

# Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa

Reccomendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with endometrial carcinoma

<sup>1</sup>Šegedin Barbara, <sup>1</sup>Merlo Sebastjan, <sup>2</sup>Smrkolj Špela, <sup>1</sup>Bebar Sonja, <sup>1</sup>Blatnik Ana, <sup>1</sup>Cerar Olga, <sup>2</sup>Cvjetičanin Branko, <sup>1</sup>Gazič Barbara, <sup>1</sup>Gornjec Andreja, <sup>2</sup>Kobal Borut, <sup>1</sup>Krajc Mateja, <sup>1</sup>Strojnjak Ksenija, <sup>1</sup>Šešek Manja, <sup>1</sup>Škof Erik, <sup>3</sup>Takač Iztok, <sup>1</sup>Vakselj Aleš, <sup>1</sup>Zadnik Vesna, <sup>1</sup>Zobec Logar Helena Barbara

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Korespondenca: doc.dr.Barbara Šegedin, dr.med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: [bsegedin@onko-i.si](mailto:bsegedin@onko-i.si)

Poslano/Received: 15.4.2018

Sprejeto/Accepted: 5.5.2018

doi:10.25670/oi2018-015on

## 1. UVOD

V Sloveniji diagnosticiramo in zdravimo letno več kot 350 bolnic z rakom materničnega telesa, ki je najpogostejši rak rodil in peti najpogostejši rak pri ženskah. Incidenca raka materničnega telesa v razvitem svetu in tako tudi v Sloveniji narašča. Dejavniki tveganja so povezani z vplivom estrogena na maternično sluznico in življenjskim slogom, saj za rakom materničnega telesa pogosteje zbolevajo ženske, ki so menstruacijo dobile zgodaj in jo pozno izgubile, ženske, ki niso nikoli rodile, ženske s sladkorno boleznijo, arterijsko hipertenzijo in prekomerno telesno težo. Zaščitno vlogo ima telesna aktivnost, zdrava prehrana in vzdrževanje telesne teže. Bolezen v treh četrtinah primerov odkrijemo zgodaj, saj se krvavitev, ki je pri večini bolnic prvi znak bolezni, pojavi zgodaj v njenem poteku. Pomenopavzna krvavitev ali ponavljajoča se izvenciklična krvavitev je zato razlog za pregled pri ginekologu. Bolezen potrdimo z biopsijo endometrija. Histološko gre v večini primerov za endometrioidni adenokarcinom, ostali histološki tipi so redkejši. Prvo zdravljenje je pri večini bolnic kirurško, za dopolnilno zdravljenje pa se odločamo na podlagi FIGO stadija, histologije in nekaterih drugih napovednih dejavnikov ter na podlagi bolničnega stanja zmogljivosti in pridruženih bolezni. V dopolnilnem zdravljenju imata pomembno vlogo obsevanje, tako tele- kot brahiradioterapija, in sistemska terapija, najpogosteje pride v poštev kombinacija preparatov platine in taksanov. Preživetje bolnic je več kot 80 % za vse histološke tipe v vseh starostnih skupinah in celo 95% v primeru, ko je rak omejen na maternično sluznico, kar kaže na visoko uspešnost zdravljenja.

## 2. EPIDEMIOLOGIJA

Rak materničnega telesa je predvsem bolezen žensk razvitega sveta, kjer se pojavi skoraj dve tretjini vseh novih primerov. Razlike med regijami so tudi do 20-kratne. V svetu je s 5 % med vsemi raki šesti najpogostejši ženski rak. Ocenjeno je, da je leta 2012 za rakom materničnega telesa zbolelo 320.000 žensk. Najvišje so incidence v Severni in Vzhodni Evropi ter Severni Ameriki; v Afriki in Aziji je bolezen redka. Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja za leto 2012 je bila v Evropi 19,3 zbolelih na 100.000 prebivalk. Slovenija je z vrednostjo 20,8/100.000 malo nad evropskim povprečjem. Razlike v umrljivosti so med področji precej manjše – v svetu okrog 5-kratne. Letno zaradi raka materničnega telesa umre 76.000 žensk. Slovenija je s 3,9 umrlimi na 100.000 prebivalk v evropskem povprečju.

V Sloveniji zavzema rak materničnega telesa s 5,6 % peto mesto po pogostosti in je najpogostejši ginekološki rak. V obdobju 2009 - 2013 je v Sloveniji povprečno letno za rakom materničnega telesa zbolelo 313 žensk (30,2/100.000), umrlo pa 49 (4,7/100.000). V zadnjih letih se incidenca raka materničnega telesa ne spreminja, medtem ko se je groba umrljivostna stopnja v zadnjih desetih letih znižala za povprečno 2,6 % letno, starostno standardizirana pa za 7,4 %. Ob koncu leta 2013 je med nami živelo 4.345 bolnic, ki jim je bila kadarkoli v življenju postavljena diagnoza raka materničnega telesa; 295 jih je zbolelo v zadnjem letu, 991 pa v zadnjih petih letih. Za rakom materničnega telesa

zbolevajo starejše ženske. Bolezen je najpo- gostejša med 60. in 65. letom starosti; pred 50. letom zboli manj kot deset odstotkov bolnic. Približno tri četrtine bolnic ima bolezen odkrito v omejenem stadiju. Deleži posameznih stadijev so v zadnjih desetih letih enaki, približno 2 % bolnic stadij ob diagnozi ni določen.

Skoraj vse (98 %) bolnice z rakom materničnega telesa imajo rak endometrija, med njimi 80 % endometrioidni adenokarcinom, 6 % adenokarcinom s ploščatocelično metaplazijo in 3,5 % neopredeljen adenokarcinom. Ostale histološke vrste so se pojavile pri manj kot enem odstotku bolnic. Med umrlimi opazamo sorazmerno večji delež bolnic z ne-endometrioidnimi adenokarcinomi, saj je narava teh tumorjev večinoma bolj agresivna.

Preživetje bolnic z rakom materničnega telesa se v zadnjih 20 letih ni bistveno spreminjalo; pet in več let po diagnozi preživi okoli 80 % bolnic. Petletno relativno preživetje bolnic, zbolelih v letih 2008 - 2012, je bilo tako 82 %. Sorazmerno dobra preživetja bolnic z rakom materničnega telesa so v prvi vrsti posledica zgodnjega odkrivanja boleznih, saj so imele bolnice zbolele med leti 2001 in 2005 v razsejanem stadiju le 34 % petletno relativno preživetje, če so imele ob diagnozi regionalno razširjeno bolezen 54 %, če je bil tumor omejen le na endometriju pa 95 %. Preživetja bolnic z rakom materničnega telesa po sta- dijih se s časom niso bistveno spreminjala. Napovedni dejavnik je tudi starost, saj je petletno relativno preživetje mlajših od 50 let 91 %, starejših od 75 let pa 47 %. Izsledki študije EUROCARE-5 kažejo, da je bilo v Evropi povprečno starostno standardizirano relativno petletno preživetje bolnic z rakom materničnega telesa v obdobju 2000 - 2007 77,6 %, v Sloveniji pa 80,4 %. Največje preživetje je bilo 85,2 % na Švedskem. Večina nevarnostnih dejavnikov endometrioidnih karcinomov tipa I po Bokhmanu je povezanih z ženskimi spolnimi hormoni, predvsem z razmerjem med estrogeni in progesteronom. Bolj so ogrožene ženske, ki so dobile prvo menstruacijo mlade in jo izgubile pozno, po 50. letu starosti. Bolj so ogrožene tudi tiste, ki ne morejo zanositi, tiste, ki niso nikoli rodile, in ženske s čezmerno telesno težo. Debelost je nevarnostni dejavnik zaradi v maščevju nastajajočih estrogenov – ocenjujejo, da naj bi imela pomembno vlogo kar pri 40 % vseh endometrijskih karcinomov. Ogroženost veča tudi hrana, v kateri je preveč maščob. O večji ogroženosti žensk, ki imajo poleg prevelike telesne teže še sladkorno bolezen, znanstveniki še niso sprejeli dokončnega zaključka. Med eksogenimi estrogeni večjajo tveganje vsi estrogenski preparati, preparati s kombinacijo estrogen-progesteron pa naj bi tveganje nasprotno celo zniževali. Nevarnost raka materničnega telesa veča tudi zdravilo tamoksifen, ki se že dolgo uspešno uporablja za zdravljenje raka dojke. Njegov zdravilni učinek je seveda toliko večji, da ga bolnicam z rakom dojke vseeno priporočajo. Približno 5 % vseh rakov materničnega telesa je dednega izvora.

V primarni preventivi raka materničnega telesa so pomembne vse aktivnosti s katerimi znižujemo izpostavljenost estrogenom. Bolj premišljena raba hormonske nadomestne terapije je pri nas in drugje v razvitem svetu v zadnjih dveh desetletjih ustavila trend rasti pojavljanja raka materničnega telesa. Za zmanjšanje ogroženosti svetujemo tudi vzdrževanje normalne telesne teže, pravilno prehrano, telesno dejavnost in zdravljenje morebitne sladkorne boleznih. Za pravočasno odkritje in zdravljenje boleznih je pomembno, da vzrok vsake neobičajne krvavitve iz nožnice razjasni ginekolog.

### 3. HISTOPATOLOGIJA RAKA ENDOMETRIJA

Pred pričetkom zdravljenja je potrebno diagnozo raka materničnega telesa potrditi s histološko preiskavo. Opredeliti je potrebno

histološki tip tumorja in glede na tip tudi druge značilnosti tumorja ter določiti stadij boleznih. Standardiziran histološki izvid je ključen za določitev stadija boleznih, optimalno zdravljenje in napoved poteka boleznih. Omogoča tudi sistematično zbiranje podatkov za primerjavo epidemioloških in histopatoloških parametrov različnih populacij in raziskave, ki bodo morda pripeljale do novih spoznanj in uspešnejšega zdravljenja.

Klasifikacija svetovne zdravstvene organizacije (WHO 2014) deli tumorje materničnega telesa v šest skupin: epiteljski tumorji in njihove predstopnje, mezenhimski tumorji, mešani epiteljski in mezenhimski tumorji, limfoidni in mieloidni tumorji, preostali redkejši tumorji in sekundarni tumorji.

Večino malignih tumorjev, ki vzniknejo v maternici, tvorijo karcinomi (epiteljski maligni tumorji), ki vzniknejo v endometriju (tkivo, ki obdaja notranost maternice). Histološki tip tumorja moramo opredeliti tako na biopsiji (manjšem vzorcu), kakor tudi na resektatih. Karcinom endometrija/endometrijski karcinom je najpogostejši ginekološki rak v razvitem svetu in drugi najpogostejši med ginekološkimi raki v manj razvitih državah, kjer na prvem mestu še vedno ostaja karcinom materničnega vratu. Ločimo več histoloških tipov endometrijskega karcinoma (EC), ki pa jih, glede na klinično-patološke lastnosti, lahko razdelimo v dve skupini:

- Endometrijski karcinomi tipa I so karcinomi, ki imajo praviloma ugoden potek. Večino tumorjev te skupine tvori endometrioidni karcinom, endometrijski karcinom tipa I pa je tudi mucinozni karcinom. Karcinomi tipa I so posledica dolgotrajne estrogenske stimulacije brez progesteronske oz. progestacijske zavore, nastanejo iz hiperplazije endometrija oz. endometrijske intraepiteljske neoplazije (EIN), v večini primerov so dobro diferencirani in jih običajno diagnosticiramo v nizkem stadiju boleznih.
- Endometrijski karcinomi tipa II so agresivni tumorji, ki imajo slabo prognozo. V to skupino spadajo serozni, svetlocelični, neuroendokrini, mešano-celični ter nediferencirani in dediferencirani endometrijski karcinomi, mednje pa prištevamo tudi karcinosarkome. Karcinomi tipa 2 niso povezani z delovanjem estrogena, vzniknejo v atrofičnem endometriju in so po definiciji visoke stopnje malignosti oz. visokega gradusa.

V primeru agresivnih tumorjev, kot so serozni karcinom, svetlocelični karcinom, karcinosarkom, nediferencirani karcinom ali endometrioidni karcinom gradus 3, je potrebno opraviti obsežno operacijo, vključno s pelvično in para-aortno limfadenektomijo in omentektomijo. Karcinosarkomi so glede na WHO klasifikacijo 2014 še vedno uvrščeni v skupino mešanih epiteljskih in mezenhimskih tumorjev, kljub temu, da so tudi karcinosarkomi epiteljske neoplazme s sarkomatoidno metaplazijo in imajo podobno prognozo kot drugi visoko maligni endometrijski karcinomi.

WHO klasifikacija 2014 endometrijskih karcinomov vključuje tudi serozni endometrijski intraepiteljski karcinom (SEIC), ki lahko kljub odsotnosti invazije v stromo zaseva po peritoneju na oddaljene anatomske lokacije.

Neuroendokrini tumorji so redki v endometriju, diagnozo potrdimo z dodatnimi imunohistokemičnimi preiskavami. Delimo jih na neuroendokrine tumorje nizkega gradusa (karcinoid) in neuroendokrine karcinome visokega gradusa (drobnocelični neuroendokrini karcinom in velikocelični neuroendokrini karcinom). Nediferenciran karcinom je maligni epiteljski tumor brez diferenciacije, ki je lahko pozitiven na epiteljske imunohistokemične označevalce le v posameznih celicah. Dediferenciran karcinom poleg nediferencirane komponente vsebuje tudi drugo komponento, ki jo tvori endometrioidni

karcinom FIGO gradus 1 ali 2. Mešani karcinom vsebuje dve ali več različnih komponent endometrijskega karcinoma, vsaj ena komponenta mora biti visokega gradusa oz. endometrijski karcinom tipa II, ki predstavlja najmanj 5 % tumorja.

V primeru, da v preparatu histerektomije ni rezidualnega tumorja, je potrebno revidirati predhodno biopsijo. Če so v biopsijskem vzorcu prisotni agresivni tipi endometrijskega karcinoma, v vzorcu histerektomije pa ne, moramo opredeliti histološki tip glede na najagresivnejšo komponento.

Endometrioidne in mucinozne karcinome gradiramo po sistemu FIGO gradusa, ki upošteva arhitekturne lastnosti tumorja:

- Gradus 1: 5 % ali manj solidnih področij
- Gradus 2: 6 % do 50 % solidnih področij
- Gradus 3: več kot 50 % solidnih področij

Pri gradiranju ne upoštevamo ploščatocelične komponente, zgolj žlezno. Če je jedrna atipija izrazitejša od pričakovane glede na arhitekturni gradus, zvišamo gradus tumorja za 1. Če se gradus tumorja, ki je bil določen na podlagi pred-operativne biopsije razlikuje od gradusa, ki je bil določen na podlagi pregleda vzorcev po histerektomiji, upoštevamo slednjega kot dokončni gradus tumorja. Karcinomov tipa II oz. seroznega, svetloceličnega, nevroendokrinnega, nedife- renciranega karcinoma in karcinosarkoma ne gradiramo, ker so po definiciji tumorji visokega gradusa.

V primeru karcinosarkoma mora patolog v izvidu navesti delež karcinomske in delež sarkomske komponente in označiti ali so prisotni homologni in/ali heterologni elementi v sarkomski komponenti.

Neredko najdemo endometrijski karcinom, navadno endometrioidni, sočasno v maternici in jajčniku. Čeprav na podlagi histološke slike največkrat ni možno ugotoviti, ali gre za zasevek karcinoma materničnega telesa v jajčnik, zasevek karcinoma jajčnika v maternico ali za sinhroni karcinom jajčnika in materničnega telesa, pa je podatek pomemben, ker vpliva tako na izbiro dodatnega zdravljenja, kakor na prognozo bolnice. V prid sinhronemu karcinomu govori majhen endometrijski karcinom, ki je minimalno invaziven, ob njem pa je obsežen karcinom v jajčniku. Primarni endometrijski karcinom, ki je zaseval v jajčnik, je verjetnejši kadar sta prisotni obsežna invazija miometrija in limfovaskularna invazija, v jajčniku pa multipli tumorji, manjši od 5 cm. Medtem ko endometrijski karcinomi neredko zasevajo v jajčnik, pa karcinom jajčnika le izjemoma zaseva v endometrijo oz. maternico.

V uporabi sta dva sistema za določanje stadija bolezni pri bolnicah z ginekološkimi raki: sistem FIGO, ki je specifičen za ginekološke rake in sistem TNM, ki je uporaben za vsa tumorska področja. Večina ginekoloških patologov, onkologov in drugih specialistov, ki obravnavajo bolnice z ginekološkimi raki, za določanje stadija bolezni uporablja sistem FIGO. Tudi večina kliničnih raziskav je zasnovana glede na FIGO stadij, zato ga upoštevamo tudi patologi v svojih priporočilih in histološkem izvidu. Dokončni FIGO stadij določi konzilij, ki upošteva vse klinične, radiološke, patološke in citološke ugotovitve opravljenih preiskav.

### 3.1. NAVODILA ZA PATOLOGA

Opisana so priporočila za delo patologa, ki omogočajo unimorfno patoloških izvidov, ti pa zagotavljajo standardizirano kirurško in sistemsko zdravljenje. Osnovni podatki v histološkem izvidu zagotavljajo ključne informacije, ki skupaj s kliničnimi določajo prognozo, omogočajo povezave z genetskimi sindromi ter zanesljive epidemiološke in klinične raziskave.

## MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA

- Opis vrste vzorca (histerektomija, histerektomija z bilateralno adneksotomijo, drugo)
- Podatek o tem, kakšen vzorec je bil sprejet v laboratorij fiksiran/nefiksiran, vrsta uporabljenega fiksativa, intakten/prerezan, orientiran/neorientiran.
- Določitev teže in velikosti vzorca (teža v gramih, velikost vzorca merimo v treh dimenzijah, opišemo in izmerimo tudi vse druge anatomske strukture, ki so pridružene maternici in njihovo velikost)
- Spremljajoči vzorci

Omentum: izmerimo in opišemo ter izmerimo morebitne tumorske infiltrate.

Bezgavke: Določimo število bezgavk iz posamezne anatomske regije in opišemo vse makroskopsko vidne patološke spremembe.

Vzorci peritoneja z različnih anatomskega lokacij izmerimo in opišemo makroskopsko vidna odstopanja.

- Opis tumorja - velikost (določimo vsaj največji dimenziji), prisotnost ali odsotnost invazije v miometrijo, širjenje tumorja na maternični vrat, širjenje tumorja v parametrije, prisotnost ali odsotnost tumorja na serozni površini, širjenje tumorja na istmus maternice v zgodnjem stadiju endometrijskega karcinoma je neodvisni napovedni dejavnik za širjenje bolezni v bezgavke, oddaljene zasevke in slabšo prognozo, zato je potrebno opisati tudi, ali tumor zajema spodnji segment maternice oz. istmus. Lokacija tumorja znotraj materničnega telesa je pomembna in jo opredelimo kot istmus, korpus ali fundus. Približno 14 % endometrijskih karcinomov vznikne v istmusu maternice in ti so pogosteje povezani z okvaro genov MMRP in sindromom hereditarnega nepolipoznega kolorektalnega raka oz. sindromom Lynch.

[Korelacija med mestom vznika tumorja in dednim rakom endometrija: Nivo dokaza-C]

[Korelacija med infiltracijo istmusa maternice in prognozo: Nivo dokaza-C]

## MIKROSKOPSKI PREGLED VZORCA

- Histološki tip tumorja

Endometrijske karcinome klasificiramo v skladu z WHO klasifikacijo 2014 (tabela 1). Histološki tip tumorja moramo opredeliti tako na biopsiji (manjšem vzorcu), kakor tudi na resektatih. Karcinosarkomi so, glede na WHO klasifikacijo 2014, še vedno uvrščeni v skupino mešanih epiteljskih in mezehimskih tumorjev, kljub temu, da so tudi karcinosarkomi epiteljske neoplazme s sarkomatoidno metaplazijo in imajo podobno prognozo kot drugi visoko maligni endometrijski karcinomi. V primeru karcinosarkoma mora patolog v izvidu navesti delež karcinomske in delež sarkomske komponente in označiti ali so prisotni homologni in/ali heterologni elementi v sarkomski komponenti. WHO klasifikacija 2014 endometrijskih karcinomov vključuje tudi serozni endometrijski intraepiteljski karcinom (SEIC), ki lahko kljub odsotnosti invazije v stromo zaseva po peritoneju na oddaljene anatomske lokacije. V primeru, da v preparatu histerektomije ni rezidualnega tumorja, je potrebno revidirati predhodno biopsijo. Če so v biopsijskem vzorcu prisotni agresivni tipi endometrijskega karcinoma, v vzorcu histerektomije pa ne, moramo opredeliti histološki tip glede na najagresivnejšo komponento. Vzorčiti moramo vsaj 4 bloke, da lahko zanesljivo opredelimo histološki tip tumorja.

[Prognostični pomen histološkega tipa tumorja: Nivo dokaza–B]

- Histološki gradus

Histološki FIGO gradus je eden od pomembnejših prognostičnih dejavnikov bolnic z endometrijskim karcinomom. Osnova histološkega FIGO gradusa je vzorec rasti tumorskih celic, ki tvorijo žlezne strukture. Tumor FIGO gradus 1 tvorijo pretežno žleze, solidna rast predstavlja manj kot 5 % tumorja. Pri tumorjih FIGO Gradus 2 tvorijo solidna področja 5-50 % tumorja, pri tumorjih FIGO Gradus 3 pa solidna področja tvorijo več kot 50 % tumorja. Področij s ploščatocelično metaplazijo pri tem ne upoštevamo.

Izrazita jedrna atipija v več kot 50 % tumorja dvigne histološki FIGO gradus za 1 pri tumorjih gradusa 1 ali 2. Histološki FIGO gradus določamo endometrioidnim in mucinoznim karcinomom. Serozni, svetlocelični, nediferencirani karcinom in karcinosarkom so po definiciji visokega gradusa (gradus 3) in jim histološkega FIGO gradusa ne določamo.

[Prognostični pomen histološkega gradusa: Nivo dokaza–B]

- Invazija v miometrij

Globoka infiltracija v miometrij je pomemben prognostični dejavnik pri bolnicah z endometrijskim karcinomom. Je edini neodvisni napovedni dejavnik hematogenega razvoja karcinoma endometrija in zato pomembno vpliva na odločitev o adjuvantnem zdravljenju. Globina invazije v miometrij določa FIGO stadij, prognozo in način zdravljenja. Globino invazije v miometrij merimo od endometrijsko-miometrijske meje (ne od površine eksofitičnega tumorja) do najglobljega mesta tumorja v miometriju. Merjenje globine invazije je lahko zelo težavno v primeru neravne endometrijsko-miometrijske meje, polipoidne rasti tumorja, intramuralnih leiomiomov in adenomioze. Tumorja v limfnih ali krvnih žilah ne upoštevamo pri meritvi globine invazije v miometrij.

[Prognostični pomen globine invazije tumorja v miometrij: Nivo dokaza–C]

- Delež debeline miometrija, ki je infiltriran s tumorjem

Oddaljenost tumorja od serozne površine maternice in delež debeline miometrija, ki je infiltriran s tumorjem, sta neodvisna napovedna dejavnika razvoja bolezni v bezgavke, vendar pa dosedanje raziskave niso potrdile nivoja dokaza III-2. Delež debeline miometrija, ki je infiltriran s tumorjem, je definiran kot razmerje med največjo globino invazije v miometrij in debelino celotnega miometrija na mestu največje globine invazije v miometrij.

- Oddaljenost tumorja od seroze

V številnih raziskavah sta bila oddaljenost tumorja od serozne površine maternice in delež infiltrirane debeline miometrija napovedna dejavnika razvoja bolezni v bezgavke v univariatni analizi, v multivariatni pa je napovedni pomen ohranila le globina invazije v miometrij. Dosedanje raziskave niso potrdile nivoja dokaza III-2.

- • Limfovaskularna invazija

Limfovaskularna invazija v miometriju je neodvisni napovedni dejavnik ponovitve bolezni in razvoja bolezni v bezgavke. Vendar pa prisotnost limfovaskularne invazije tako v miometriju, kakor tudi cervikalni stromi, parametrijih ali paraovarijskih žilnih prostorih ne vpliva na tumorski stadij. Pogosto lahko v histoloških preparatih vidimo vaskularno psevdoinvazijo, ki je posledica

določenih intraoperativnih posegov ('baloon manipulator').

[Prognostični pomen limfovaskularne invazije: Nivo dokaza–B]

[Prisotnost vaskularne psevdoinvazije zaradi intraoperativnih postopkov: Nivo dokaza–C]

- Invazija v sluznico endocerviksa

Ni pomembna za določanje stadija bolezni, nekateri pa glede na prisotnost invazije v sluznici endocerviksa priporočajo brahiterapijo slepega konca nožnice. Dosedanje raziskave niso potrdile nivoja dokaza III-2.

- Invazija v stromo endocerviksa

Infiltracija cervikalne strome s karcinomom endometrija je povezana z večjo verjetnostjo recidiva in je napovedni dejavnik razvoja bolezni v pelvične bezgavke.

[Prognostični pomen invazije endocervikalne strome: Nivo dokaza–B]

- Oddaljenost tumorja od cervikalne reseksijske ploskve

Bližina cervikalne reseksijske ploskve je lahko indikacija za brahiterapijo slepega konca nožnice.

- Infiltracija seroze maternice

Infiltracija seroze je prisotna v primeru, da karcinom endometrija penetrira preko serozne površine maternice. Infiltracija seroze (FIGO stadij IIIA) pomeni večje tveganje za lokalni recidiv kot tumorsko preraščanje adneksov.

[Infiltracija seroze maternice je kazalnik slabše prognoze: Nivo dokaza–C]

- Infiltracija parametrijev

Endometrijski karcinom z vraščanjem v parametrije opredelimo kot stadij FIGO IIIB. Kljub temu, da infiltracija parametrijev ni samostojni napovedni dejavnik poteka bolezni, neposredno vraščanje tumorja v parametrije pomeni slabšo prognozo. Prisotnost limfovaskularne invazije v parametrijih ne pomeni infiltracije parametrijev.

[Infiltracija parametrijev je kazalnik slabše prognoze: Nivo dokaza–C]

- Infiltracija adneksov

Infiltracija jajcevodov ali jajčnikov vpliva na FIGO stadij (stadij IIIA). V primeru endometrioidnega karcinoma nizkega gradusa, ki zajema telo maternice in adneксе, moramo pomisliti na možnost sinhronega tumorja, ki je verjetnejši od zasevka iz endometrija v adneксе.

[Infiltracija adneksov je kazalnik slabše prognoze: Nivo dokaza–C]

- Infiltracija omentuma

Infiltracija omentuma je povezana s slabšo napovedjo poteka bolezni in slabšim preživetjem, FIGO stadij pa opredelimo kot IVB. Infiltracija omentuma korelira z globino invazije v miometrij, gradusom tumorja, ne-endometrioidnim histološkim tipom, razsojem v bezgavke in infiltracijo adneksov.

[Infiltracija omentuma je kazalnik slabše prognoze: Nivo dokaza–C]



- Zasevki v bezgavkah

Status pelvičnih in paraaortnih bezgavk opredelimo ločeno, za vsako skupino bezgavk posebej, ker status bezgavk vpliva na FIGO stadij. Prizadetost pelvičnih bezgavk brez prizadetosti paraaortnih opredelimo kot FIGO stadij IIIC1, prizadetost paraaortnih bezgavk pa kot FIGO stadij IIIC2. Število prizadetih bezgavk in anatomsko področje prizadetih bezgavk sta napovedna kazalnika poteka bolezni in lahko vplivata na način adjuvantnega zdravljenja.

[Zasevki v bezgavkah so kazalnik slabše prognoze: Nivo dokaza – C]

#### 4. POSTAVITEV DIAGNOZE RAKA MATERNIČNEGA TELESA

Rak materničnega telesa je najpogostejši ginekološki rak. Pogosteje se pojavlja pri starejši populaciji žensk, saj jih je ob postavitvi diagnoze več kot 80 % starejših od šestdeset let in le 5 % mlajših od 40 let. Dejavniki tveganja za nastanek tega raka so debelost, dolgotrajno zdravljenje z estrogeni, zdravljenje s tamoksifonom, policistični ovarijski sindrom, nerodnost in drugi manj pogosti dejavniki.

Prvi znak raka materničnega telesa je v 90 % primerov krvavitev iz nožnice, tako da ga običajno odkrijemo zgodaj, ustrezno zdravljenje zagotavlja tem bolnicam dobro preživetje. Pomenopavna krvavitev najpogosteje nastane zaradi patoloških sprememb znotraj maternice, lahko pa je izvor krvavitve tudi na zunanem spolovilu, v nožnici, na materničnem vratu, krvavitev lahko nastane zaradi tumorjev na jajcevodih ali jajčnikih. Izvor krvavitve je lahko tudi v tkivih izven genitalnega trakta, npr. v sečnici, mehurju ali črevesu.

Pri ženskah s pomenopavno krvavitvijo je možnost odkritja raka na telesu maternice približno 10 % in naraste z 1 % v starosti okoli 50 let na 25 % v starosti nad 80 let. Presejalnih programov za zgodnje odkrivanje raka telesa maternice v splošni populaciji ni (nivo dokaza 2).

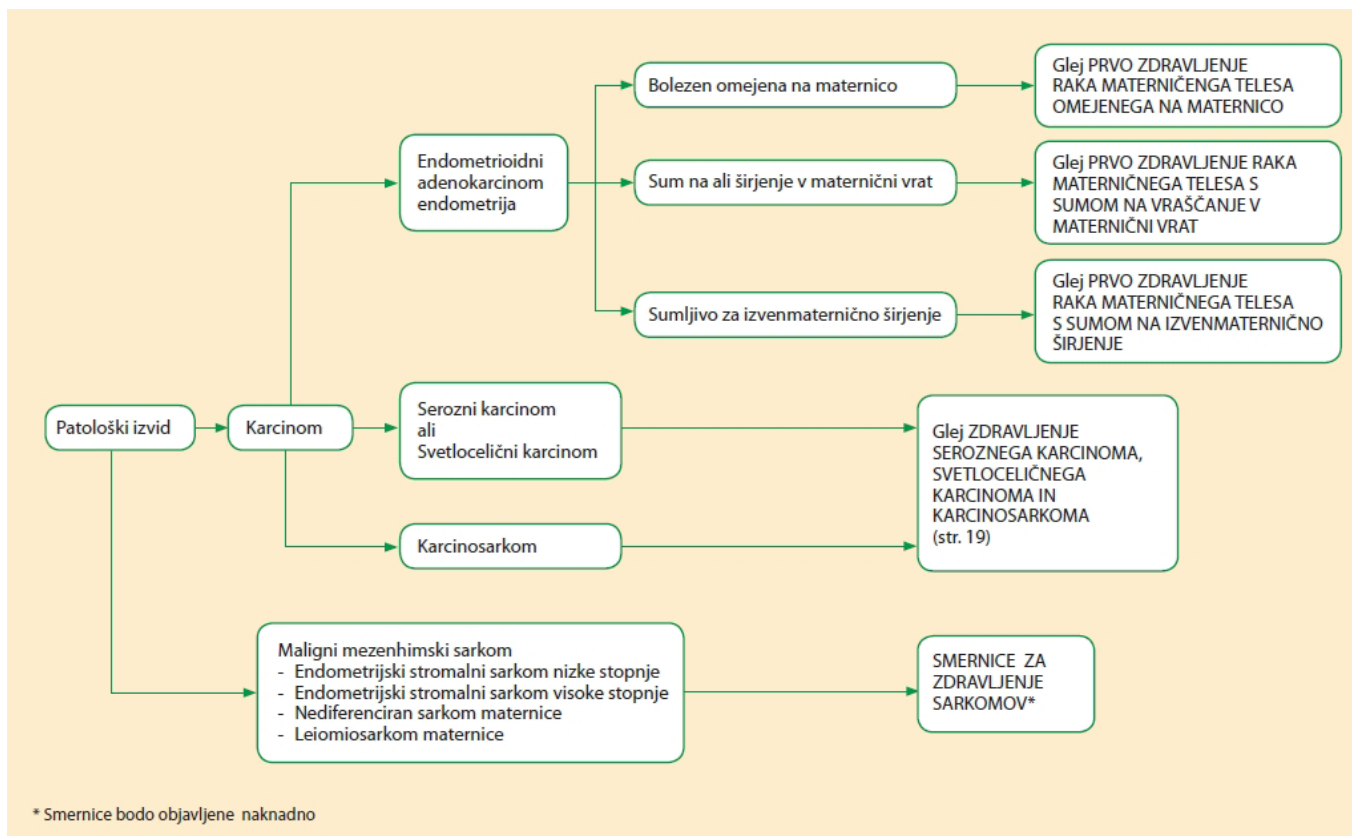
Tabela 1: Algoritem osnovnih in nadaljnjih preiskav

Osnovne preiskave	Nadaljnje preiskave
<p><b>Anamneza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osebna anamneza (OA)</li> <li>• Družinska anamneza (DA)</li> <li>• Sedanja anamneza</li> </ul> <p><b>Splošni klinični pregled</b></p> <p><b>Ginekološki klinični pregled z vaginalnim ali transrektalnim ultrazvokom</b></p> <p><b>UZ trebuha</b></p> <p><b>Laboratorijski izvidi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemogram</li> <li>• DKS</li> <li>• Ledvični retenti</li> </ul>	<p><b>Potrditev diagnoze:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abrazija ali</li> <li>• Biopsija endometrija ali</li> <li>• Histeroskopija z biopsijo</li> </ul> <p><b>Patološka ocena</b></p> <p><b>RTG pc</b></p> <p>Glede na klinično presojo:</p> <p><b>MRI</b></p> <p><b>CT medenice, prsnega koša,</b></p> <p><b>PET CT</b></p> <p>Glede na OA in DA:</p> <p><b>Genetsko svetovanje</b></p>

Pred zdravljenjem je potrebna histološka postavitev diagnoze. Tkivne vzorce odvzamemo iz notranjosti maternice z različnimi invazivnimi postopki (histeroskopija, kiretaža idr.) Pri odvzemu citoloških brisov materničnega vratu najdemo maligne endometrijske celice v 25 – 50 %. Pri tej skupini bolnic je pričakovati globljo mio- metrijsko invazijo, slabšo diferenciacijo tumorjev, pozitivno peritonealno citologijo in višje stadije bolezni ob postavitvi diagnoze maligne bolezni. Najstarejša metoda za odvzem vzorcev sluznice je dilatacija in kiretaža mater- nice. Pojmuje se kot zastarel diagnostični poseg, saj imamo na voljo sodobnejše, manj invazivne preiskave. V anesteziji z dilatatorji razširimo maternični vrat in nato z ločenimi kiretami odvzamemo vzorce za histološko preiskavo iz kanala materničnega vratu in nato iz votline maternice. Gre za slepo metodo, saj vzorce tkiva odvzamemo naključno. Raziskave kažejo, da pridobimo bioptični material iz le okoli 60 % površine endometrija. Nekateri menijo, da frakcionirana kiretaža kanala materničnega vratu ni priporočljiva, saj je število lažno pozitivnih in lažno negativnih izvidov veliko. Danes je bolj priporočena biopsija endometrija z aspiracijskim katetrom, ki je ambulanten poseg. Razviti so bili številni aspiracijski katetri, ki omogočajo enostaven odvzem vzorcev. Poseg je manj invaziven, je enostaven in poceni in ne zahteva anestezije, saj ni potrebna dilatacija materničnega vratu. Nekateri menijo, da je diagnostična vrednost te preiskovalne metode manjša, saj odvzamemo le pičle drobce tkiva in je zato pričakovati znatno število zgrešenih lezij.

Novejša diagnostična metoda za odvzem vzorcev maternične sluznice je histeroskopija, ki danes velja za zlati standard v diagnostiki raka materničnega telesa. Histeroskopija omogoča vizualizacijo sumljivih sprememb in direkten odvzem vzorcev pod kontrolo očesa. Z razvojem novih histeroskopskih sistemov z manjšim premerom lahko preiskavo opravljamo ambulantno in brez anestezije. Metoda je tudi bolj senzitivna pri odkrivanju benigne patologije, kot so polipi endometrija ali submukozni miomi.

Po odkritju okoli leta 1980 je postala vaginalna ultrazvočna preiskava (VUZ) pogosto uporabljena diagnostična metoda pri ženskah s pomenopavno krvavitvijo. VUZ je neinvazivna preiskava in je zaradi tega zlasti pri starejši ženski populaciji sprejemljivejša. Z VUZ natančneje določimo debelino endometrija in tudi morfologijo. Pri debelini endometrija pod 5 mm je manj kot 1 % možnosti, da je prisoten rak materničnega telesa, če krvavitve iz maternice ni, dodatna diagnostika ni potrebna. Pri asimptomatskih ženskah naj bi bile pri debelini endometrija 11 mm in več, potrebne dodatne diagnostične preiskave. Stadij bolezni postavimo kirurško, zato delamo dodatne diagnostične preiskave le pri sumu na razširjeno ali metastatsko bolezen. Računalniška tomografija, magnetna resonanca in pozitronska emisijska tomografija služijo za oceno vraščanja karcinoma v miometriju, maternični vrat in oceno zasevanja v bezgavke.



Slika 2: Algoritem diagnostike

## 5. KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA MATERNIČNEGA TELES A

### 5.1. BOLNICE Z NIZKIM IN SREDNJIM TVEGANJEM

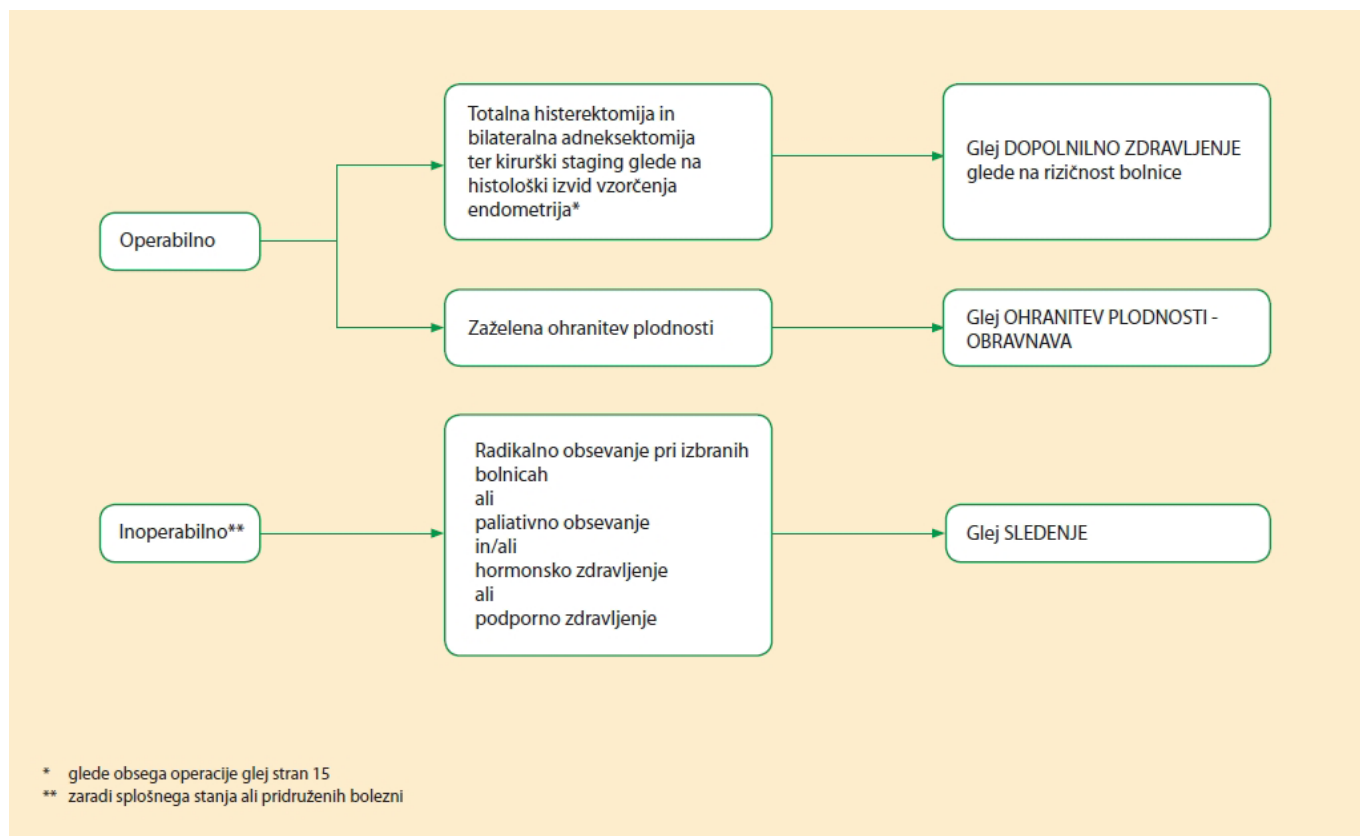
Standardni pristop v zdravljenju zgodnjih stadijev raka materničnega telesa FIGO stadij IA –IIA) je kirurški, z odstranitvijo maternice in njenih priveskov.

Po priporočilih ESGO-ESTRO-ESMO iz leta 2015 uvrščamo med nizko in srednje tvegani rak materničnega telesa stadij IA (invazija odsotna ali manj kot polovica debeline miometrija) in IB (invazija več kot polovica debeline miometrija) po zadnji FIGO klasifikaciji s stopnjo diferenciacije G1 in G2, ne glede na novejšje, predvsem molekularne razlike znotraj tipa I. Predoperativna uvrstitev bolnic s tipom I v skupine tveganja tako sloni na, s histoskopijo 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 ginekolog. Minimalno invaziven kirurški pristop je prva izbira priporočil ESGO-ESMO- ESTRO za bolnice z nizkim ali srednje tveganim rakom materničnega telesa.

Stopnja tveganja za zasevanje v regionalne bezgavke je v skupinah bolnic z nizkim in srednje tveganim rakom materničnega telesa, po podatkih SEER raziskave, okrog 1,4 %. 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-ESMO-ESTRO iz leta 2015. Temeljijo na, poleg že omenjene SEER raziskave, tudi

na dveh velikih multicentričnih prospektivnih randomiziranih raziskavah, ki nista pokazali izboljšanja preživetja po odstranitvi bezgavk pri bolnicah z nizkim ali srednje tveganim rakom materničnega telesa, povečalo pa se je tveganje za oboperativne (podaljšan čas operacije, večja izguba krvi ipd.) in kasne pooperativne zaplete, predvsem povečan pojav limfocist in limfedema nog. Poudariti je treba, da bili sta 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 terapevtskega učinka, obenem pa potrdili rezultate raziskave PORTEC, da ni izboljšanja preživetja, kadar bolnice prejmejo adjuvantno radioterapijo brez upoštevanja zasevanja v bezgavke.

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. V nejasnih primerih uvrstitve v skupine tveganja je tako ustrezno napraviti kompletno medenično limfadenektomijo do njenih anatomskih meja oziroma slediti algoritmu varovalne bezgavke.



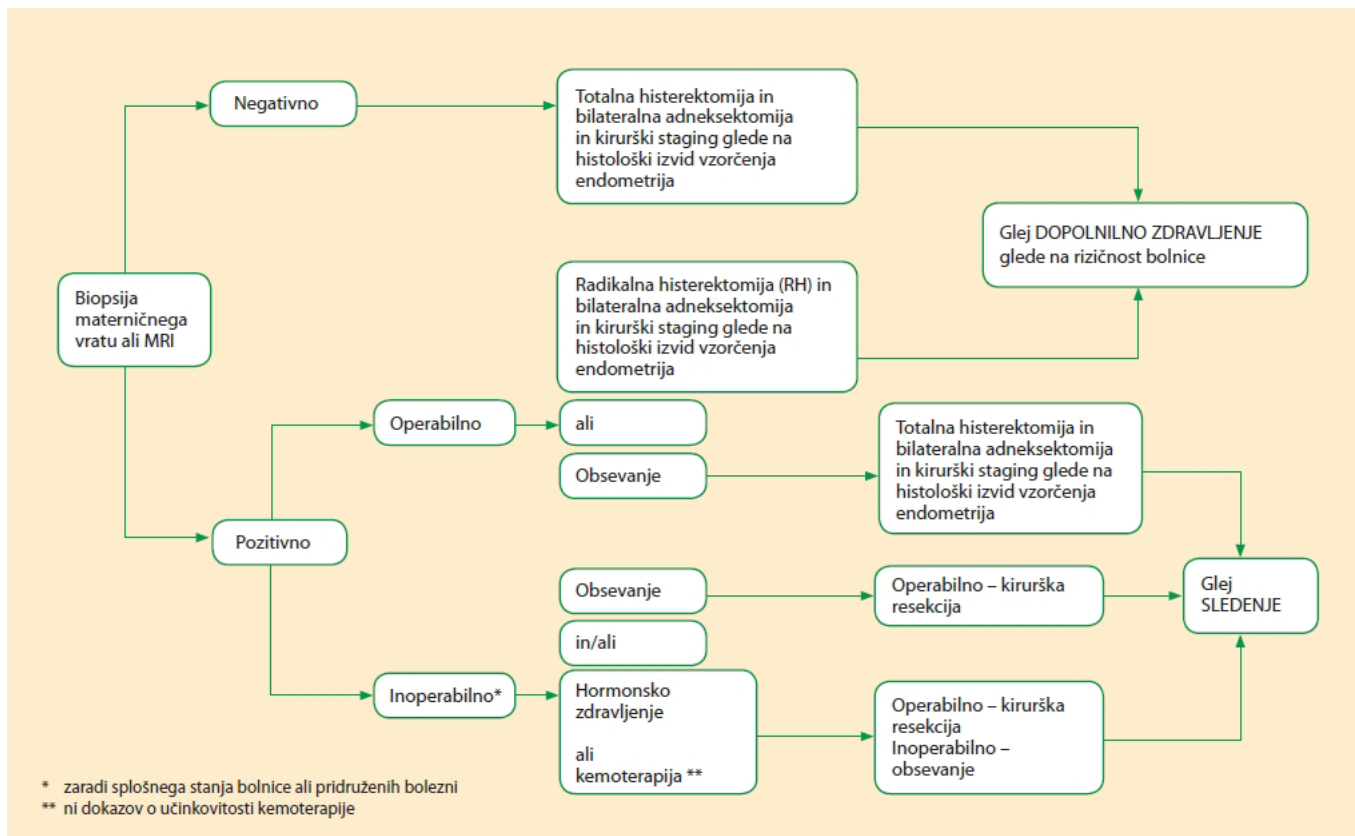
Slika 3: Algoritem prvega zdravljenja raka materničnega telesa, omejenega na maternico

## 5.2 BOLNICE Z VISOKIM TVEGANJEM

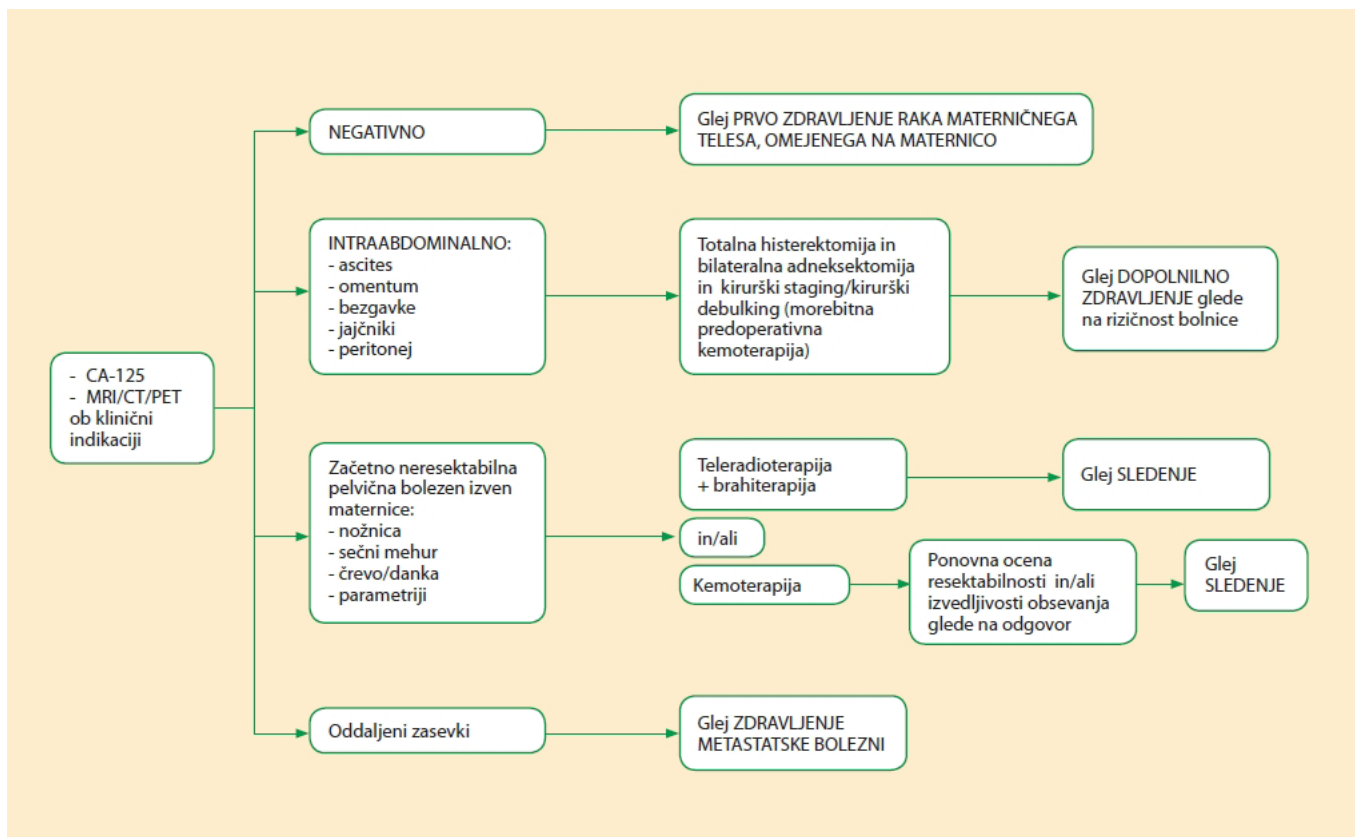
Pri raku materničnega telesa z visokim tveganjem (endometrioidni: gradus 3 + globina invazije več kot  $\frac{1}{2}$  debeline miometrija, stadij II in III, serozni, svetlo- celični, dediferenciran, karcinosarkom) vključuje del kirurškega zdravljenja poleg histerektomije z obojestransko adneksotomijo tudi pelvično in para- aortno limfadenektomijo do ledvičnega žilja. Dosedanje raziskave so pokazale, da je preživetje bolnic boljše, če odstranimo najmanj 10-12 pelvičnih bezgavk. Ustreznost limfadenektomije predstavlja 10 ali več odstranjenih pelvičnih bezgavk. Dokazano je bilo, da so paraaortne bezgavke lahko pozitivne tudi ob negativnih pelvičnih bezgavkah, zato ob indicirani limfadenektomiji svetujemo odstranitev tako pelvičnih, kot paraaortnih bezgavk. Pozitivne paraaortne bezgavke najdemo pri endometrioidnem raku telesa maternice, gradus 3 in širjenjem v zunanjo tretjino miometrija v 23 %. 77 % pozitivnih paraaortnih bezgavk je lociranih v predelu nad arterijo mesenterico inferior, zato priporočamo odstranitev paraaortnih bezgavk do renalnega žilja. Paraaortna limfadenektomija do ledvičnih ven ima pri pozitivnih pelvičnih bezgavkah odločilen pomen pri ponovitvi bolezni. Glede na izsledke raziskav ima skupina bolnic brez paraaortne limfadenektomije pri stadiju IIIC za 13 % višji delež ponovitev bolezni. Obsežna paraaortna limfadenektomija poveča delež bolnic brez ponovitve bolezni v petletnem obdobju sledenja in nekoliko višje je tudi 5 - letno preživetje. Prav tako je dokazano, da je število odstranjenih bezgavk (pelvičnih in paraaortnih) ključnega pomena pri zamejitveni oceni. Znano je, da radikalna histerektomija pri stadiju II raka materničnega telesa ne izboljša preživetja v primerjavi s klasično histerektomijo ob tem pa je povezana z več neželenimi perioperativnimi zapleti in poznimi neželenimi učinki. V operativnem zdravljenju raka materničnega telesa se lahko izjemoma poslužimo radikalne histerektomije pri očitni razširitvi bolezni v parametrije za doseg popolne odstra-

nitve. Pri razširjenih stadijih III in IV optimalna citoreduktivna operacija izboljša preživetje. Da to dosežemo, je običajno potrebna delna ali popolna pelvična ekzenteracija.

Limfadenektomija torej predstavlja le del zamejitvene operacije (staging). Nikakor ne predstavlja terapijskega postopka, ampak je namenjena izključno optimalni prilagoditvi nadaljnjih postopkov zdravljenja.



Slika 4: Algoritem prvega zdravljenja raka materničnega telesa s sumom na širjenje v maternični vrat



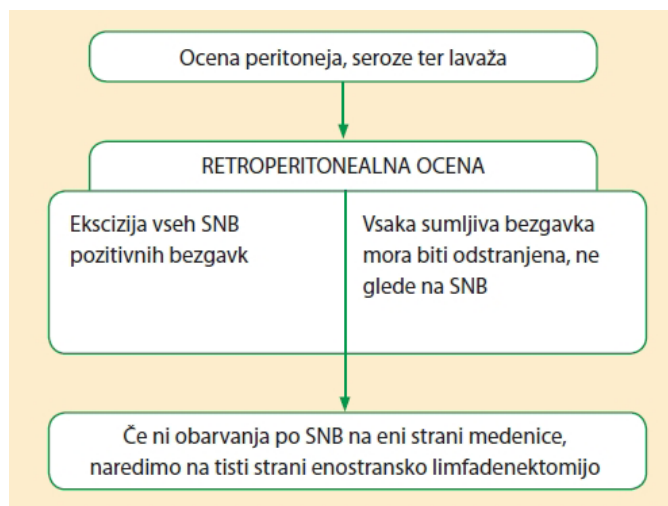
Slika 5: Algoritem prvega zdravljenja raka materničnega telesa s sumom na izvenmaternično širjenje



### 5.3 POMEN VAROVALNE BEZGAVKE PRI RAKU MATERNIČNEGA TELESA

Odstranitev varovalne bezgavke je kompromis med opustitvijo limfadenektomije in radikalno limfadenektomijo pri kirurškem zdravljenju in zamejitvi raka endometrija. Slabost opustitve medenične limfadenektomije v oceni napredovanja bolezni in pri odločitvi glede adjuvantnega zdravljenja bi predvsem v skupini z nizkim ali srednje tveganim rakom materničnega telesa lahko preseglji z oceno bolezni v varovalni bezgavki (angl. sentinel lymph node - SLN), s čimer bi zadostili zahtevam po kirurški oceni napredovanja bolezni v bezgavke, obenem pa znižali možnost zapletov, ki jih prinaša limfadenektomija.

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 2014 za nizko in srednje tvegane skupine bolnic s tipom I raka materničnega telesa. Podobno so v letu 2015 uvrstili algoritem varovalne bezgavke v priporočila ESGO-ESMO-ESTRO kot varen in izvedljiv za detekcijo majhnih zasevkov in izoliranih rakavih celic s pripombo, da pomen takega odkritja v nadaljnjih postopkih zdravljenja zaenkrat še ni jasen. Tehnike določanja SLN (angl. SLN mapping techniques) sestavlja aplikacija radioaktivnega sledila in/ali barvila s tanko iglo v maternični vrat, serozo maternice ali direktno v sam tumor s pomočjo histeroskopa. 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.



Slika 6: Algoritem za kirurški staging

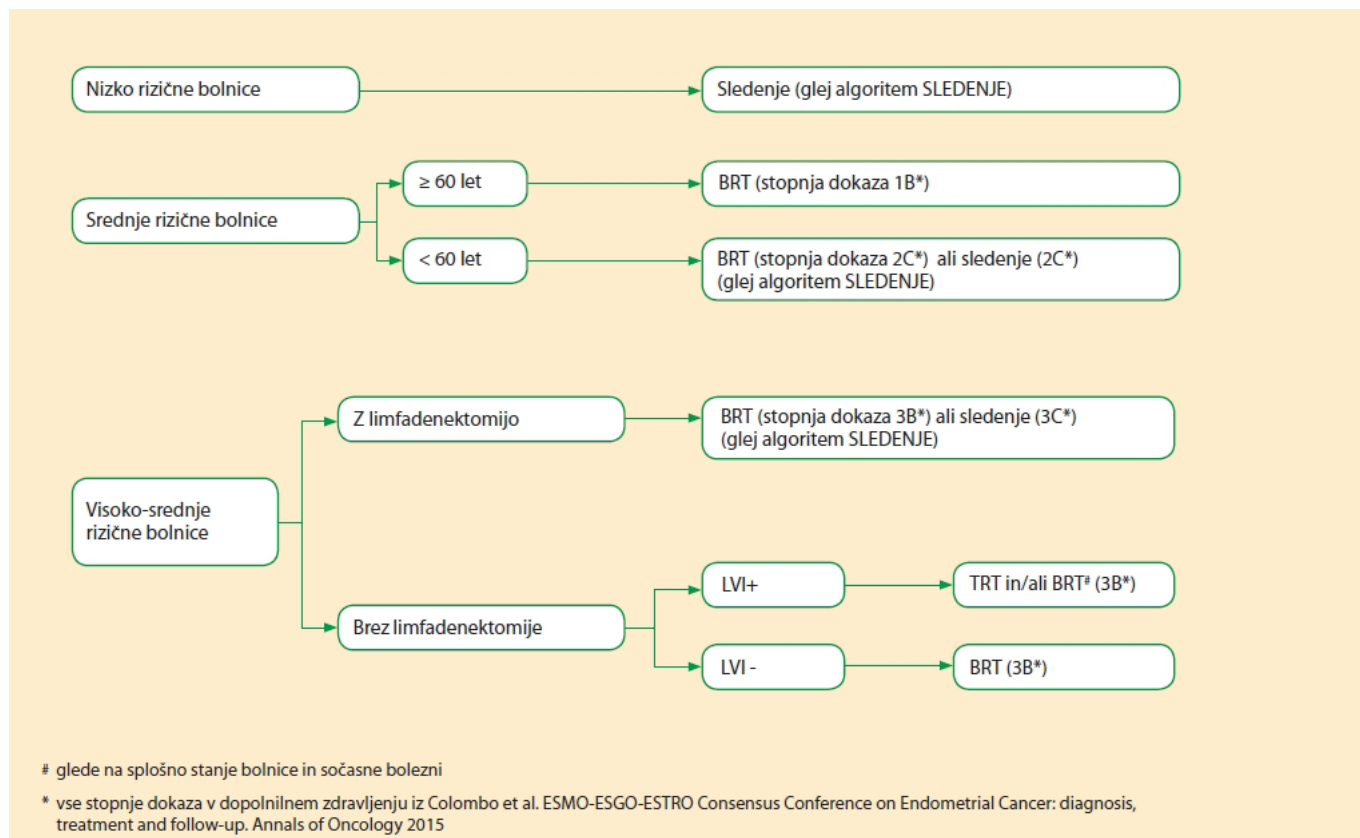
## 6. OBSEVANJE PRI RAKU MATERNIČNEGA TELESA

### 6.1 DOPOLNILNO OBSEVANJE PO OPERACIJI RAKA MATERNIČNEGA TELESA

Glede na stadij bolezni, stopnjo diferenciacije, globino invazije v miometriji in prisotnost limfovaskularne invazije bolnice po operaciji razdelimo v štiri skupine glede na dejavnike tveganja. Poleg omenjenih dejavnikov tveganja so v literaturi kot dejavniki tveganja navedeni tudi vraščanje v spodnji segment maternice, starost bolnic nad 60 let in pozitivna peritonealna citologija. Najpogostejše mesto ponovitve bolezni pri lokaliziranem raku materničnega telesa je svod nožnice. Verjetnost lokalne ponovitve

po operaciji brez pooperativnega zdravljenja je pri bolnicah z nizkim tveganjem < 5 %, pri bolnicah s srednjim in visokim-srednjim tveganjem 5 – 30 %, bolnice v skupini z visokim tveganjem pa so ogrožene tako zaradi lokalne, kot tudi sistemske ponovitve bolezni. Zaradi majhne verjetnosti lokalne ponovitve bolezni pri bolnicah z nizkim tveganjem ne priporočamo dopolnilnega zdravljenja (stopnja dokaza IA).

Nedavno objavljeni rezultati populacijske analize so prvič pokazali izboljšanje preživetja z dopolnilno tele- ali brahiradioterapijo pri bolnicah z visoko- srednjim in visokim tveganjem v stadiju I (razmerje obojestransko, 0,796 oz. 0,783,  $p < 0,001$ ), kar pa do sedaj ni bilo potrjeno v randomiziranih raziskavah. Objavljeni so rezultati več randomiziranih raziskav učinkovitosti dopolnilnega zdravljenja po operaciji raka materničnega telesa, predvsem za bolnice v skupinah s srednjim in visoko-srednjim tveganjem, vendar doslej brez zanesljivih dokazov o vplivu dopolnilnega zdravljenja na celokupno preživetje. Kriteriji za vključitev v raziskave so bili zelo heterogeni, limfadenektomija je bila v večini raziskav opska. V raziskavi Aaldersa in sodelavcev je pooperativna teleradioterapija zmanjšala incidenco lokoregionalne ponovitve bolezni v primerjavi z bolnicami brez dopolnilnega zdravljenja (2 % : 7 %,  $p = 0,01$ ). V raziskavi PORTEC-1 je dopolnilno obsevanje pomembno zmanjšalo verjetnost lokoregionalne ponovitve bolezni (4 % : 14 %,  $p < 0,001$ ). Enaki so bili tudi rezultati raziskave ASTEC/EN.5. V nobeni od raziskav dopolnilno obsevanje ni vplivalo na celokupno preživetje. Verjetnost kasnih zapletov je večja pri obsevanih bolnicah (26 % : 4 %), kasni zapleti 3. in 4. stopnje pa so bili tudi pri teh bolnicah redki (3 %). Raziskava PORTEC-2 je dokazala primerljivo učinkovitost dopolnilne teleradioterapije in intravaginalne brahiradioterapije. Celokupno preživetje in 5-letna lokalna kontrola sta bili primerljivi v obeh skupinah, z incidenco ponovitev v svodu nožnice 1,6 % v brahiradioterapevski in 1,8 % v teleradioterapevski skupini. Kvaliteta življenja je bila boljša po zdravljenju z intravaginalno brahiradioterapijo na račun manjše verjetnosti kronične proktoenteritične simptomatike. Pri bolnicah z lokoregionalno napredovalo boleznijo in bolnicah z neugodnimi histološkimi vrstami rakov se vse bolj uveljavlja pooperativna sistemska kemoterapija, saj je objavljena metaanaliza pokazala dobrobit sistemske kemoterapije v primerjavi z obsevanjem. Bolnice z boleznijo FIGO stadija III in IV, ki so bile zdravljenje s pooperativno sistemske kemoterapije, so imele boljše celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljenje le z obsevanjem. (HR 0,75 oz. 0,74, 95 % CI). Rezultati nekaterih randomiziranih raziskav, ki so primerjale kombinacijo citostatikov s pooperativnim obsevanjem, niso dokazali razlik v preživetju med obsevanimi bolnicami in bolnicami, ki so prejele pooperativno kemoterapijo, medtem ko so rezultati drugih raziskav dokazali boljše preživetje bolnic, ki so prejele sistemske zdravljenje.



Slika 7: Algoritem dopolnilnega zdravljenja 1. del

Jasnih dokazov o dobrobiti pooperativnega obsevanja pri bolnicah z makroskopskim ostankom po operaciji ni. Pri bolnicah v dobrem stanju zmogljivosti se lahko odločimo za teleradioterapijo z dodatkom doze na mesto ostanka, če je le-to intraoperativno označeno z radiopačnimi sponkami.

Pooperativna teleradioterapija poteka na podlagi vrisovanja tarčnih volumnov in načrtovanja obsevanja na CT posnetkih. Bolnice so obsevane s tehniko intenzitetno modulirajoče radioterapije (angl. intensity modulated radiotherapy – IMRT) ali volumetrično modulirajoče ločne radioterapije (angl. volumetric modulated arch therapy) z dnevno slikovno vodenim obsevanjem (angl. image guided radiotherapy – IGRT). V obsevalno polje vključimo krn nožnice s pooperativno brazgotino v okolici, obturatorne bezgavke ter bezgavke ob zunanem, notranjem in skupnem iliakalnem žilju. Pri tumorjih stadija II vključimo tudi presakralne bezgavke. Pri bolnicah s pozitivnimi bezgavkami zgornji nivo obsevalnega polja določimo glede na lokacijo prizadetih bezgavk. V primeru zajetosti bezgavk v paraaortnem področju ali ob skupnem iliakalnem žilju v obsevalno polje praviloma vključimo tudi paraaortne bezgavke. Priporočena predpisana doza je 45 do 50 Gy, 1,8 do 2 Gy dnevno, 5-krat tedensko.

Ob pooperativni brahiradioterapiji v nožnico vstavimo vaginalni vložek ustrezne premera, ki se tesno prilega steni nožnice. Obsevanje poteka s tehniko visoke hitrosti pretoka doze (angl. high dose rate – HDR) na podlagi šablonskih planov. Najpogosteje uporabljena shema obsevanja je 4 x 5 Gy, s predpisom doze na globino 5 mm od površine aplikatorja v referenčni ravnini, lahko pa se, glede na klinično situacijo, odločimo za individualno modifikacijo doze. Stopnje dokaza so opredeljene v algoritmu dopolnilno zdravljenje pri posameznih stadijih bolezni.

## 6.2 RADIKALNO OBSEVANJE PRI RAKU MATERNIČNEGA TELESA

Osnovno in najpomembnejše zdravljenje raka materničnega telesa je operativno zdravljenje. Radikalno obsevanje prihaja v poštev v primeru lokalne (lokoregionalne) ponovitve bolezni in v primeru, ko operativno zdravljenje ni izvedljivo zaradi pridruženih bolezni ali pa zaradi obsega bolezni proces ni operabilen.

### 6.2.1 OBSEVANJE PRI PONOVI TVI BOLEZNI

Radikalno obsevanje pri raku materničnega telesa najpogosteje uporabljamo v primeru lokalne ponovitve raka v nožnici ali slepem koncu nožnice. Najpogostejše mesto ponovitve je zgornja tretjina nožnice, na drugem mestu pa periuretralno področje. V kolikor gre za lokalno ponovitev bolezni in bolnica še ni bila obsevana, nudi obsevanje visoko možnost ozdravitve. Največjo možnost ozdravitve imajo bolnice, ki niso bile predhodno obsevane in pri katerih lahko uporabimo kombinacijo tele- in brahiradioterapije (TRT in BRT), ker le na ta način lahko dosežemo dovolj visoko tumorsko dozo. V PORTEC1 raziskavi je bila dosežena popolna remisija v 89 % primerov ponovitve bolezni v nožnici, v 77 % so bile dosežene trajne remisije (mediani čas spremljanja 44 mesecev). Ozdravitev je bila največja pri histološkem tipu endometrioidnega karcinoma. Dosežena 2-letna in 5-letna lokalna kontrola ter celokupno preživetje sta bili 82% in 75 % ter 69 % in 43 %. Celokupno preživetje je bilo slabše zaradi pojava oddaljenih zasevkov.

Individualno se pri posameznih bolnicah pred pričetkom obsevanja lahko odločimo tudi za kirurško odstranitev recidivnega tumorja, predvsem v primeru, če obstaja možnost makroskopsko popolne odstranitve tumorja, pri pecljatih, ozkobaznih tumorjih in pri manjših tumorjih v zgornji polovici nožnice. Na

ta način se zmanjša volumen obsevanega tkiva, hkrati pa lahko namesto intersticijske uporabimo zgolj intrakavitarno BRT, za katero poseg v anesteziji ni potreben.

Z modernimi tehnikami obsevanja, kot sta intenzivno modulirajoče obsevanje (angl. intensity modulated radiotherapy - IMRT) in volumetrično modulirajoče ločno obsevanje (angl. volumetric modulated arc radiotherapy - VMAT) je ob višji tumorski dozi, doza na okolne strukture nižja kot pri klasičnem obsevanju. S tem se izboljša lokalna kontrola bolezni, stranski učinki zdravljenja pa so manj izraženi. 3-letna lokalna kontrola in celokupno preživetje z uporabo IMRT tehnike obsevanja v kombinaciji s HDR brahiradioterapijo (angl. high dose rate brahiradioterapy) znašata 95 % in 67 %.

V primeru lokoregionalne ponovitve bolezni v medenici je izid zdravljenja ponavadi slabši in odvisen od vrste dejavnikov kot so: predhodno zdravljenje z obsevanjem, lokalizacija ponovitve bolezni (bezgavka, organi medenice), vraščanje v okolne strukture, kot so žile, kosti, velikost tumorja, dostopnost tumorja za BRT in možnost makroskopske odstranitve tumorja. V večini primerov lega tumorja omogoča zgolj uporabo TRT, zato je tudi dosežena tumorska doza, kljub uporabi modernih tehnik obsevanja nižja, kot v primeru kombiniranega obsevanja. V posameznih primerih se lahko pri omejeni ponovitvi bolezni v medeničnih bezgavkah pred obsevanjem odločimo tudi za kirurško odstranitev tumorsko spremenjene bezgavke ali pa uvodno kemoterapijo. Vloga sočasne kemoterapije pri obsevanju zaradi ponovitve bolezni v nožnici ali medeničnih bezgavkah ni jasna. V teku je randomizirana raziskava faze II GOG0238 (NCT00492778), ki primerja obsevanje medenice do skupne doze 45 Gy v 25 frakcijah z ali brez sočasne kemoterapije s cisplatinom v dozi 40 mg/m<sup>2</sup> v tedenskih odmerkih z dodatkom doze (angl. "boost") TRT ali BRT na področje ponovitve bolezni.

## 6.2.2 PRIMARNO RADIKALNO OBSEVANJE

Primarno radikalno zdravljenje raka materničnega telesa pride v poštev pri nizkih stadijih v primeru kontraindikacij za operativni poseg oz. pri napredovalih oblikah bolezni, kot del multimodalnega zdravljenja, ko primarni radikalni kirurški poseg zaradi obsega bolezni ni izvedljiv oz. ne omogoča celotne odstranitve tumorske mase.

Bolnice stadija I in II, ki imajo medicinske kontraindikacije za operativni poseg, lahko zdravimo z BRT ali s kombinacijo TRT in BRT, v kolikor nimajo kontraindikacij za poseg v regionalni anesteziji. Mediano preživetje brez bolezni in celokupno preživetje bolnic stadija I in II zdravljenih zgolj z obsevanjem je po podatkih iz literature več kot 43 oz. 47 mesecev (povprečni čas spremljanja 31 mesecev). Podobno kot pri raku materničnega vratu, tudi pri raku materničnega telesa uporabljamo slikovno vodeno brahiradioterapijo na podlagi magnetne resonance (MR). Ta omogoča boljši prikaz tumorja in okolnih struktur in s tem bolj konformno porazdelitev doze obsevanja. Na ta način se po analogiji z rakom materničnega vratu lahko zmanjša toksičnost na okolne organe in izboljša lokalna kontrola. S takšnim zdravljenjem lahko dosežemo 94 % 2-letno celokupno preživetje bolnic z endometrijskim rakom stadija I. Pri bolnicah z napredovalim rakom materničnega telesa (stadij IIIB s širjenjem v parametrije ali nožnico in pri bolnicah z obsežno boleznijo (angl. bulky disease) stadija III/IVA) pride v poštev obsevanje, ponavadi kot del multimodalnega zdravljenja. Operativno zdravljenje po zaključenem obsevanju lahko izvedemo v posameznih primerih, kadar je pričakovati makroskopsko popolno odstranitev tumorja. Možna je tudi operativna citoredukcija pred pričetkom obsevanja oz. uporaba kemoterapije z namenom zmanjšanja tumorske

mase. Zaradi pomanjkanja kliničnih raziskav s tega področja je odločitev o vrsti zdravljenja individualna in prilagojena kondiciji bolnice.

## 7. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA MATERNIČNEGA TELESA

### 7.1 DOPOLNILNO (ADJUVANTNO) SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Dopolnilno sistemsko zdravljenje s kemoterapijo uporabljamo pri bolnicah, ki so uvrščene v skupino z visokim tveganjem za ponovitev bolezni:

- Bolezen v stadiju III - ne glede na histološki tip karcinoma  
Histološki tip:
- G3 endometrioidni - stadij bolezni  $\geq$  IB,
- Ne-endometrioidni (serozni, svetlocelični, karcinosarkom) - ne glede na stadij bolezni.

Pri bolnicah, ki imajo bolezen v stadiju III, ne glede na histološki tip, je pričakovano 5-letno preživetje 50-60 %, medtem ko je npr. v stadiju I preživetje 85-90 %, v stadiju II 75-85 %, v stadiju IV pa 20-25 %. Bolnice, ki imajo bolezen v stadiju IB ( $\geq$  50 % invazija v miometrijo) in histološki tip gradus 3 karcinoma imajo pričakovano 5-letno preživetje le 58 %. Pri seroznem karcinomu ima približno 60-70 % bolnic ob postavitvi diagnoze bolezen že razširjeno izven maternice. 5-letno preživetje bolnic s seroznim karcinomom je le 20-25 %.

Zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo lahko poteka kot samostojno dopolnilno zdravljenje ali kot zdravljenje v kombinaciji z dopolnilnim obsevanjem. Dosedanja spoznanja o vlogi in pomenu dopolnilnega sistemskega zdravljenja s kemoterapijo so navedena v besedilu, ki sledi.

Leta 2006 je bila objavljena manjša raziskava faze II, v kateri so bile bolnice zdravljene z dopolnilnim obsevanjem in sočasno kemoterapijo s cisplatinom, po zaključenem obsevanju so bolnice prejele še štiri cikle kemoterapije s cisplatinom in paklitakselom. Rezultati raziskave so pokazali, da je bilo 4-letno preživetje bolnic 85 % (vsi stadiji), medtem ko je bilo 4-letno preživetje bolnic s stadijem III 77 %.

Leta 2010 je bila objavljena združena analiza dveh randomiziranih raziskav faze III pri bolnicah z visokim tveganjem, ki je pokazala značilno daljše 5-letno preživetje brez ponovitve bolezni (78 % proti 69 %; HR 0.63; p=0,009) in trend k izboljšanju celokupnega 5-letnega preživetja (82 % proti 75 %; HR 0.69; p=0.07) pri bolnicah, zdravljenih z dopolnilnim obsevanjem in kemoterapijo na osnovi platine. Zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo je potekalo pred ali po zaključenem dopolnilnem obsevanju.

Leta 2011 je bila objavljena metaanaliza petih randomiziranih raziskav, ki so primerjale izhode zdravljenja bolnic, ki po operaciji niso bile dopolnilno zdravljene, z bolnicami, ki so bile zdravljene z dopolnilno kemoterapijo in/ali dopolnilnim obsevanjem. Rezultati te metaanalize so pokazali, da so imele bolnice, zdravljene z dopolnilno kemoterapijo na osnovi platine, za 25 % relativno daljše preživetje brez ponovitve bolezni (HR 0,75). V absolutnih številkah so imele bolnice, ki so bile zdravljene z dopolnilno kemoterapijo za 5 % manjše tveganje za pojav oddaljenih zasevkov izven medenice in za 4 % boljše srednje celokupno preživetje, kot bolnice, ki niso prejele dopolnilne kemoterapije.

Leta 2014 je bila objavljena metaanaliza štirih randomiziranih raziskav pri bolnicah z rakom materničnega telesa stadija FIGO III/IV, ki so primerjale preživetje in toksičnost zdravljenja bolnic z dopolnilno kemoterapijo in dopolnilnim obsevanjem. Bolnice, ki so bile zdravljene z dopolnilno kemoterapijo, so imele

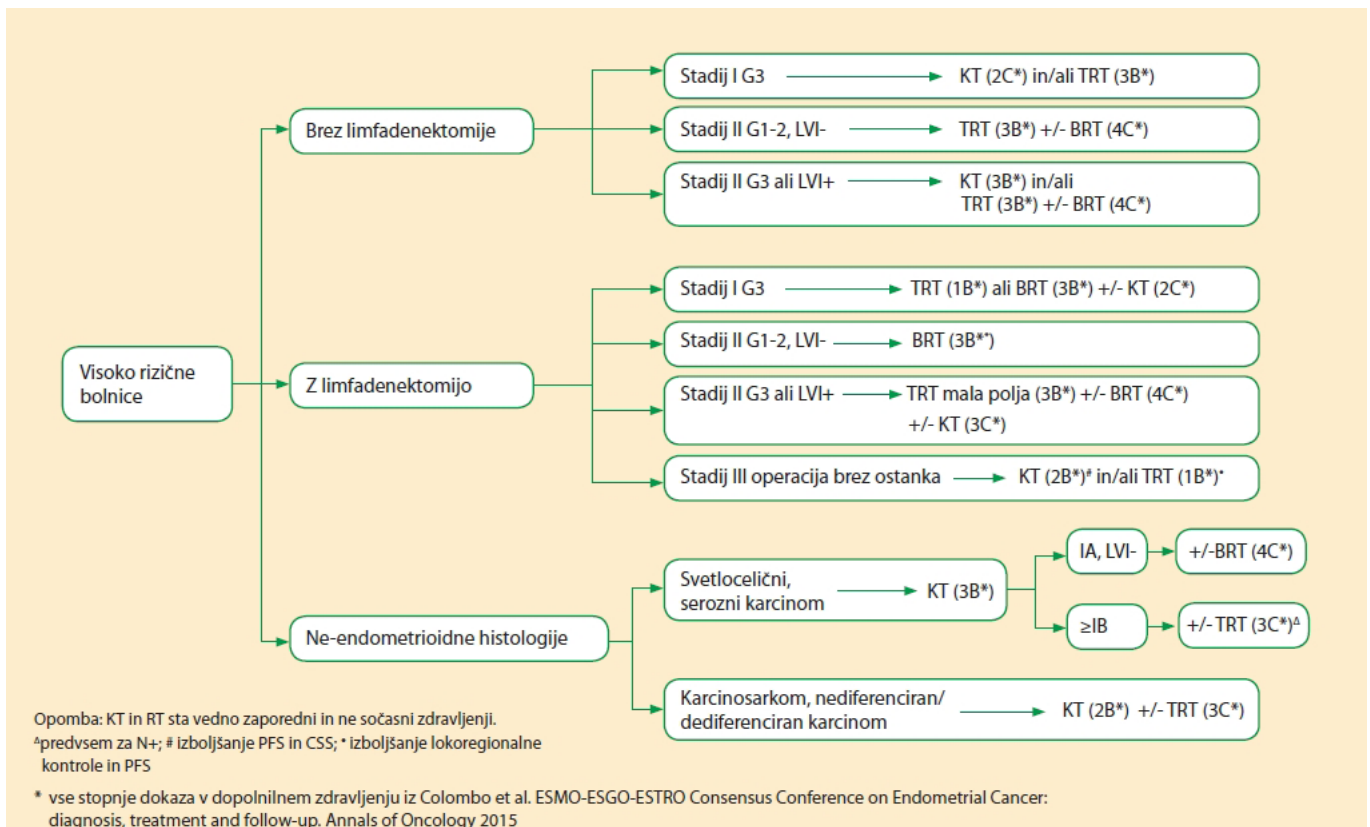
za 25 % relativno boljše preživetje brez ponovitve oz napredovanja bolezni (HR 0,74) in celokupno preživetje (HR 0,75), kot bolnice, ki so bile zdravljene z dopolnilnim obsevanjem. Zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo je bilo povezano z več neželenimi učinki zdravljenja (hematološki, nevrološki, alopecija).

Na osnovi rezultatov zgoraj omenjenih raziskav sta bili zasnovani dve randomizirani raziskavi (PORTEC-3 in GOG 258), ki sta pred kratkim zaključili z vključevanjem bolnic z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. V raziskavi PORTEC 3 so primerjali učinkovitost in toksičnost kombiniranega dopolnilnega zdravljenja (obsevanje in sočasna kemoterapija) z dopolnilnim obsevanjem. V raziskavi GOG 258 so primerjali učinkovitost in toksičnost kombiniranega dopolnilnega zdravljenja (obsevanje in sočasna kemoterapija) z dopolnilno kemoterapijo (paklitaksel/karboplatin). Rezultati obeh raziskav bodo predvidoma objavljeni v kratkem.

Trenutno v standardnem dopolnilnem sistemskem zdravljenju raka materničnega telesa uporabljamo kemoterapijo, ki vsebuje preparate platine in taksane. Običajno bolnice prejmejo 4-6 ciklusov kombinacije paklitaksela in karbo- platina. Zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo pričnemo bodisi neposredno po zaključenem kirurškem zdravljenju (še pred zdravljenjem z dopolnilnim obsevanjem) ali po zaključenem zdravljenju z dopolnilnim obsevanjem. Vrstni red adjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem določimo na multidisciplinarnem konziliju, predvsem glede na patohistološki izvid tumorja, ki je bil odstranjen pri operaciji. Namen dopolnilnega zdravljenja s kemoterapijo je preprečiti pojav oddaljenih zasevkov po telesu, medtem ko je namen dopolnilnega obsevanja zmanjšati verjetnost lokalne ponovitve bolezni.

Kontraindikacije za kombinacijo paklitaksela in karboplatina so slabo splošno stanje zmogljivosti (PS  $\geq$  2 po WHO), pomembna sočasna obolenja (srčno popuščanje, ishemična bolezen srca, nevropatija itd.), neobvladljiva preobčutljivost na zdravila, visoka biološka starost bolnic. Alternativa paklitakselu je lahko docetaxel. Pri bolnicah, kjer je aplikacija paklitaksela kontraindicirana oz. ni možna, prihaja v poštev kombinacija pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) in karboplatina.

Stopnja zaupanja glede na trenutne dokaze o adjuvantnem sistemskem zdravljenju: 2B



Slika 8: Algoritem dopolnilnega zdravljenja 2.del



## 7.2 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

Čeprav je večina rakov materničnega telesa diagnosticirana v zgodnjih stadijih, pride do lokalne ponovitve in/ali pojava oddaljenih zasevkov tudi pri 15 do 20 %. Tveganje ponovitve je odvisno od stadija in histološkega podtipa raka materničnega telesa. Možnosti preživetja pri napredovalem oz. ponovljenem raku materničnega telesa se v zadnjih 25 letih žal niso bistveno spremenile – mediano preživetje je še vedno 7 do 15 mesecev, zaradi česar iščemo nove možnosti zdravljenja. Metastatska bolezen je neozdravljiva, zato moramo pri odločitvi o vrsti sistemskega zdravljenja poleg značilnosti, vezanih na bolezen (histološki podtip, primarno zdravljenje, izraženost hormonskih receptorjev, čas od zaključka primarnega zdravljenja), upoštevati tudi značilnosti, ki so vezane na bolnico (starost, stanje zmogljivosti, pridružene bolezni, predviden čas preživetja in želje bolnice).

### 7.2.1 VLOGA HORMONSKE TERAPIJE

Pri bolnicah z dobro do zmerno diferenciranim (gradus 1,2) endometrioidnim rakom materničnega telesa, pozitivnimi estrogenimi in/ali progesteronskimi receptorji, ki so brez simptomov in/ali z minimalnimi simptomi bolezni, prihaja v poštev sistemska hormonska terapija, ki ima manj izražene stranske učinke v primerjavi s kemoterapijo. Pričakovani odgovor na zdravljenje je dosežen pri 15 do 30 % bolnic. 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. Kljub dolgoletni uporabi hormonskega zdravljenja imamo na razpolago zelo malo kliničnih raziskav faze III. Še največ podatkov imamo z uporabo progesteronov – v Sloveniji uporabljamo megestrol acetat, ki je v raziskavah pokazal delež odgovorov na zdravljenje pri do 25 % bolnic, z medianim preživetjem 3 mesece brez napredovanja bolezni in celokupnim preživetjem 11 mesecev. V zadnjih letih uporabljamo tudi tamoksifen, fulvestrant in zaviralce aromataz. Za omenjena zdravila zaenkrat nimamo trdnih dokazov o učinkovitosti – na voljo imamo le rezultate manjših kliničnih raziskav faze II.

V primeru napredovanja bolezni je sicer možen poskus zamenjave hormonskega zdravljenja s preparati, ki jih bolnica še ni uporabljala, vendar o tem nimamo podatkov iz kliničnih raziskav. Običajno ob napredovanju bolezni po predhodnem zdravljenju s hormonsko terapijo bolnicam predlagamo kemoterapijo, predvsem v primeru izražene simptomatike s strani zasevkov.

Stopnja soglasja glede na trenutne dokaze o uporabi hormonske terapije: 2A.

### 7.2.2 VLOGA SISTEMSKO KEMOTERAPIJE

Pri zdravljenju bolnic s kemoterapijo lahko uporabljamo citostatike v mono-terapiji ali v kombinaciji. Pričakovani odgovor na zdravljenje v mono-terapiji je dosežen pri do 35 % bolnic, v primeru kombinacije več citostatikov pa v do 60 % bolnic. Povprečno preživetje brez napredovanja bolezni je približno 8 mesecev, celokupno preživetje pa 15 mesecev.

V meta-analizi, ki je vključila 11 kliničnih raziskav s 3000 bolnicami in je primerjala različne kombinacije citostatikov, ni bilo razlik v učinkovitosti med različnimi shemami citostatikov, zaradi ugodnega profila neželenih učinkov pa se je v praksi najbolj uveljavila shema paklitaksel in karboplatin.

V študiji GOG 117 so ugotavljali, da kombinacija TAP (cisplatin, doksorubicin, paklitaksel) s podporo rastnih dejavnikov za nevrotrofne granulocite sicer poveča odgovor na zdravljenje (34 proti 57 %), za 3 mesece podaljša preživetje brez napredovanja bolezni

(8 mesecev proti 5 mesecev) in podaljša celokupno preživetje za 3 mesece (15 mesecev proti 12 mesecev), vendar na račun bistveno večje pomembne toksičnosti (gradus 3/4), zaradi česar te sheme ne priporočamo kot standardno zdravljenje.

V primeru nadaljnega napredovanja bolezni po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo, je prognoza zelo slaba. Pri bolnicah, kjer je minilo več kot 6 mesecev od zaključene kombinirane sistemske kemoterapije, ki je vsebovala preparate platine, prihaja v poštev ponovno zdravljenje s preparati platine v kombinaciji in/ali monoterapiji. Pri bolnicah, kjer pride do napredovanja bolezni prej kot v 6 mesecih po zaključenem prvem sistemskem zdravljenju, je vloga ponovne kemoterapije vprašljiva. Pri bolnicah, ki si želijo nadaljevanja zdravljenja s sistemsko kemoterapijo, v primeru, da njihovo splošno stanje to dopušča, prihaja v poštev monoterapija oz. je priporočena vključitev bolnic v klinično raziskavo.

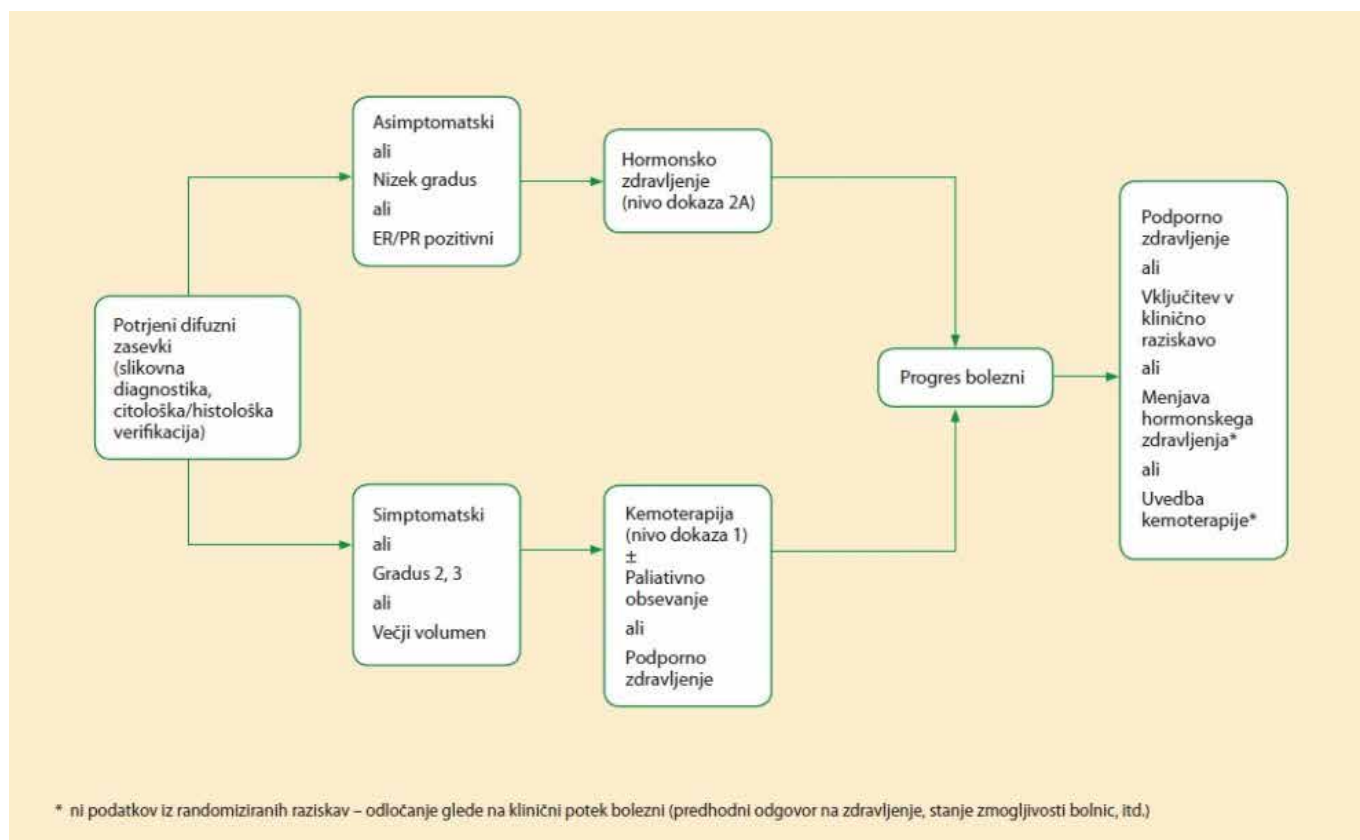
Najpogosteje uporabljeni citostatiki v monoterapiji so doksorubicin z opisanim odgovorom na zdravljenje 19-37 %, paklitaksel z odgovorom na zdravljenje do 25 % pri kemonaiivnih bolnicah, cisplatin z odgovorom na zdravljenje do 30 %.

Najpogosteje uporabljena kombinacija je paklitaksel in karboplatin z odgovorom približno 55 %, preživetjem brez ponovitve bolezni 8 mesecev in celokupnim preživetjem 15 mesecev.

Stopnja soglasja glede na trenutne dokaze o uporabi citostatske terapije: 1.

Z namenom izboljšanja učinkovitosti zdravljenja metastatske bolezni potekajo številne klinične raziskave z različnimi tarčnimi zdravili, vendar zaenkrat še nobeno od njih ni registrirano za klinično uporabo. Med njimi omenjajo: bevacizumab, monoklonsko protitelo proti VEGF (raziskava GOG 86P), mTOR inhibitorje, EGFR, HER2 in VEGFR inhibitorje.





Slika 9: Algoritem zdravljenja metastatske bolezni

## 8. REDKI PRIMERI

### 8.1 OHRANITEV PLODNE SPOSOBNOSTI

Nezanemarljivo število primerov raka materničnega telesa odkrijemo tudi pred 40. letom starosti, v zahodnih državah od 4 do 5 %. V Sloveniji je takih bolnic 11,9 na leto, če upoštevamo oceno registra raka Slovenije za incidenčno stopnjo v letu 2014 (29/100.000) in število obolelih (298). Skupaj s trendom poznejšega rojevanja ter povečevanja telesne teže se verjetnost zbolevanja nerodnic povečuje. Pred 40. letom zbolijo ženske z genetsko predispozicijo (Lynchov sindrom) in hiperestrogenim stanjem npr. pri sindromu policističnih jajčnikov, ženske z debelostjo in anovulatornimi menstrualnimi cikli, kar so glavni dejavniki tveganja za nastanek raka materničnega telesa tipa 1. Nekaterim bolnicam z boleznijo v začetnem stadiju lahko, če si tega želijo in za tako zdravljenje nimajo kontraindikacij, ponudimo možnost zdravljenja z ohranitvijo plodne sposobnosti. V poštev pride konzervativno zdravljenje s progestini.

Kandidatke za zdravljenje s progestini so bolnice, ki imajo bolezen z nizkim tveganjem – endometrioidni rak endometrija omejen na endometrijski (IA), nizkega gradusa (G1) in/ali atipično hiperplazijo endometrija, nimajo kontraindikacij za zdravljenje s progestini in so mlajše od 40 let. Nestandardno zdravljenje naj poteka v specializiranih ustanovah. Pred zdravljenjem je treba histološki tip tumorja in stopnjo diferenciacije potrditi s frakcionirano abrazijo (dilatacijo in kiretažo maternice), samo histeroskopija ne zadošča. Preparate mora pregledati histopatolog, ki se ukvarja z ginekološko onkološko patologijo. Za natančnejšo določitev globine invazije v miometrij, prizadetosti adneksov in razširjenosti bolezni v medenici moramo pred predvidenim konzervativnim zdravljenjem opraviti magnetno resonanco (MR) medenice. Ekspertna vaginalna ultrazvočna preiskava

je alternativa MR preiskavi za določanje globine invazije v miometrij. Bolnica mora pred začetkom zdravljenja podpisati osveščeno soglasje za nestandardno zdravljenje. Bolnici je treba pojasniti tveganja, ki nastanejo ob nekirurškem zdravljenju raka materničnega telesa. Kljub opravljeni diagnostiki še vedno obstaja 5–30 % možnost, da je tumor višjega gradusa in/ali bolj razširjen, kot nakazujejo preiskave. Bolnica mora biti med konzervativnim zdravljenjem redno sledena, opozoriti jo je treba na možnost neuspešnega zdravljenja in na večjo verjetnost ponovitve bolezni ter na možnost kasnejše odstranitve maternice z jajčniki in jajcevodni.

Indikacije za zdravljenje s progestini:

1. endometrioidni tip adenokarcinoma endometrija
2. dobro diferenciran tumor
3. umor omejen na endometrijski oz. brez znakov invazije v miometrij (po MR ali ekspertnem vaginalnem UZ)
4. brez kliničnih znakov razširjenosti bolezni izven maternice
5. močna želja po ohranitvi plodnosti
6. starost < 40 let
7. ni kontraindikacij za hormonsko zdravljenje

Podpisano osveščeno soglasje o nestandardnem zdravljenju in tveganjih le tega je pogoj za začetek zdravljenja.

Priporočamo zdravljenje z medroksiprogesteron acetatom (400–600 mg/d) ali megesterol acetatom (160–320 mg/d). Nekatere raziskave potrjujejo tudi uspešnost intrauterinega sistema s sproščanjem 20 mcg levonorgestrela na dan (IUD-LNG). Za končno oceno uspešnosti zdravljenja svetujemo vsaj 6 mesecev kontinuiranega zdravljenja s progestini. Določanje progeste-

ronskih in estrogenskih receptorjev pred zdravljenjem ni nujno potrebno, kajti tudi tumorji z negativnimi hormonskimi receptorji odgovorijo na konzervativno zdravljenje v zadostni meri.

### Sledenje bolnic naj bo sledeče:

po 3 mesecih zdravljenja naredimo kontrolno dilatacijo in kiretažo za pridobitev histoloških vzorcev maternične sluznice. V primeru popolnega histološkega odziva na zdravljenje, svetujemo jemanje enakega odmerka progestina še 3 mesece, nato ponovimo abrazijo, ob delnem odgovoru na zdravljenje, če je v vzorcih maternične sluznice prisotna atipična hiperplazija, nadaljujemo z enakim odmerkom zdravljenja še 3-6 mesecev, v primeru, da je karcinom v vzorcih maternične sluznice še prisoten, kontroliramo globino invazije z MR preiskavo. Če znakov invazije v miometriju in razširjenosti bolezni ni, zdravljenje nadaljujemo z večjim odmerkom progestinov. Nekateri svetujejo kombinirano zdravljenje z IUD- LNG in progestini. Abrazijo ponovimo čez 3 mesece. V primeru popolnega odziva na zdravljenje spodbudimo takojšnjo koncepcijo. V primeru, da želimo odložiti zanositev, svetujemo vzdrževalno zdravljenje z IUD-LNG. Če po 12 mesecih ni popolnega odgovora na zdravljenje, svetujemo histerektomijo. Po končanem konzervativnem zdravljenju sledimo bolnice po smernicah. Pri vseh bolnicah po končanem konzervativnem zdravljenju naredimo kontrolno abrazijo čez 6 in čez 12 mesecev (lahko z IUD-LNG in situ).

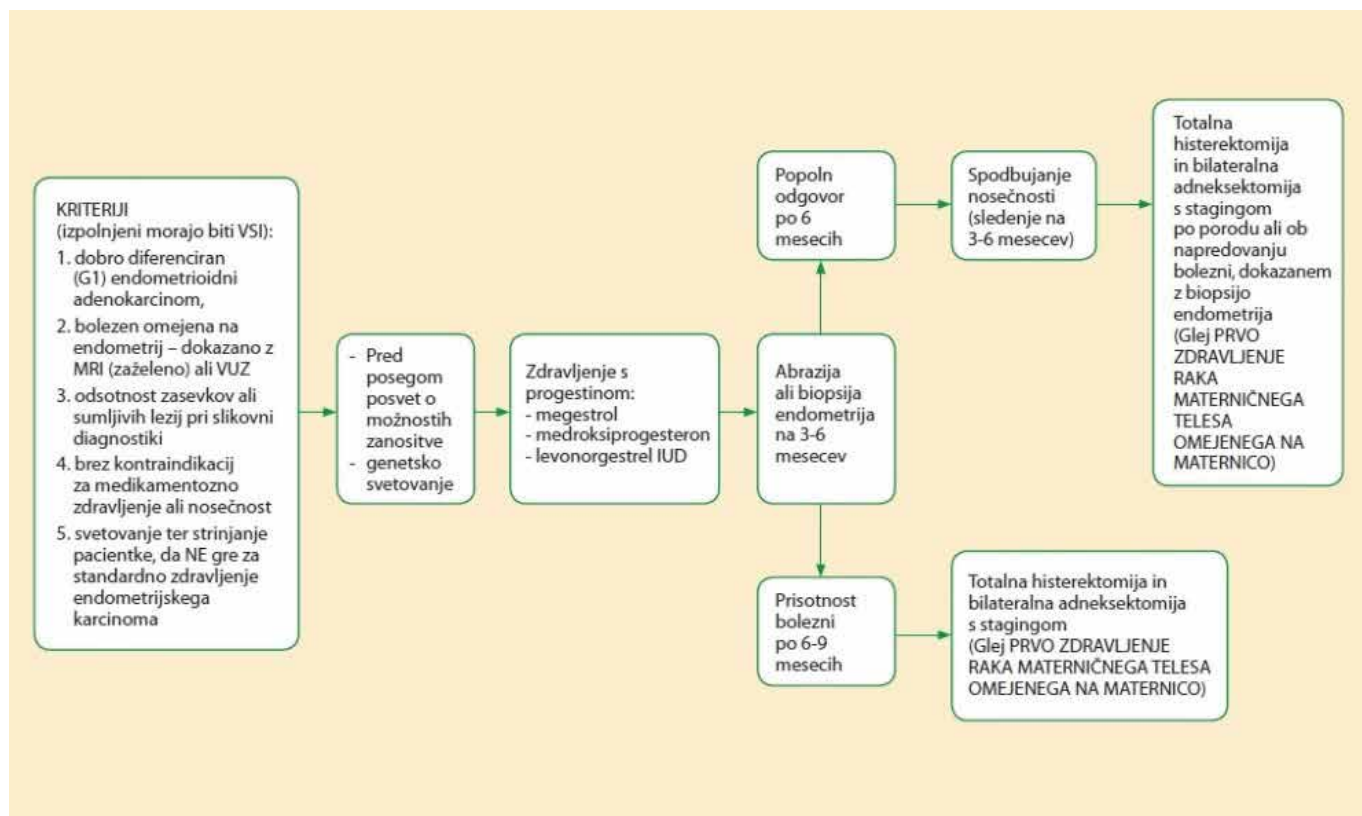
Uspešnost konzervativnega zdravljenja lahko spremljamo tudi z ultrazvočno meritvijo debeline endometrija. Ob debelini endometrija  $\geq 8,3$  mm po 8 tednih zdravljenja in  $\geq 4,7$  mm po 16 tednih zdravljenja obstaja večja verjetnost nepopolnega odziva na konzervativno zdravljenje. Konzervativno zdravljenje je uspešno v 48-75 %, po 6 mesecih zdravljenja pa samo v 34-55 %. Bolezen se po konzervativnem zdravljenju ponovi v 24-40 %, ponovitev je najpogostejša 15-19 mesecev po zdravljenju. Nosečnost po konzervativnem zdravljenju zmanjša verjetnost ponovitve

bolezni. Pri bolnicah s ponovitvijo bolezni, ki so imele takojšnji popolni odziv na zdravljenje, je ponovno konzervativno zdravljenje mogoče.

Stopnja nosečnosti po konzervativnem zdravljenju je 39,4 % po oploditvi s postopki OBMP (oploditev z biomedicinsko pomočjo) in 14,9 % pri spontanih zanositvah. 28 % bolnic je rodilo živega otroka. Dodatno tveganje ob konzervativnem zdravljenju raka materničnega telesa zajema tveganje nediagnosticiranega sočasnega primarnega ali metastatskega raka jajčnikov in zvišanje stadija primarne bolezni. Sočasni ali metastatski rak jajčnikov se pojavlja pri 3,8 % endometrioidnih rakov materničnega telesa gradusa 1 brez invazije v miometriju.

Ob konzervativnem zdravljenju s progestini predstavljajo določeno tveganje tudi stranski učinki: tromboze, spremembe počutja, glavoboli, povečanje telesne teže, disfunkcija jeter in napetost ter bolečine v prsih. Najpogosteje se pojavljata povečanje telesne teže in disfunkcija jeter. Kontraindikacije za konzervativno zdravljenje s progestini so rak dojke, jetrna disfunkcija ter predhodne tromboze ali trombofilija. Po končanem rodnem obdobju svetujemo totalno histerektomijo z oboje- stransko tubektomijo. Totalno histerektomijo svetujemo tudi ob popolnem odgovoru na zdravljenje, kajti dejavniki tveganja (debelost, anovulacija, PCO) pogosto ostanejo prisotni. Totalna histerektomija je še posebej priporočena pri bolnicah s sindromom Lynch ali drugo genetsko predispozicijo za nastanek raka materničnega telesa (Sy. Muir-Torre in Sy. Cowden). Pri teh bolnicah in pri bolnicah z družinsko obremenjenostjo za rak dojke in rak jajčnikov svetujemo tudi ovariektomijo, medtem ko lahko pri bolnicah brez dednih dejavnikov tveganja jajčnike ohranimo. Bolnicam svetujemo tudi zmanjšanje telesne teže in zdravo prehranjevanje ter redno telesno aktivnost.

Vsa priporočila so kategorija 2A, razen tistih, kjer je kategorija posebej navedena.

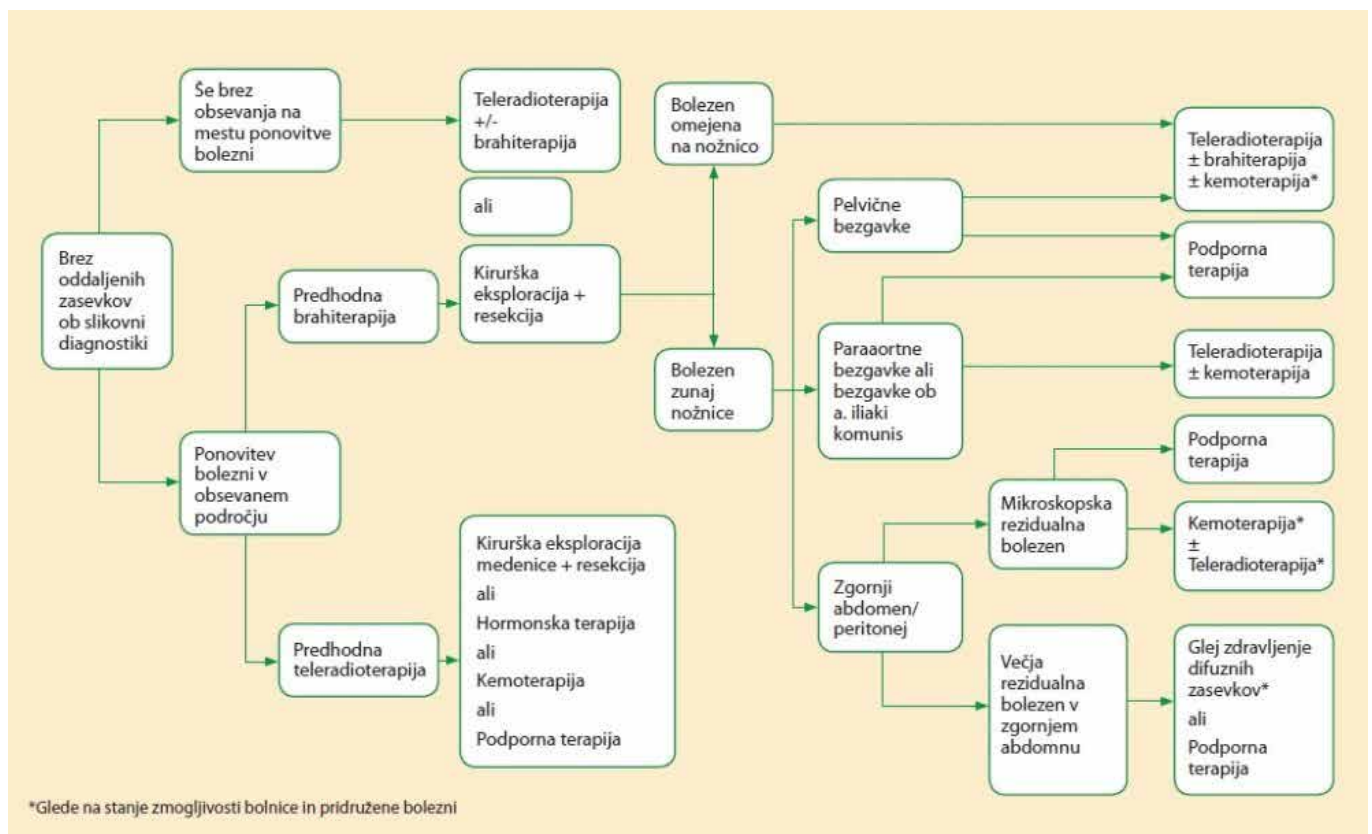


Slika 10: Algoritem za ohranitev plodnosti

## 9. ZDRAVLJENJE PONOVIKVE BOLEZNI

V primeru ponovitve (recidiva) raka materničnega telesa moramo opraviti slikovne diagnostične preiskave, s katerimi ugotovimo in potrdimo obseg in razširjenost ponovitve. Kirurško zdravljenje ponovitve je smiselno le v primeru, ko lahko z operacijo tumor v celoti odstranimo (R0 resekcija). Citoredukcija lahko obsega tudi odstranitev povečanih medeničnih in obaortnih bezgavk, medtem ko se sistematična limfadenektomija ne priporoča.

Izolirane zasevke v nožnici zdravimo z obsevanjem, zasevke v bezgavkah pa z obsevanjem in/ali sistemsko kemoterapijo, vendar učinek kemoterapije v teh primerih še ni potrjen. V primeru obsežne ponovitve pride pri izbranih bolnicah v poštev kirurško zmanjšanje tumorja ali sistemsko zdravljenje, ki jima sledi obsevanje. Dodatno obsevanje predhodno že obsevanih bolnic pride v poštev le pri bolnicah, ki so bile primarno zdravljene s pooperativno intravaginalno brahiradioterapijo. Pri ostalih bolnicah pride izjemoma v poštev paliativno obsevanje z nizkimi dozami npr. z namenom ustavljanja krvavitve.



Slika 11: Algoritem zdravljenja lokoregionalne ponovitve boleznih

Ponovitve endometrioidnih karcinomov zdravimo tudi s hormonsko terapijo. Pred uvedbo hormonskega zdravljenja je priporočena določitev estrogenskih receptorjev (ER) in progesteronskih receptorjev (PR) v tumorju. Zaradi možnosti sprememb v izraženosti hormonskih receptorjev med primarnim in ponovljenim tumorjem, je priporočena biopsija ponovitve in določitev hormonskih receptorjev v njem. Hormonsko zdravimo le ER in PR pozitivne tumorje, dobro in zmerno diferencirane (G1 in G2) tumorje in kadar ni hitrega napredovanja bolezni. Priporočila se uporabljajo gestagenov (medroksiprogesteron acetat 200 mg ali megesterol acetat 160 mg), s katerimi dosežemo odgovor pri do 25 % bolnic. S tamoksifenom, anastrozolum in fulvestrantom pa dosežemo odgovor v do 10 %.

Vse trditve so stopnje soglasja 2A.

Standardno citostatsko zdravljenje obsega 6 krogov karboplatina in paklita-ksela, vsake 3 tedne (8). Učinkovitost kemoterapije drugega reda je omejena, predvsem v primerih, ko od primarne kemoterapije ni minilo več kot 6-12 mesecev.

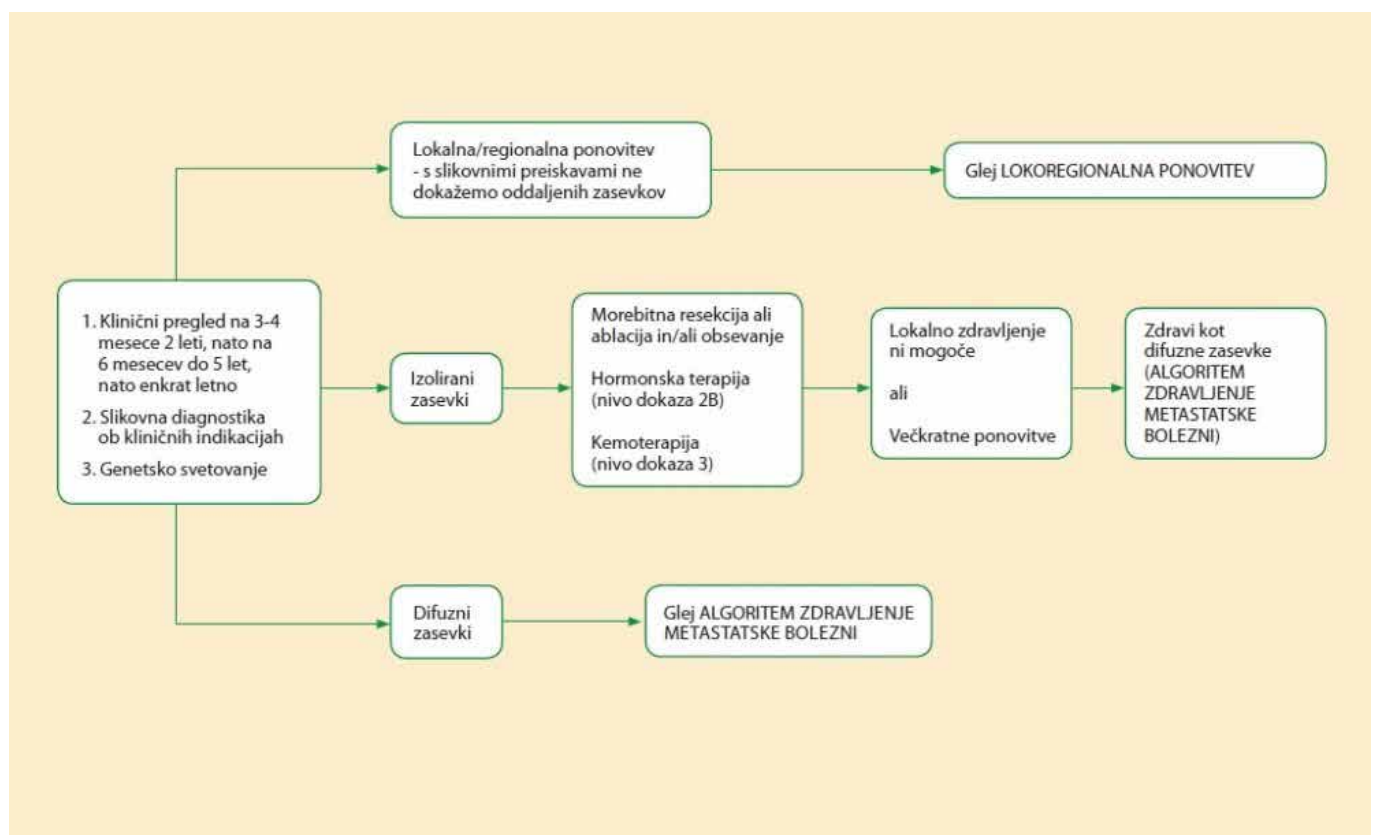
Trenutno potekajo številne raziskave, ki preučujejo učinkovitost EGFR, HER 2, mTOR in VEGFR inhibitorjev v zdravljenju ponovitve raka endometrija, vendar zaenkrat noben od teh pripravkov še ni v redni klinični uporabi pri tej indikaciji.

Vse trditve so stopnje soglasja 2B.

## 10. SLEDENJE PO RADIKALNEM ZDRAVLJENJU RAKA MATERNIČNEGA TELESA

Namen sledenja bolnic po zaključenem zdravljenju zaradi raka telesa maternice je zgodnje odkrivanje morebitne ponovitve bolezni ter sledenje kvalitete življenja in morebitnih posledic zdravljenja.

Jasnih navodil glede sledenja ni, imamo pa priporočila, ki nam pomagajo pri vodenju bolnic po zaključenem zdravljenju raka telesa maternice. Do ponovitve večinoma pride v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju, zato so v tem obdobju priporočeni pogostejši kontrolni pregledi bolnic. Ker se ponovitev bolezni v visokem odstotku pokaže s kliničnimi znaki, je potrebno bolnice dobro seznaniti z znaki in simptomi, ki bi lahko bili povezani s ponovitvijo bolezni. Najbolj primeren način sledenja je odvisen od izhodiščnega stadija in verjetnosti ponovitve bolezni.



Slika 12: Algoritem sledenja po radikalnem zdravljenju

Glede na zadnja priporočila naj bi bolnice prvi dve leti po zaključenem zdravljenju sledili na 3-4 mesece, naslednja tri leta na 6 mesecev in nato enkrat letno. Pogostnost pregledov je treba prilagoditi individualno glede na klinično sliko. Kontrolni pregled naj vsebuje natančno anamnezo in klinični pregled, ki je sestavljen iz splošnega, ginekološkega in rektalnega pregleda. Glede na simptome, klinično sumljive znake, splošno stanje bolnice in klinični pregled, se individualno lahko odločimo tudi za dodatne preiskave: radiološke, laboratorijske in citopatološke. Slikovna diagnostika se opravi ciljano glede na simptome in klinični pregled. Pri sumu na ponovitev bolezni ima PET/CT preiskava višjo senzitivnost in specifičnost, kot CT slikanje. Vloga PAP brisa pri rednem sledenju ni povsem jasna. Jasnih priporočil glede merjenja tumorskega markerja CA 125 ob rednih pregledih ni in ga rutinsko ne uporabljamo.

Sledenje bolnic z lokoregionalno ponovitvijo bolezni, ki niso

bile zdravljene z namenom ozdravitve, in bolnic z metastatsko bolezniijo ne poteka po teh priporočilih. Obravnava teh bolnic je prilagojena glede na bolnično klinično stanje ter vrsto zdravljenja ob razširjeni oziroma ponovljeni bolezni.



## 11. GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE PRI RAKU MATERNIČNEGA TELESA

Večina rakov materničnega telesa nastane zaradi somatskih mutacij, se pa rak materničnega telesa lahko pojavlja tudi v sklopu različnih dednih sindromov oziroma podedovanih genetskih okvar. Najpogostejši dedni vzrok raka materničnega telesa je sindrom Lynch, ki ga potrdimo pri dveh do treh odstotkih bolnic. Genetska obravnava bolnic in njihovih svojcev poteka v okviru multidisciplinarnega tima.

Poznamo več različnih genov, ki, če so mutirani, pri posameznikah zvečajo ogroženost za raka materničnega telesa in glede na to, za kateri gen gre, zvečajo ogroženost tudi za nekatere druge rake. Pri teh bolnicah običajno diagnozo postavimo 10 – 20 let prej, kot se rak materničnega telesa sicer pojavlja v populaciji.

Genetska obravnava je smiselna pri vseh bolnicah z rakom materničnega telesa, še posebej pri tistih, ki so zbolele pred petdesetim letom starosti.

### 11.1 SINDROM LYNCH

Dedni rak materničnega telesa se najpogosteje pojavlja v okviru sindroma Lynch, zato moramo pri vseh bolnicah natančno preveriti družinsko anamnezo. Prednostno je treba preveriti prisotnost raka debelega črevesa in danke, raka materničnega telesa in raka jajčnikov in aktivno iskati nosilce mutacij. V primeru dokazanega sindroma Lynch so nosilke teh genetskih okvar bolj ogrožene, da zbolijo za novim rakom (npr. rakom debelega črevesa in danke ali rakom jajčnikov). Prav tako lahko na podlagi diagnoze sindroma Lynch tudi krvnim sorodnikom omogočimo genetsko svetovanje in testiranje ter priporočamo preventivne ukrepe.

Sindrom Lynch, znan tudi kot dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke, se sicer pojavlja tudi pri dveh do petih odstotkih bolnikov z rakom debelega črevesa. Prav rak debelega črevesja in rak materničnega telesa sta najpogostejša raka v sklopu tega dednega sindroma. Pri bolnicah z rakom endometrija, ki imajo vsaj še eno sorodnico z isto boleznijo, je verjetnost, da so same nosilke mutacije v genih, ki nosijo zapis za beljakovine za popravljanje neujemanja (MMR), ocenjena na 9 %. Nosilci mutacij genov, ki so odgovorni za sindrom Lynch, imajo 50-odstotno verjetnost, da mutacijo prenesejo na svoje potomce. Običajno nosilce že po 20. letu starosti pričnemo spremljati s kolonoskopijami, ženske pa poleg kolonoskopij usmerimo na posvet h ginekologu glede dogovora o možnih preventivnih posegih, poučimo jih tudi o opozorilnih znakih za raka materničnega telesa. Prednost programa spremljanja je, da lahko raka debelega črevesa in danke (RDČD) preprečujemo že z odstranjevanjem polipov, ki jih najdemo med pregledom, rak materničnega telesa in jajčnikov pa lahko preprečimo s pravočasnimi preventivnimi operacijami, oziroma ženske v primeru raka materničnega telesa opozorimo na klinične znake, ki zahtevajo pregled pri specialistu ginekologu.

Indikacije za napotitev na posvet za sindrom Lynch, v sklopu katerega se lahko pojavlja tudi rak materničnega telesa:

- znana mutacija na genih, ki so povezani s sindromom Lynch, v družini ženske z rakom materničnega telesa, zbolele pred 50. letom (izračun z uporabo modela PREMM [5] \*  $\geq 2,5\%$ )
- bolnik ustreza prenovljenim Bethesda kriterijem:
  - osebe z RDČD, zbolele pred 50. letom
  - prisotni sinhroni ali metahroni RDČD ali raki povezani s sindromom Lynch\*\*
  - imunohistokemično barvanje tumorja, ki je bil pri bolniku diagnosticiran pred 60. letom starosti, pokaže izgubo jedrnega izražanja enega ali več beljakovin za popravljanje

neujemanja (MMR beljakovine) ali molekularno genetske preiskave kažejo, da gre za tumor z visoko izraženo mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-high)

- bolnik z RDČD, ki ima vsaj enega sorodnika v prvem kolenu z rakom povezanim s sindromom Lynch\*\*, med njimi mora biti vsaj en rak diagnosticiran pred 50. letom starosti
- bolnik z RDČD, ki ima vsaj dva sorodnika v prvem ali drugem kolenu z rakom povezanim s sindromom Lynch\*\*, ne glede na starost ob diagnozi
- bolnik ustreza Amsterdam II kriterijem:
  - vsaj trije sorodniki z RDČD ali raki povezani s sindromom Lynch\*\* v vsaj dveh generacijah, od katerih je eden zbolel pred 50. letom, eden pa je sorodnik drugih dveh v prvem kolenu
  - družinska polipoza mora biti izključena

\* *PREMM [5] Model: Lynch syndrome prediction model* <http://premm.dfci.harvard.edu/>

\*\* *raki, ki so povezani s sindromom Lynch:*

*RDČD, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega in biliarnega trakta, tumorji možganov (običajno glioblastom v povezavi s sindromom Turcot), ter sebacealni adenomi in keratoakantomi v povezavi s sindromom Muir – Torre.*

#### 11.1.1. PRESEJANJE TUMORJEV

Ena od možnosti aktivnega iskanja sindroma Lynch med bolnicami z epiteljskimi karcinomi materničnega telesa je testiranje tumorjev na mikrosatelitno nestabilnost (MSI) ali imunohistokemično (IHK) testiranje izražanja MMR beljakovin. S pomočjo teh testiranj lahko odkrivamo bolnice, pri katerih se zdi zelo verjetno, da so nosilke zarodnih mutacij v genih, povezanih s sindromom Lynch. V rutinski praksi za dokazovanje motnje v delovanju MMR beljakovin pogosteje uporabljamo imunohistokemična barvanja, s katerimi ugotavljamo, ali je izražanje beljakovin MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2 v tumorskih celicah ohranjeno. Pri bolnicah, kjer preiskave tumorskega tkiva kažejo na veliko verjetnost zarodne mutacije v MMR (angl. mismatch repair) genih, nato opravimo genetsko testiranje na podlagi vzorca krvi.

Presejanje kolorektalnih karcinomov z eno od opisanih metod za izključevanje sindroma Lynch je že leta del priporočil za obravnavo vseh bolnikov s to boleznijo, a ga v Sloveniji rutinsko še ne izvajamo. Novejša priporočila podarjajo pomen tovrstnih preiskav tudi pri raku materničnega telesa – smiselno bi jih bilo opravljati v vseh primerih raka materničnega telesa, saj v primeru, da se osredotočimo zgolj na mlajše bolnice (zbolele pred 50. oz 60. letom), zgrešimo dober delež vseh primerov sindroma Lynch.

#### 11.2. DRUGI GENI, POVEZANI Z ZVEČANO OGROŽENOSTJO ZA RAK MATERNIČNEGA TELESA

Mutacije gena PTEN (fosfataza in tenzin homolog) so odgovorne za sindrom s PTEN povezanih hamartomov (PHTS – PTEN hamartoma tumor syndrome), v sklopu katerega se pojavljajo sindrom Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba sindrom in Proteus/Proteus-like sindrom. Pri teh sindromih ugotavljamo večjo ogroženost za rak dojk, materničnega telesa, ščitnice, debelega črevesa, ledvic in kože. Ogroženost za rak materničnega telesa je okoli 10 %, pomembno pa se zveča ogroženost tudi za ostale prej našteje rake. Poleg sindroma Lynch in sindromov v sklopu PTEN mutacij, kjer opažamo visoko ogroženost za rak materničnega telesa, pa poznamo še druge gene, ki vsaj zmerno



zvečajo ogroženost. Trenutno še ni jasnih smernic spremljanja za zgodnje odkrivanje raka materničnega telesa za nosilke okvar teh genov. K razvoju raka materničnega telesa naj bi prispevali tudi številni manj penetrantni dedni dejavniki (npr. polimorfizmi posameznih nukleotidov), ki lahko predvsem v kombinaciji z dejavniki okolja zvišujejo ogroženost vsake posameznice. Čeprav tudi pred nedavnim zaključene asociacijske raziskave na velikem številu preiskovank (t.i. GWAS – genome-wide association studies) kažejo na možno povezavo določenih kromosomskih regij s tveganjem za razvoj raka materničnega telesa, je klinična uporabnost tovrstnih dognanj trenutno še zelo omejena. Nosilci podedovanih genskih 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.

#### LITERATURA

1. Šegedin B, Merlo S, Smrkoj Š, uredniki. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Združenje za radioterapijo in onkologijo, 2018.