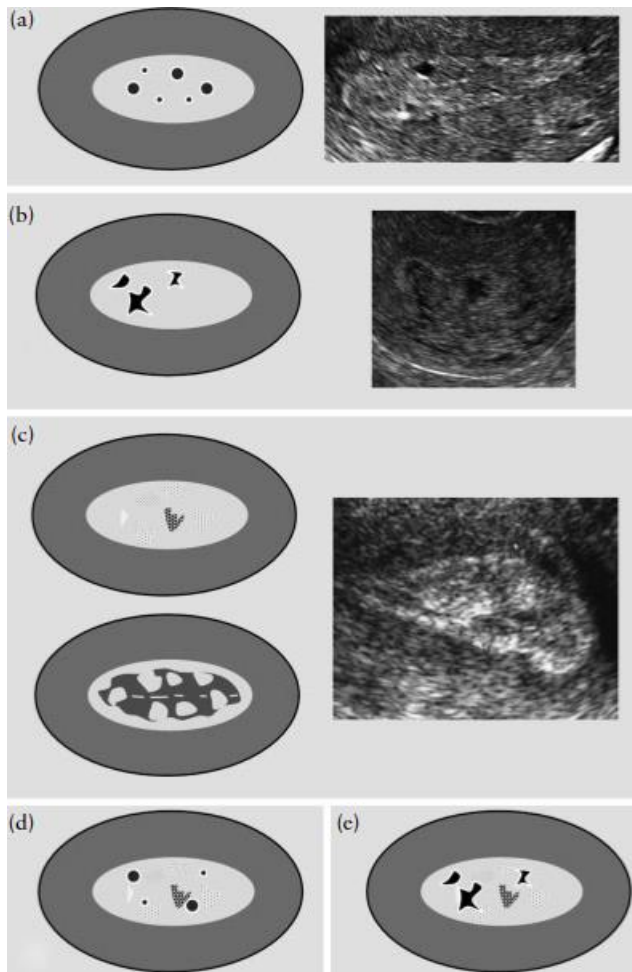
Endometrijsko-miometrijska (*ang. endometrial-myometrial junction – EMJ*) povezava je lahko razločna, nerazločna, prekinjena ali nedefinirana.



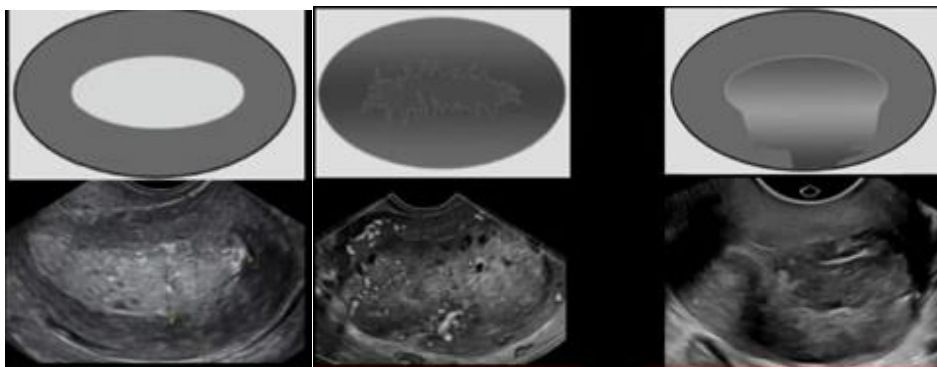
Slika 1. Homogen endometrij: troslojen (a), hipoehogen (b), hiperehogen (c) in izoehogen (d).



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



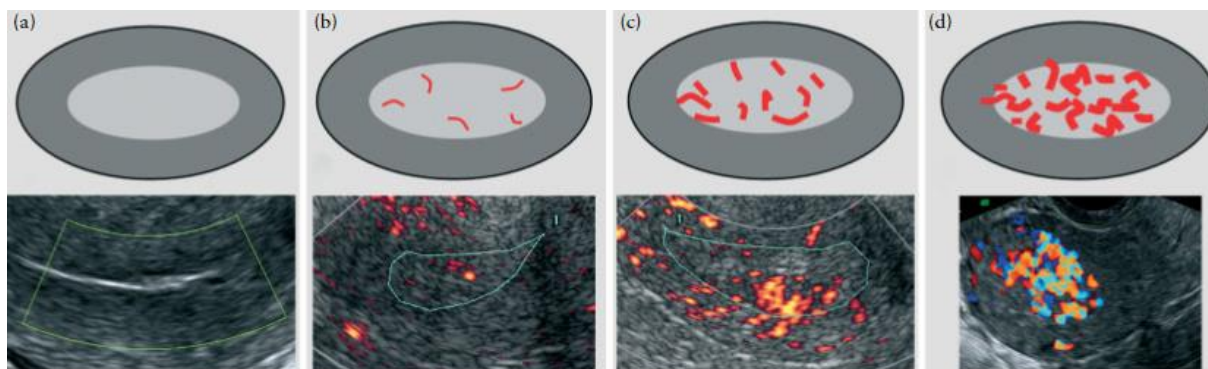
Slika 3. Nehomogen endometrij: homogen s pravilnimi cističnimi področji (a), homogen z nepravilnimi cističnimi področji (b), heterogen brez cističnih področjih (c), heterogen s pravilnimi cističnimi področji (d) in heterogen z nepravilnimi cističnimi področji (e).



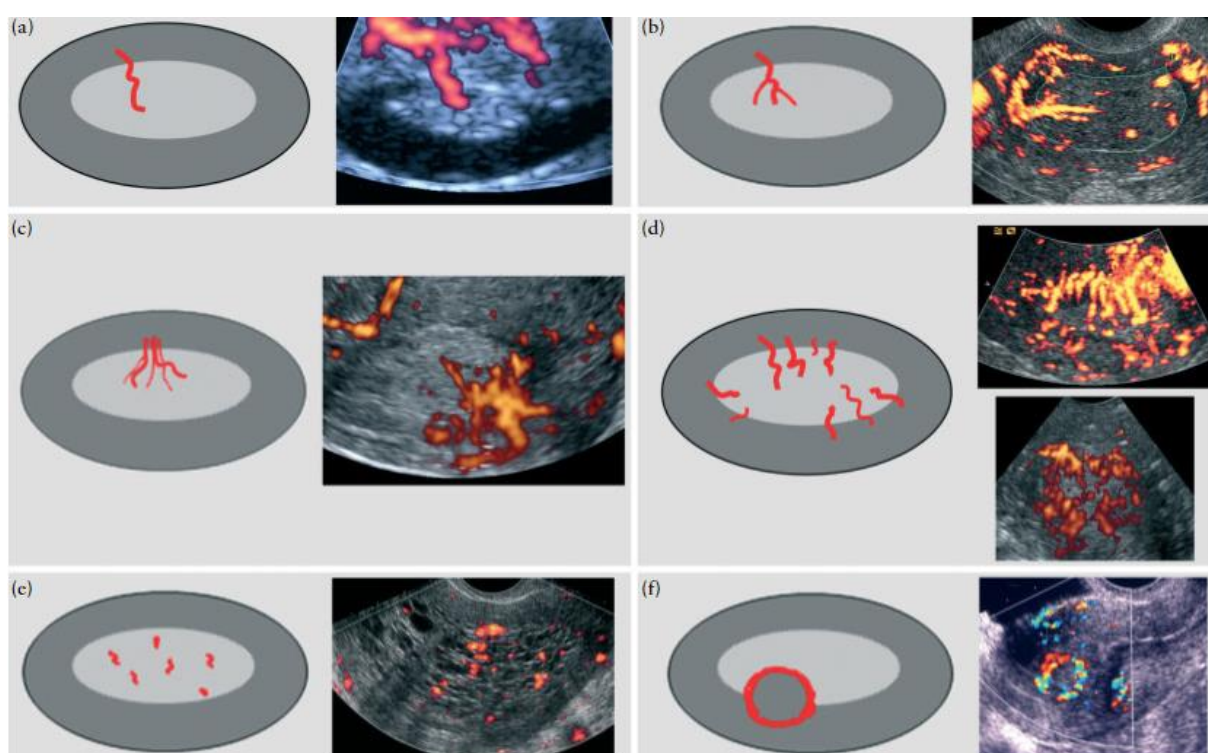
Slika 4. EMJ: razločna, nerazločna, prekinjena/nedefinirana

## 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>

## **Slikovna diagnostika pri raku materničnega telesa**

### ***Preoperative diagnostics in endometrial cancer***

Maja Marolt Mušič

#### **UVOD**

Globina invazije je poleg patohistoloških značilnosti tumorja in prizadetosti bezgavk najbolj pomemben prognostičen faktor pri bolnicah z rakom telesa maternice (RTM). Običajno je transvaginalni UZ, ki ga opravi ginekolog, prva preiskava pri bolnicah z sumom na RTM. UZ preiskava ima svoje omejitve, predvsem pri oceni globine invazije in oceni prizadetosti regionalnih in oddaljenih bezgavk. MR preiskava medenice je najbolj zanesljiva metoda za oceno globine invazije in oceno prizadetosti bezgavk v mali medenici. Mednarodne smernice se glede uporabe MR preiskave nekoliko razlikujejo. Smernice Evropskega združenja za urogenitalno radiologijo (ESUR) iz leta 2009 in smernice Ameriškega Collega za radiologijo ocenjujejo MR preiskavo kot najbolj primerno radiološko metodo za predoperativno oceno oz. za načrtovanje zdravljenja, medtem ko NCCN smernice priporočajo MR preiskavo pri stadiju II oz. pri sumu na infiltracijo materničnega vratu.

Ključne besede: rak endometrija, slikovna diagnostika, magnetna resonanca

#### **MR PREISKAVA PRI RAKU ENDOMETRIJA**

Z MR preiskavo dobimo tudi ostale pomembne informacije, kot so: velikost maternice in tumorja, pridružene spremembe jajčnikov ali maternice in prisotnost proste tekočine. MR preiskava se izvaja s površinsko tuljavo, z majhnim preiskovalnim poljem, velikosti 20–25 cm, rezi debeline < 4 mm. Bolnice naj imajo delno poln sečni mehur, pred preiskavo prejmejo i.v. spazmolitik. Za oceno globine invazije sta potrebni najmanj dve T2 poudarjeni sekvenci, ki morata biti pravokotni na dolgo in kratko os materničnega telesa. Kadar obstaja sum na vraščanje tumorja v maternični vrat, je potrebno dodati reze, ki so pravokotni na vzdolžno os materničnega vratu. Uporaba i.v. kontrastnega sredstva pomaga razlikovati med tumorjem in ostanki krvi znotraj maternične votline in omogoča natančnejšo oceno globine invazije. Pridružene benigne bolezni, kot sta adenomioza ali miomi, lahko napačno precenijo globino vraščanja, ki je sicer zanesljiva v več kot 91 %.

Tumorski signal je na T1 poudarjenih sekvencah hipo do izointenziven, na teh sekvencah lahko prepoznamo znake stare ali sveže krvavitve.

Na T2 poudarjenih sekvencah je signal tumorja izo- ali blago hiperintenziven in heterogen glede na normalen endometrij. Po aplikaciji KS se v primerjavi z miometrijem slabše obarva, najboljša ločljivost za oceno globine vraščanja je vidna 2 minuti po aplikaciji KS. Na difuzijskem slikanju je v področju tumorja vidno področje restrikcije difuzije, ki nam dodatno pomaga opredeliti globino invazije in obseg patoloških sprememb.

Po FIGO klasifikaciji je stadij I omejen na maternično telo, na preiskavi z MR je pri stadiju IA pri postmenopavzalnih ženskah viden > 3 mm difuzno ali fokalno zadebeljen endometrij. Pri

stadiju IB tumor za več kot polovico debeline vrašča v miometrij, signal prehodne cone je prekinjen. Po aplikaciji KS je vidna neostra razmejitev med tumorsko infiltracijo in miometrijem. Pri stadiju II tumorski signal prekinja cervikalno stromo. Pri stadiju IIIA in IIIB je vidno preraščanje tumorja preko maternične stene v parametrije, ovariije ali vagino. Pri stadiju III so prizadete bezgavke in sicer IIIC1 samo v medenici, pri stadiju IIIC2 pa tudi izven. Kot pri drugih malignih obolenjih v mali medenici velja, da sama velikost bezgavk ni pomembna. Potrebno je ocenjevati njihovo obliko, ohranjenost skorje in signal v samih bezgavkah. Za oceno bezgavk izven medenice, uporabljamo T1 in T2 poudarjene 5 mm rezine, ki zajemajo področje od simfize do spodnjega roba ledvic.

### **CT ALI PET/CT PRI RAKU ENDOMETRIJA**

Za oceno oddaljenih zasevkov sta primernejši preiskavi CT ali PET/CT. MR preiskava je pomembna tudi za odkrivanje in oceno obsežnosti ponovitve bolezni v mali medenici. Najbolj zanesljivo lahko razlikujemo ponovitev bolezni od postobsevalnih, postoperativnih ali vnetnih sprememb. Predvsem pomembne so difuzijske sekvence. Za oceno ponovitve lahko uporabljamo tudi PET/CT preiskavo, ki z 87,5-96 % zanesljivostjo prikaže tako lokalno ponovitev bolezni, kot tudi oddaljene zasevke.

#### Literatura:

1. Faria SC, Devine CE, Rao B, Sagebiel T, Bhosale P. Imaging and Staging of Endometrial Cancer. *Semin Ultrasound CT MR.* 2019;40(4):287-94.
2. Kinkel K, Forstner R, Danza FM, Oleaga L, Cunha TM, Bergman A, et al. Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. *Eur Radiol.* 2009;19(7):1565-74.
3. Maheshwari E, Nougaret S, Stein EB, Rauch GM, Hwang KP, Stafford RJ, et al. Update on MRI in Evaluation and Treatment of Endometrial Cancer. *Radiographics.* 2022;42(7):2112-30.
4. Mainenti PP, Pizzuti LM, Segreto S, Comerci M, Fronzo SD, Romano F, et al. Diffusion volume (DV) measurement in endometrial and cervical cancer: A new MRI parameter in the evaluation of the tumor grading and the risk classification. *Eur J Radiol.* 2016;85(1):113-24.
5. Meissnitzer M, Forstner R. MRI of endometrium cancer - how we do it. *Cancer Imaging.* 2016;16:11.



## **Uporaba elektro-kirurških inštrumentov v ginekološki kirurgiji**

### **Energy devices in gynecological laparoscopy**

Sebastjan Merlo

Izvleček:

Uporaba sodobnih elektro-kirurških inštrumentov omogoča krajše čase operativnih posegov. Obenem pa zahteva posebno pozornost zaradi visokih temperatur konice inštrumenta in tkiva v okolici. Izogibati se je potrebno neposrednemu stiku z žilnimi in živčnimi strukturami. Stik s temi strukturami namreč poveča tveganje toplotnih poškodb občutljivih struktur. Izogibati se je potrebno tudi ponavljajočim in dolgim aktivacijam z neustreznim časom hlajenja, saj le to poveča tveganje za toplotne poškodbe med operacijo. Poleg tega so aktivna rezila vseh naprav za ultrazvočno koagulacijo in rezanje razvila visoke temperature, ki presegajo 100 °C, zato je med preprijemanjem tkiva potrebno ustrezno obdobje hlajenja. Ob primerni uporabi, tudi glede na priporočila proizvajalca, pa vse omenjene naprave lahko štejemo za varne in učinkovite.

Ključne besede: Harmonični skalpel, Aktivna bipolarna prijemalka, Energetske naprave, Ginekološke operacije, Ginekološka kirurgija

### **Pregled izsledkov raziskav**

Napredek energetskih naprav je imel pomembno vlogo pri hitrem širjenju laparoskopске kirurgije. Energijske naprave se uporabljajo pri velikem številu ginekoloških kirurških posegih. Električne kirurške naprave lahko povzročijo poškodbe tkiva s stranskim širjenjem toplote in aktivacijo vnetnih procesov. Z uporabo različnih ultrazvočnih in elektro-kirurških kirurških instrumentov je povezanih več učinkov na tkivo. Čeprav so energetske naprave kirurgiji prinesle velike prednosti pa obstajajo tudi pomanjkljivosti le teh. Z namenom prikaza pomanjkljivosti študije na živalskih modelih. Vzrok večine poškodb je posledica širjenja toplotne energije. Opravljene raziskave so večinoma opazovale poškodbe žilnih in živčnih struktur. Izkazalo se je, da obstajajo razlike v toplotnih profilih med ponavljajočim seciranjem z različnimi obsegi prijemanja različnih energetskih naprav. Študije so tudi opazovale lateralno toplotno širjenje v okoliška tkiva po uporabi naprednih bipolarnih in ultrazvočnih naprav za koagulacijo in striženje. Opravljene so bile številne študije.

Ena izmed študij je primerjala poškodbe tkiva po uporabi biopsije s hladnim nožem, bipolarne elektrokoagulacije in ultrazvočnega harmoničnega skalpela z analizo ekspresije vnetnega genskega mediatorja. Količina citokinske mRNA v vzorcih biopsije s hladnim nožem je bila na splošno večja od količine, pridobljene z drugimi tehnikami. Ekspresija faktorja tumorske nekroze- $\alpha$  je bila bistveno večja v vzorcu, pridobljenem z ultracizijskim harmoničnim skalpelom in bipolarno elektrokoagulacijo v primerjavi z biopsijo s hladnim nožem. Izkazalo se je, da sta harmonični skalpel in bipolarna elektrokoagulacija sprožila vnetno kaskado in povzročila povečano proizvodnjo citokinov v primerjavi z biopsijo s hladnim nožem.

Druga študija je preučevala učinkovitost ligacije prašičjih notranjih karotidnih arterij različnih zunanjih premerov s petimi različnimi tehnikami: pleteni šiv v kirurškem vozlu; monofilamentni šiv; kovinska sponka; bipolarni diatermični sistem; ultrazvočno aktivirani skalpel. Žile so bile nato izpostavljene suprafiziološkim pritiskom. Izguba hemostaze pa je bila razvidna iz uhajanja obarvane perfuzijske tekočine. Z vsemi tehnikami je bila dosežena varna hemostaza v vseh žilah s premerom pod 5 mm. V žilah čez 5 mm je bila varna hemostaza dosežena z vsemi modalitetami razen s harmoničnim skalpelom. S tem je prišlo do uhajanja perfuzijske tekočine v 11 % v žilah med 5–6 mm in 60 % žil nad 6 mm.

Naslednja študija je bila opravljena na anesteziranem živalskem modelu. Uporabljena je bila aktivna bipolarna prijemalka. Preparacija je obsegala razgaljenje spodnje vene Cave (IVC) in aktivacijo inštrumenta. V prvi skupini se je rezilo aktivne bipolarke neposredno dotikalo površine IVC. V drugi skupini je bilo rezilo oddaljeno 1 mm od IVC. Izkazalo se je, da je bila razlika v površinski temperaturi pomembna v skupini kjer je bil inštrument v stiku s površino IVC in je koagulacija trajala dlje časa. Nadaljnja analiza je pokazala poškodbo celičnih jeder v steni IVC.

Druge študije so tudi ocenile različne energetske naprave in izmerile dvig temperature v sosednjem tkivu in na konicah samih napravah. Najvišji dvig je bil opažen pri uporabi monopolarnega električnega inštrumenta. Naprava za ultrazvočno koagulacijo in rezanje je imela temperaturo naprave  $\geq 100$  °C in celo 8 sekund po zaključku disekcije so temperature ostale pri  $\geq 100$  °C. Najvišja zabeležena temperatura je bila prisotna pri običajnem bipolarnem inštrumentu, sledil je harmonični skalpel in nato aktivni bipolarni inštrument. Ponavljajoče seciranje z energetskimi napravami z minimalnim časom ohlajanja so privedle do visoke temperature rezila in čeljusti. Ocenjene varnostne razdalje med inštrumenti in tkivom živca so bile 3 mm (relativna varnostna razdalja) in 5mm (absolutna varnostna razdalja).

## **Zaključek**

Uporaba sodobnih elektrokirurških inštrumentov omogoča krajše čase operativnih posegov. Obenem pa zahteva posebno pozornost zaradi visokih temperatur konice inštrumenta in tkiva v okolici. Izogibati se je potrebno neposrednemu stiku z žilnimi in živčnimi strukturami. Stik s temi strukturami namreč poveča tveganje toplotnih poškodb občutljivih struktur. Izogibati se je tudi potrebno ponavljajočim in dolgim aktivacijam z neustreznim časom hlajenja saj le to poveča tveganje za toplotne poškodbe med operacijo. Poleg tega so aktivna rezila vseh naprav za ultrazvočno koagulacijo in rezanje razvila visoke temperature, ki presegajo 100 °C. Zato je med preprijemanjem tkiva potrebno ustrezno obdobje hlajenja. Ob primerni uporabi, tudi glede na priporočila proizvajalca, pa vse omenjene naprave lahko štejemo za varne in učinkovite.

## Literatura:

1. Chikamoto, A.; Kaida, T.; Arima, K.; Higashi, T.; Taki, K.; Ida, S.; Okabe, H.; Nitta, H.; Hayashi, H.; Hashimoto, D.; et al. Heat Injury to the Inferior Vena Cava by Bipolar Tissue Sealer. *Surg Endosc* 2016, *30*, 1519–1522, doi:10.1007/s00464-015-4365-9.
2. Contin, P.; Gooßen, K.; Grummich, K.; Jensen, K.; Schmitz-Winnenthal, H.; Büchler, M.W.; Diener, M.K. ENERgized Vessel Sealing Systems versus CONventional Hemostasis Techniques in Thyroid Surgery—the ENERCON Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2013, *398*, 1039–1056, doi:10.1007/s00423-013-1137-7.
3. Eto, K.; Omura, N.; Haruki, K.; Uno, Y.; Ohkuma, M.; Nakajima, S.; Anan, T.; Kosuge, M.; Fujita, T.; Yanaga, K. A Comparison of Laparoscopic Energy Devices on Charges in Thermal Power after Application to Porcine Mesentery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015, *25*, e37–e41, doi:10.1097/SLE.000000000000059.
4. Koyanagi, K.; Kato, F.; Nakanishi, K.; Ozawa, S. Lateral Thermal Spread and Recurrent Laryngeal Nerve Paralysis after Minimally Invasive Esophagectomy in Bipolar Vessel Sealing and Ultrasonic Energy Devices: A Comparative Study. *Esophagus* 2018, *15*, 249–255, doi:10.1007/s10388-018-0621-0.
5. Litta, P.; Saccardi, C.; Gizzo, S.; Conte, L.; Ambrosi, G.; Sissi, C.; Palumbo, M. Inflammatory Cytokine Expression Following the Use of Bipolar Electrocoagulation, Ultracision Harmonic Scalpel and Cold Knife Biopsy. *Mol Med Rep* 2015, *12*, 2985–2990, doi:10.3892/mmr.2015.3677.
6. Overbey, D.M.; Hilton, S.A.; Chapman, B.C.; Townsend, N.T.; Barnett, C.C.; Robinson, T.N.; Jones, E.L. Hand-to-Hand Coupling and Strategies to Minimize Unintentional Energy Transfer during Laparoscopic Surgery. *J Surg Res* 2017, *219*, 103–107, doi:10.1016/j.jss.2017.05.091.
7. Rajbabu, K.; Barber, N.; Choi, W.; Muir, G. To Knot or Not to Knot? Sutureless Haemostasis Compared to the Surgeon’s Knot. *Ann R Coll Surg Engl* 2007, *89*, 359–362, doi:10.1308/003588407X183418.
8. Rajbabu, K.; Barber, N.; Choi, W.; Muir, G. To Knot or Not to Knot? Sutureless Haemostasis Compared to the Surgeon’s Knot. *Ann R Coll Surg Engl* 2007, *89*, 359–362, doi:10.1308/003588407X183418.
9. Shibao, K.; Joden, F.; Adachi, Y.; Kohi, S.; Kudou, Y.; Kikuchi, Y.; Matayoshi, N.; Sato, N.; Murayama, R.; Hirata, K. Repeated Partial Tissue Bite with Inadequate Cooling Time for an Energy Device May Cause Thermal Injury. *Surg Endosc* 2021, *35*, 3189–3198, doi:10.1007/s00464-021-08322-3.
10. Tirelli, G.; Camilot, D.; Bonini, P.; Del Piero, G.C.; Biasotto, M.; Quatela, E. Harmonic Scalpel and Electrothermal Bipolar Vessel Sealing System in Head and Neck Surgery: A

Prospective Study on Tissue Heating and Histological Damage on Nerves. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015, 124, 852–858, doi:10.1177/0003489415588556.

11. Velotti, N.; Manigrasso, M.; Di Lauro, K.; Vitiello, A.; Berardi, G.; Manziolillo, D.; Anoldo, P.; Bocchetti, A.; Milone, F.; Milone, M.; et al. Comparison between LigaSure™ and Harmonic® in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A Single-Center Experience on 422 Patients. *J Obes* 2019, 2019, 3402137, doi:10.1155/2019/3402137.
12. Zanghì, A.; Cavallaro, A.; Di Mattia, P.; Di Vita, M.; Cardì, F.; Piccolo, G.; Barbera, G.; Fisichella, R.; Spartà, D.; Cappellani, A. Laparoscopic Cholecystectomy: Ultrasonic Energy versus Monopolar Electrosurgical Energy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014, 18, 54–59.

## **Kirurško zdravljenje nizkorizičnega raka endometrija**

### ***Surgical treatment of low-risk endometrial cancer***

Leon Meglič

#### **Povzetek**

Endometroidni karcinom endometrija je v razvitem svetu najpogostejši rak rodil. Spada v skupino malignih epiteljskih tumorjev endometrija, kjer poznamo še serozni in svetlocelični tip. Predstavlja do 90 % vseh karcinomov endometrija.

Dejavniki tveganja so: dolgotrajno delovanje estrogenov, PCO, estrogensko aktivni tumorji jajčnika, zgodnja menarha, pozna menopavza, nuliparnost, debelost in sladkorna bolezen.

Poznamo naslednje načine kirurškega zdravljenja:

- Totalna abdominalna histerektomija
- Radikalna abdominalna histerektomija – klasični Wertheim
- Totalna laparoskopna histerektomija
- Laparoskopno asistirana vaginalna histerektomija
- Vaginalna histerektomija
- Robotska histerektomija

Del kirurškega zdravljenja je lahko tudi pelvična limfadenektomija, pri čemer so si mnene stroke še vedno deljena, saj nekateri avtorji in centri nasprotujejo vsakršni limfadenektomiji. Drugi so naklonjeni minimalno invazivni obliki, ki ji rečemo odstranitev varovalne bezgavke.

V svetu in v Sloveniji je najbolj uporabljena metoda z Indocyanine Green označevalcem varovalnih bezgavk.

Tri četrtine teh bolnic najdemo v FIGO stadiju I. Preživetje je zato pri njih 95 %, pri vseh stadijih skupaj pa 82 %.

**Ključne besede:** rak endometrija, kirurško zdravljenje, varovalna bezgavka

#### **Uvod**

Rak endometrija vznikne iz žlez endometrija. Spada v skupino malignih epiteljskih tumorjev endometrija, kjer poznamo še serozni in svetlocelični tip. Predstavlja do 90 % vseh karcinomov endometrija. V Sloveniji je najpogostejši rak rodil in peti najpogostejši rak pri ženskah s pojavnostjo 29,6/100.000. Najpogosteje se pojavlja med 55. in 65. letom starosti. Dejavniki tveganja so: dolgotrajno delovanje estrogenov, PCO, estrogensko aktivni tumorji jajčnika, zgodnja menarha, pozna menopavza, nuliparnost, debelost in sladkorna bolezen.

V treh četrtinah primerov jih odkrijemo v omejenem stadiju, zato je zlati standard zdravljenja kirurški. Od leta 1988 velja za oceno stadija bolezni kirurško ocenjevanje napredovanja bolezni,

z revizijo FIGO klasifikacije iz leta 2009 pa se bolj upoštevajo kirurško ugotovljeni prognostični dejavniki.

### **Nizkorizični rak endometrija**

Delitev, glede na tveganje za ponovitev bolezni, temelji na kliničnopatoloških in kirurških napovednih dejavnikih. Najpomembnejši napovedni dejavnik je zasevanje v regionalne bezgavke. Dodatni dejavniki so še globina invazije, diferenciacija, vdiranje v limfovaskularni prostor in v stromo materničnega vratu. Šestkrat večje tveganje za zasevanje v regionalne bezgavke predstavlja slaba diferenciacija, petkrat večje pa globoka invazija v miometriju.

Tako temelji predoperativna ocena tveganja na rezultatih biopsije, velikosti tumorja in sumu na zasevanje v regionalne bezgavke. Tako predstavljajo skupino bolnic z nizkim tveganjem tiste z manj kot polovico invazije v miometriju, dobro in zmerno diferenciacijo ter brez suma na zasevke v regionalne bezgavke. Diferenciacijo opredeljujemo glede na razmerje žlezni struktur in solidne rasti ter jedrnega gradusa. Tumorji z manj kot 5 % solidnih področij so dobro diferencirani (G1), tisti s solidnimi predeli med 6 % in 50 % so zmerno diferencirani (G2), z nad 50 % pa slabo diferencirani (G3).

Predoperativna uvrstitev v skupine tveganja je seveda odvisna od rezultatov biopsije, vse bolj pa tudi od slikovnih preiskav, kjer MR s kontrastom zanesljivo izpodriva ekspertni ultrazvok, kjer za to posebej usposobljeni ginekologi z zares zmogljivimi ultrazvočnimi aparati izjemno natančno ugotovijo globino invazije, lokalno širitev v maternični vrat ali parametrije (in druge organe) ter suspektne bezgavke vse od male medenice do paraaortnih limfnih poti.

Predoperativne uvrstitve ne smemo zamenjevati za pooperativno, ko poseben pomen dobijo še molekularno-genetske posebnosti tumorja.

### **Kirurško zdravljenje nizkorizičnega raka endometrija**

Načeloma za kirurško zdravljenje nizkorizičnega raka endometrija zadošča odstranitev maternice in jajčnikov.

Klasičen odprti pristop z laparotomijo ni več metoda izbora, saj prinaša povečano tveganje za pojav globoke venske tromboze, zmanjšano pljučno funkcijo in okužbo rane – še posebno (običajno) obilnega podkožja. Je pa včasih še vedno edini izbor pri dodatnih boleznih bolnice, ki onemogočajo delo s povišanim tlakom v abdomnu. Pri še bolj dodatno bolnih bolnicah je možna tudi samo vaginalna histerektomija s priveski a nam tako morebitni kirurški stadij pogleda v trebuh izostane.

Tako se je v zadnjih letih kot zlati standard izoblikoval laparoskopski pristop in sicer laparoskopsko asistirana vaginalna histerektomija s priveski (LAVHA) in totalna laparoskopska histerektomija s priveski (TLHA). Tak pristop je tudi v priporočilih ESGO, ESMO in ESTRO. Če je ustrezna indikacija, se pri teh posegih lahko odstranijo tudi pelvične in paraaortne bezgavke. Pooperativnih zapletov je manj, okrevanje je krajše, morebitno adjuvantno zdravljenje pa lahko začnemo prej.

Med odprtimi tehnikami in laparoskopskim pristopom ni razlik glede preživetja ali ponovitev bolezni.

## **Odstranitev bezgavk**

Tveganje zapletov limfadenektomije bi bilo sprejemljivo, če bi pričakovali vsaj 3 % pozitivnih bezgavk. Podatki raziskave SEER pa so pokazali, da je bilo pozitivnih bezgavk pri nizkorizičnem raku endometrija samo 1,4 %. Zato ne čudi, da so zadnje metaanalize študij (Cochrane Database, Gynecologic Oncology Group) in študije same pokazale, da se zaradi limfadenektomije ne poveča preživetje in ne zmanjša recidivnost bolezni.

Vendarle se v 19 % izkaže, da je bila predoperativno ugotovljena stopnja diferenciacije nižja od dejanske, v 18 % pa je bil ugotovljen višji stadij bolezni od preoperativnega.

## **Varovalna bezgavka**

Z odstranitvijo varovalne bezgavke naslavljamo problem zadnjega odstavka zgoraj. Je kompromis med klasično limfadenektomijo in opustitvijo limfadenektomije v celoti.

Varovalna bezgavka je tista bezgavka v katero se najprej drenira limfa iz tumorja in s tem tudi zasevki. Negativna varovalna bezgavka pomeni, da so tudi vse nadaljne bezgavke v verigi za njo negativne. Odstranitev samo ene bezgavke je minimalno invaziven poseg z minimalno zapleti, z njo pa zadostimo kirurški oceni napredovanja bolezni, zato je to (z današnjim znanjem) pravi odgovor. Tako je bil algoritem varovalne bezgavke 2014 uvrščen v smernice National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in 2015 v priporočila ESGO–ESMO–ESTRO za nizkorizične skupine bolnic.

V letih razvoja tehnike varovalne bezgavke so se uporabljale različne snovi kot sledilci. Trenutno najbolj uporabljan (tudi v Sloveniji) je Indocyanine green (ICG) ki ob osvetlitvi s svetlobo blizu infrardeče fluorescira v vidnem spektru in ga lahko vidimo. Z njim ne vidimo le bezgavke ampak tudi celotno limfno pot.

## **Zaključek**

Rak endometrija z nizkim tveganjem je ena najpogostejših malignih obolenj razvitega sveta. Zaradi zgodnjega odkrivanja je preživetje odlično.

Klasično histerektomijo z adneksi je izpodrinila TLHA in LAVHA. Lahko se odločimo za odstranitev varovalne bezgavke, ki jo opravimo v isti seansi. Z izurjeno ekipo in ustrezno tehnično podporo se lahko zaenkrat te operacije izvajajo tudi v regionalnih bolnišnicah.

## **Literatura**

1. Smrkolj Š. Kirurško zdravljenje malignih tumorjev telesa maternice. In: Takač I, ur. Ginekološka onkologija. Maribor: Medicinska fakultete, Univerzitetna založba Univerze v Mariboru; 2020. p. 664-70.
2. Fischerová D. Endometrial cancer - preoperative identification of low and high risk endometrial cancer (a review of the most recent ultrasound studies). Ceska Gynekol. 2014 Dec;79(6):456-65. Review. Czech.
3. Alcazar JL, Pineda L, Martinez-Astorquiza Corral T, Orozco R, Utrilla-Layna J, Juez L, Jurado M. Transvaginal/transrectal ultrasound for assessing myometrial invasion in

- endometrial cancer: a comparison of six different approaches. *J Gynecol Oncol*. 2015 Jul;26(3):201-7.
4. Ingfrid S. Haldorsen and Helga B. Salvesen. What Is the Best Preoperative Imaging for Endometrial Cancer? *Curr Oncol Rep*. 2016; 18: 25-11. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: A modern approach in surgical staging. *J Natl Canc Net* 2014; 12: 288-297
  5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. Version 2.2015. (Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf))
  6. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 2;10(10):CD007585. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub4. PMID: 28968482; PMCID: PMC6485923.
  7. Kosaks M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *IJGO* 2021;155(1):45-60. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13866>



## **Kirurško zdravljenje visoko rizičnega raka telesa maternice**

### ***Surgical treatment of high-risk endometrial cancer***

Nina Kovačević

#### **Povzetek**

Rak materničnega telesa je najpogostejši ginekološki rak in v Sloveniji vsako leto odkrijemo približno 350 novih primerov. Večino rakov materničnega telesa predstavlja rak endometrija, ki ga delimo v dve skupini, in sicer estrogensko odvisni in estrogensko neodvisni rak endometrija. Zdravljenje je v prvi vrsti kirurško, obseg operativnega posega je določen glede verjetnosti ponovitve. Kirurškemu zdravljenju je lahko dodano obsevanje, sistemska terapija ali kombinacija obojega.

Ključne besede: rak materničnega telesa, kirurško zdravljenje, biopsija varovalne bezgavke, rak endometrija, limfadenektomija

#### **Uvod**

Rak materničnega telesa je najpogostejši ginekološki rak. Zaradi hitrega pojava simptomov in dobrih diagnostičnih možnosti, je velika večina rakov materničnega telesa diagnosticiranih zgodaj v poteku bolezni, kar omogoča dobre možnosti za zdravljenje in visoko preživetje po zdravljenju.

#### **Klasifikacija**

Rak endometrija, ki predstavlja približno 98 % rakov materničnega telesa, lahko glede na klinično-patološke lastnosti razdelimo v dve skupini.

Endometrijski raki tipa I imajo praviloma ugoden potek. Večino tumorjev te skupine tvori endometrioidni karcinom, v to skupino pa sodi tudi mucinozni karcinom. Karcinomi tipa I so posledica dolgotrajne izpostavljenosti estrogenom brez progesteronske 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 nizkem stadiju bolezni.

Endometrijski raki tipa II so agresivni tumorji, ki imajo slabšo prognozo. V to skupino prištevamo serozni, svetlocelični, 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. Praviloma imajo slabšo prognozo v primerjavi z endometrijskimi raki tipa I.

V zadnjem času v ospredje prihaja molekularna klasifikacija, ki je neodvisna od histološkega tipa in ima potencial, da izboljša potek oziroma izid zdravljenja bolnic ter zmanjša 'over- in under-treatment'.

## **Zdravljenje**

Standardno zdravljenje raka endometrija je kirurško, kjer se v zadnjih letih vse bolj uveljavlja minimalno invazivna kirurgija.

### **Kirurško zdravljenje**

Sistem razvrščanja bolnic z rakom endometrija deli bolnice v štiri skupine, in sicer na skupino z nizkim, srednjim, visoko-srednjim in visokim tveganjem za ponovitev bolezni. Sistem temelji na kirurških in klinično-patoloških napovednih dejavnikih in nakazuje prognozo bolezni ter določa indikacije za nadaljnje zdravljenje. Zasevanje v področne bezgavke je najpomembnejši napovedni dejavnik.

#### *Kirurško zdravljenje nizko- in srednerizičnega raka endometrija*

Standardni pristop v zdravljenju zgodnjih stadijev raka materničnega telesa (FIGO stadij IA–IIA) je kirurški, z odstranitvijo maternice, jajčnikov jajcevodov in pregled varovalne bezgavke. Pristop je lahko klasičen z laparotomijo, ali minimalno invaziven z laparoskopijo oz. robotsko asistiran. Zaželen je minimalno invaziven pristop, tudi pri visoko rizičnih endometrijskih rakah. Relativna kontraindikacija za minimalno invaziven pristop je rak endometrija z metastazami izven maternice ali materničnega vratu. Izogniti se je potrebno tudi vsekakršnemu razsoju oziroma razlitju tumorja po trebušni votlini, vključno z rupturo tumorja in morselacijo (enako se je potrebno izogniti morselaciji v vrečki). V kolikor je pri ekstirpaciji skozi nožnico velika verjetnost rupture tumorja, potem se je potrebno poslužiti mini laparotomije ali odstranitve tumorja z vrečko.

Varovalna bezgavka je prva bezgavka v limfatičnem bazenu, v katero se drenira limfa iz primarnega tumorja. Histološka preiskava varovalne bezgavke je reprezentativna za vse ostale bezgavke v tem področju in histološko negativna varovalna bezgavka pomeni odsotnost zasevkov v drugih bezgavkah, ki niso varovalne. 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 ESMO-ESMO-ESTRO priporočila. Indocianinsko zeleno barvilo (angl. *Indocyanine green*, ICG), apliciramo v maternični vrat, ki nato pri infrardeči svetlobi fluorescira in omogoča sledenje limfnih vodov do vstopa v varovalno bezgavko. Sistematična limfadenektomija pri bolnicah z nizko in srednje-rizičnim rakom endometrija ni priporočljiva.

Po podatkih raziskave SEER (angl. *The Surveillance, Epidemiology and End Results*, SEER) je stopnja tveganja za zasevanje v področne bezgavke v skupini bolnic z nizkim in srednje tveganim rakom endometrija približno 1,4 %. 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.

#### *Kirurško zdravljenje visoko-srednje in visokorizičnega raka endometrija*

Kot del staging posega je tudi omentektomija, ki jo je potrebno narediti pri seroznemu in nediferenciranemu raku endometrija ter pri karcinosarkomu. Pri svetloceličnem raku endometrija omentektomija ni potrebna, ker je verjetnost mikrometastaz majhna.

Del kirurškega zdravljenja pri visokorizičnem raku endometrija je pelvična in paraaortna limfadenektomija do izstopišča ledvičnega žilja. V dveh retrospektivnih raziskavah je bilo opaženo, da je ob odstranitvi 10–12 pelvičnih bezgavk skupno preživetje bolnic daljše. Pomembno je, da se zavedamo, da so paraaortne bezgavke lahko pozitivne tudi ob negativnih pelvičnih bezgavkah. Zaradi tega se ob indicirani limfadenektomiji svetuje odstranitev tako pelvičnih kot tudi paraaortnih bezgavk.

#### **Zaključek**

Poleg klasične histopatološke klasifikacije v ospredje prihaja tudi molekularna klasifikacija endometrijskega raka, ki bo vplivala na potek zdravljenja in ima napovedno prognostično vrednost. Pri kirurškem zdravljenju je v ospredju minimalno invaziven pristop, tudi pri visoko rizičnih podtipih, z obzirom, da se je potrebno izogniti rupturi tumorja v trebušni votlini ali pri ekstirpaciji skozi nožnico. Sistematična limfadenektomija pelvičnih in paraaortnih bezgavk ima svoje mesto pri visoko rizičnih endometrijskih rakih. Pri endometrijskem podtipu, tudi pri G3 pa ima svoje mesto biopsija varovalne bezgavke.

## Literatura:

1. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, et al. Current Recommendations and Recent Progress in Endometrial Cancer. *Ca Cancer J Clin.* 2019; 69: 258–79.
2. 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.
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 Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2021;31(1):12-39.
4. Felix AS, Brinton LA. Cancer Progress and Priorities: Uterine Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018; 27 (9): 985–94.
5. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, treatment, and Follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2022;33(9):860-877.

## **Ali ima limfadenektomija še svoje mesto pri zdravljenju raka telesa maternice?**

### ***Is there still a place for lymphadenectomy in the treatment of endometrial cancer?***

Borut Kobal, dr.med.

#### **Izvleček**

Odstranjevanje medeničnih in/ali obaortnih bezgavk pri bolnicah z rakom endometrija stadij I ostaja polemično v strokovni javnosti predvsem za skupini z nizkim in srednje tveganim rakom endometrija. Tveganje za zasevanje je v teh dveh skupinah nižje od 2 %, tako z opustitvijo limfadenektomije zmanjšamo perioperativne in kasne zaplete limfadenektomije. Predlagani so bili različni algoritmi, ki bi bodisi preoperativno ali intraoperativno izluščili bolnice, pri katerih bi bilo tveganje za zasevanje v regionalne bezgavke večje. Odstranitev bezgavk naj ne bi izboljšalo preživetja pri nizko in srednje tveganih oblikah raka, dokazali pa so izboljšanje preživetja pri visoko tveganih oblikah. Temu sledijo tudi priporočila ESGO/ESTRO/ESP iz leta 2020, kjer priporočajo kompletno limfadenektomijo le pri visoko tveganih oblikah raka, uvajajo pa algoritem varovalne bezgavke. S tem sledimo principom precizne medicine, obenem pa zajamemo tudi tiste bolnice pri katerih se pooperativni stadij in diferenciacija tumorja razlikujeta od predoperativne ocene. Limfadenektomija torej še ima svoje mesto.

Ključne besede: rak endometrija, medenična limfadenektomija, obaortna limfadenektomija, varovalna bezgavka

#### **Uvod**

Rak endometrija je v Sloveniji drugi najpogostejši ginekološki rak in peti najpogostejši rak pri ženskah.<sup>1</sup> V Sloveniji je bilo med leti 2015 in 2019 v povprečju 362 novo obolelih bolnic na leto in groba incidenčna stopnja 34,7/100.000.<sup>2</sup> Približno 75 % rakov endometrija je odkritih v zgodnjih stadijih bolezni (FIGO stadij I in II).<sup>3</sup> Standardno zdravljenje je kirurško, odstranitev maternice in njenih priveskov, odprto in ne povsem dorečeno pa ostaja vprašanje o odstranjevanju medeničnih in/ali obaortnih bezgavk in obsegu odstranjevanja bezgavk.<sup>1</sup>

V prispevku podajamo novejša pogleda glede vloge medenične in/ali obaortne limfadenektomije pri raku endometrija.

## Izhodišča pri odločitvah za ali proti limfadenektomiji

Ne glede na novejšje, predvsem molekularne razlike znotraj tipa I, uvrščamo med nizko in srednje tvegani rak endometrija stadij IA (invazija odsotna ali manj kot polovica debeline miometrija) in IB (invazija več kot polovica debeline miometrija) po zadnji FIGO klasifikaciji z diferenciacijo G1 in G2.<sup>4,5</sup> Predoperativna uvrstitev bolnic s tipom I v skupine tveganja sloni na, s histeroskopijo ali abrazijo ter izjemoma z aspiracijsko biopsijo, pridobljenem histološkem vzorcu ter na neinvazivnih slikovnih diagnostičnih metodah. Prvo izbiro predstavlja magnetna resonanca s kontrastom, vse bolj pa pridobiva svoje mesto tudi transvaginalni ultrazvok z možnostjo tridimenzionalnega prikaza, ki ga izvaja za to usposobljen ultrazvočist.

Pri bolnicah s predoperativno uvrstitvijo v nizko ali srednje tvegano skupino obstaja možnost napačne ocene tveganja. Po poročilih manjših serij, je lahko stopnja diferenciacije po odstranitvi maternice višja od preoperativne pri 19 % bolnic, stadij bolezni pa pri 18 % bolnic.<sup>6</sup> Ocena tveganja se še dodatno zaplete po končni oceni prisotnosti limfovaskularne invazije, ki je tesno povezana z možnostjo zasevanja v regionalne bezgavke. Opustitev limfadenektomije tako pri teh bolnicah pomeni izgubo kirurške ocene napredovanja bolezni (angl. Surgical staging). V izogib temu avtorji poročajo o možnosti točkovanega sistema za opredelitev tveganja in s tem potrebe po limfadenektomiji, znani pa so tudi principi intraoperativnega zmrzlega reza odstranjene maternice.<sup>7,8</sup>

Zdaj že skoraj historična priporočila Society of Gynecologic Oncology (SGO)<sup>9</sup>, o doslednem odstranjevanju medeničnih in/ali obaortnih bezgavk pri bolnicah z rakom endometrija stadij I, se z uvedbo novih spoznanj v novejših priporočilih opuščajo predvsem za skupini z nizkim in srednje tveganim rakom endometrija.

Stopnja tveganja za zasevanje v regionalne bezgavke je v skupinah bolnic z nizkim in srednje tveganim rakom endometrija, po podatkih SEER raziskave, okrog 1,4 %.<sup>10</sup> Tveganje, ki bi upravičilo medenično limfadenektomijo, bi moralo po nekaterih avtorjih dosegati vsaj 3 %, zato se v večini primerov rutinska medenična limfadenektomija v tej skupini bolnic ne priporoča. Priporočila za opustitev medenične limfadenektomije v teh dveh skupinah so tudi v smernicah ESGO- ESTRO-ESP iz leta 2020.<sup>11</sup> Temeljijo na, poleg že omenjeni SEER raziskavi, tudi na dveh velikih multicentričnih prospektivnih randomiziranih raziskavah, ki nista pokazali izboljšanja preživetja po odstranitvi bezgavk pri bolnicah z nizkim ali srednje tveganim rakom endometrija,

povečalo pa se je tveganje za ob-operativne (podaljšan čas operacije, večja izguba krvi, ipd) in kasne po-operativne zaplete predvsem povečan pojav limfocist in limfedem nog. Poudariti je treba, da sta bili obe raziskavi deležni številnih kritik, predvsem, da bolnice niso prejele adjuvantnega zdravljenja glede na ugotovitve zasevanja v bezgavke, ampak samo na podlagi histoloških prognostičnih dejavnikov maternice. Avtorji so tako ugotavljali, da limfadenektomija nima terapevstega učinka,<sup>12,13</sup> obenem pa potrdili raziskavo PORTEC, da ni izboljšanja preživetja kadar bolnice prejmejo adjuvantno radioterapijo brez upoštevanja zasevanja v bezgavke.<sup>14</sup>

Zgoraj opisane dileme danes, po principu precizne medicine, rešujemo z uvedbo algoritma varovalne bezgavke.

### **Pomen varovalne bezgavke pri raku endometrija**

Odstranitev varovalne bezgavke je kompromis med opustitvijo limfadenektomije in radikalno limfadenektomijo pri kirurškem zdravljenju in zamejitvi raka endometrija, s čimer zadostimo zahtevam po kirurški oceni napredovanja bolezni v bezgavke, obenem pa znižamo možnost zapletov, ki jih prinaša limfadenektomija. Koncept varovalne bezgavke je prvi uvedel leta 1996 Burke s sodelavci, vendar je metoda dosegla pravi razvoj šele v zadnjih letih. Ne glede na številna odprta vprašanja o izbiri sledila (*angl. tracer*) in mesta aplikacije, nadaljnjih postopkih pri pozitivni varovalni bezgavki, je algoritem varovalne bezgavke že uvrščen v smernice National Comprehensive Cancer Network (NCCN) iz leta 2014 za nizko in srednje tvegane skupine bolnic s tipom I raka endometrija.<sup>15</sup> Podobno so v letu 2015 uvrstili algoritem varovalne bezgavke v priporočila ESGO-ESMO-ESTRO in v letu 2020 ESGO-ESTRO-ESP kot varen in izvedljiv za detekcijo majhnih zasevkov in izoliranih rakavih celic s pripombo, da pomen posameznih izoliranih celic v nadaljnjih postopkih zdravljenja zaenkrat še ni jasen.<sup>4,11</sup> Tehnike določanja SLN (*angl. SLN mapping techniques*) sestavlja aplikacija radioaktivnega sledila in/ali barvila s tanko iglo v maternični vrat. Indocyanin zeleno barvilo (ICG), ki pri bližnji infra-rdeči svetlobi fluorescira, se je v zadnjem času izkazal za najbolj obetavnega, saj za razliko od radio-koloida omogoča sledenje limfnih vodov do vstopa v varovalno bezgavko. Ob visoki stopnji obojestranske detekcije bezgavk je določanje enostavnejše kot pri radio-koloidu.<sup>16,17</sup>

## **Kdaj limfadenektomija ostaja?**

Medenična in obaortna limfadenektomija, kot del kirurškega zdravljenja ostajata pri visoko vmesno (high intermediate risk) in visoko (high risk) tveganih oblikah raka endometrija, pri čemer je pomembno doseči meje medenične in/ali obaortne limfadenektomije. Anatomske meje medenične limfadenektomije segajo do a. mesenterice inferior, kot zgornja meja obaortne limfadenektomije pa sta izstopišči renalnih arterij. Bolj kot doseganje anatomskih meja, predstavlja merilo za adekvatno limfadenektomijo število odstranjenih bezgavk, saj sta dve pregledni retrospektivni poročili ugotovili, da odstranitev več kot 12 bezgavk pomembno doprinese k izboljšanju preživetja.<sup>18-20</sup> Kompletna limfadenektomija je tudi izboljšala tako čas do ponovitve bolezni kot celokupno preživetje v skupinah z visoko vmesno (high intermediate risk) in visoko (high risk) tvegano obliko raka endometrija. Izolirane metastaze v obaortnih bezgavkah brez zasevkov medeničnih bezgavkah pri zgodnjih oblikah raka po podatkih v literaturi ni moč najti, ob pozitivnih medeničnih bezgavkah pa najdemo zasevke obaortno v 1,8 %.<sup>21</sup>

## **Zaključek**

Algoritem varovalne bezgavke predstavlja ustrezno izbiro za zadostitev informacije o zasevanju v bezgavke pri nizko in srednje tveganih oblikah raka endometrija. Kompletna limfadenektomija pa se priporoča pri visoko vmesno (high intermediate risk) in visoko (high risk) tveganih oblikah raka endometrija.

### **Literatura:**

1. Kobal B, Cvjetičanin B. Kirurško zdravljenje nizko in srednje rizičnega raka materničnega telesa - endometrija. In: Merlo S, Smrkolj Š, Šegedin B. 2. Šola o ginekološkem raku, Rak materničnega telesa; 2016 Nov 11; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, Sekcija internistične onkologije SZD, Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, Onkološki inštitut Ljubljana.
2. Rak v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2016.
3. Bebar S. Celostna obravnava bolnic z rakom materničnega telesa. In: Merlo S, Smrkolj Š, Šegedin B. 2. Šola o ginekološkem raku, Rak materničnega telesa; 2016 Nov 11; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, Sekcija internistične onkologije SZD, Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, Onkološki inštitut Ljubljana
4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESGO-ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus



Conference Working Group.ESGO-ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol.* 2015;113(3):559-81.

5. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 105: 103-04.
6. Humphrey Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, Copeland LJ, Ramirez N, Manolitsas T, Fowler JM. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):487-93.
7. Konno Y, Asano H, Shikama A, et al. Lymphadenectomy issues in endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2021;32(2):e25. doi:10.3802/jgo.2021.32.e25
8. Alcazar JL, Dominguez-Piriz J, Juez L, Caparros M, Jurado M. Intraoperative Gross Examination and Intraoperative Frozen Section in Patients With Endometrial Cancer for Detecting Deep Myometrial Invasion: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2016 ;26(2):407-15.
9. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecologic Oncology* 2014; 34:385–392.
10. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, Schorge JO, Del Carmen MG, Horowitz NS, Boruta DM. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecol Oncol.* 2014 May;133(2):216-20.
11. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma *International Journal of Gynecologic Cancer* Published Online First: 18 December 2020.
12. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009;373(9658):125-36.
13. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Garozzo G, Campagnutta E, Donadello N, Greggi S, Melpignano M, Raspagliesi F, Ragni N, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Amoroso M, Crocè C, Mangioni C. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(23):1307-16.
14. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma.* *Lancet.* 2000;355(9213):1404-11.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. Version 2.2015. (Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf))
16. Nadeem R, Abu-Rustum, Fady Khoury-Collado, Neeta Pandit-Taskar, Robert A. Soslow, Fanny Dao, Yukio Sonoda, Douglas A. Levine, Carol L. Brown, Dennis S. Chi, Richard R. Barakat, Mary L. Gemignani. Sentinel Lymph Node Mapping for Grade 1 Endometrial Cancer: Is it the Answer to the Surgical Staging Dilemma? *Gynecol Oncol.* 2009; 113(2): 163–169.
17. Eriksson AGZ, Ducie J, Ali N, McGree ME, Weaver AL, Bogani G et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecol Oncol.* 2016; 140: 394–399.

18. 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.
19. Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:457.e1–5; discussion 457.e5–457.e6.
20. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3668–75.
21. Rebecca A. Brooks RA, Fleming,GF, Ricardo R, Lastra RR et al. Current Recommendations and Recent Progress in Endometrial Cancer. *Ca Cancer J Clin* 2019;69:258–279

## **Novo ESGO/ESHRE/ESGE smernice za ohranitev reproduktivne sposobnosti pri raku telesa maternice**

### ***ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment in endometrial cancer***

Jure Knez

#### **Izveček**

Rak endometrija je pogosta ginekološka maligna bolezen. Njena pojavnost pri ženskah v rodni dobi v razvitih državah narašča. Standardno zdravljenje je kirurško v obliki histerektomije in obojestranske adneksektomije, ki pomembno vpliva na kakovost življenja žensk in onemogoča nadaljnjo plodnost. Danes lahko pri skrbno izbranih ženskah pride v poštev konzervativno zdravljenje za ohranitev reproduktivne funkcije in odložitev končne operacije. Več strokovnih združenj je objavilo smernice za obravnavo žensk z rakom endometrija in željo po ohranitvi reproduktivne sposobnosti. V prispevku obravnavamo spremembe, ki jih v klinično obravnavo prinašajo nedavno objavljene ESGO/ESHRE/ESGE smernice na to področje.

Ključne besede: rak endometrija; ohranitev reproduktivne sposobnosti; smernice; mlade ženske; konzervativno zdravljenje

#### **1. Uvod**

Danes je rak endometrija najpogostejši ginekološki maligni tumor v razvitih državah. Leta 2018 je bilo po vsem svetu diagnosticiranih več kot 380.000 novih primerov. Rak endometrija je najpogosteje bolezen žensk po menopavzi, vendar se pojavlja tudi pri mlajših ženskah v rodni dobi. Ženske, mlajše od 40 let, predstavljajo do 5 % primerov raka endometrija in približno 20 % primerov je diagnosticiranih pred menopavzo. To je delno povezano z naraščajočimi svetovnimi epidemijami debelosti in pričakuje se, da se bo ta trend naraščajočega pojavljanja bolezni pri mladih ženskah še povečal. Pri mlajših ženskah je razvoj atipične hiperplazije endometrija ali raka endometrija pogosto povezan z debelostjo in anovulacijo. Nadaljnji dejavniki tveganja vključujejo anamnezo oligomenorej, kroničnih anovulacij in sindrom policističnih jajčnikov (PCOS), neplodnost in bolezni, povezane s prekomerno proizvodnjo estrogenov. V teh primerih je porušeno ravnovesje med estrogeni in progesteronom, relativno višje ravni estrogenov pa vodijo v prekomerno proliferacijo endometrija, razvoj hiperplazije endometrija in raka endometrija. Diagnoza raka je travmatična za vsako žensko, vendar je prognoza pri mladih ženskah, ki se odločijo za standardno kirurško zdravljenje, v veliki večini primerov odlična. Rak endometrija povzroča simptome nerednih krvavitev, zaradi tega večino primerov pri mladih ženskah ugotovimo v zgodnjem stadiju, rak pa je najpogosteje dobro diferenciran. V teh primerih je standardno kirurško zdravljenje povezano s 5-letnim preživetjem, ki presega 90 %.

Izguba reproduktivne funkcije in proizvodnje steroidnih hormonov jajčnikov je resna posledica standardnega onkološkega zdravljenja. Pri mladih ženskah z močno izraženo željo po ohranitvi reproduktivne sposobnosti je izjemno pomembno skrbno izbrati kandidatke, pri katerih je zdravljenje, ki ohranja plodnost, onkološko varno. Nezdostno zdravljenje žensk z rakom

endometrija v poskusu ohranjanja plodnosti lahko povzroči prekomerno onkološko tveganje in napredovanje bolezni. Po drugi strani pa lahko prekomerno zdravljenje povzroči izgubo plodnosti ter trajne stranske učinke, kot je povečano tveganje za srčno-žilne dogodke, ali celo povzroči sekundarne maligne bolezni.

Leta 2021 so bile objavljene smernice Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (ESGO), Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (ESTRO) in Evropskega združenja za patologijo (ESP), ki odgovarjajo na vprašanja glede diagnostike in zdravljenja raka endometrija v multidisciplinarnem okolju. Nedavno pa je bilo vzpostavljeno sodelovanje med ESGO, Evropskim združenjem za humano reprodukcijo in embriologijo (ESHRE) in Evropskim združenjem za ginekološko endoskopijo (ESGE), katerega namen je bilo razviti klinično pomembne smernice, ki temeljijo na dokazih in se osredotočajo na ključne vidike zdravljenja z ohranitvijo plodnosti. Smernice so bile objavljene letos in v tem prispevku bomo obravnavali novosti, ki jih prinašajo v obravnavo žensk z rakom endometrija, ki si želijo ohraniti reproduktivno sposobnost.

## **2. Metode**

ESGO/ESHRE/ESGE je imenoval mednarodno multidisciplinarno razvojno skupino sestavljeno iz klinikov in raziskovalcev. Literatura, objavljena od leta 2016, identificirana s sistematičnim iskanjem, je bila pregledana in kritično ocenjena. Za področja na katerih ni bilo jasnih znanstvenih dokazov, je presoja temeljila na strokovnih izkušnjah in soglasju razvojne skupine. Pred objavo je smernice pregledalo 95 neodvisnih mednarodnih strokovnjakov za oskrbo raka in predstavnikov bolnikov.

## **3. Rezultati**

Multidisciplinarna razvojna skupina je oblikovala 48 priporočil za zdravljenje bolnic s karcinomom endometrija, ki si želijo ohraniti reproduktivno sposobnost. Smernice so bile razdeljene glede na štiri sklope: izbor bolnic, klinično-patološke značilnosti tumorja, zdravljenje in posebna vprašanja. V recenzijo je bilo vključenih 52 člankov.

### **3.1. Izbor bolnic**

Zdravljenje raka endometrija z ohranitvijo reproduktivne sposobnosti je možnost za podskupino žensk, izbranih na podlagi temeljite ocene reproduktivnega potenciala. Omenjen pristop je možno uporabiti izključno pri ženskah z zgodnjo obliko bolezni brez metastaz. Ocena mora upoštevati reproduktivni potencial in tudi dejavnike tveganja, ki vplivajo na možnost uspešne nosečnosti pacientke. Bolnice, ki želijo zanositi, zlasti tiste z genetskimi predispozicijami, je potrebno napotiti v specializirano ustanovo. Vse bolnice je potrebno obravnavati multidisciplinarno. V obravnavo morajo biti vključeni ginekološki onkologi, specialisti reproduktivne medicine, patologi in radiologi.

### **3.2. Klinično-patološke značilnosti tumorjev**

Patološka diagnoza hiperplazije endometrija in raka endometrija je ključnega pomena za optimalno stratifikacijo tveganja in odločitve o zdravljenju; zato lahko diagnostične napake močno vplivajo na izid zdravljenja. Izkazalo se je, da je uporaba binarne klasifikacije Svetovne

zdravstvene organizacije (WHO) z dvema diagnostičnima kategorijama, hiperplazija brez atipij in endometrijska hiperplazija/endometrioidna intraepitelna neoplazija, izboljšala ponovljivost. Razlika med atipično hiperplazijo endometrija in dobro diferenciranim karcinomom endometrija je pokazala slabo ponovljivost diagnoze. Poleg tega obstaja slabo soglasje med opazovalci pri ocenjevanju gradusa endometrijskih karcinomov. Čeprav Mednarodno združenje ginekoloških patologov priporoča uporabo binarnega sistema ocenjevanja z združevanjem gradusa 1 in 2 v eno kategorijo nizke stopnje, kar zmanjša stopnjo neskladja, bo to še naprej veljalo za pacientke, ki želijo pristop zdravljenja z ohranitvijo plodnosti. Zdravljenje z ohranitvijo plodnosti, pride v poštev pri endometrioidnem karcinomu endometrija gradusa 1, stadij IA in brez dejavnikov tveganja. Obstaja malo dokazov o varnosti za endometrioidni karcinom endometrija gradusa 2. Zato je treba odločitev v tem primeru sprejeti individualno.

### **3.3. Zdravljenje**

Temelj konzervativnega zdravljenja karcinoma endometrija in hiperplazije endometrija, je kontinuirano zdravljenje na osnovi progestinov. Do danes ni randomiziranih kontroliranih raziskav, ki bi primerjale različne vrste zdravljenja pri ženskah s hiperplazijo endometrija ali dobro diferenciranim endometrioidnim karcinomom endometrija. Ženskam, ki razmišljajo o zdravljenju z ohranitvijo reproduktivne sposobnosti je potrebno pojasniti, da to predstavlja odstopanje od priporočenega standarda oskrbe in je podprto z omejenimi dokazi. Po uspešni regresiji jim je treba ponuditi natančen nadzor. Izkazalo se je, da je ponovitev po zdravljenju s progestini odvisna od časa, med 30–40 % žensk pa se bo bolezen verjetno ponovila. To pomeni, da se na splošno svetuje histerektomija po končani reprodukciji.

### **4. Zaključek**

Izhodi zdravljenja zgodnjega stadija raka endometrija so danes dobri ne glede na starost. Večina žensk z diagnozo zgodnjega stadija raka endometrija ima večjo verjetnost, da bodo umrle zaradi bolezni srca in ožilja kot zaradi raka. ESGO/ESHRE/ESGE smernice ponujajo z dokazi podprta priporočila, ki lahko vodijo do boljše obravnave žensk, ki si želijo ohraniti reproduktivno sposobnost ter omogočajo boljšo kakovost življenja. Z napredkom v molekularni karakterizaciji bolezni pa obstaja bolj kot kdaj koli prej potreba in možnost za razvoj boljših modelov stratifikacije tveganja ter metod zdravljenja pri mladih ženskah. Model enega pristopa, ki ustreza vsem, je treba nadomestiti z obravnavo, osredotočeno na bolnika.

### **Literatura:**

1. Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spezio Sardo A, Farrugia M et al., ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *Hum Reprod Open* 2023; (1): hoac057.
2. 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*. 2020:12–39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
3. Knez J, Al Mahdawi L, Takac I, Sobocan M. The Perspectives of Fertility Preservation in Women with Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13(4):602. doi: [10.3390/cancers13040602](https://doi.org/10.3390/cancers13040602)

4. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 2015;125:1006–1026.  
doi: 10.1097/01.AOG.0000462977.61229.de

## **Sistemsko zdravljenje raka telesa maternice**

### ***Systemic treatment of endometrial cancer***

dr. Matej Horvat, dr. med, specialist internistične onkologije, Oddelek za onkologijo, UKC Maribor

Rebeka Globevnik, študentka 6. letnika Medicinske fakultete v Mariboru, Medicinska fakulteta v Mariboru

### **Izvleček**

Zdravljenje s sistemsko terapijo predstavlja enega od načinov specifičnega onkološkega zdravljenja raka telesa maternice in je v zadnjih desetletjih glavni način sistemskega zdravljenja. Indicirano je kot dopolnilno zdravljenje pri bolnicah z neugodnimi kliničnimi in patohistološkimi dejavniki, ki povečajo nevarnost za ponovitev bolezni. Bolnice zdravimo s kemoterapijo v sklopu kemoradioterapije ali samo s kemoterapijo. Pri manjšem deležu bolnic je rak telesa maternice že izhodiščno v razsejani obliki ali pa pride do razsoja bolezni po primarnem zdravljenju. Kot zdravljenje prvega reda se je uveljavilo zdravljenje s kemoterapijo s karboplatinom in paklitakselom. Bolnice z napredovanjem bolezni po prvi liniji zdravljenja imajo slabo prognozo. Na voljo so sicer številne možnosti zdravljenja s kemoterapijo v drugi in kasnejših linijah, a je njihova učinkovitost omejena. Zdravljenje s kemoterapijo ima tudi številne neželene učinke. Mnoge sicer dobro obvladujemo s podporno terapijo, medtem ko so nekateri še vedno omejujoč dejavnik pri izbiri zdravljenja in lahko bistveno vplivajo tako na učinkovitost zdravljenja kot tudi na kvaliteto življenja.

Ključne besede: rak telesa maternice, kemoterapija, kemoradioterapija, neželeni učinki

### **1. Uvod**

Naslov tega prispevka je sistemsko zdravljenje raka telesa maternice (RTM). V tem prispevku bom obravnaval zdravljenje s kemoterapijo, saj bosta prispevke o zdravljenju z imunoterapijo in hormonsko terapijo pripravila dr. Škof in dr. Gregorič.

Zdravljenje s sistemsko terapijo predstavlja enega od načinov specifičnega onkološkega zdravljenja RTM. Med sistemsko zdravljenje prištevamo zdravljenje s kemoterapijo, tarčno terapijo, hormonsko terapijo in imunoterapijo. Zdravljenje s kemoterapijo predstavlja v zadnjih desetletjih osnovni način sistemskega zdravljenja.

## **2. Incidenca, zamejitev in prognoza**

Incidenca RTM v Sloveniji in svetu postopoma narašča. Med dejavnike tveganja prištevamo: izpostavljenost estrogenu, debelost, sladkorna bolezen tipa 2, starost, družinska obremenitev (Lynchev sindrom), predhodno obsevanje medenice, sindrom policističnih jajčnikov in predhodno anamnezo atipične hiperplazije endometrija, raka jajčnika ali raka dojke. Pri zdravljenju s kemoterapijo so od teh posebej pomembni debelost, sladkorna bolezen tipa 2 in starost, saj lahko bistveno vplivajo na izvedljivost kemoterapevtskega zdravljenja in možne neželene učinke.

V Sloveniji znaša incidenca RTM okoli 400 bolnic letno. Pri večini bolnic odkrijemo RTM v omejeni obliki. Po podatkih iz Letnega poročila Registra raka za leto 2019, smo tako v Sloveniji diagnosticirali RTM v omejeni obliki pri 62,5 % bolnic, v razširjeni obliki pri 22,6 % in v razsejani obliki pri 6,9 %. O podobnih podatkih poročajo tudi iz drugih večjih svetovnih registrov. Glede na običajno nizek stadij bolezni ob diagnozi, ima večina bolnic dobro prognozo. Petletno celokupno preživetje bolnic z RTM v Sloveniji znaša v zadnjem desetletju okoli 80%.

### **3.1. Dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo**

Pri delu bolnic z neugodnimi prognostičnimi kliničnimi in patohistološkimi dejavniki pa vseeno obstaja velika verjetnost ponovitve bolezni po kirurškem zdravljenju. Med neugodne prognostične dejavnike spadajo: serozna ali svetlocelična histologija, gradus 3 ter stadij III ali IV. Vlogo dopolnilnega zdravljenja s kemoterapijo so preučevali v dveh večjih raziskavah, PORTEC-3 in GOG-258. V raziskavo PORTEC-3 je bilo vključeno 660 bolnic s stadijem IA ali IB gradus 3 endometroidnim karcinomom, endometroidnim karcinomom stadijev II ali III ter s seroznim ali svetloceličnim karcinomom stadijev IB-III. Bolnice so razdelili v dve roki. V prvi roki so bile bolnice zdravljene s kemoradioterapijo (dva kroga kemoterapije s cisplatinom in obsevanjem ter nato s štirimi krogi kemoterapije v kombinaciji karboplatina in paklitaksela). V drugi roki so bile bolnice zdravljene z obsevanjem. V celotni študiji med obema rokama niso opazili statistično značilnih razlik v celokupnem preživetju. Boljše celokupno preživetje pa je



bilo pri bolnicah s stadijem III bolezni in pri bolnicah s serozno histologijo v roki s kemoradioterapijo. Razlike v preživetju so se pričele kazati po približno 30 mesecih. Več neželenih učinkov, predvsem hematoloških, so opazili v roki s kemoradioterapijo.

V raziskavo GOG-258 so vključili 730 bolnic s stadijem III ali IVA ter seroznim ali svetloceličnim karcinomom stadijev I/II. Bolnice so razdelili v dve roki. V prvi roki so bile bolnice zdravljene s kemoradioterapijo (kemoterapija s cisplatinom in obsevanjem in nato s štirimi krogi kemoterapije v kombinaciji karboplatina in paklitaksela). V drugi roki so bile bolnice zdravljene s kemoterapijo s karboplatinom in paklitakselom. V celotni študijski populaciji niso med obema rokama opazili statistično značilnih razlik v preživetju brez napredovanja bolezni. Poročali pa so o več primerih lokalnih ponovitev bolezni v roki s kemoterapijo in o več primerih sistemskega razsoja bolezni v roki s kemoradioterapijo.

### **3.2. Zdravljenje razsejane bolezni s kemoterapijo v prvi liniji zdravljenja**

Pri manjšem deležu bolnic je RTM že izhodiščno v razsejani obliki ali pa pride do razsoja bolezni po primarnem zdravljenju. Vlogo zdravljenja s kemoterapijo so preučevali v več raziskavah, dve izmed prelomnejših sta GOG177 in GOG209. V raziskavo GOG177 je bilo vključenih 273 bolnic stadijev III/IV ali s ponovitvijo bolezni. Bolnice so razdelili v dve roki. V prvi so bile bolnice zdravljene s kemoterapijo v kombinaciji doksorubicina in cisplatina. V drugi roki so bile bolnice zdravljene s kemoterapijo v kombinaciji doksorubicina, cisplatina in paklitaksela (shema TAP). Bolnice v roki zdravljene s shemo TAP so imele statistično značilno daljše celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni ter boljši odgovor na zdravljenje. Prav tako pa so pri teh bolnicah poročali o statistično značilno več primerih periferne senzorne nevropatije.

Zdravljenje s shemo TAP je imelo številne neželene učinke, tako da so zasnovali raziskavo GOG209 v katero vključili 1300 bolnic stadijev III/IV ali s ponovitvijo bolezni. Preučevali so učinkovitost zdravljenja s kemoterapijo po shemi TAP v primerjavi s kemoterapijo s karboplatinom in paklitakselom. Bolnice v obeh rokah so imele primerljivo celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni in odgovor na zdravljenje. Pri bolnicah zdravljenih s kemoterapijo po shemi TAP so poročali o več neželenih učinkih. Statistično značilna večja je bila pojavnost periferne senzorne nevropatije, trombocitopenije, bruhanja in driske. Glede na rezultate raziskave GOG209 s podobno učinkovitostjo in bistveno manj

neželenimi učinki je zdravljenje s kemoterapijo v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom postalo standard v prvi liniji sistemskega zdravljenja.

Posebno podskupino RMT predstavljajo bolnice s HER2 pozitivno boleznijo. V manjši raziskavi faze 2 so tako preučevali dodatek tarčnega zdravljenja s trastuzumabom standardnemu zdravljenju s kemoterapijo s karboplatinom in paklitakselom v primerjavi s standardnim kemoterapevtskim zdravljenjem. V raziskavo je bilo vključenih 61 bolnic. Bolnice zdravljene s kombinacijo tarčne terapije s trastuzumabom in kemoterapije so imele statistično značilno daljše celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni. Ob dodatku trastuzumaba niso poročali o večji toksičnosti.

### **3.3. Zdravljenje razsejane bolezni s kemoterapijo v drugi in kasnejših linijah zdravljenja**

Bolnice z napredovanjem bolezni po prvi liniji zdravljenja s kemoterapijo imajo slabo prognozo. V drugi in kasnejših linijah so v NCCN in ESMO smernicah sicer omenjene številne možnosti zdravljenja s kemoterapijo, katerih učinkovitost pa je zelo omejena. Izbira zdravljenja je odvisna od več dejavnikov kot so: čas do ponovitve bolezni od predhodnega zdravljenja s preparati platine, stanje zmogljivosti, predhodni neželeni učinki in želje bolnic. Najpogostejša zdravljenja, ki jih uporabljamo v vsakodnevni klinični praksi so tako ponovitev zdravljenja s kemoterapijo v kombinaciji karboplatina in paklitaksela, zdravljenje s paklitakselom v monoterapiji ali zdravljenje z antraciklini. Odgovor na zdravljenje je običajno slab, s celokupnim preživetjem manj kot leto dni. V preteklosti smo se poleg zdravljenja s kemoterapijo posluževali tudi zdravljenja s hormonsko terapijo, katere učinkovitost pa je bila prav tako omejena. Rezultati nedavno objavljenih raziskav pa kažejo na dobro učinkovitost zdravljenja z imunoterapijo.

### **3.4. Neželeni učinki zdravljenja s kemoterapijo**

Zdravljenje RTM s kemoterapijo prinaša s sabo številne neželene učinke. Najpogostejši so hematološki (nevtropenija s potencialno febrilno nevtropenijo, anemija in trombocitopenija), slabost in bruhanje, utrujenost, bolečine v mišicah in sklepih, stomatitis, slabši apetit ter pri nekaterih kemoterapevtskih tudi periferna senzorna nevropatija ali kardiotoksičnost. Neželeni učinki lahko onemogočijo učinkovito zdravljenje s kemoterapevtski, prav tako pa lahko vplivajo na izbiro kemoterapevtskega zdravljenja v kasnejših linijah. Mnoge neželene učinke dobro obvladujemo z učinkovito podporno terapijo, medtem ko so drugi še vedno lahko omejujoč

dejavnik pri izbiri zdravljenja in lahko bistveno vplivajo tako na učinkovitost zdravljenja kot tudi na kvaliteto življenja.

#### **4. Zaključek**

Zdravljenje s kemoterapijo je v preteklih desetletjih predstavljalo osnovno obliko zdravljenja primarno razsejanega RTM ali ob ponovitvi bolezni. Učinkovitost zdravljenja s kemoterapijo je omejena, poleg tega pa lahko povzroči številne neželene učinke. Trenutno potekajo številne raziskave s sistemsko terapijo pri razsejanem RTM ali pri ponovitvi RTM v različnih linijah zdravljenja. V teh raziskavah preučujejo različne kombinacije zdravljenja, predvsem pa vlogo imunoterapije v kombinaciji s kemoterapijo ali zdravljenje z imunoterapijo v monoterapiji. Rezultati nedavno objavljenih raziskav vedno bolj postavljajo v ospredje vlogo zdravljenja z imunoterapijo. Vloga kemoterapije bo še vedno pomembna, bodisi kot ena od možnosti zdravljenja ali pa v kombinaciji z imunoterapijo ali tarčno terapijo.

#### **Literatura:**

1. Rak v Sloveniji 2019: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
2. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:295-309.
3. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *NEJM* 380;24:2317-26.
4. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, et. al. Phase III Trial of Doxorubicin Plus Cisplatin With or Without Paclitaxel Plus Filgrastim in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *JCO* 2004;22(11):2159-66.
5. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *JCO* 2020;38: 3841-50.
6. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *JCO*

2018; 36(20): 2044-51.

7. Giannone G, Castaldo D, Tuninetti V, Scotto G, Turinetti M, et al. Management of Metastatic Endometrial Cancer: Physicians' Choices Beyond the First Line. A MITO Survey. *Frontiers in Oncology* 2022;12.

## Imunoterapija pri raku telesa maternice

### *Immunotherapy in endometrial cancer*

Erik Škof

#### **Povzetek**

Nova molekularna klasifikacija raka telesa maternice je omogočila novo, usmerjeno zdravljenje bolnic z rakom telesa maternice. Glavno novost predstavlja imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (zaviralci PD-1) pri bolnicah z metastatskim rakom telesa maternice v 2. liniji zdravljenja, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo. Evropska agencija za zdravila (EMA) je odobrila uporabo dveh zaviralcev PD-1 receptorjev - dostarlimab in pembrolizumab v monoterapiji v primeru, da gre za okvaro MMR proteinov v tumorju (dMMR/MSI-H karcinom). Odobrena je tudi kombinacija pembrolizumaba in lenvatiniba (zaviralec tirozin kinaz) v 2. liniji zdravljenja metastatske bolezni, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ne glede na status MMR proteinov, torej tudi v primeru, da ne gre za okvaro MMR proteinov v tumorju (pMMR/MSS karcinom). Pred kratkim so bili objavljeni rezultati, ki kažejo učinkovitost pembrolizumaba in dostarlimaba v kombinaciji s kemoterapijo v 1. liniji napredovale ali metastatske bolezni. V adjuvantnem zdravljenju zaenkrat še nimamo podatkov o učinkovitosti imunoterapije - potekajo klinične raziskave.

**Ključne besede:** rak telesa maternice, imunoterapija, zaviralci PD-1, dostarlimab, pembrolizumab, lenvatinib

#### **Uvod**

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk se že več let uspešno uporablja pri sistemskem zdravljenju številnih vrst raka. Gre za nov princip zdravljenja raka, ki ni usmerjeno direktno na tumorsko celico, ampak stimulira imunski sistem na način, da odpravi njegovo zavoro, ki je povzročena s proteini PD-1 (angl. *programmed death-1*), PD-L1 (angl. *programmed death ligand-1*) in CTLA-4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), ki se nahajajo na površini tumorskih celic in/ali imunskih celic, ki se nahajajo v bližini tumorja.

Pri večini rakov je napovedni dejavnik za učinkovito zdravljenje z imunoterapijo prisotnost receptorja PD-L1 na tumorju. Določanje receptorjev PD-L1 je imunohistokemično s pomočjo različnih protiteles. Rezultat je lahko prikazan na različne načine, običajno kot CPS (angl. *combined positive score*) ali kot TPS (angl. *tumor proportion score*). Vrednost CPS > 0 ali TPS > 0 pomeni izraz, da so receptorji PD-L1 prisotni na tumorju. Odsotnost receptorjev PD-L1 pa ne pomeni nujno, da zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk ni učinkovito. Zato pri nekaterih vrstah raka določanje PD-L1 receptorjev za namen zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk ni potrebno.

Poleg PD-L1 pa je lahko napovedni dejavnik za učinkovito delovanje zaviralcev imunskih nadzornih točk tudi prisotnost okvare MMR (angl. *missmatch repair*) proteinov v tumorju (okvara proteinov MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). V tem primeru govorimo o dMMR (angl. *deficient missmatch repair*) karcinomu oz. MSI-H (angl. *microsatellite instability*) karcinomu.

Okvara MMR proteinov je lahko prisotna pri različnih solidnih rakih, najpogostejša je pri raku telesa maternice (pri 30 % bolnic z endometrijskim karcinomom).

Pomemben napovedni dejavnik za učinkovito zdravljenje z imunoterapijo lahko predstavlja tudi število mutacij (sprememb) v DNA tumorja. Danes vemo, da tumorji, ki imajo velik delež mutacij, boljše odgovorijo na zdravljenje z imunoterapijo. Pri vrednotenju števila mutacij se uporablja izraz TMB (ang. *tumor mutation burden*). Pri tumorjih, ki imajo vrednost TMB > 10 je verjetnost odgovora na zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk večja, kot če je vrednost TMB < 10. Ameriška Agencija za zdravila FDA je npr. odobrila uporabo zdravila pembrolizumab (zaviralec PD-1) za zdravljenje solidnih tumorjev, ki imajo vrednost TMB > 10.

### **Rak telesa maternice**

Rak telesa maternice je najpogostejši ginekološki rak. Zaradi zgodnjih simptomov je običajno odkrit zgodaj, zato se bolezen redko ponovi. V primeru sistemske ponovitve bolezni je indicirano zdravljenje s kemoterapijo, v poštev prihaja tudi hormonska terapija (v primeru endometroidnega karcinoma G1 ali G2). V drugi liniji zdravljenja metastatske bolezni do sedaj nismo imeli veliko možnosti sistemskega zdravljenja. Pri bolnicah, ki so imele predhodno odgovor na kemoterapijo in, ki so bile v dobrem splošnem stanju, smo običajno zdravili po principih za zdravljenje raka jajčnikov (kemoterapija na osnovi platine). Verjetnost odgovora na kemoterapijo 2. reda je majhna, le 10-30 %, običajno je odgovor na zdravljenje kratkotrajen.

Nova spoznanja so pripomogla k temu, da ima tudi pri raku materničnega telesa zdravljenje z imunoterapijo svojo vlogo. Molekularna klasifikacija je rak telesa maternice razdelila na 4 tipe – POLE mutiran karcinom (5-7 %), dMMR/MSI-H (25-30 %) karcinom, p53 mutiran/spremenjen (20-25%) karcinom in karcinom z nespecifičnim molekularnim profilom (okoli 40 %). Okvara MMR proteinov, ki je prisotna pri dMMR/MSI-H karcinomu, predstavlja pomembno tarčo za zdravljenje z imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk.

V zdravljenju metastatskega raka materničnega vratu je prišlo do pomembnih novosti v sistemskega zdravljenju. Evropska agencija za zdravila (EMA) je pred kratkim odobrila zdravljenje z imunoterapijo v 2. liniji metastatskega raka telesa maternice, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo. Izbira vrste in načina zdravljenja z imunoterapijo je odvisna od statusa MMR proteinov v tumorju.

### **Zdravljenje metastatskega raka telesa maternice z okvaro MMR proteinov (dMMR/MSI-H karcinom)**

V primeru okvare MMR proteinov (dMMR oz. MSI-H karcinom) sta pri metastatskem raku telesa maternice odobreni dve zdravili – dostarlimab (zaviralec PD-1) in pembrolizumab (zaviralec PD-1) v 2.liniji, po predhodnem sistemskega zdravljenju s kemoterapijo. Zdravljenje z dostarlimabom v monoterapiji je bilo odobreno s strani EMA na osnovi klinične raziskave GARNET. Zdravljenje s pembrolizumabom v monoterapiji je bilo odobreno na osnovi klinične raziskave KEYNOTE 158. Na osnovi klinične raziskave KEYNOTE 775 je bilo s strani EMA odobreno tudi zdravljenje s pembrolizumabom v kombinaciji z lenvatinibom (zaviralec tirozin kinaz) v 2. liniji, po zdravljenju s kemoterapijo, ne glede na status MMR proteinov, torej tudi za bolnice s pMMR/MSS rakom telesa maternice.

V raziskavo GARNET so bile vključene bolnice z metastatskim karcinomom telesa maternice, ki so bile zdravljene z dostarlimabom (zaviralec PD-1) v monoterapiji, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo. Raziskava je imela več skupin in podskupin glede na tip raka in glede na status MMR receptorjev. Leta 2022 so bili na kongresu ASCO objavljeni rezultati skupine 314 bolnic z metastatskim rakom telesa maternice, ki so bile zdravljene z dostarlimabom - 153 bolnic je imelo okvaro MMR proteinov (dMMR/MSI-H karcinom), 161 bolnic ni imelo okvare MMR proteinov (pMMR/MSS karcinom). Objektivni odgovor na zdravljenje je bil 45 % v skupini dMMR/MSI-H in 15 % v skupini pMMR/MSS. Mediano preživetje brez progressa bolezni je bilo 6 mesecev v skupini dMMR/MSI-H in 3 mesece v skupini pMMR/MSS. Po dveh letih sledenja mediano preživetje bolnic v skupini dMMR/MSI-H ni bilo doseženo, v skupini pMMR/MSS pa je bilo mediano celokupno preživetje 19 mesecev.

V raziskavo KEYNOTE 158 je bilo vključenih 90 bolnic z metastatskim rakom telesa maternice z okvaro MMR proteinov (dMMR/MSI-H karcinom), ki so bile zdravljene z zdravilom pembrolizumab (zaviralec PD-1) v monoterapiji, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo. Objektivni odgovor na zdravljenje s pembrolizumabom je bil 48 %. Po 11 mesecih sledenja mediani čas trajanja odgovora na zdravljenje ni bil dosežen. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 13 mesecev, mediano celokupno preživetje ni bilo doseženo. Neželeni učinki zdravljenja so bili v skladu z do sedaj znanimi podatki.

V raziskavo KEYNOTE 775 so bile vključene bolnice z metastatskim rakom telesa maternice, ki so bile zdravljene s pembrolizumabom in lenvatinibom (zaviralec tirozin kinaz) ne glede na status MMR proteinov. Kombinacija pembrolizumaba in lenvatiniba je učinkovita pri dMMR/MSI-H in pMMR/MSS raku telesa maternice - rezultati raziskave KEYNOTE 775 so predstavljeni v spodnjem poglavju.

### **Zdravljenje metastatskega raka telesa maternice brez okvare MMR proteinov (pMMR/MSS karcinom)**

Bolnice z metastatskim rakom telesa maternice, ki nima okvare MMR proteinov (pMMR/MSS karcinom) imajo slabo prognozo: mediano celokupno preživetje je le 12 mesecev. Za bolnice z metastatsko boleznijo, ki so bile predhodno že zdravljene s kemoterapijo, so možnosti systemskega zdravljenja omejene. Glede na podatke iz kliničnih raziskav je tudi pričakovan objektivni odgovor na zdravljenje s kemoterapijo 2. reda skromen, le 10-30 %.

V primeru, da ne gre za okvaro MMR proteinov (pMMR/MSS karcinom) je EMA odobrila kombinacijo pembrolizumaba (zaviralec PD-1) in lenvatiniba (zaviralec tirozin kinaz) za zdravljenje bolnic z napredovalim/metastatskim rakom telesa maternice, ob progresu bolezni po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi klinične raziskave KEYNOTE 775. V raziskavi KEYNOTE 775 je bila primerjana kombinacija pembrolizumaba in lenvatiniba s kemoterapijo. V raziskavo je bilo vključenih 827 bolnic (697 bolnic je imelo pMMR/MSS karcinom, 130 bolnic je imelo dMMR/MSI-H karcinom) z napredovalim/metastatskim rakom telesa maternice, ki so bile predhodno zdravljene z najmanj eno linijo kemoterapije na osnovi platine. V raziskavo niso bile vključene bolnice s sarkomom ali karcinosarkomom telesa maternice. Primarna cilja raziskave KEYNOTE 775 sta bila preživetje brez napredovanja bolezni

in celokupno preživetje. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (vse bolnice, ne glede na MMR status) je bilo 7.2 meseca v skupini s pembrolizumabom in lenvatinibom, v primerjavi s 3.8 mesecev v skupini bolnic s kemoterapijo – razlika je bila statistično značilna ( $p < 0,001$ ). Pri bolnicah s pMMR/MSS karcinomom je bilo mediano preživetje brez ponovitve bolezni v skupini s pembrolizumabom in lenvatinibom 6.6 mesecev v primerjavi s 3.8 mesecev v skupini bolnic s kemoterapijo – razlika je bila statistično značilna ( $p < 0,001$ ). Mediano celokupno preživetje (vse bolnice, ne glede na MMR status) je bilo v skupini s pembrolizumabom in lenvatinibom za sedem mesecev daljše kot v skupini bolnic s kemoterapijo (18.3 mesece v primerjavi z 11.4 mesecev) – razlika je bila statistično značilna ( $p < 0,001$ ). Pri bolnicah s pMMR/MSS karcinomom je bilo mediano celokupno preživetje v skupini s pembrolizumabom in lenvatinibom 17.4 mesece v primerjavi z 12.0 mesecev v skupini bolnic s kemoterapijo – razlika je bila statistično značilna ( $p < 0,001$ ).

V skupini bolnic, ki so prejemale kombinacijo pembrolizumaba in lenvatiniba je imelo dvakrat več bolnic objektivni odgovor na zdravljenje kot v skupini s kemoterapijo (31.9 % proti 14.7 %). Trajanje odgovora na zdravljenje je bilo v skupini bolnic, ki so prejemale kombinacijo pembrolizumaba in lenvatiniba 14.7 mesecev, v skupini s kemoterapijo pa 5.7 mesecev. Analiza varnosti zdravljenja je pokazala podoben profil neželenih učinkov zdravljenja, kot je že bilo poročano za obe zdravili posamezno in v kombinaciji pri drugih indikacijah.

Pred kratkim (marec 2023) sta bili objavljeni dve klinični raziskavi, ki sta pokazali izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni v 1. liniji napredovalega ali metastatskega raka telesa maternice pri zdravljenju s kombinacijo dostarlimaba in kemoterapijo ali kombinacijo pembrolizumaba s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo in placebom ne glede na status MMR proteinov (pri bolnicah z dMMR/MSI-H in pMMR/MSS karcinomom). Največja dobrobit imunoterapije je bila dosežena pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom.

V raziskavo z dostarlimabom in kemoterapijo v prvi liniji zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni je bilo vključenih 494 bolnic (118 bolnic je imelo dMMR/MSI-H karcinom, 376 bolnic je imelo pMMR/MSS karcinom). Po 24 mesecih sledenja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom, ki so bile zdravljene z dostarlimabom 61.4 %, v primerjavi s 15.7 % v skupini s placebom – razlika je bila statistično značilna (HR 0.28;  $p < 0.001$ ). Pri vseh bolnicah (dMMR/MSI-H in pMMR/MSS karcinom) je bilo preživetje brez napredovanja bolezni v skupini z dostarlimabom 36.1 %, v skupini s placebom pa 18.1 % - razlika je bila statistično značilna (HR 0.64,  $p < 0.001$ ). Celokupno preživetje bolnic po 24 mesecih je bilo v skupini z dostarlimabom 71.3 %, v skupini s placebom pa 56.0 % (HR 0.64). Najpogostejši neželeni učinki v skupini z dostarlimabom so bili slabost (54 %), alopecija (53 %) in utrujenost (52 %).

V raziskavo s pembrolizumabom in kemoterapijo v prvi liniji zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni je bilo vključenih 816 bolnic (225 bolnic je imelo dMMR/MSI-H karcinom, 591 bolnic je imelo pMMR/MSS karcinom). Po 12 mesecih sledenja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom, ki so bile zdravljene s pembrolizumabom 74 %, v primerjavi s 38 % v skupini s placebom – razlika je bila statistično



značilna (HR 0.30;  $p < 0.001$ ). Pri bolnicah s pMMR/MSS karcinomom je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni 13.1 meseca v skupini s pembrolizumabom in 8.7 mesecev v skupini s placebom – razlika je bila statistično značilna (HR 0.54;  $p < 0.001$ ). Neželeni učinki pembrolizumaba so bili v skladu z že znanimi.

Rezultati kombinacije dostarlimaba s kemoterapijo in pembrolizumaba s kemoterapijo v 1. liniji napredovalega ali metastatskega raka telesa maternice so vsekakor vzpodbudni. Zaradi kratkega časa sledenja (24 mesecev pri dostarlimabu in 12 mesecev pri pembrolizumabu) bo potreben daljši čas sledenja, da bomo imeli na voljo tudi podatke o celokupnem preživetju.

### **Dopolnilno zdravljenje raka telesa maternice**

V dopolnilnem zdravljenju raka telesa maternice uporabljamo kemoterapijo na osnovi platine in taksanov pri bolnicah z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, ne glede na status MMR proteinov. Zaenkrat v dopolnilnem zdravljenju nimamo dokazov o dobrobiti zdravljenja z imunoterapijo. V Evropi je pred kratkim pričela raziskava RAINBO v sklopu katere prejemajo bolnice, pri katerih gre v tumorju za okvaro MMR proteinov (dMMR oz. MSI-H karcinom) v dopolnilnem zdravljenju zdravilo durvalumab (zaviralec PD-L1). Raziskava bo potekala predvidoma do leta 2030. Potekajo tudi raziskave z drugimi zaviralci imunskih nadzornih točk (dostarlimab, pembrolizumab, pembrolizumab v kombinaciji z lenvatinibom).

### **Zaključek**

Zdravljenje z imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk je postalo aktualno tudi pri bolnicah z metastatskim rakom telesa maternice. V dogovoru z Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije je zdravljenje z imunoterapijo našim bolnicam omogočeno, v kolikor se s tem strinja ginekološki multidisciplinarni konzilij. Trenutno imamo v Sloveniji za zdravljenje metastatskega raka telesa maternice na voljo zdravilo pembrolizumab in lenvatinib, medtem ko zdravilo dostarlimab v Sloveniji ni na voljo.

### **Literatura:**

1. Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, et al. Dostarlimab in advanced/recurrent (AR) mismatch repair deficient/microsatellite instability–high or proficient/stable (dMMR/MSI-H or MMRp/MSS) endometrial cancer (EC): The GARNET study. *J Clin Oncol.* 2022; 40 (suppl 16):5509. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.5509.
2. O'Malley DM, Mendonca Bariani G, Cassier PA, et. Al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022 Mar 1;40(7):752-61. doi: 10.1200/JCO.21.01874.
3. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et. al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer–Study 309–KEYNOTE-775. *N Engl J Med* 2022; 386: 437-48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330.
4. Refining Adjuvant Treatment IN Endometrial Cancer Based On Molecular Features (RAINBO). *ClinicalTrials.gov Identifier:* NCT05255653.

5. Oaknin A , Bosse TJ , Creutzberg CL , et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology* 2022; 33: 860-77. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.
6. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM., et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Mar 27. doi: 10.1056/NEJMoa2216334. Online ahead of print.
7. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Mar 27. doi: 10.1056/NEJMoa2302312. Online ahead of print.

## **Hormonsko zdravljenje pri raku telesa maternice**

### ***Hormonal treatment of endometrial cancer***

Gregorič Brigita

#### **Povzetek**

Rak materničnega telesa je heterogena bolezen, najpogostejši histološki endometroidni podtip ima najpogosteje izražene hormonske receptorje. V trenutni molekularni klasifikaciji se je izraženost estrogenskih (ER+) in progesteronskih receptorjev (PR+) izkazala kot prognostični dejavnik. Izraženost hormonskih receptorjev dodatno opredeli rak materničnega telesa, ki je brez specifičnega molekularnega profila.

Pri zgodnjem raku materničnega telesa je pri endometroidnem podtipu, gradusa 1 do 2, FIGO 1A, možna konzervativna terapija s progestini, zadnja metaanaliza je pokazala manjšo verjetnost recidiva ob dodatku metformina.

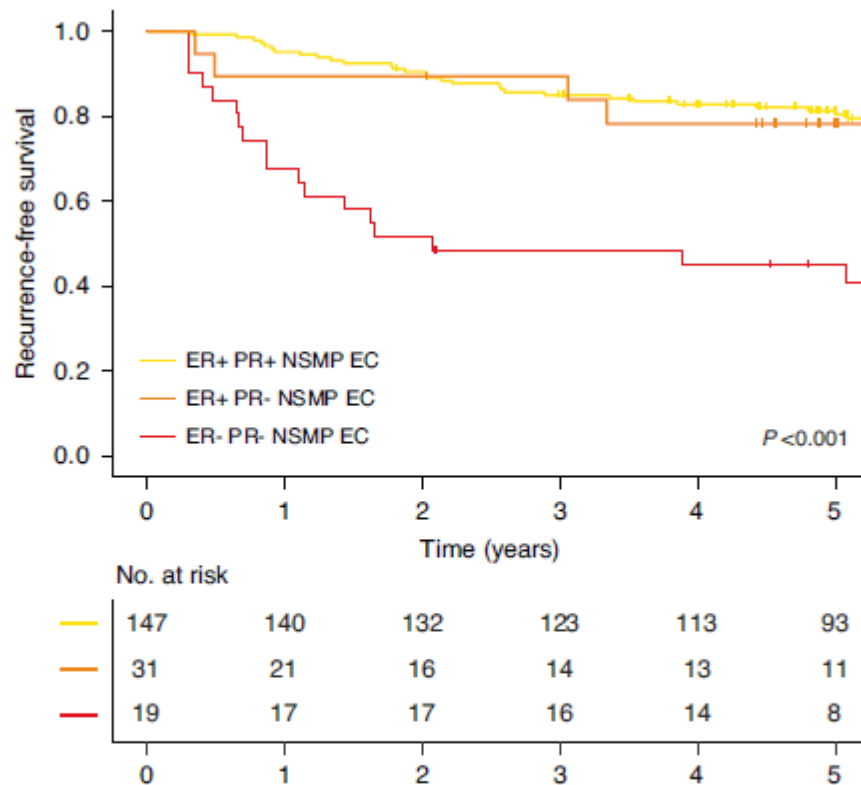
Pri napredovalem raku materničnega telesa, endometroidni gradusa 1 ali 2, ki je tipično hormonsko odvisen prihaja v poštev hormonska terapija, če ni velikega bremena bolezni. Raziskani so bili progestini, aromatazni inhibitorji, tamoksifen in fulvestrant.

Predstavljen je tudi vpogled eventuelnih zdravljenj v prihodnosti glede na faze II raziskav, nakazuje se, da v prihodnosti lahko boljše odgovore na zdravljenje in/ali preživetje brez napredovanja bolezni, če aromataznim inhibitorjem dodamo CDK4/6 inhibitorje in/ali mTOR inhibitorje.

Ključne besede: rak materničnega telesa; konzervativno zdravljenje; hormonsko zdravljenje

## Estrogenski receptorji, progesteronski receptorji kot prognošični dejavnik

V analizi 648 bolnic vključenih v PORTEC-3 raziskavo, ki so bile ocenjene kot visokorizične glede na molekularno analizo, je bila pri 206 bolnicah brez specifičnega molekularnega profila, izraženost estrogenskih receptorjev (ER  $\geq 10\%$ ) dodatni prognošični dejavnik. ER pozitivnost je bila povezana z nižjim tveganjem za ponovitev bolezni (HR 0,33; 95% CI 0,15-0,75).



**Fig. 1 Recurrence-free survival for patients with NSMP high-risk endometrial cancer by ER and PR expression.** Kaplan–Meier survival curves of patients with NSMP high-risk endometrial cancer for recurrence-free survival by ER and PR expression.

## Hormonska terapija pri zgodnjem raku maternice z namenom ohranitve plodne sposobnosti

Hormonska terapija z namenom ohranitve plodne sposobnosti je priporočena pri histološko endometrioidnem tipu raka materničnega telesa gradusa 1 ali 2, omejenega na endometriji in/ali atipično hiperplazijo endometrija, FIGO stadij IA. Bolnice tudi ne smejo imeti kontraindikacij za zdravljenje s progestini in so mlajše od 40 let. Pred uvedbo hormonske terapije s progestini se svetuje histeroskopsko vodena biopsija endometrija z resekcijo tumorja in nato uvedba meggestrol acetata peroralno v odmerku 160 – 320 mg/dan ali medroksiprogesteron acetata peroralno v odmerku 400 – 600 mg/dan. Alternativno se lahko uvede intrauterino aplikator z levonorgestrelom v odmerku 52 mg z ali brez peroralnih progestinov. Priporočeno trajanje terapije je 6 do 12 mesecev in v tem času naj bi bila dosežena popolna remisija, maksimalni čas za doseg le te ne sme biti več kot 15 mesecev. Dve zaporedni biopsiji z minimalnim intervalom 3 mesecev in s popolno remisijo se presojata kot uspešno zdravljenje. V metanalizah, ki so analizirale konzervativno zdravljenje endometrioidnega raka

materničnega telesa in atipične hiperplazije endometrija, so opisali do 76 % remisijo pri raku materničnega telesa in 85 % pri atipični hiperplaziji endometrija. Delež živorojenih otrok je bil opisan med 26 do 41 %. Odgovor na progestin pa lahko ni definitiven, saj je ponovitev bolezni opisana v med 35 do 40 % za raka materničnega telesa in do 25 % pri atipični hiperplaziji endometrija.

Glede na dodatno metaanalizo Fana in sodelavcev iz leta 2017, ki je vključevala samo bolnice z rakom materničnega telesa, je bila najuspešnejša terapija kombinacija histeroskopske resekcije in zdravljenje s progestini, z doseženo popolno remisijo 95,3 % in le z 14,1 % deležom ponovitev.

Leta 2021 so v sistematski analizi in metaanalizi Chae–Kim in sodelavci analizirali ali ima pri konzervativnem zdravljenju raka materničnega telesa in atipični hiperplaziji endometrija dobrobit dodatek metformina, če ga kombiniramo z progestini. Kombinirano zdravljenje je dodatno zmanjšalo število relapsov glede na razmerje obetov (OR 0,46).

### **Hormonska terapija pri metastaskem raku materničnega telesa ali recidivu**

Pri bolnicah z dobro do zmerno diferenciranim (gradus 1 ali 2) endometroidnim rakom materničnega telesa, pozitivnimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji, ki so brez simptomov in/ali minimalnimi simptomi bolezni, prihaja v poštev hormonska terapija, ki ima manj izražene stranske učinke v primerjavi s kemoterapijo. Analiza 5 randomiziranih raziskav in 29 raziskav faze II je pokazala, da je objektivni odgovor na največkrat v klinični praksi uporabljene derivate progestinov, pri predhodno nezdravljenih bolnicah z gradus 1 ali gradus 2 endometroidnim karcinomom, med 11-56 % in preživetje brez napredovanja bolezni med 2,5 do 14 mesecev. Višji delež odgovorov so ugotavljali pri bolnicah s pozitivnimi progesteronskimi receptorji (37-40 %). Odgovori pri endometroidnem raku materničnega telesa gradus 1 ali gradus 2 so vsaj enkrat višji kot pri gradusu 3. V raziskavi GOG 81 je bil tako celokupni odgovor pri endometroidnem tipu raka materničnega telesa gradusa 1 37 %, pri gradusu 2 23 % in pri gradusu 3 le še 9 %. Večinoma gre za delni odgovor na zdravljenje, ki je pri večini bolnic kratkotrajen. Pri posameznih bolnicah pa je lahko le-ta daljši od dveh let.

Glede na sistematski pregled iz leta 2017 (povzetek 27 raziskav) v kateremu so primerjali v prvi liniji hormonsko terapijo s kemoterapijo, je bil pri hormonski terapiji celokupni odgovor 21,6 %, mediano preživetje brez napredovanja bolezni 2,8 meseca in mediano celokupno preživetje 10,2 mesece. Celokupni odgovor je bil boljši pri izraženih estrogenskih receptorjih (26,5 %) in/ali progesteronskih receptorjih (35,5 %), kot pri raku materničnega telesa z negativnimi estrogenskimi (9,2 %) ali negativnimi progesteronskimi receptorji (12,1 %).

Raziskava	Zdravljenje	RR (%)	PFS (mes)	OS (mes)
GOG 121	Megestrol acetat 800 mg dan	24	2.5	7.6
GOG 81	Medroksiprogesteron acetat 1000 mg vs Medroksiprogesteron acetat 200 mg dan	14 25	2.5 3.2	7 11.1
GOG 168	Anastrazol 1 mg dan	9	1	6
GOG 81F	Tamoksifen 20mg 2x dnevno	10	1.9	8.8
GOG 119	Tamoksifen 20mg + Medroksiprogesteron acetat 100mg 2 x dnevno vsak drugi teden	33	3	13
GOG 153	Megestrol acetat 80 mg 2 x dnevno x 3 tedne, izmenično z Tamoksifenom 20mg 2 x dnevno x 3 tedne	27	2.7	14
GOG 188	Fulvestrant 250 mg im vsake 4 tedne	16	10	26

V primeru napredovanja bolezni je možen poskus zamenjave hormonskega zdravljenja s preparati, ki jih bolnica še ni uporabljala. Ponoven odgovor na hormonsko zdravljenje je opisan po predhodno uspešni hormonski terapiji in je okoli 18,5 %.

Običajno pa predvsem v primeru izražene simptomatike s strani zasevkov ob napredovanju bolezni, po predhodnem zdravljenju s hormonsko terapijo, svetujemo zamenjavo sistemskega zdravljenja s kemoterapijo.

### Kombinacija hormonske terapije z novimi tarčnimi zdravili v prihodnosti

Imamo podatke iz raziskav faze II, ki nakazujejo, da bi v prihodnosti lahko bile uspešne kombinacije aromataznih inhibitorjev s CDK 4/6 inhibitorji in/ali mTOR inhibitorji.

Raziskava	Učinkovina	Histologija	Primarni cilj	Rezultati
NSGO-PALEO/ENGOT-EN3	Letrozol +/- palbociclib	Endometroidni, ER+	PFS	8,3 vs 3 mes
Dana- Farber NCT03675893	Letrozol + abemaciclib +/- metformin	Vse histologije, ER+ (28/30 endometroidni)	ORR, PFS 6 m	30% 55,6%
MD Anderson NCT01068249	Letrozol+ everolimus +/- palbociclib	Vse histologije, razen karcinosarkom	ORR	32%

## Literatura:

1. Vermij L, Jobsen JJ, Leon-Castillo A et al. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. *Br J Cancer* 2023;128:1360-68.
2. Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F et al. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *IJGC* 2023;33:208-22.
3. Chae-Kim J, Garg G, Gavrilova-Jordan L et al. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *IJGS* 2021;31:1499-1505.
4. Kailasam A, Langstraat C. Contemporary Use of Hormonal Therapy in Endometrial Cancer: a Literature Review. *Curr. Treat. Options in Oncol.* 2022;23:1818–28.
5. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *IJGC* 2007;17:964-78.
6. Ethier JL, Desautels DN, Amir E, MacKay H et al. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2017;147(1):158–66.
7. Karpel H, Slomovitz B, Coleman RL et al. Biomarker-driven therapy in endometrial cancer. *IJGC* 2023;33:343-50

## **Novosti pri obsevanju raka telesa maternice**

### ***Radiotherapy in endometrial cancer***

Helena Barbara Zobec Logar, Manja Kobav

#### **Povzetek**

Rak materničnega telesa je heterogena bolezen. Pooperativno zdravljenje z obsevanjem ne temelji več samo na patohistoloških kriterijih, čedalje pomembnejšo vlogo ima molekularna klasifikacija, ki omogoča dodatno razvrščanje rakov v rizične skupine.

Ključne besede: rak telesa maternice, molekularna klasifikacija, POLEmut, p53abn, mikrosatelitna nestabilnost, zdravljenje

#### **Dopolnilno obsevanje raka telesa maternice**

Pooperativno zdravljenje z obsevanjem ne temelji samo na patohistoloških kriterijih kot so stopnja diferenciacije, prisotnost limfovaskularne invazije, globina invazije v miometrij, histološki tip raka in prisotnost pozitivnih bezgavk (1, 2, 3). Z razvojem molekularne diagnostike se je oblikovala molekularna klasifikacija, ki predstavlja dodatno prognostično in prediktivno orodje za razvrščanje rakov telesa maternice v rizične skupine (Tabela 1) (4).

Na podlagi imunohistokemične analize markerjev (p53, MSH6 in PMS2; MLH1 in MSH2) in enega molekularnega testa (POLE mutacija na domeni eksonukleaze DNA polimeraze epsilon), so različne skupine, kot na primer TCGA, transPORTEC konzorcij in ProMisE oblikovale štiri glavne molekularne skupine ER:

- ultramutirana – POLEmut skupina,
- hipermutirana – MMRd skupina z visoko MSI,
- z večjim številom kopij (»copy-number high«) – p53abn (serozna) skupina,
- z manjšim številom kopij (»copy-number low«) – NSMP skupina.

Več raziskav je potrdilo prognostični pomen molekularnih označevalcev z vplivom na preživetje brez boleznih in celokupno preživetje. POLEmut raki imajo dobro prognozo, MMRd in NSMP imajo srednje dobro, p53mut pa sodijo v skupino z najslabšo prognozo. Pri nekaterih rakah je lahko prisotnih več molekularnih markerjev, na primer POLEmut in p53abn, ti raki se klasificirajo kot POLEmut.

Molekularna klasifikacija ima prediktivno vlogo in narekuje možnost dodatnega zdravljenja. V teku so raziskave, kjer se obsevanje kombinira z imunoterapijo.

Izšla so nova in posodobljena priporočila za vrisovanje tarčnih volumnov po operaciji in ob ponovitvi endometrijskega raka v nožnici (5, 6).



Prognostične skupine	Molekularna klasifikacija neznan	Molekularna klasifikacija znana
<b>Nizko</b>	IA endometrioidni G1/2 + LVI-/ fokalno	I-II POLEmut endometrioidni brez ostanka IA MMRd/NSMP endometrioidni G1/2 + LVI-/fokalno
<b>Srednje</b>	IB endometrioidni G1/2 + LVI-/fokalno IA endometrioidni G3 + LVI-/fokalno IA ne-endometrioidni brez invazije v miometrij	IB MMRd/NSMP endometrioidni G1/2 + LVI-/fokalno IA MMRd/NSMP endometrioidni G3 + LVI-/fokalno IA p53abn in/ali ne-endometrioidni brez invazije v miometrij
<b>Visoko-srednje</b>	I endometrioidni + LVI+ neodvisno od gradusa in invazije v miometrij IB endometrioidni G3 neodvisno od LVI II	I MMRd/NSMP endometrioidni + LVI+ neodvisno od gradusa in invazije v miometrij IB MMRd/NSMP endometrioidni G3 neodvisno od LVI II MMRd/NSMP endometrioidni
<b>Visoko</b>	III–IVA brez ostanka bolezni I–IVA ne-endometrioidni z invazijo v miometrij in brez ostanka	III–IVA MMRd/NSMP endometrioidni brez ostanka I–IVA p53abn endometrioidni z invazijo v miometrij brez ostanka bolezni I–IVA NSMP/MMRd serozni, nediferencirani karcinom, karcinosarkom z invazijo v miometrij brez ostanka
<b>Napredovali</b>	III–IVA z ostankom bolezni	III–IVA katerekoli molekularne skupine z ostankom bolezni
<b>Metastatski rak</b> IVB		IVB katerekoli molekularne skupine

Tabela 1. Definicija prognostičnih skupin, povzeto po ESGO/ESTRO/ESP 2020

III–IVA POLEmut endometrijski karcinom (endometrioidni in neendometrioidni) in I–IVA MMRd in NSMP svetlocelični karcinom z invazijo v miometrij – ni dovolj podatkov za vključitev v rizične skupine na podlagi molekularne klasifikacije

POLEmut	Stadij I-II	G1, G2, G3	LVI- /LVI+	/	Brez (3A za stadij I-II in 4C za stadij III-IV)
<b>MMRd/NSMP</b>	la	G1, G2	LVI-	/	Brez (1A)
	la lb	G3 G1, G2	LVI-		Vavlo (1A) Brez (3C), brez pri starosti < 60 let (2A)
	la la lb II	G1, G2 G3 G3 G1, G2, G3	LVI+ LVI+ LVI- LVI- /LVI+	cN0/pNx cN0/pNx pN0 cN0/pNx	TRT (1A) pri LVI+ in/ali stadij II KT (2B) Vavlo (2B) za stadij II G1 LVI- Brez (4C) za stadij lb G3 LVI- in pN0
	la la lb II	G1, G2 G3 G3 G1, G2, G3	LVI+ LVI+ LVI+ LVI- /LVI+	pN0	TRT (1B) Vavlo (2B) KT (2C) pri G3 in/ali LVI+ Brez (4C)
	lb	G1, G2, G3	LVI+	cN0/pNx	TRT (1A) KT (2B)
	III-IVa	G1, G2, G3	LVI- /LVI+		RTKT+KT (1A)* TRT+KT (1B)

					KT (1B)
<b>p53abn</b>	la	G1, G2	LVI-	Brez invazije v miometriju/ v polipu	Vavlo (1A) Brez (3C)
	la-IVa	G1, G2, G3	LVI-/LVI +	Invazija v miometriju	RTKT+KT (1A)* TRT+KT (1B) KT (1B)

Tabela 2. Priporočila za zdravljenje endometrioidnih rakov upoštevajo patohistološko in molekularno klasifikacijo

Zaenkrat je glede na molekularno klasifikacijo premalo dokazov za spremembo zdravljenja pri stadijih III-IVa.

Vavlo-vaginalni vložek, LVI-limfovaskularna invazija, TRT-teleradioterapija, KT-kemoterapija

\*Matei DE. No difference between chemoradiotherapy and chemo alone in endometrial cancer, 2023 SGO Annual Meeting on Women's Cancer. Phase 3 NRG258 randomised trial; ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT00942357](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00942357))

<b>MMRd/NSMP</b>	la	LVI-	Brez invazije v miometriju	Brez (3C)*
	I-IVa	LVI- /LVI+	Invazija v miometriju	RTKT+KT (1A) TRT+ sekvenčna KT (1B) KT (1B)
<b>p53abn</b>	la	LVI-	Brez invazije v miometriju	KT+/-Vavlo (3C-4C)* Vavlo

Tabela 3. Zdravljenje seroznega in drugih neendometrioidnih rakov upoštevajo patohistološko in molekularno klasifikacijo

Za neendometrioidne rake v splošnem velja, da je premalo podatkov za vključitev v rizične skupine na podlagi molekularne klasifikacije, priporoča se vključitev v klinične raziskave.

Vavlo-vaginalni vložek, LVI-limfovaskularna invazija, EBRT-teleradioterapija, KT-kemoterapija

\*ocena, ni jasnih podatkov

### Metahrona oligometastatska bolezen

Namen zdravljenja oligometastatske ponovitve naj bo radikalen (priporočilo 4B), smiselna je uporaba lokalnih ablativnih tehnik (kirurgija, stereotaktično obsevanje), dobrobit sistemskega zdravljenja je vprašljiva (priporočilo 4B).

### Literatura

1. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2020.

2. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment, and follow-up 5 on behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 2022; 33: 860–77.
3. Restaino S, Paglietti C, Arcieri M et al. Management of Patients Diagnosed with Endometrial Cancer: Comparison of Guidelines. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 2–19.
4. Zobec Logar HB. Imunoterapija in obsevanje pri ginekoloških rakih. V: Stanič K (ur.), Ratoša I (ur.). Zdravljenje z imunoterapijo in radioterapijo pri bolnikih z rakom : strokovno srečanje: elektronski zbornik prispevkov, Ljubljana, 26. 3. 2021. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD; Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2021. str. 23-26.
5. Small W, Bosch WR, Harkenrider MM et al. NRG Oncology/RTOG Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity Modulated Pelvic Radiation Therapy in Postoperative Treatment of Endometrial and Cervical Cancer: An Update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 109: 413–24.
6. Kamrava M, Leung E, Bachand F et al. GEC-ESTRO (ACROP)–ABS–CBG Consensus Brachytherapy Target Definition Guidelines for Recurrent Endometrial and Cervical Tumors in the Vagina. *Int J Radiat Oncol* 2023; 115: 654–63.

## Slovarček

MMR – popraviljanje neujemanja (mismatch repair)

MMRd – Mismatch repair deficient

MSI – Microsatellite instability

NSMP – No Specific Molecular Profile

## **Porast incidence debelosti – možnosti ne-kirurškega zdravljenja raka endometrija**

### ***The rising incidence of obesity – non-surgical treatment options for endometrial cancer***

Blaž Grošelj in Barbara Šegedin

#### **Izvleček**

Rak endometrija je v zahodnem svetu najpogostejši ginekološki rak. Debelost je eden glavnih rizičnih faktorjev za razvoj raka endometrija. V zahodnem svetu se incidenca debelosti epidemično strmo povečuje. 10 % bolnic z rakom endometrija je zaradi debelosti oziroma pridruženih boleznih nesposobnih za primarno operativno zdravljenje. Alternativa je zdravljenje z obsevanjem. V članku navajamo nekaj novejših spoznanj s področja obsevanja raka endometrija in dokaze, da je tovrstno zdravljenje lahko enakovredno kirurškemu.

Ključne besede: debelost, rak endometrija, obsevanje

#### **Uvod**

Rak endometrija je poleg raka dojke najbolj pogost ginekološki rak v zahodnem svetu. Debelost, definirana z indeksom telesne mase (ITM) nad 30 kg/m<sup>2</sup>, je eden glavnih rizičnih faktorjev za razvoj raka endometrija, poleg dejavnikov, kot so arterijska hipertenzija, hiperinzulinemija, hiperglikemija in višje vrednosti estrogena v krvi. Ocenjuje se, da ima okrog 70 % ljudi, starejših od 20 let, bodisi prekomerno telesno težo (ITM nad 25 kg/m<sup>2</sup>), bodisi so debeli. V Združenih državah Amerike je tako več kot polovica vseh rakov endometrija posledica prekomerne telesne teže oz. debelosti. Za rak endometrija je znano, da ima najmočnejšo etiološko povezavo z debelostjo med vsemi raki. Za vsakih 5 enot ITM se incidenca raka endometrija poveča za 50 odstotkov. Bolnica z ITM nad 40 kg/m<sup>2</sup> ima 10-krat višjo verjetnost, da bo zbolela za rakom endometrija kot bolnica z normalnim ITM (pod 25 kg/m<sup>2</sup>). V zahodnem svetu se incidenca debelosti epidemično strmo povečuje in z njo tudi incidenca in smrtnost zaradi raka endometrija. Po napovedih naj bi se incidenca raka endometrija do leta 2030 v primerjavi z letom 2010 dvignila za 55 %.

Primarno zdravljenje raka endometrija je kirurško. Glede na dokončne patohistološke podatke lahko sledi dopolnilno zdravljenje s sistemsko terapijo in/ali obsevanjem.

Visok ITM (prekomerna telesna teža in debelost) ne poveča samo verjetnosti za razvoj raka endometrija, ampak je tudi glavni faktor za možne intra in perioperativne zaplete, kot so: srčne aritmije, spalna apneja, akutni srčni dogodki, venske tromboembolije. Pri okrog 10 % bolnic z rakom endometrija varna operacija zaradi pridruženih boleznih, povezanih z visokim ITM ni možna – gre za: srčno-žilna obolenja, diabetes, z diabetesom povezane poškodbe mikrocirkulacije in posledična okvara organov, z debelostjo povezane motnje spanja in spalna apneja. Tako ob trenutnih trendih porasta debelosti in raka endometrija v zahodnem svetu

sočasno raste tudi število bolnic, ki zaradi debelosti ali pridruženih bolezni niso primerne kandidatke za primarno kirurško zdravljenje.

### **Zdravljenje z obsevanjem**

Pri bolnicah, ki niso primerne kandidatke za primarno kirurško zdravljenje, v poštev prihaja zdravljenje z obsevanjem, prav tako z namenom ozdravitve. Bolnice zdravimo s kombinacijo zunanjega obsevanja (teleterapija, TRT) in notranjega (brahiterapija, BRT) ali samo z BRT. TRT je pri debelih bolnicah velikokrat zahtevna predvsem zaradi anatomskih omejitev. Zaradi nezanesljivosti nastavitve in dnevnih medfrakcijskih premikov rizičnih organov in tarče, je potreben večji varnostni rob, kar lahko poveča neželene učinke na rizične organe in hkrati zmanjša učinkovitost samega obsevanja. Omejitev pri obsevanju bolnic z visoko težo je tudi omejitev v nosilnosti mize na CT/MR simulatorju in obsevalnem aparatu.

Glede na raziskave, najboljšo lokoregionalno kontrolo in dolgoročne izide zdravljenja dosežemo s kombinacijo TRT in BRT, medtem ko intrakavitarna BRT sama dosega zadovoljive rezultate pri zgodnjem stadiju bolezni brez invazije v bezgavke in brez dokazov za invazijo v globljo mišično plast maternice. Tehnično zapleten je lahko postopek sedacije bolnice s prekomerno telesno težo za izvedbo BRT, mnogokrat je težavna izvedba alternativne možnosti - spinalnega bloka. Načrtovanje BRT poteka na podlagi MR posnetkov. V kolikor MR ni mogoče izvesti (prevelika telesna teža, klavstrofobija ...), v poštev pride načrtovanje na podlagi CT posnetkov, ki pa ne omogočajo optimalnega prikaza tarče.

Van der Steen-Banasik *in sodelavci* so opravili sistematični pregled literature in identificirali 2694 bolnic, ki so bile v preteklih desetletjih zdravljene izključno z obsevanjem, bodisi zaradi prekomerne telesne teže bodisi pridruženih bolezni, ki niso dovoljevale operativnega posega. Zajeli so podatke zdravljenj preko nekaj desetletij, zato je načrtovanje obsevanja zelo heterogeno. 1278 bolnic je bilo zdravljenih s kombinacijo TRT+BRT, 1383 samo z BRT in 33 bolnic samo s TRT. 5-letno vzročno specifično preživetje, izračunano za mešano kohorto 1322 bolnic je bilo 78,5 %, 5-letna lokalna kontrola za 79,9 %, 5-letno celokupno preživetje za bolnice vseh stadijev (I-IV) pa 53,2 %. Avtorji priporočajo, da je v primeru suma na razsoj bolezni v bezgavke potrebno kombinirano zdravljenje s TRT in BRT, medtem ko je pri bolnicah z zgodnjim stadijem bolezni in nizkega histološkega gradusa večja verjetnost lokalnega relapsa in lahko TRT opustimo. Bolnice v kliničnem stadiju II ob zdravljenju s kombinacijo TRT+BRT, dosežejo preživetje med 50 in 60 %. 5-letno preživetje za bolnice kliničnega stadija III, ki so zdravljene s kombinacijo TRT in BRT, so med 16 in 49 %. Bolnice, ki imajo bolezen v stadiju IV imajo slabše preživetje, ne glede na izbiro zdravljenja. Zaradi različnih obsevalnih tehnik so bili sopojava zdravljenja zelo heterogeni.

Objavljene so tudi klinične raziskave, kjer poročajo o ugodnih rezultatih zdravljenja raka endometrija s primarnim obsevanjem in dodatkom hormonske terapije. Staples *in sodelavci* so v retrospektivni raziskavi pri 51 bolnicah z rakom endometrija do kliničnega stadija II, opisali

zdravljenje bolnic z različnimi kombinacijami TRT, BRT in hormonske terapije z megestrol acetatom. Popolni oziroma delni odgovor na zdravljenje je bil opisan pri 8 bolnicah, ki so prejele samo hormonsko terapijo, pri 14 bolnicah, ki so bile zdravljenje z obsevanjem, in pri vseh treh, ki so prejele obsevanje in hormonsko terapijo.

Shen *in sodelavci* so v retrospektivni analizi 55 bolnic z rakom endometrija bolnice razdelili v dve skupini – 43 bolnic z nizkorizičnim endometrijskim karcinomom (NEK) in 12 bolnic z visokorizičnim endometrijskim karcinomom (VEK). 6 bolnic je bilo zdravljenih samo z BRT in 49 bolnic s kombinacijo TRT in BRT, 12 bolnic pa s TRT in kemoterapijo. 2-letno vzročno specifično preživetje je bilo 100 % v obeh skupinah bolnic, celokupno preživetje pa 92 % za NEK in 80 % v skupini z VEK.

Rovirosa *in sodelavci* so analizirali 62 bolnic, zdravljenih z BRT zaradi raka endometrija stadija I. Vzročno specifično preživetje po 2 in 5 letih je bilo 93,3 % in 80,5 %, preživetje brez lokalne ponovitve bolezni 93,1 % in 88,7 %, pozne posledice  $\geq$  G3 pa so bile prisotne pri 2,1 % bolnic.

Acharya *in sodelavci* so pri inoperabilnih bolnicah z rakom endometrija v stadiju I primerjali izid po zdravljenju z BRT, TRT ali kombinacijo obeh. 260 bolnic, vključenih v raziskavo, je bilo zdravljenih s TRT, 46 bolnic samo z BRT, 156 bolnic pa s kombinacijo e TRT in BRT. Bolnice, ki so bile zdravljene tudi z BRT, so imele višje 3-letno celokupno preživetje (60 % oz 47 %). Avtorji tako priporočajo BRT kot osnovo za zdravljenje inoperabilnih bolnic z zgodnjim stadijem raka endometrija.

Gill *in sodelavci* so pri inoperabilnih bolnicah z rakom endometrija stadija I, zdravljenimi z MRI-vodeno intrakavitarno BRT, poročali o 90,6 % lokalni kontroli in celokupnem preživetju 94,4 % (čas opazovanja 15 mesecev po zdravljenju). Bolnice so bile zdravljene z BRT z ali brez TRT. Uporabljena je bila tehnika visoke hitrosti doze (angl. *high dose rate*, HDR). Avtorji priporočajo slikovno vodeno BRT z odličnimi zgodnjimi rezultati. Schwarz *in sodelavci* v priporočilih za slikovno vodeno BRT priporočajo uporabo MR slikanja za določitev tarčnih volumnov pri zgodnjem raku endometrija.

## **Zaključki**

Pojavnost debelosti in z njo povezan rak endometrija sta v zahodnem svetu v porastu. Tako se povečuje število bolnic, ki zaradi debelosti niso primerne kandidatke za primarno operativno zdravljenje raka endometrija. Primarno zdravljenje z obsevanjem (BRT in/ali dodatkom TRT) sta standard za zdravljenje bolnic, kjer je primarno kirurško zdravljenje kontraindicirano. Številne raziskave kažejo, da je tovrstno zdravljenje možno in izid lahko ugoden ter primerljiv s primarnim kirurškim zdravljenjem.

Srčno-žilna obolenja (srčni infarkt, možganska kap, srčno popuščanje) so še vedno najpogostejši vzrok smrti pri bolnicah z rakom endometrija zgodnjega stadija. Tako lahko

bolnice z visokim ITM, ki so bile zdravljene zaradi raka endometrija, spremenijo način življenja in shujšajo, kar jim lahko občutno podaljša življenje.

#### Literatura:

1. Onstad MA, Schnandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol* 2016; 34(35): 4225-30.
2. Wichmann IA, Cuello MA. Obesity and gynecological cancers: A toxic relationship. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; 155: 123-34.
3. Kitson SJ, Crosbie EJ. Endometrial cancer and obesity. *Gynecological Cancer* 2019; 21(4): 237-45.
4. Concin N, Matias-Guiu X, Ignace Vergote I, *et al.* ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 31:12–39.
5. Staples JN, Rauh L, Peach MS, *et al.* Endometrial cancer in an increasingly obese population: Exploring alternative options when surgery may not cut it. *Gynecol Oncol Rep* 2018; 25: 30-4.
6. van der Steen-Banasik E, Christiaens M, Shash E, *et al.* Systemic review: radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. *Eur J Cancer* 2016; 65: 172–81.
7. Shen JL, O'Connor KW, Moni J, *et al.* Definitive Radiation Therapy for Medically Inoperable Endometrial Carcinoma. *Adv Radiat Oncol* 2022; 8(1): 101003.
8. Rovirosa A, Yaowen Zhang Y, Chargari C, *et al.* Exclusive 3D-brachytherapy as a good option for stage-I inoperable endometrial cancer: a retrospective analysis in the gynecological cancer GEC-ESTRO Working Group. *Clin Transl Oncol* 2022; 24(2): 254-65.
9. Acharya S, Perkins SM, DeWees T, *et al.* Brachytherapy is associated with improved survival in inoperable stage I endometrial adenocarcinoma: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 649–57.
10. Gill BS, Kim H, Houser C, *et al.* Image-based three-dimensional conformal brachytherapy for medically inoperable endometrial carcinoma. *Brachytherapy* 2014; 13: 542–7.
11. Schwarz JK, Beriwal S, Esthappan J, *et al.* Consensus statement for brachytherapy for the treatment of medically inoperable endometrial cancer. *Brachytherapy* 2015; 14: 587–99.

## **Dedni rak telesa maternice – kdaj je indicirano genetsko svetovanje?** ***Hereditary uterine cancer – indications for referral to genetic counseling?***

Ksenija Strojnik, Ana Blatnik, Mateja Krajc

### **Povzetek**

Tudi genetski dejavniki imajo vlogo pri nagnjenosti k razvoju raka telesa maternice. Najpogosteje se pojavlja v sklopu dednega sindroma Lynch (približno 3 % vseh bolnic z rakom telesa maternice). Pri vseh bolnicah s karcinomom endometrija 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. Pri vseh je tudi zelo pomembno natančno preveriti družinsko in osebno anamnezo drugih malignih ali benignih tumorjev. Na ta način aktivno iščemo tiste, ki imajo večjo verjetnost, da so nosilke genetskih okvar, povezanih z dedno obliko raka telesa maternice. Te potrebujejo napotitev in obravnavo pri kliničnem genetiku. V Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje Onkološkega inštituta Ljubljana obravnava teh bolnic in njihovih svojcev poteka v okviru multidisciplinarne obravnave. Nosilci podedovanih genskih 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 telesa maternice, sindrom Lynch, genetsko svetovanje

### **Uvod**

Z velikim napredkom molekularne genetike odkrivamo zarodne patogene različice v dednem zapisu, t. i. genetske okvare, ki so povezane z večjo ogroženostjo za razvoj nekaterih vrst rakov, tudi raka telesa maternice. Tako lahko med bolnicami z rakom telesa maternice s pomočjo genetskih testov najdemo tiste, ki so najverjetneje zbolele zaradi podedovane okvare v določenem genu.

Približno tri odstotkov raka telesa maternice se pojavlja v sklopu dednega sindroma Lynch, poznamo pa tudi nekatere druge dedne sindrome, ki so povezani z večjo ogroženostjo za raka telesa maternice. Pri vseh bolnicah je zato zelo pomembno natančno preveriti družinsko anamnezo (preverimo, ali je še kdo v družini po isti krvni veji zbolel bodisi za rakom debelega črevesa, danke, jajčnikov, telesa maternice ali drugimi raki (Tabela 1) in tako aktivno iščemo nosilke genetskih okvar ter njim in njihovim svojcem ponudimo genetski posvet, testiranje in posledično preventivne ukrepe, ki so na voljo. Obravnava 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 genetsko svetovanje in testiranje.

Nosilci podedovanih genetskih okvar lahko na podlagi genskega 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 preprečujemo oziroma jih odkrivamo v nižjih stadijih in 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 dojk – Genetika in Center za bolezni rodil – Genetika), po novem pa sodelujemo tudi s Kliničnim oddelkom za gastroenterologijo



UKC Ljubljana, kjer v subspecialistični ambulanti poteka spremljanje nosilcev patogenih različic, povezanih s povečanim tveganje 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 (follow-up) ter preventivne posege.

### Rak telesa maternice in dedni sindromi

Najpogostejši nevarnostni dejavniki za raka maternice so višja starost, stanja povezana s presežkom estrogena (debelost, metabolni sindrom, vključno s sladkorno boleznijo in sindromom policističnih jajčnikov, hormonska nadomestna terapija z estrogeni brez progesterona, jemanje tamoksifena) ter reproduktivni dejavniki (zgodnja menarha, nuliparost, pozna menopavza, anovulatorni ciklusi).

Čeprav je večina rakov telesa maternice sporadičnih in so posledica somatskih genetskih okvar v tumorju, imajo lahko tudi genetski dejavniki vlogo pri nagnjenosti k razvoju raka telesa maternice. Pozitivna družinska anamneza raka telesa maternice 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. Najpogostejša in napomembnejša močno ogrožujoča dedna predispozicija je sindrom Lynch, ki ga odkrijemo pri 3 % bolnic z rakom telesa maternice.

### Sindrom Lynch

Sindrom Lynch (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 telesa maternice ter 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 telesa maternice pri nosilkah okvar v MMR genih je bistveno povečano (40 do 60 % v primerjavi z 2 do 3 % v splošni populaciji žensk), prav tako je značilno, da zbolevalo mlajše (povprečna starost 48 proti 63 let v splošni populaciji žensk), večja je tudi verjetnost pojavljanja multiplih primarnih tumorjev iz spektra sindroma Lynch. Tveganje za razvoj raka telesa maternice 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	≤3	51-59
biliarni trakt	3	50	≤1.7	57	≤1	NP	0.2-1	NP
urinarni trakt	0.2-5	60	2-28	54-61	0.7-5.5	65-69	≤3.7	NP
tanko črevo	0.4-11	47	1-10	48	1-4	54	0.2	NP
pankreas	6	NP	≤1.6	NP	1.5	NP	≤1.6	NP
možgani	≤1.7	NP	2.5-7.7	NP	≤1.8	43-54	≤1	40

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 maternice okoli 3 %, za raka debelega črevesa /danke pa okoli 4 %. Legenda: NP: ni podatkov.

Več kot 90 % rakov, ki se pojavijo v sklopu sindroma Lynch, ima nepravilno delovanje mehanizma popraviljanja 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 epiteljskih 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 popraviljanja 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 popraviljanja 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 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 četrtnina bolnic z rakom telesa maternice 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 in PMS2 gre za posledico sporadične, somatske epimutacije - metilacije promotora *MLH1*, zato je potrebno pred nadaljnji 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/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 najpogosteje 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 multidisciplinarnе 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 telesa maternice oz. drugih rakov ter glede na starost zbolelih sorodnic in sorodnikov v družini.

Spremljanje zdravih nosilk z namenom zgodnjega odkrivanja morebitnega raka telesa maternice 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 preventivno adnektomijo. Čas preventivne operacije je individualiziran, in sicer po zaključku rodne dobe ter glede na starosti ob diagnozi raka telesa maternice ali raka jajčnikov pri krvnih sorodnicah in glede na vrsto genetske okvare. Ker lahko raka telesa maternice pogosto odkrijemo v zgodnjem stadiju zaradi težav, ki jih povzročajo (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 odločitev ginekologa, ki jih spremlja, možno opravljati presejanje za raka maternice 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 telesa maternice**

Rak telesa maternice 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 raka dojke, ščitnice, ledvic, debelega črevesa/danke in kože. Ogroženost za raka telesa maternice je med 20 in 30 %, pogosto so prisotni tudi leiomiomi. Za bolnice je sicer značilno pojavljanje mukokutanih lezij, kot so trihilemoni in papilomatozne papule, akralne in plantarne keratoze, običajno je prisotna tudi makrocefalija.

Povečano tveganje za raka telesa maternice opisujejo tudi pri nekaterih genetskih sindromih, povezanih s polipozo debelega črevesa/danke. Sindrom PPAP (angl. *polymerase 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 jajčnikov, dojke 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.

Sarkomi telesa maternice se, sicer redko, lahko pojavljajo v sklopu nekaterih do sedaj znanih dednih sindromov. Leiomiosarkom maternice se lahko pojavlja v sklopu sindroma Li-Fraumeni, za katerega pa so bolj značilni karcinomi nadledvičnice, osteosarkomi, drugi mehko tkivni

sarkomi, možganski tumorji ter rak dojke pri mlajših od 31 let. Sarkom telesa maternice se redko lahko pojavi tudi pri bolnicah s HLRCC (angl. hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer), kjer imajo bolnice leiomiomatozo maternice in kože, povečano tveganje pa je tudi za raka ledvičnih celic. Benigni in maligni tumorji maternice so pogostejši tudi pri nosilkah okvar v genu *CDC73*, ki ga sicer povežemo s sindromom hiperparatiroidizma in tumorjev čeljusti, t.i. HPT-JT (angl. hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome).

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 telesa maternice ugotovimo prisotnost zarodnih patogenih različic, najpogosteje v MMR genih, pa tudi v drugih genih, predvsem tistih, povezanih s homologno rekombinacijo. Zaenkrat vseh tovrstnih najdb še ne znamo jasno vzročno povezati z večjo ogroženostjo za raka telesa maternice, 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*. 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.

Monogensko dedno predispozicijo, ki je povezana z visoko ogroženostjo za raka telesa maternice, 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 telesa maternice, je klinična uporabnost tovrstnih dognanj trenutno še zelo omejena.

**Indikacije za napotitev na obravnavo v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje na Onkološki inštitut zaradi suma na sindrom Lynch ali drugi dedni sindrom pri bolnicah z rakom telesa maternice:**

- 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/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, Li-Fraumeni, HLRCC, HPT-JT).

- 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, osebje pa zavezano 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 kontrolnih 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. Karen HL, Boraddus RR. Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2053-64.
2. Gordhandas S, Rios-Doria E, Cadoo KA, et al. Comprehensive analysis of germline drivers in endometrial cancer. *JNCI*, 2023,00(0),1-10.
3. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, V2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
4. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2022;399:1412-28.
5. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. 2001 Nov 29 [Updated 2021 Feb 11]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>

6. Wang X, Glubb DM, O'Mara TA. 10 Years of GWAS discovery in endometrial cancer: Aetiology, function and translation. *EBioMedicine*. 2022 Mar;77:103895.
7. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I., et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for management of patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12-39.
8. Oakin A., Bosse TJ, Creutzberg CL., et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022 Sep;33(9):860-877.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Klinična pot obravnave pacienta v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje, Onkološki inštitut Ljubljana, 2020, dosegljivo na [https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna knjižnica/klinicne poti/Klinicna pot obravnave pacienta v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje 2020.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/klinicne_poti/Klinicna_pot_obravnave_pacienta_v_Ambulanti_za_onkološko_genetsko_svetovanje_in_testiranje_2020.pdf)
14. 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.
15. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, V3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
16. Sherman ME, Foulkes WD. BRCA1/2 and Endometrial Cancer Risk: Implications for Management. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Sep 4;113(9):1127-1128.

## **Hormonsko nadomestno zdravljenje po zdravljenju raka telesa maternice** ***Hormone replacement therapy and endometrial cancer***

Monika Colja

### **Izveček**

Napredek zdravljenja na področju ginekološke onkologije je privedel do izboljšanja preživetja bolnic, ki živijo dovolj dolgo, da dočakajo naravno menopavzo ali inducirano menopavzo kot stranski učinek onkološkega zdravljenja. Pomisleki glede varnosti nadomestnega hormonskega zdravljenja po raku materničnega telesa vključujejo možnosti napredovanja ali ponovitve bolezni. Razpoložljivi podatki posameznih študij ne kažejo pomembnega tveganja za ponovitev bolezni, če se nadomestno hormonsko zdravljenje uporablja po zdravljenju zgodnjega stadija bolezni - stadij I ali II.

Rak materničnega telesa je v večini primerov hormonsko odvisna bolezen, zato se kljub temu hormonska nadomestna terapija načeloma odsvetuje. Priporočajo se nehormonske alternative lajšanja menopavznih težav. Odločitev o zdravljenju s hormonsko nadomestno terapijo pri bolnicah po zdravljenju raka telesa maternice je kljub vsemu individualna in možna izjemoma za bolnice z zgodnjim stadijem bolezni po skrbnem premisleku glede koristi upoštevajoč možna tveganja. V nadaljevanju je predstavljen pregled literature na področju hormonskega nadomestnega zdravljenja po zdravljenju raka materničnega telesa.

Ključne besede: Rak materničnega telesa, nadomestno hormonsko zdravljenje, menopavza

### **Uvod**

Napredek zdravljenja na področju ginekološke onkologije je privedel do izboljšanja preživetja bolnic, ki živijo dovolj dolgo, da dočakajo naravno menopavzo ali inducirano menopavzo kot stranski učinek onkološkega zdravljenja. Menopavza je definirana kot izguba menstruacije zaradi prenehanja delovanja jajčnikov, katero zaznamuje padec serumske ravni estrogena. Določimo jo retrogradno po 12 mesecih od zadnje menstruacije. Nastopi lahko naravno ali pa je inducirana s kirurško odstranitvijo jajčnikov, radioterapijo ali aplikacijo citostatikov. Pomanjkanje estrogena ima vpliv na številna tkiva, kar se pri ženskah kaže s skupkom simptomov in znakov v različni intenziteti, kar imenujemo klimakterični sindrom. Med kratkoročne posledice hormonskih sprememb spadajo vazomotorična nestabilnost, psihološke in psihosomatske motnje, med srednjeročne posledice uvrščamo urogenitalni sindrom, dolgoročne posledice pa so srčno-žilna obolenja, osteoporoza in Alzheimerjeva bolezen. Obravnava menopavznih težav je pri vsaki ženski individualna. Najučinkovitejša terapija je hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ), ki je prvi izbor terapije za izrazite menopavzne težave.

Mnoga desetletja je veljalo, da je pri bolnicah, ki so bile zdravljene zaradi raka, nadomestno hormonsko zdravljenje absolutno kontraindicirano, vendar pa ni bila ta prepoved nikoli strokovno utemeljena. Smernic oziroma priporočil v povezavi z uporabo HNZ pri bolnicah po zdravljenju ginekoloških malignih obolenj ni. Za uvedbo HNZ se tako pri vsaki bolnici odločamo glede na celotno sliko osnovnega malignega obolenja in menopavznih težav.

Čeprav je prvi cilj doseganje najboljšega onkološkega izida, moramo pri rehabilitaciji bolnic upoštevati tudi kakovost življenja in dolgoročne zdravstvene težave. Nedvomno je res, da dogodki, povezani z odkritjem bolezni in njenim zdravljenjem ter strah pred prihodnostjo, pomenijo bolnicam trpko preizkušnjo, ki jih dodatno bremeni.

### **Rak materničnega telesa**

V Sloveniji je rak materničnega telesa najpogostejši ginekološki rak in 5. najpogostejši rak pri ženskah. Za rakom materničnega telesa zbolevalo predvsem starejše pomenopavzalne ženske. Bolezen je najpogostejša med 60. in 65. letom starosti, manj kot 10 % bolnic zboli pred 50. letom, pred 40. letom pa le 5 % bolnic. Pred 40. letom zbolijo predvsem ženske z genetsko predispozicijo in hiperestrogenim stanjem, kot so sindrom policističnih jajčnikov, debelost in anovulatorni menstrualni ciklusi, ki predstavljajo glavne dejavnike tveganja za nastanek raka endometrija tipa I. Pri raku materničnega telesa ločimo več histoloških tipov, ki pa jih glede na klinično - patološke značilnosti lahko razdelimo v dve skupini. Endometrijski karcinomi tipa I so hormonsko odvisni in imajo praviloma ugoden potek. Vzniknejo iz atipične hiperplazije, pojavijo se predvsem pri pre- in perimenopavznih bolnicah, za razliko od tumorjev tipa II, ki so hormonsko neodvisni in se tipično pojavljajo po menopavzi ali pa v sklopu Lynch sindroma. So redkejši, agresivnejši in imajo slabšo prognozo. Približno 5 % vseh rakov materničnega telesa je dedno pogojenih.

Zahvaljujoč simptomatiki večino bolnic odkrijemo v zgodnjih stadijih, kar omogoča učinkovito zdravljenje v skladu s smernicami in dobro preživetje. Standardno zdravljenje obsega totalno histerektomijo z obojestransko adneksektomijo, kar pomeni, da pre- in perimenopavzne bolnice po zdravljenju vstopijo v kirurško menopavzo, ki je lahko simptomatsko zelo zahtevna. Ta predstavlja velik izziv, saj večina rakov materničnega telesa velja za hormonsko odvisne in torej obstaja nevarnost, da HNZ poveča tveganje za ponovitev maligne bolezni.

### **HNZ po zdravljenju raka materničnega telesa**

HNZ po zdravljenju raka materničnega telesa je negotova tema s pomanjkljivimi podatki med raziskavami ginekološkega raka. Ker je estrogen dobro poznan etiološki dejavnik raka materničnega telesa predstavlja HNZ velik izziv. Posamezni biološki dogodki pri karcinogenezi so ključni za razumevanje domnevnega delovanja spolnih steroidnih hormonov v tem procesu. Estrogeni bi lahko vplivali na nastanek in razvoj raka s povečevanjem delitve celic, povečevanjem estrogenskih in progesteronskih receptorjev in vaskularizacije. Vendar pa estrogeni ne povzročajo neposredno mutacij DNA, pač pa stimulirajo celično proliferacijo in tako posredno vplivajo na možnost nepopravljivih okvar v celici. Aktivacija onkogenih genov in na drugi strani inaktivacija supresorskih genov je pri nastanku rakave celice bistvena. V eksperimentalnih pogojih estrogeni in progesteron delujejo stimulatивно na procese, ki so pomembni pri karcinogenezi. V karcinomskih celicah endometrija povečujejo encim telomerazno transkriptazo, ki pospešuje rast karcinomskih celic. Po daljšem času progesteron zmanjšuje telomerazno transkriptazo, povzročeno z delovanjem estrogenov. V endometrijskih



karcinomskih celicah estrogen preko rastnih faktorjev povečuje angiogenezo in vaskularizacijo tumorja, medtem ko jo progesteron zmanjšuje.

Estrogeni in progesteron so najpomembnejši endokrini regulatorji rasti in delovanja endometrija. Preko lokalno delujočih rastnih faktorjev, predvsem inzulinu podobnega rastnega faktorja, vsaj v določeni meri lahko vplivajo pospešujoče ali zaviralno na rast endometrijskih celic. Dokazano je, da kronična izpostavljenost maternične sluznice estrogenski monoterapiji poveča tveganje za razvoj endometrijske hiperplazije in raka endometrija. Tveganje je povečano ne glede na ciklično ali kontinuirano uporabo estrogenov in se po prekinitvi uporabe postopno in enakomerno zmanjšuje, vendar je večje tudi 10 let po prekinitvi estrogenske stimulacije. HNZ povečuje relativno tveganje za karcinom endometrija za 1,0 vsako leto uporabe, tako, da je po 10 letih tveganje večje za 10-krat. Dodajanje progestagenov je zato nujno pri vseh ženskah s HNZ, pri katerih maternica pred tem ni bila odstranjena. Kombinirana terapija (estrogen v kombinaciji s progestageni) pa ima zaščitni učinek na razvoj predrakavih in rakavih sprememb endometrija. Čeprav ima lahko lokalna oblika estrogena nekaj sistemske absorpcije, nimamo podatkov glede količine absorbiranega zdravila in njegovih posledičnih učinkov. Pomisleki glede varnosti HNZ po raku materničnega telesa vključujejo možnosti napredovanja ali ponovitve bolezni in tveganje za tromboembolične zaplete, ki so pogostejši pri onkoloških bolnicah, ne glede na status hormonskih receptorjev.

Podatkov o uporabi HNZ po zdravljenju raka endometrija ni veliko. Leta 1986 so Creasman et al. bili prvi, ki so v retrospektivni nerandomizirani raziskavi dokazali, da pri bolnicah, ki so prejemale oralno ali vaginalno estrogensko terapijo po zdravljenju raka materničnega telesa ni bilo večjega tveganja za ponovitev bolezni. Razpoložljivi podatki posameznih retrospektivnih nerandomiziranih študij in ene randomizirane kontrolirane študije ne kažejo pomembnega tveganja za ponovitev bolezni, če se HNZ uporablja po zdravljenju zgodnjega stadija raka adenokarcinoma endometrija - stadij I ali II. Prav tako meta-analiza (Shim et al) ni pokazala povezave med uporabo HNZ in tveganjem za ponovitev bolezni v primeru nizkega stadija bolezni (I in II). V omenjenih raziskavah je bila HNZ uvedena v obdobju od 1 do 60 mesecev po operaciji, v večini primerov je bil interval po operaciji med 3 in 12 meseci. Povzetek študij je zbran v tabeli 1.

Čeprav ni neposrednih dokazov, ki bi dokazovali ali ovrgli dolgoročni negativni učinek HNZ na preživele osebe z rakom materničnega telesa, je glede na hormonsko aktiven značaj tovrstnih tumorjev varneje, da pri teh bolnicah HNZ ne uvajamo. Po drugi strani pa trenutni dokazi kažejo, da bi lahko pri bolnicah po zdravljenju zgodnjega stadija bolezni (stadij I in II) uporabili celostni in multidisciplinaren pristop z individualno oskrbo in informiranjem bolnic o inherentnih tveganjih HNZ, njihovem osnovnem tveganju za ponovitev bolezni in jim nato omogočili, da se odločajo na podlagi svojega razumevanja. Če presodimo, da so koristi večje od tveganja je v izjemnih primerih bolj priporočeno predpisovanje kombiniranega HNZ. V prid bolezni pa govorijo podatki, da je zdravljenje akutnih klimakteričnih simptomov pri bolnicah z rakom materničnega telesa redko potrebno, saj naj bi višji nivo estrogenov, ki nastajajo v obilnem maščobnem tkivu bolnic, preprečeval nastanek hujših klimakteričnih simptomov.

Praviloma se pri vseh onkoloških bolnicah odločimo za HNZ šele po izrabljenih nehormonskih alternativah lajšanja menopavznih težav. Danes vemo, da HNZ ne odpravlja samo fizičnih in psihičnih tegob, ki jih prinaša nastop menopavze, ampak preprečuje izgubo kostne mase, ki vodi k osteoporozi, ter ščiti ženske pred kardiovaskularnimi boleznimi. Odločitev glede dolgotrajnega HNZ zaradi preprečevanja osteoporoze ali kardiovaskularnih bolezni pa bo zagotovo upravičeno šele takrat, ko bodo znani izsledki številnih randomiziranih prospektivnih raziskav.

**Tabela 1:** Endometrijski adenokarcinom in HNZ  
**Zaključek**

<u>RAK MATERNIČNEGA TELES</u>		
AVTOR, LETO OBJAVE	OPIS RAZISKAVE	ZAKLJUČKI
1. Creasman et al, 1986	Retrospektivna nerandomizirana raziskava. Primerjali so 47 bolnic, ki so prejemale oralno ali vaginalno estrogensko terapijo, s 174 bolnicami brez HNZ. Vse bolnice so bile zdravljenje zaradi raka endometrijskega adenokarcinoma stadija I.	Pri bolnicah, zdravljenih z estrogenskim preparati, ni bilo večjega tveganja za ponovitev bolezni.
2. Chapman et al, 1996	Retrospektivna nerandomizirana raziskava. Primerjali so 62 bolnic po zdravljenju endometrijskega adenokarcinoma, ki so prejemale oralno ali transdermalno estrogensko terapijo, s 61 bolnicami, ki terapije niso prejemale. Vse bolnice so bile zdravljenje zaradi raka endometrija stadija I ali II.	Pri bolnicah zdravljenih s HNZ, ni bilo večje smrtnosti ali večjega tveganja za ponovitev bolezni.
3. Lee et al, 1990	Retrospektivna nerandomizirana raziskava. Primerjali so 44 bolnic po zdravljenju endometrijskega adenokarcinoma, ki so prejemale oralno estrogensko terapijo, z 99 bolnicami po zdravljenju brez HNZ. Vse bolnice so bile zdravljenje zaradi raka endometrija stadija I ali II. Bolnice, ki so prejemale nadomestno zdravljenje z estrogenom, so imele nizek stadij bolezni (I ali II). V skupino brez HNZ so bile vključene tudi bolnice z višjimi stadiji bolezni.	Pooperativno zdravljenje z estrogenskim HNZ je varno pri bolnicah z nizkim stadijem bolezni (I in II).
4. Suriano et al, 2001	Retrospektivna nerandomizirana raziskava. Primerjali so 75 bolnic po zdravljenju endometrijskega adenokarcinoma, ki so prejemale kombinirano HNZ, s 75 bolnicami po zdravljenju, ki so prejemale le estrogensko HNZ. Vse bolnice so bile zdravljenje zaradi raka endometrija stadija I, II ali III.	Estrogensko HNZ v monoterapiji ali v kombinaciji s progesterageni ne poveča smrtnosti ali tveganja za ponovitev bolezni.
5. Barakat RR et al, 2006	Randomizirana kontrolirana raziskava. Primerjali so 618 bolnic po zdravljenju endometrijskega adenokarcinoma, ki so prejemale estrogensko HNZ, s 618 bolnicami brez HNZ. Vse bolnice so bile zdravljenje zaradi raka endometrija stadija I ali II.	Študija je bila predčasno zaključena. Ni dokončnih zaključkov o vplivu eksogenega estrogena na ponovitev bolezni, vendar je v splošnem bila absolutna stopnja ponovitve bolezni nizka.
6. Ayhan A et al, 2006	Retrospektivna nerandomizirana raziskava. Primerjali so 50 bolnic po zdravljenju endometrijskega adenokarcinoma, ki so prejemale kombinirano HNZ, s 52 bolnicami po zdravljenju, ki niso prejemale HNZ. Vse bolnice so bile zdravljenje zaradi raka endometrija stadija I ali II.	Pri bolnicah zdravljenih s kombiniranim HNZ, ni bilo večje smrtnosti ali večjega tveganja za ponovitev bolezni.
7. Cho et al, 2019	Retrospektivna obsevacijska populacijska raziskava. Primerjali so delež recidiva bolezni pri 847 bolnicah po zdravljenju endometrijskega adenokarcinoma stadija I, ki so prejemale HNZ (vse vrste - estrogenska monoterapija ali kombinirana monoterapija) in 4820 bolnicah po zdravljenju, ki niso prejemale HNZ.	HNZ ne poveča tveganja za ponovitev bolezni.

Večina ginekoloških tumorjev ima hormonske receptorje in nimamo natančnega podatka o njihovi vlogi ob eventuelnem zdravljenju s hormonsko nadomestno terapijo, zato je vedno potrebna skrbna presoja koristi in tveganj ob uvedbi le-te. Zavedati pa se moramo, da mora biti poleg poglobitnega onkološkega cilja – ozdraviti bolezen s čim boljšim onkološkim izhodom, v sodobni onkologiji naša naloga tudi skrb za čim boljše kvaliteto življenja naših bolnic.

Rak materničnega telesa je v večini primerov hormonsko odvisna bolezen, zato se HNZ načeloma odsvetuje. Priporočajo se nehormonske alternative lajšanja menopavznih težav. Odločitev o zdravljenju s HNZ pri bolnicah po zdravljenju raka telesa maternice je kljub vsemu individualna in možna izjemoma za bolnice z zgodnjim stadijem bolezni po skrbnem premisleku glede koristi upoštevajoč možna tveganja. V koliko pretehtamo, da je korist HNZ večja od potencialnega tveganja, je priporočeno zdravljenje s kombinirano HNZ. O uporabi HNZ pri raku materničnega telesa v višjih stadijih bolezni (FIGO stopnja II in višje) ni dovolj podatkov in je zdravljenje s HNZ odsvetovano. Vsakokrat, ko bolnici predpišemo HNZ je potrebno temeljito opraviti pojasnilno dolžnost. Razložiti ji moramo tveganja in pomanjkanje strokovnih smernic in raziskav na tem področju. Ginekološko - onkološka stroka bi morala spodbujati raziskave na tem področju in nuditi enotna priporočila o rabi HNZ pri bolnicah z anamnezo zdravljenja ginekološkega malignega obolenja. Na ta način bi pomagali ginekologom v vsakdanji praksi in bolnicam pri laišanju vsakodnevnih težav v menopavzi.

#### **Literatura:**

1. WHO: European Health Information. Dostopno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause> (2.2.2023).
2. Sourouni M, Kiesel L. Hormone Replacement Therapy After Gynaecological Malignancies: a Review Article. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021 May;81(5):549-554.
3. Chlebowski RT, et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Dec 14;108(3).
4. Chlebowski RT, et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Dec 14;108(3):350.
5. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1986 Mar;67(3):326-30.
6. Cho HW, Ouh YT, Lee JK, Hong JH. Effects of hormone therapy on recurrence in endometrial cancer survivors: a nationwide study using the Korean Health Insurance Review and Assessment Service database. *J Gynecol Oncol.* 2019 Jul;30(4):e51.
7. Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2014 Jun;50(9):1628-37.

# Strokovna knjižnica za onkologijo

## ČITALNICA

8 čitalniških mest,  
5.700 knjig,  
7.000 e-revij

## SEJNA SOBA

multimedijsko  
podprta, za  
12 udeležencev



vsak delovni dan od 8. do 15. ure  
[www.onko-i.si/strokovna\\_knjiznica](http://www.onko-i.si/strokovna_knjiznica)