

Kirurško zdravljenje endometrijskega karcinoma - nerešena vprašanja

Sonja Bebar

IZVLEČEK

V razvitem svetu je med ginekološkimi raki najpogostejši endometrijski karcinom. Zdravljenje izbora je kirurgija, ki jo pri obsežnejši bolezni dopolnjuje radioterapija in vedno pogosteje tudi kemoterapija. Obsežnost kirurškega posega je še vedno nedorečena, kar zahteva novejšo doktrino. Pojavlja se novi pristopi v zdravljenju, upoštevati pa moramo tudi specifičnost zdravljenja pri mlajših bolnicah.

UVOD

Endometrijski karcinom je najpogostejši ginekološki karcinom v razvitem svetu. Najpogosteje obolevajo pomenopavzalne ženske, približno 25 % je ob diagnozi predmenopavzalnih, do 5 % od teh je mlajših od 40 let. V 80 do 90 % gre patohistološko za endometrioidni adenokarcinom, znan tudi kot tip I. Pomembni dejavniki tveganja za nastanek so pozna menopavza, daljša anovulatorna obdobja, debelost in nerojevanje. Preostalih 10 do 20 % primerov so serozni, svetlocelični in drugi neendometrioidni karcinomi, ki so znani kot tumorji tipa II. V patogenezi nastanka teh karcinomov debelost in povečane vrednosti endogenih estrogenov ne igrajo pomembne vloge, bolnice so starejše.

Skupno preživetje po zdravljenju endometrijskega karcinoma je veliko, čeprav ima približno četrtnina bolnic ob diagnozi zaradi napredovale bolezni ali slabih prognostičnih dejavnikov veliko možnosti za ponovitev bolezni. Zdravljenje se navadno določa glede na diferenciacijo tumorja, globino miometrijske invazije in limfangioinvazijo, kar je povezano z nevarnostjo zasevanja v področne bezgavke, torej tudi s skupnim preživetjem.

Nabor predoperativnih preiskav, s katerimi bi določili obseg bolezni pred začetkom zdravljenja, se razlikuje od države do države in tudi znotraj njih. Na podlagi teh podatkov naj bi določili obseg operacije, predvsem potrebnost limfadenektomije. Zdi se, da je magnetna resonanca (MR) dobra metoda za določitev miometrijske invazije. Preiskava je draga, zahteva dobro tehniko in izkušenega radiologa in ne daje tako zanesljivih rezultatov, da bi lahko upravičili rutinsko izvajanje. Nekatero manjše prospektivne študije so potrdile, da s PET-CT dosežemo veliko negativno napovedno vrednost, kar zadeva prizadetost bezgavk. Nekateri centri uporabljajo tehniko zmrzlega reza, s katero med operacijo določajo globino miometrijske invazije tumorja.

Po uvodnih diagnostičnih preiskavah ostaja kirurgija temeljni kamen zdravljenja endometrijskega karcinoma. Glede na nevarnost razsoja in ponovitve bolezni jo dopolnjujeta obsevalno in citostatsko zdravljenje. Indikacije za dodatno zdravljenje se spreminjajo v luči medicine, podprte z dokazi(1).

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Stadij bolezni določimo po kirurškem posegu in patohistološkem izvidu. Sistem določanja stadija bolezni je razvila The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). V grobem stadij I pomeni karcinom, ki je omejen na telo maternice, stadij II pa pomeni, da se karcinom širi v vrat maternice. Stadij III pomeni lokalno ali regionalno širjenje bolezni na adneксе, nožnico in/ali v pelvične bezgavke, stadij IV pa oddaljene zasevke.

Na kirurgiji temelječe določanje stadija endometrijskega karcinoma je FIGO uveljavila leta 1988 in je posledica raziskave, poimenovane Protokol 33. Tega je objavila Gynecologic Oncology Group (GOG) leta 1987 (2). Njihova študija in študije nekaterih drugih skupin so potrdile, da se je ob kirurškem posegu pri 22 % bolnic bolezen razširila zunaj maternice, kar je v 9 % vključevalo zasevke v pelvičnih bezgavkah, v 5 % pa v paraaortnih bezgavkah.

Najpomembnejša dejavnika, ki vplivata na pojav zasevkov v bezgavkah, sta tumorska diferenciacija in globina miometrijske invazije. V Protokolu 33 je Craesman s sodelavci poročal, da je incidenca zasevkov v bezgavkah pri na maternico omejeni bolezni 3-odstotna pri dobro diferenciranih karcinomih, 9-odstotna pri srednje diferenciranih in 18-odstotna pri slabo diferenciranih karcinomih. Debelina vraščanja tumorja v miometriju je prav tako pomembna, saj najdemo zasevke v bezgavkah v manj kot 5 %, če tumor prerašča manj kot polovico debeline miometrija, in v več kot 20 %, če rast karcinoma sega globlje v steno maternice. Incidenca zasevkov v bezgavkah narašča z velikostjo tumorja, zajetostjo vratu maternice, širjenjem karcinoma iz maternice in tudi pozitivnim peritonealnim izpirkom.

Najpomembnejši prognostični dejavnik pri kliničnem stadiju I je zasevanje v bezgavke: približno 10 % bolnic ima zasevke v pelvičnih bezgavkah, 6 % pa v paraaortnih. Bolnice z zasevki v bezgavkah imajo 6-krat večjo možnost za ponovitev bolezni. Morrow s sodelavci je proučil odnos med kirurško-patološkimi dejavniki tveganja in prognozo bolnic, pri katerih je bila bolezen v stadiju I ali II. Ugotovil je, da je 5-letno preživetje brez ponovitve bolezni 90-odstotno pri bolnicah brez zasevkov v bezgavkah, 75-odstotno pri tistih z zasevki v pelvičnih bezgavkah in 38-odstotno pri bolnicah z zasevki v paraaortnih bezgavkah (3).

Dejavnike, ki povečajo tveganje za širitev bolezni v bezgavke in vplivajo na prognozo bolezni, so opredelili z veliko kliničnopatološko GOG-vodeno študijo, ki je bila objavljena leta 1991 (3). Najpomembnejši prognostični dejavnik pri bolnicah z endometrijskim karcinomom so zasevki v pelvičnih ali paraaortnih bezgavkah ali oddaljeno zasevanje. Na to

vplivajo diferenciacija tumorja, globina miometrijske invazije in limfovaskularna invazija.

LIMFADENEKTOMIJA IN KIRURŠKO DOLOČANJE STADIJA ENDOMETRIJSKEGA KARCINOMA

Eno najpomembnejših vprašanj pri zdravljenju endometrijskega karcinoma je umestnost limfadenektomije pri kirurškem posegu. Kljub velikemu številu objavljenih študij enotnega stališča o odstranitvi bezgavk pri začetnem kirurškem zdravljenju ni. Pelvične bezgavke so mesto, kamor bolezen najpogosteje zaseva, čeprav je videti, da je karcinom omejen le na maternico.

Študije kažejo, da se prikriti zasevki v pelvičnih bezgavkah pojavljajo pri 8 do 28 % žensk, pri katerih je bila narejena popolna pelvična limfadenektomija, seveda odvisno od globine invazije in diferenciacije karcinoma (2). Odstranitev pelvičnih bezgavk je postala mednarodni standard in je dobila svoje mesto v protokolih za določanje stadija, čeprav njena terapevtska vrednost ni jasno definirana in povzroča pomembno večjo obolevnost pri približno 11 % primerov (4). Nujnost limfadenektomije dokazujejo mnoge objavljene študije, ki pa so večinoma retrospektivne.

Objavljeni sta bili 2 večji prospektivni študiji, ki sta imeli namen jasno opredeliti pomen pelvične limfadenektomije pri zdravljenju endometrijskega karcinoma in osvetliti njen vpliv na preživetje.

Študija ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer) je bila randomizirana kontrolirana študija, pri kateri je sodelovalo 85 ustanov v 4 državah. 1408 bolnic je bilo razvrščenih v 2 skupini: v skupino z abdominalno histerektomijo, bilateralno adnektomijo in pelvično limfadenektomijo ter v skupino brez pelvične limfadenektomije. Druga randomizacija v skupino s pooperativnim obsevanjem ali brez njega je zajemala bolnice, pri katerih je histologija pokazala srednje ali veliko tveganje, niso pa upoštevali statusa bezgavk. Študija naj bi potrdila izboljšanje skupnega 5-letnega preživetja z 80 % v standardni skupini na 90 % pri bolnicah z limfadenektomijo. Rezultati so pokazali, da razlik v preživetju med obema skupinama ni bilo (5). Študija je doživela številne kritike zaradi nesorazmerja odstranjenih bezgavk, saj se je njihovo število med posameznimi sodelujočimi centri in znotraj njih zelo razlikovalo. Vključila naj bi tudi večje število bolnic z majhnim tveganjem za pojav zasevkov v bezgavkah. Poleg tega so bile nekatere bolnice pooperativno obsevane ne glede na pridobljene podatke (6).

Avtor druge pomembne prospektivne študije je Panici s sodelavci. Primerjali so zdravljenje bolnic v začetnem stadiju endometrijskega karcinoma, ki so imele histerektomijo in obojestransko adnektomijo z načrtovano limfadenektomijo ali brez nje. V tej študiji je bilo srednje število odstranjenih bezgavk 28, bolnice v obeh skupinah so bile po vključitvenih merilih primerljive (7). Večje število zasevkov v bezgavkah so našli pri skupini bolnic z načrtovano limfadenektomijo (13,3 % vs. 3,2 %). V skupini bolnic z limfadenektomijo je bilo več zgodnjih in poznih pooperativnih zapletov. Podoben delež bolnic v obeh skupinah je potreboval dodatno zdravljenje (68,9 % vs. 64,8 %). Skupno 5-letno preživetje se ni statistično pomembno razlikovalo (85,9 % v skupini z

limfadenektomijo vs. 90 % v standardni kirurški skupini). Čas do ponovitve bolezni je bil v obeh skupinah približno enak (14 mesecev vs. 13 mesecev).

Obe študiji sta potrdili, da limfadenektomija ne vpliva na preživetje bolnic s karcinomi, pri katerih je tveganje manjše. V študiji Panicija in sodelavcev pa se je pokazalo, da omogoča boljše določanje stadija pri znatnem številu bolnic, ki so se pomaknile v višji stadij bolezni. Pomanjkljivost obeh študij je, da adjuvantno pooperativno zdravljenje ni bilo kontrolirano in da je bila narejena pelvična in ne kombinirana pelvično-paraaortna limfadenektomija. Obe študiji sta prišli do podobnih ugotovitev, ki podpirajo prejšnje retrospektivne podatke, da bolnice z endometrijskim karcinomom in dejavniki manjšega tveganja za ponovitev bolezni ne potrebujejo sistemske limfadenektomije, to pa potrebujejo bolnice, pri katerih je tveganje za ponovitev bolezni srednje ali veliko.

Naslednje pomembno vprašanje je pomen paraaortne limfadenektomije. Limfne poti iz fundusa maternice deloma vodijo naravnost v paraaortne bezgavke, kar omogoča zasevanje endometrijskega karcinoma neposredno tja, zasevkov v pelvičnih bezgavkah pa sploh ni. Tudi tu sta pomembna prognozična dejavnika razvoja bolezni globina miometrijske invazije in limfovaskularna invazija. Rezultati velikih retrospektivnih nerandomiziranih študij kažejo, da imajo bolnice z razširjeno limfadenektomijo, ki vključuje tudi odstranitev paraaortnih bezgavk, boljše prognozo. Za to je več razlag. Morda gre le za boljše določitev stadija in ne toliko za učinek zdravljenja, saj so bolnice s stadijem I primerjali s tistimi z napredovalo boleznijo in stadijem III, ki so ostale v prvi skupini. Nekateri menijo, da je terapevtski učinek paraaortne limfadenektomije kljub temu izražen, kar pa je težko utemeljiti, saj so take bolnice dodatno zdravljene (8).

MINIMALNA INVAZIVNA KIRURGIJA – NOV STANDARD?

Minimalna invazivna kirurgija se v ginekološko onkologijo pospešeno uvaja in ima danes pomembno mesto v kirurgiji endometrijskega karcinoma. V nekaterih centrih postaja celo standard pri obravnavi nižjih stadijev bolezni. Objavljenih je več retrospektivnih študij, ki primerjajo odprti kirurški pristop z laparoskopskim. Razlik med časom do ponovitve bolezni in skupnim preživetjem ni, je pa po laparoskopem pristopu manj pooperativnih zapletov, manjša je izguba krvi med posegi, čas hospitalizacije se skrajša. Pomembna je GOG-vođena študija LAP2, v katero so vključili 2616 bolnic in jih randomizirali v skupino z odprtim kirurškim pristopom in v skupino z laparoskopskim pristopom. Pri vseh je bila narejena histerektomija z odstranitvijo adneksov ter pelvična in paraaortna limfadenektomija. Laparoskopsko določanje stadija je bilo končano pri 74 % bolnic, pri drugih je bila zaradi slabe preglednosti operativnega polja narejena konverzija v laparotomijo, večinoma zaradi debelosti, metastatske bolezni ali krvavitve. Število zapletov med operacijo je bilo podobno v obeh skupinah, v laparoskopski skupini pa je bilo manj resnejših zapletov. Bolnice v laparoskopski skupini so bile v 94 % hospitalizirane le 2 dni, navajale so manj bolečin, popolna rehabilitacija in vrnitev k običajnemu delu sta bili hitrejši. Ti podatki potrjujejo, da je laparoskopski pristop tudi pri debelih in starejših bolnicah boljši (9). Študija LAP2 je potrdila, da je minimalni invazivni kirurški pristop h kirurškemu določanju stadija endometrijskega karcinoma razumna alternativa standardni eksplorativni laparotomiji.

Pozneje so se pojavila poročila o zasevkih v laparoskopskih vbodnih mestih, t. i. port site metastases (10), in o recidivih v slepem koncu nožnice. Kakor koli že, recidivi v zgornji tretjini nožnice so pogosti tudi pri klasičnem kirurškem pristopu, prav tako najdemo recidive ali zasevke v pooperativnih brazgotinah.

Prospektivne študije, ki bi ugotavljala, kolikšno je število limfedemov in limfocist, nastalih po limfadenektomiji, pri endometrijskem karcinomu ni.

Minimalna invazivna kirurgija dosega nove meje z uvedbo robotske kirurgije. Objavljeni so že članki, ki primerjajo robotsko in laparoskopsko histerektomijo pri endometrijskem karcinomu. Poročajo o krajšem operativnem času, manjši izgubi krvi in redkejših konverzijah v laparotomijo (11). Navajajo tudi, da ima robotska kirurgija nekatere prednosti pri zdravljenju zelo debelih žensk. Nobenega dvoma pa ni, da je robotska kirurgija pri odstranjevanju paraaortnih bezgavk slabša in dražja od uveljavljene laparoskopske kirurgije.

ZDRAVLJENJE ENDOMETRIJSKEGA KARCINOMA IN OHRANITEV PLODNOSTI

Zdravljenje endometrijskega karcinoma pri zelo mladih bolnicah predstavlja poseben izziv. Čeprav za to boleznijo zbolijo le malo žensk, mlajših od 40 let, je pričakovati, da se bo njihovo število povečalo. V večini primerov gre za endometrioidni tip karcinoma, ki mu je navadno pridružena atipična hiperplazija kot predstopnja rakave rašče. Veliko teh žensk je ob odkritju bolezni sterilnih ali pa brez otrok, zato je ohranitev reproduktivne sposobnosti pomembna.

Veliko endometrijskih tumorjev ima pozitivne progesteronske receptorje in odgovorijo na hormonsko zdravljenje. Številne objavljene študije poročajo o uspešni uporabi progesteronov pri zdravljenju atipične hiperplazije ali dobro diferenciranega endometrijskega karcinoma, ki je omejen na endometrij. Poročajo tudi o uspehih zdravljenja z intrauterinim levonorgestrelnim sistemom. Opisana je tudi poskusna uporaba analogov GnRH pri zdravljenju endometrijskega karcinoma, vendar ni bila uspešna.

Večina študij poroča o uspešnem zdravljenju z velikimi peroralnimi odmerki progesteronov. Odgovor na tako zdravljenje je po objavljenih podatkih od 55- do 63-odstoten, pri atipični hiperplaziji pa celo več kot 82-odstoten (12).

Vrsta najučinkovitejšega progesterona in odmerki pri zdravljenju ostajata neznanca, podatki se od študije do študije razlikujejo. Zdi se, da sta najučinkovitejša medroksi-progesteronacetat v odmerku po 200 do 600 mg na dan ali pa megestrolacetat v odmerku po 150 mg na dan.

Ženske, ki so bile prej neplodne, pogosto potrebujejo zdravljenje, podatkov o tem, kako dolgo lahko traja, pa ni. Prav tako ni podatkov o nujnosti histerektomije po uspešni donositvi. Tako zdravljenje lahko izvajamo le takrat, ko bolnici in njenemu partnerju predstavimo vsa tveganja in omejitve in poudarimo uspešnost standardnega zdravljenja.

BIOPSIJA VAROVALNE BEZGAVKE PRI ZGODNJIH STADIJIH ENDOMETRIJSKEGA KARCINOMA

Pomembno vodilo pri poskusih odstranjevanja varovalnih bezgavk pri zgodnjih stadijih endometrijskega karcinoma je zmanjšati obolenost pri bolnicah, pri katerih je del kirurškega določanja stadija tudi limfadenektomija, in izločiti tiste, ki imajo korist od nadaljnega zdravljenja s kemoterapijo ali radioterapijo.

Prospektivna multicentrična študija SENTI-ENDO, objavljena leta 2011, je prikazala, kolikšen je delež odstranjenih varovalnih bezgavk in kakšen je diagnostični pomen tega posega (13). Vključili so 133 bolnic, ki so imele endometrijski karcinom v stadiju I ali II. Varovalne bezgavke so označili z injekcijo tehnecija in modrila v vrat maternice. Pri vseh bolnicah so po odstranitvi varovalne bezgavke naredili še pelvično limfadenektomijo, paraaortno limfadenektomijo pa le, če so v pelvičnih bezgavkah našli zasevke. Vse bolnice so bile v skladu s klasifikacijo FIGO iz leta 2009 glede na tveganje razdeljene v 3 skupine. V skupino z majhnim tveganjem za ponovitev bolezni se je uvrstilo 57 bolnic s tipom I (stadij IA, dobro in srednje diferencirani tumorji). V skupino s srednjim tveganjem (stadij IA, gradus 3, stadij IB, gradus 1 in 2, tip I) so vključili 33 bolnic. V skupino z velikim tveganjem (stadij IB, gradus 3 tip I, tip II in vsi drugi stadiji bolezni) se je uvrstilo 16 bolnic. Vsaj ena varovalna bezgavka je bila odstranjena pri 89 % bolnic. Klinični pomen biopsije varovalne bezgavke temelji na negativni napovedni vrednosti in veliki občutljivosti za odkritje zasevkov. Pozitivne varovalne bezgavke so odkrili pri 16 bolnicah, ki so večina spadale v skupino z velikim tveganjem za ponovitev bolezni. Ugotovitev študije je bila, da je odstranitev varovalne bezgavke zadosten poseg v skupinah z majhnim in velikim tveganjem, bolnice z velikim tveganjem pa potrebujejo obsežno limfadenektomijo.

SKLEP

V priporočilih American College of Obstetrics and Gynecologists in v novejšem revidiranem kirurškem sistemu FIGO za določanje stadija je zapisano, da je temeljni kamen zdravljenja endometrijskega karcinoma kirurgija, ki vključuje peritonealno citologijo, histerektomijo, obojestransko adnektomijo, limfadenektomijo in odstranitev vseh karcinomskih rašč zunaj maternice. Kljub temu se razprava o kirurškem protokolu nadaljuje, predvsem kar zadeva pomen, kandidatke in obseg limfadenektomije.

Podatki v literaturi, ki podpirajo strategijo zdravljenja endometrijskega karcinoma, si nasprotujejo. Številne retrospektivne študije npr. poudarjajo pozitiven vpliv limfadenektomije v zgodnjih stadijih endometrijskega karcinoma, nasprotno pa resnejše prospektivne študije niso uspeli dokazati pozitivnega vpliva limfadenektomije na preživetje bolnic. Številne prospektivne študije tudi niso dokazale pozitivnega vpliva adjuvantne radioterapije v zgodnjih stadijih bolezni na skupno preživetje. Stanje je torej še vedno kaotično, z omejenim številom randomiziranih prospektivnih študij in včasih nasprotujočimi si smernicami za zdravljenje.

Na koncu lahko rečemo, da lahko s kirurškim določanjem stadija odkrijemo bolnice, pri katerih se je bolezen razširila zunaj maternice, in tiste z velikim tveganjem za ponovitev bolezni, kar vključuje velik tumor, globoko miometrijsko

invazijo, limfovaskularno invazijo, širjenje bolezni v vrat maternice in pozitivno peritonealno citologijo. Potrditev prisotnosti naštetih dejavnikov tveganja za ponovitev bolezni nam omogoča pravilno izbiro dodatnega pooperativnega zdravljenja.

Popolna limfadenektomija je indicirana pri bolnicah, ki imajo dejavnike za srednje in veliko tveganje za ponovitev bolezni, kar poleg radikalne histerektomije in obojestranske limfadenektomije pomeni še pelvično limfadenektomijo in paraaortno limfadenektomijo, ki sega do razcepišča ledvičnih arterij.

Biopsije bezgavk niso potrebne pri bolnicah, za katere ugotovimo, da spadajo v skupino z majhnim tveganjem za ponovitev bolezni, kar pomeni, da je tumor manjši od 2 cm, je dobro diferenciran in ima le površinsko miometrijsko rast.

LITERATURA

1. Holland C. Unresolved Issues in the Management of Endometrial Cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11: 57–69.
2. Craesman WT, Morrow BN, Bundy HD et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynecologic oncology study. *Cancer* 1987; 60: 2035–41.
3. Morrow CP, Bundy BN, Palayekar MV et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: GOG study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55–65.
4. Nunns D, Williamson K, Swaney L, Davy M. The morbidity of surgery and adjuvant radiotherapy in the management of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 233–8.
5. Kitchener H, Swart AMC, Qian W et al. ASTEC Study Group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer: a randomised study. *Lancet* 2009; 373: 125–36.
6. Neubauer NL, Lurain JR. The role of lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer. *Inter J Surg Oncol* 2011.
7. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. No lymphadenectomy in early stage endometrial carcinoma: randomised clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1707–16.
8. Chan JK, Cheung MK, Huh WK et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer – a study of 12333 patients. *Cancer* 2006; 107: 1823–30.
9. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: GOG Group Study PAP2. *J Clin Oncol* 2009, 27: 5331–6.
10. Sanjuan A, Hernandez S, Pahisa J et al. Port site metastases after laparoscopic surgery for endometrial carcinoma: two case reports. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 539–42.
11. Seamon LG, Cogn DE, Henretta MS et al. Minimally invasive comprehensive surgical staging for endometrial cancer: robotics or laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2009; 113: 36–41.
12. Hahn JS, Yoon SC, Hong JS et al. Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1068–73.
13. Dong HS, Kidong K, Jae WK. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2011. *J Gynecol Oncol* 2011; 25: 153–64.