

Kirurško zdravljenje nizko in srednje rizičnega raka materničnega telesa - endometrija

Borut Kobal, Branko Cvjetičanin

Uvod

Rak materničnega telesa sicer predstavlja sinonim za rak endometrija, vendar v prispevku uporabljamo, zaradi specifičnosti bolezni, izraz rak endometrija, kot se pojavlja tudi v svetovni literaturi. Rak endometrija je v Sloveniji peti najpogostejši rak pri ženskah in drugi najpogostejši ginekološki rak, takoj za rakom dojke z incidenčno stopnjo 29,4/100.000(1). Najpogosteje ga odkrijemo v zgodnjih stadijih, zato je standardni pristop v zdravljenju kirurški, z odstranitvijo maternice in njenih priveskov in kirurško oceno napredovanja bolezni (*angl. staging*). Ne glede na to, pisanost histoloških vrst, stopnja diferenciacije in specifične značilnosti obolele populacije odpirajo vrsto vprašanj o izbiri optimalnega kirurškega pristopa.

Delitev bolnic glede na stopnjo tveganja za prognozo ponovitve bolezni in preživetja - Histopatološki prognostični dejavniki

Zasevanje v regionalne bezgavke predstavlja najpomembnejši prognostični dejavnik pri raku endometrija(2). Številni histopatološki dejavniki v maternici, kot so globina invazije, diferenciacija, vdiranje v limfovaskularni prostor in vdiranje v stromo materničnega vratu povečujejo tveganje za zasevanje v regionalne bezgavke(2, 3, 4, 5). Ocenjujejo, da globoka invazija v miometriju predstavlja petkrat večje tveganje za zasevanje v regionalne bezgavke, slaba diferenciacija pa šestkrat večje tveganje(3). Pomen materničnih dejavnikov tveganja za zasevanje v regionalne bezgavke je bil vzrok za uveljavitev kirurškega ocenjevanja napredovanja bolezni (kirurški *staging*) v letu 1988, od leta 2009 pa imamo tudi novo klasifikacijo FIGO, ki bolj upošteva kirurško ugotovljene prognostične dejavnike(6).

Predoperativna ocena prognostičnih dejavnikov iz biopsije kot tudi ocena velikosti tumorja in globina invazije predstavljata temelj za uvrstitev v skupine z različnimi tveganji za izhod bolezni. Pri tipu I predstavljajo bolnice s

predoperativno oceno globine invazije manj kot polovico debeline miometrija in dobro ali zmerno stopnjo diferenciacije skupino z nizkim tveganjem, bolnice z invazijo v miometriju več kot polovico in dobro ali zmerno stopnjo diferenciacije pa skupino s srednjim tveganjem. Predoperativna uvrstitev bolnic s tipom I v skupine tveganja tako v veliki meri sloni na neinvazivnih slikovnih diagnostičnih metodah, med katerimi je prva izbira magnetna resonanca s kontrastom, vse bolj pa pridobiva svoje mesto tudi transvaginalni ultrazvok z možnostjo tridimenzionalnega prikaza, ki ga izvaja za to usposobljen ultrazvočist. Neinvazivne slikovne metode lahko ocenijo tudi eventualno prizadetost bezgavk in predstavljajo temelje načrtovanja obsežnosti kirurškega zdravljenja, ob upoštevanju karakteristik bolnice in njene zdravstvene kondicije(7).

Kirurško zdravljenje nizko in srednje tveganega raka endometrija - laparoskopski in odprti kirurški pristop

Odprt kirurški pristop laparotomija omogoča standardno kirurško oceno napredovanja bolezni z odstranitvijo maternice in njenih priveskov, odvzemom izpirka za citološko analizo in odstranitvijo medeničnih in/ali paraaortnih bezgavk(6). Glede na fenotipske značilnosti bolnic predstavlja laparotomija pomemben dejavnik za pooperativne zaplete, predvsem za pojav globoke venske tromboze, okužbo rane in zmanjšano pljučno funkcijo. Slednji so posebej izraženi pri bolnicah s prekomerno telesno težo in spremljajočimi boleznimi. Vaginalni pristop bi nekatere dejavnike lahko zmanjšal, vendar tak pristop ne omogoča kirurške ocene napredovanja bolezni. V zadnjem času tako klasično odprto kirurgijo postopoma nadomeščamo s kombiniranim laparoskopsko-vaginalnim pristopom, laparoskopsko asistirano vaginalno histerektomijo z adneksi – LAVHA ali kompletnim laparoskopskim pristopom, totalno laparoskopsko histerektomijo z adneksi – TLHA. Minimalno invaziven pristop je tudi prva izbira priporočil ESGO-ESMO-ESTRO za bolnice z nizkim ali srednje tveganim endometrijskim rakom(7). Laparoskopski pristop omogoča tudi sočasno odstranitev medeničnih in/ali paraaortnih bezgavk, ko za to obstaja indikacija. Prednosti laparoskopskega pristopa so predvsem v zmanjšanju pooperativnih zapletov, povezanih z laparotomijo, hitreše okrevanje in zgodnejši začetek dodanega zdravljenja, ko je to indicirano(8).

Primerjave laparoskopskega in klasičnega kirurškega zdravljenja so pokazale, da med metodama ni razlik v celokupnem preživetju, času do ponovitve bolezni. Z onkološkega stališča sta torej obe metodi enakovredni(8-12).

Metodi sta bili primerljivi tudi glede števila odstranjenih bezgavk, je pa laparoskopski pristop podaljšal čas operacije ter število intraoperativnih zapletov, ko je bila operaciji pridružena odstranitev bezgavk(8, 10–13). Slednji dve postavki moramo gledati skozi prizmo učenja nove kirurške tehnike, kar ugotavlja Hui Zhang v eni zadnjih metaanaliz(13).

Na Kliničnem oddelku za ginekologijo Ginekološke klinike v Ljubljani smo v obdobju 2007–2011 analizirali 221 laparoskopskih posegov pri raku endometrija. Pri 15 bolnicah smo konvertirali v laparotomijo (6,7 %), po analizi vzrokov pa smo pri 6 bolnicah ugotovili neprepoznano napredovalo bolezen, pri 2 so bile obsežne zarastline, pri 2 je bil vzrok krvavitev, ki je laparoskopsko ni bilo moč obvladati, pri 4 je bil vzrok za konverzijo tehnične narave oziroma velikost maternice, pri 1 pa je bil vzrok anesteziološki. Po analizi vzrokov je bil tako delež konverzij 4 %, kar je manj, kot poročajo v literaturi(10). V istem obdobju smo z odprtim pristopom zdravili 267 bolnic, vendar se je trend v prid laparoskopskemu pristopu v obdobju 2009–2011 povečeval. Natančnejša analiza histoloških, operativnih in onkoloških ugotovitev naše serije presega namen tega preglednega članka in bo objavljena drugje v strokovni literaturi.

Medenična in paraaortna limfadenektomija

Ne glede na priporočila Gynecologic Oncology Group (GOG)(4, 14) o doslednem odstranjevanju medeničnih in/ali paraaortnih bezgavk, ostaja njihovo odstranjevanje polemika v strokovni javnosti predvsem za skupini z nizkim in srednje tveganim rakom endometrija. Stopnja tveganja za zasevanje v regionalne bezgavke je v teh dveh skupinah bolnic po podatkih raziskave SEER okrog 1,4 %(15). Medenična limfadenektomija po naših izkušnjah sicer predstavlja relativno nezahteven poseg z malo zapleti, kar še posebej velja za laparoskopski pristop, pa vendar bi bilo dobro vedeti, katere bolnice bodo z oceno stanja v bezgavkah pridobile. Tveganje, ki bi upravičilo medenično limfadenektomijo, bi moralo po nekaterih avtorjih biti vsaj 3 %. Pri bolnicah z nizko in srednje tveganim rakom endometrija je ta vrednost pod omenjenimi odstotki, zato se v večini primerov rutinska medenična limfadenektomija ne priporoča. Priporočila za opustitev medenične limfadenektomije v teh dveh skupinah so tudi v smernicah ESGO-ESMO-ESTRO iz leta 2015(7). Temeljijo na, poleg že omenjene raziskave SEER, 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 pooperativne zaplete, predvsem povečan pojav limfocist in limfedem 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, temveč le na podlagi histoloških prognostičnih dejavnikov maternice. Avtorji so tako ugotavljali, da limfadenektomija nima terapevtskega učinka(16, 17), obenem pa potrdili rezultate raziskave PORTEC, da ni izboljšanja preživetja, ko bolnice prejmejo adjuvantno radioterapijo brez upoštevanja zasevanja v bezgavke(18).

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(19). V nejasnih primerih uvrstitve v skupine tveganja je tako ustrezno izvesti kompletno medenično limfadenektomijo do njenih anatomskih meja oziroma slediti algoritmu 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. Slabost opustitve medenične limfadenektomije v oceni napredovanja bolezni in odločitve glede adjuvantnega zdravljenja bi predvsem v skupini z nizkim ali srednjim tveganim rakom endometrija lahko preseglji z oceno bolezni v varovalni bezgavki (SLN), s čimer bi zadostili zahtevam po kirurški oceni napredovanja bolezni v bezgavke, obenem pa znižali 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 Networka (NCCN) iz leta 2014 za nizko in srednje tvegane skupine bolnic raka endometrija tipa I(20). 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(7). Tehnike določanja SLN (*angl. SLN mapping techniques*) sestavlja aplikacija radioaktivnega sledila in/ali barvila s tanko iglo v maternični vrat, serozo maternice ali neposredno v sam

tumor s pomočjo histeroskopa. Barvilo indocianin zelena (ICG), ki pri bližnji infrardeči svetlobi fluorescira, se je v zadnjem času izkazal kot najobetavnejši, saj za razliko od radiokoloida omogoča sledenje limfnih vodov do vstopa v varovalno bezgavko. Ob visoki stopnji obojestranske detekcije bezgavk je določanje enostavnejše kot pri radiokoloidu. Trenutno je v svetu več prospektivnih projektov, ki vključujejo SLN algoritem, med katerimi je tudi KO za ginekologijo UKC Ljubljana.

Zaključek

Rak endometrija ni uniformna bolezen, vendar jo v stadiju I najpogosteje zdravimo z odstranitvijo maternice in njenih priveskov s kirurško oceno napredovanja bolezni.

Predoperativno bolnice razvrstimo na podlagi histopatoloških kriterijev in globine invazije v miometrij v skupine z nizkim, srednjim, srednje visokim in visokim tveganjem. Pri oceni invazije v miometrij je metoda izbora magnetna resonanca s kontrastom in/ali ekspertni 3D ultrazvok. Laparoskopski pristop ima glede specifičnosti obolele populacije, predvsem velikega števila bolnic s prekomerno telesno težo, prednost pred klasičnim odprtim pristopom, ob tem pa ne poslabšuje onkološkega izhoda zdravljenja. Medenična in/ali paraaortna limfadenektomija se pri bolnicah z jasno opredeljenim nizkim ali srednjim tveganjem lahko opusti ali pa nadomesti z algoritmom določanja varovalne bezgavke. Slednjega so v svoja priporočila uvrstila tako NCCN kot ESMO/ESGO/ESTRO kot možen pristop pri kirurški obravnavi bolnic z nizko ali srednje tveganim rakom endometrija, po njem se zgledujejo tudi slovenske smernice v nastajanju.

Literatura:

1. Rak v Sloveniji 2012. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2015.
2. Wright JD, Barrena Medel NI, Sehouli J, Fujiwara K, Herzog TJ. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet*. 2012;379(9823):1352-60.
3. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60(8 Suppl):2035-41.