

RAK ENDOMETRIJA

Znanstveni simpozij

Zbornik prispevkov

Ljubljana, 2.2.2024

Rak endometrija – nova FIGO klasifikacija in ostale novosti: predavalnica
Ginekološke klinike, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

Zbornik znanstvenih in strokovnih prispevkov

Ljubljana, 2. februar 2024

Urednik: asist. dr. Vid Janša, dr. med.

Recenzentka: doc. dr. Mija Blaganje, dr. med.

Izdajatelj: KO za ginekologijo, Ginekološka klinika UKC Ljubljana
Združenje ginekologov in porodničarjev Slovenije
Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in
cervikalno patologijo Slovenije

Strokovni odbor: Leon Meglič, Špela Smrkolj, Borut Kobal, Branko Cvjetičanin, Snežana Frković Grazio, Maja Pakiž, Iztok Takač, Vid Janša, Erik Škof, Barbara Šegedin, Helena Zobec Logar, Sebastjan Merlo, Vesna Zadnik, Maja Krajec, Jure Knez, Andrej Cokan, Andraž Dovnik

Organizacijski odbor: Vid Janša, Leon Meglič, Špela Smrkolj, Branko Cvjetičanin, Luka Kovač, Mateja Lasič, Boštjan Pirš, Tina Kunič Pirš, Snežana Frković Grazio, Neža Lebič Belcijan, Katja Jakopič Maček, Marina Jakimovska Stefanovska, Nataša Kenda Šuster, Martina Pečlin, Ivan Verdenik

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

[COBISS.SI-ID 191423747](https://nuk.uzd.si/COBISS.SI-ID/191423747)

ISBN 978-961-7105-39-1 (KO za ginekologijo, Ginekološka klinika UKC, PDF)

Kazalo

Vid Janša: Uvodne besede

Vid Janša, Branko Cvjetičanin: Predstavitev nove FIGO klasifikacije

Neža Lebič Belcijan, Snježana Frković Grazio: Sodobni principi patohistološke diagnostike endometrijskih karcinomov v luči FIGO 2023 – obseg in način poročanja morfoloških, imunohistokemičnih in molekularno genetskih značilnosti tumorjev

Borut Kobal: Zdravljenje raka endometrija v eri molekularne klasifikacije: prednosti in dileme

Boštjan Pirš, Leon Meglič: Algoritem obravnave raka endometrija

Luka Kovač, Špela Smrkolj: Novosti in pričakovane novosti pri kirurškem zdravljenju raka endometrija

Erik Škof: Novosti v sistemskem zdravljenju raka endometrija

Barbara Šegedin: Novosti v zdravljenju raka materničnega telesa z obsevanjem

Jure Knez, Iztok Takač: Konzervativno zdravljenje raka endometrija: ali nova spoznanja o molekularnih karakteristikah tumorja spremenijo način zdravljenja

Mateja Lasič, Špela Smrkolj: Zdravljenje ponovitve raka endometrija

Vid Janša, Maja Krajec, Andrej Cokan, Andraž Dovnik, Branko Cvjetičanin, Neža Lebič Belcijan, Erik Škof, Barbara Šegedin, Snežana Frković Grazio: Klinično patološki primeri

Maja Krajec, Sebastjan Merlo: Pregled novih raziskav pri bolnicah z rakom endometrija

Katja Jakopič Maček, Ana Šušteršič: Slikovne preiskave pri raku endometrija

Maja Pakiž: Standardizacija obravnave žensk z rakom endometrija in ESGO kazalniki kakovosti - kako od teorije do prakse

Andraž Dovnik, Andrej Cokan: POLE mutiran rak endometrija – prikaz primera

Pokrovitelji simpozija

Sodelujoči avtorji

Asist. dr. **Andrej Cokan** dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor,

Prim. **Branko Cvjetičanin**, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Doc. dr. **Andraž Dovnik** dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor,

dr. **Snežana Frkovič Grazio**, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

dr. **Katja Jakopič Maček**, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Asist. dr. **Vid Janša**, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Izr. prof. dr. **Jure Knez**, dr. med.

Prof. dr. **Borut Kobal**, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Luka Kovač, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Asist. **Maja Krajec**, dr.med., Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. **Mateja Lasič**, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Neža Lebič Belcijan, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Dr. **Leon Meglič**, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Doc. dr. **Sebastjan Merlo**, dr.med., Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. **Maja Pakiž**, dr. med., UKC Maribor

Asist. **Boštjan Pirš**, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Prof. dr. **Špela Smrkolj**, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Barbara Šegedin, dr.med., Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. **Erik Škof**, dr.med., Onkološki inštitut Ljubljana

Ana Šušteršič, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Prof. dr. **Iztok Takač**, dr. med., UKC Maribor

Uvodne besede

Spoštovane kolegice in kolegi!

Rak endometrija je najpogostejše ginekološko maligno obolenje. V zadnjih letih se je razumevanje bolezni zelo spremenilo. Številne nove raziskave so doprinesle k napredku in novemu razumevanju predvsem na področju patologije in molekularnih značilnosti raka endometrija. V letu 2023 je bila predstavljena nova FIGO klasifikacija. Nov sistem klasifikacije bolezni upošteva subklasifikacijo histološkega tipa raka v kombinaciji z že prej poznanim sistemom določitve razširjenosti bolezni v maternici ter širjenja v druge organe. Poleg nove FIGO klasifikacije so številne novosti s področja molekularne klasifikacije endometrijskega raka in možnosti adjuvantnega zdravljenja.

V Sloveniji se zgodnje oblike raka endometrija operira v različnih ustanovah po državi. Vsak, ki se aktivno ukvarja z zdravljenjem te bolezni, mora biti seznanjen z novo FIGO klasifikacijo ter ostalimi novostmi. Glede na pogostost raka endometrija se z boleznijo srečujemo vsi ginekologi, zato je tema simpozija zanimiva za širšo strokovno javnost. Pri postavitvi stadija bolezni ima ključno vlogo patolog – nujno je, da vsi patologi v Sloveniji, ki sodelujejo pri obravnavi bolnic z rakom endometrija, poznajo novosti in način postavljanja stadija bolezni.

Med enodnevnim simpozijem smo udeležence seznanili z novostmi, ki so pomembne za obravnavo naših bolnic z rakom endometrija.

Predvsem pa nas veseli, da smo simpozij organizirali v dobrem sodelovanju s kolegi iz Onkološkega inštituta ter Univerzitetnega kliničnega centra Maribor. Veseli nas dober odziv udeležencev tako iz sekundarne kot primarne ravni. Tudi v prihodnje si želimo, da bi skupaj skrbeli za strokovni napredek in dobre kolegialne odnose.

Hvala vsem predavateljem in udeležencem za obisk in sodelovanje na simpoziju.

asist. dr. Vid Janša, dr. med.

Predstavitev nove FIGO klasifikacije

Vid Janša, Branko Cvjetičanin

Izveček

FIGO klasifikacija za postavljanje stadija raka endometrija iz leta 2009 se je osredotočala na obseg in anatomsko lokacijo bolezni. V zadnjih letih se je na področju razumevanja raka endometrija zgodilo zelo veliko, predvsem na področju patohistološke diagnostike in molekularne klasifikacije tumorjev. Leta 2023 je FIGO objavil posodobljeno klasifikacijo za opredeljevanje stadija blezni, ki poleg obsega in anatomske lokacije bolezni upošteva tudi histološki tip tumorja, gradus ter limfovaskularno invazijo in molekularne klasifikatorje. Cilji novega sistema razvrščanja so bolje opredeliti prognostične skupine ter ustvariti pod-stadije, ki usmerjajo predvsem potrebno adjuvantno zdravljenje bolnic (kemoterapija, imunoterapija, radioterapija).

Uvod

Leta 2023 je FIGO objavil posodobljeno klasifikacijo za opredeljevanje stadija blezni. Ključne spremembe pri postavljanju stadija bolezni so vključitev histološkega tipa tumorja (endometroidni karcinom nizkega gradusa ali agresivni tip raka), vključitev limfovaskularne invazije, molekularnih označevalcev (p53, POLE) ter razlikovanje endometroidnega karcinoma jajčnika in endometrija od širjenja endometroidnega karcinoma iz endometrija na jajčnik. Neagresivni histološki tip raka predstavlja endometroidni karcinom nizkega gradusa (gradus 1 in 2). Agresivni histološki tipi so vsi ostali - endometroidni karcinom visokega gradusa, serozni, svetlocelični, nediferenciran, mešan, mezonefričnemu podoben, karcinosarkom. Poleg tega nova klasifikacija natančneje razlikuje anatomsko/histološko širjenje bolezni (subseroza, seroza maternice, adneksi; peritonej male medenice ali peritonej izven male medenice).

Tabela 1: 2023 FIGO klasifikacija stadijev pri raku endometrija

Stadij	opis
Stadij 1	Tumor omejen na maternico in jajčnike ¹
1A	Bolezen omejena na endometrij ALI neagresivni histološki tip (endometrioidni karcinom nizkega gradusa) , z invazijo manj kot polovico debeline miometrija, brez ali z fokalno limfovaskularno invazijo (LVI)
	1A1 neagresivni histološki tip raka omejen na endometrijski polip ali na endometrij
	1A2 neagresivni histološki tip raka z invazijo do polovice debeline endometrija brez ali z fokalno LVI
	1A3 endometrioidni karcinom nizkega gradusa omejen na maternico in jajčnike ¹
1B	Neagresivni histološki tip raka z invazijo več kot polovice debeline miometrija, brez ali z fokalno LVI
1C	Agresivni histološki tip raka omejen na endometrijski polip ali endometrij
Stadij 2	Invazija tumorja v stromo cerviksa ALI prisotna LVI ALI agresivni histološki tip raka z invazijo v miometrij
2A	Invazija neagresivnega histološkega tipa raka v stromo cerviksa
2B	Neagresivni histološki tip raka z LVI
2C	Agresivni histološki tip raka s kakršnokoli invazijo v miometrij
Stadij 3	Lokalno/ regionalno razširjen rak ne glede na histološki tip
3A	Tumor se širi v serozo maternice oziroma adneksov (direktno širjenje tumorja)
	3A1 Tumor se širi v jajčnike oziroma jajcevode (razen kadar ustreza kriterijem za stadij 1A3) ¹
	3A2 Tumor se širi na subserozo ali serozo maternice
3B	Tumor se širi ali zaseva v nožnico in/ali parametrije ali peritonej male medenice
	3B1 Tumor se širi ali zaseva v nožnico in/ali parametrije
	3B2 Tumor se širi ali zaseva na peritonej male medenice
3C	Zasevki v pelvičnih ali paraaortnih bezgavkah
	3C1 Zasevki v pelvičnih bezgavkah
	3C1i Mikroskopski zasevki v pelvičnih bezgavkah
	3C1ii Makroskopski zasevki v pelvičnih bezgavkah
	3C2 Zasevki v paraaortnih bezgavkah
	3C2i Mikroskopski zasevki v paraaortnih bezgavkah
	3C2ii Makroskopski zasevki v paraaortnih bezgavkah
Stadij 4	Tumor zajema sluznico mehurja in/ali sluznico črevesja in/ali oddaljeni zasevki
4A	Tumor zajema sluznico mehurja in/ali sluznico črevesja
4B	Peritonealni zasevki izven male medenice
4C	Oddaljeni zasevki (vključujoč paraaortne bezgavke nad nivojem renalnega žilja)

¹ Endometrijski karcinom nizkega gradusa, ki vključuje tako endometrij kot jajčnik, je lahko sinhrono vzniknil in velja za obliko z ugodno napovedjo. Če so izpolnjeni vsi spodnji kriteriji ni predvideno dodatno zdravljenje. Razlikovati moramo bolezen, ki je sinhrono vzniknila v endometriju in jajčnikih (stadij 1A3) in bolezen z obsežnim širjenjem endometrijskega karcinoma na jajčnik (stadij IIIA1). Kriteriji: (1) prisotna je le površinska invazija miometrija (<50%); (2) odsotnost obsežne limfovaskularne invazije (LVI); (3) odsotnost dodatnih metastaz; in (4) tumor jajčnika je enostranski, omejen na jajčnik, brez invazije/rupture kapsule.

Tabela 2: Postavitve FIGO stadija glede na molekularne označevalce

Stadij	Molekularni označevalci pri bolnikih z rakom endometrija stadija 1 ali 2 po kirurški zamejitvi bolezni
Stadij 1A _{mPOLEmut}	POLE mutiran rak endometrija omejen na maternico z ali brez invazije v stromo cerviksa, ne glede na LVI ali histološki tip raka
Stadij 2C _{mP53abn}	P53 abnormalen (aberrant) rak endometrija omejen na maternico ne glede na obseg invazije v miometrijo z ali brez invazije v stromo cerviksa, ne glede na LVI ali histološki tip raka

Literatura

Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet.* 2023; 162: 383-394. doi:10.1002/ijgo.14923

Vergote I, Matias-Guiu X. New FIGO 2023 endometrial cancer staging validation. Welcome to the first molecular classifiers and new pathological variables! *Eur J Cancer.* 2023 Nov;193:113318. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113318

McCluggage WG, Bosse T, Gilks CB, et al. FIGO 2023 endometrial cancer staging: too much, too soon? *International Journal of Gynecologic Cancer* Published Online First: 07 November 2023. doi: 10.1136/ijgc-2023-004981

Sodobni principi patohistološke diagnostike endometrijskih karcinomov v luči FIGO 2023 – obseg in način poročanja morfoloških, imunohistokemičnih in molekularno genetskih značilnosti tumorjev

Neža Lebič Belcijan, Snježana Frković Graziio

Izvleček

V novih FIGO smernicah je, poleg "klasičnih" histopatoloških dejavnikov, ki vplivajo na zdravljenje ter prognozo bolnic z endometrijskimi karcinomi, poudarek na molekularnih značilnostih, ki lahko natančneje opredelijo značilnosti karcinomov, predvsem z namenom določiti optimalen način zdravljenja. Pri tem ostaja vloga patologa ključna v procesu diagnostike endometrijskih karcinomov.

Ključne besede: Endometrijski karcinom, FIGO 2023, WHO klasifikacija, smernice, molekularne skupine

Uvod

Osnovni namen histopatološke diagnostike karcinomov endometrija je določitev histološkega tipa karcinoma in posledično uvrstitev v kategorijo tumorjev nizkega gradusa, kamor sodi, glede na trenutno WHO klasifikacijo, le endometrioidni karcinom nizkega gradusa (dobro in zmerno diferenciran endometrioidni karcinom), ter tumorjev visokega gradusa (endometrioidni karcinom visokega gradusa / slabo diferenciran, serozni karcinom, svetlocelični karcinom, karcinosarkom, nediferenciran in dediferencirani karcinom, mešani karcinom, mezonefričnemu podoben karcinom in gastrointestinalni tip mucinoznega karcinoma. Histološki tip karcinoma je namreč poleg ostalih kazalnikov, ki so osnova histopatološkega izvida karcinomov endometrija, pomemben prognostični in terapevtski dejavnik, v zadnjih letih pa je vse bolj raziskan in jasen tudi pomen imunohistokemičnih in molekularnih kazalnikov, ki so vključeni tudi v novo FIGO klasifikacijo.

Vsebina

Poleg osnovnega namena določitve tipa endometrijskega karcinoma, je naloga patologa, definirana tudi v sodobnih ICCR smernicah, določiti gradus tumorja (gradiramo le endometrioidne karcinome in sicer glede na delež solidne komponente tumorja; v zadnji WHO klasifikaciji je tristopenjski način gradiranja nadomestil dvostopenjski, saj je bilo ugotovljeno, da je razvrstitev v tumorje nizkega in visokega gradusa bolj reproducibilna in enostavnejša za klinično uporabo), morebitno invazijo tumorja v miometriji in globino/delež tumorsko preraščenega miometrija, morebitno prisotnost in obseg limfovaskularne invazije (glede na ICCR / ISGyP smernice je fokalna limfovaskularna invazija za razliko od znatne / ekstenzivne definirana kot prisotnost tumorja v manj kot 3 žilnih prostorih, glede na WHO 2020 pa v manj kot 5), morebitno vraščanje v cervikalno stromo, na prosto serozno površino ali parametrije, morebitno infiltracijo adneksov, omentuma, peritoneja ter prisotnost / odsotnost in velikost zasevkov v poslanih bezgavkah.

V zadnjih letih pa je vedno bolj jasen tudi pomen dodatnih metod pri odločitvah glede načina zdravljenja in sicer predvsem imunohistokemičnih in molekularno genetskih preiskav. Z obsežno molekularno genetsko analizo endometrijskih karcinomov v okviru TCGA ("The Cancer Genome Atlas") so bile namreč prepoznane štiri prognostično pomembne molekularne skupine endometrijskih karcinomov – POLE ultramutirani, tumorji s prisotno mikrosatelitno nestabilnostjo / MMR deficientni tumorji, tumorji z visokim deležem "somatic copy-number alteration" in prisotno mutacijo gena TP53 ter tumorji z nizkim deležem "somatic copy-number alteration" (NSMP). Ker lahko vključitev molekularnih skupin v razvrstitev karcinomov endometrija precej bolje napove izid bolezni oziroma definira optimalni način zdravljenja kot zgolj "klasični" histopatološki kazalniki, je bila molekularna klasifikacija vključena v ESGO/ESTRO/ESP smernice leta 2020. Karcinomi endometrija so glede na »klasične« dejavnike uvrščeni v prognostične skupine, ki pa so dopolnjene glede na molekularne značilnosti. Z uvrstitvijo v prognostične skupine je definiran tudi način zdravljenja. V splošnem prisotnost mutacij v genu POLE pomeni ugodno prognozo in opustitev določenih agresivnejših oblik zdravljenja, prisotnost mutacij v genu TP53 pa obratno, medtem ko prisotnost mikrosatelitne nestabilnosti sugerira možnost prisotnosti sindroma Lynch ter verjetno korist zdravljenja z imunomodulatorji. V aktualni FIGO klasifikaciji pa so molekularni dejavniki vključeni kar v samo določitev stadija.

Glede na smernice bi naj, če je možno, klasificirali vse karcinome endometrija (lahko že na predoperativni biopsiji, kar omogoča tudi optimalnejšo

fiksacijo materiala in potencialno natančnejši rezultat preiskav). Pri tem je vloga patologa bistvena. Prisotnost morebitnih mutacij v genu TP53 lahko namreč z zadovoljivo zanesljivostjo ocenimo s pomočjo imunohistokemične reakcije p53, prisotnost / odsotnost mikrosatelitne nestabilnosti pa z imunohistokemičnim izražanjem proteinov MMR). Prav tako patolog izbere primeren parafinski blok oziroma del bloka, ki bo poslan na analizo morebitnih mutacij v genu POLE. Po prejemu rezultatov in glede na ostale opisane parametre se naknadno določi stadij tumorja in posledično morebitno adjuvantno zdravljenje.

Zaključek

Nova FIGO klasifikacija poleg »klasičnih« histopatoloških kazalnikov vključuje tudi molekularno genetske značilnosti tumorjev. Namen je določiti ustreznejši način zdravljenja – predvsem izbrati agresivnejše adjuvantno zdravljenje za TP53 mutirane tumorje, saj imajo prognostično značilno slabši potek, oziroma se izogniti nepotrebemu adjuvantnemu zdravljenju, predvsem pri POLE mutiranih tumorjih, saj imajo ugodno prognozo kljub morebitni prisotnosti ostalih slabših prognostičnih kazalnikov. Vloga patologa je pri tem še vedno ključna, saj je na prvem mestu še vedno določitev tipa karcinoma, gradusa, prisotnost/odsotnost limfovaskularne invazije..., hkrati pa je naloga patologa interpretacija imunohistokemičnih preiskav in izbira materiala za molekularno genetske presikave, kar je podlaga za dokončno določitev stadija tumorja glede na FIGO 2023.

Literatura

WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours. Vol 4. 5th ed. IARC Press; 2020.

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

Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C ET AL. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. Int J Gynaecol Obstet. 2023;162(2):383-394

Devereaux KA, Weiel JJ, Pors J et al. Prospective molecular classification of endometrial carcinomas: institutional implementation, practice, and clinical experience. Mod Pathol. 2022; 35(5):688-696

Concin N, Creutzberg CL, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 2021; 478(2):153-190.

Zdravljenje raka endometrija v eri molekularne klasifikacije: prednosti in dileme

Borut Kobal

Izveček

V večini primerov je rak endometrija diagnosticiran v zgodnji fazi, omejen na maternično votlino in z dobro prognozo, vendar ima 15–20 % primerov lahko visoko tveganje za ponovitev bolezni z agresivnim kliničnim potekom. Razvrstitev tveganja za slabšo prognozo bolezni iz leta 2016, kot jo je predlagalo Evropsko združenje za medicinsko onkologijo (ESMO), temelji na klinično-patoloških parametrih (npr. histotip, stopnja diferenciacije, prisotnost limfovaskularne invazije) in je bila uporabljena za opredelitev adjuvantne pooperativne terapije.

V zadnjih nekaj letih so molekularne značilnosti EC, ki so bile rezultat skupnega projekta The Cancer Genome Atlas (TCGA), prerazporedile dosedanje skupine tveganja. Leta 2020 so Evropsko združenje za ginekološko onkologijo (ESGO), Evropsko združenje za radioterapijo in (ESTRO) in Evropsko združenje za patologijo (ESP) objavili nove smernice, ki so vključevale molekularno klasifikacijo in tako zagotovile natančnejšo identifikacijo bolnikov z nizkim in visokim tveganjem, ki bi lahko omogočile bolj specifično izbiro bolnikov za pooperativno adjuvantno zdravljenje.

Čeprav določitev molekularnih značilnosti raka endometrija omogoča bolj individualen pristop pri obravnavi bolnic, le-te ne morejo v celoti zamenjati standardnih parametrov tveganja, kar omogoča različne algoritme integracije obeh.

Ključne besede: rak endometrija, rizične skupine, molekularna klasifikacija, prognoza, stratifikacija tveganja

Uvod

V zadnjih letih je skupni projekt The Cancer Genome Atlas (TCGA) pri raku endometrija opredelil štiri različne prognostične skupine, ki temeljijo na molekularnih spremembah: (i) "ultramutirani" podtip, za katerega je značilna mutacija POLE eksonukleazne domene (POLE) z odlično prognozo (7%);

(ii) "hipermutirani" podtip, opredeljen s pomanjkljivostjo popravka neskladnosti DNA (MMRd) z vmesno prognozo (30%) ; (iii) podtip "velikega števila kopij" z nenormalnim izražanjem p53 (p53abn) in slabo prognozo (26%); (iv) »podtip z nizkim številom kopij«, znan tudi kot No Specific Molecular Profile-NSMP z vmesno prognozo (65%). V skladu s temi novimi ugotovitvami so ESGO, ESTRO in ESP leta 2020 objavili nove smernice, ki so bolnike v stadiju I in II prerazporedile v nove skupine tveganja, v kolikor so molekularne značilnosti znane.

Glavni problem, ki se pojavlja v vsakdanji klinični praksi, sta čas in strošek potrebna za identifikacijo molekularnih značilnosti v različnih centrih. Ker je minimalno invazivni pristop zdaj temelj kirurškega zdravljenja EC, se lahko začetek pooperativnega adjuvantnega zdravljenja začne zgodaj po operaciji in čakanje na molekularno razvrstitev lahko odloži končno oceno tveganja. Posebej je to pomembno za bolnice z boleznijo visoke stopnje/visokim tveganjem, kjer jih lahko prisotnost mutacije POLEmut premesti v skupino z nizkim tveganjem in se tako izognejo prekomernemu zdravljenju (angl. overtreatment). Drugo dilemo predstavlja molekularno opredeljena skupina NSMP, ki se pojavlja pri 65% endometrioidnih rakov in nam sama določitev molekularne diagnostike ne daje jasne opredelitve tveganja.

Prednosti in dileme

Histopatološki prognostični dejavniki tako še vedno predstavljajo temelj za določanje EC in so pomembni pri ocenjevanju prognoze.

Algoritem, ki bi temeljil na histopatoloških parametrih, bi lahko izbral tiste primere, ki bi morda potrebovali dodatek molekularne analize za ustrezno klasifikacijo tveganja. Algoritem bi vključeval imunohistokemično vrednotenje proteinov MMR in izražanja p53, medtem ko bi bilo sekvenciranje POLE omejeno na primere z naslednjimi histopatološkimi značilnostmi:

- Ne-endometrioidni histotipi (tj. dediferenciran/nediferenciran karcinom),
- endometrioidni visokega gradusa,
- visoka LVSI,
- stadij IB-II.

Zmanjšanje števila molekularnih testov bi zmanjšalo stroške molekularne analize in tako zagotovilo boljše razporeditev virov.

Ta algoritem bi lahko omogočil ustrezno sledenje trenutnim smernicam ESGO-ESTRO-ESP, ki priporočajo: (i) izogibanje adjuvantnemu zdravljenju pri

bolnikih z nizkim in srednjim tveganjem, vključno z bolniki z visoko stopnjo in/ali stopnjo II POLE mutiranega karcinoma endometrija; (ii) dodajanje adjuvantne brahiterapije ali EBRT (obsevanje z zunanjim snopom) za bolnike z visokim srednjim tveganjem, zlasti v primeru pomembne LVSI in/ali stadija II; (iii) EBRT s sočasno adjuvantno kemoterapijo ali alternativno zaporedno kemoterapijo in radioterapijo za bolnike z visokim tveganjem.

Imunohistokemična analiza rakavega tkiva odkrije ekspresijo p53 v rakavem tkivu. Imunohistokemični dokaz p53abn je dober, vendar ne popoln nadomestek mutacije TP53. Uporaba p53 IHC v diagnostičnem algoritmu je priročna, saj je široko dostopna, poceni in jo patolog lahko interpretira. Imunohistokemični profil, vključno z oceno izražanja proteinov MMR in p53, je bistvenega pomena za karakterizacijo vseh karcinomov endometrija in ga je treba uporabiti v vsakem primeru. Natančneje, ocena ekspresije proteinov MMR je uporabna ne le za pravilno razvrstitev v skupino tveganja, ampak tudi pri izbiri bolnikov, ki morda potrebujejo presejanje za Lynchev sindrom, medtem ko je lahko ocena p53 uporabna za diagnostične namene (tj. histotip) in za identifikacijo večjega tveganja.

Ekstrakcija DNA in NGS se uporabljata za dodelitev molekularnih podskupin EC: mutacija POLE (POLE), mismatch repair deficient (MMRd), p53 (p53abn) in brez specifičnega molekularnega profila (NSMP). V eni od zadnjih raziskav so, v primerjavi s klasifikacijo tveganja iz leta 2016, rezultati prerazporeditve zaradi mutacij POLE, izražanja p53 in boljše opredelitve invazije limfovaskularnega prostora, dosegli 32 % bolnic. Sistem iz leta 2020 je več bolnic razvrstil v skupine z nižjim tveganjem (42,2 %) v primerjavi s priporočilom iz leta 2016 (25,6 %). Glede na sistem klasifikacije tveganja iz leta 2020, ki vključuje razliko med »neznano molekularno klasifikacijo« in »znano«, je integracija molekularnih podskupin omogočila, da se 6,6 % bolnikov ponovno kategorizira v drug razred tveganja.

Slabo diferenciran rak endometrija rak in neendometroidna histologija predstavljata skupine z visokim tveganjem. Pri njih uporaba molekularne klasifikacije kaže, da obstaja skupina bolnikov z odlično prognozo (POLEmut) in skupina s slabo prognozo (p53abn). Tako je treba vse bolnike s histološko ocenjenim visokim tveganjem testirati na mutacijo POLE. Na drugi strani primeri z nizkim tveganjem ne potrebujejo ocene POLE mutacije. Imunohistokemična analiza TP53 lahko izlušči v tej skupini primere, ki zahtevajo nadaljno molekularno opredelitev.

Karcinomi endometrija z MMRd ali nespecifičnim molekularnim profilom (NSMP) imajo vmesno prognozo. Vendar pa molekularni profil ni popoln saj majhen delež tumorjev z velikim številom kopij ne kaže mutacij TP53.

Zaključek

Integrirana analiza, ki združuje tradicionalne patološke in molekularne rezultate predstavlja najbolj idealen način do opredelitve tveganja pri bolnicah z rakom endometrija.

Viri

Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up International Journal of Gynecologic Cancer 2016;26:2-30.

Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021;31:12–39.

Mitsutake Y, Kozue I, Akira Y, Naoki Ogane, et al. Impact of TP53 immunohistochemistry on the histological grading system for endometrial endometrioid carcinoma. Mod Pathol 2019; 32:1023–1031

Vermij, L., León-Castillo, A., Singh, N. et al. p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial. Mod Pathol 2022;35: 1475–1483.

De Biase D, Maloberti T, Corradini AG, et al. (2023) Integrated clinicopathologic and molecular analysis of endometrial carcinoma: Prognostic impact of the new ESGO-ESTRO-ESP endometrial cancer risk classification and proposal of histopathologic algorithm for its implementation in clinical practice. Front. Med. 2023; 10:1146499

Algoritem obravnave raka endometrija

Boštjan Pirš, Leon Meglič

V predavanju bomo predstavili osnovni pregled obravnave raka endometrija od diagnoze do sledenja. V glavnem se bomo opirali na evropske smernice (ESGO-ESTRO-ESP) iz leta 2020, delno tudi na najnovejšo posodobitev ameriških smernic (NCCN 2024). Zlati standard pridobitve materiala tumorja za histopatološko (HP) preiskavo je ambulantna histeroskopija. V HP izvidu biopsije endometrija izvemo histopatološki tip, gradus in molekularne značilnosti tumorja, na podlagi česar že lahko razvrstimo tumorje v manj in bolj rizične. Pri vseh pacientkah z diagnozo raka endometrija moramo opraviti slikovne preiskave za lokalno zamejitev, ki obsega določanje invazije v miometrij, cerviks, parametrije, adneксе, peritonej in organe male medenice ter prisotnost patoloških bezgavk pelvično. Primerni metodi sta MR medicine s KS in ekspertni transvaginalni UZ, ki ga naj izvaja ginekolog z dodatnimi znanji s tega področja. Pri rizičnih bolnicah (ne-endometrioidni tip, endometrioidni tip visokega gradusa, prisotnost aberantne ekspresije p53) opravimo oddaljeno zamejitev, ki obsega oceno retroperitoneja, peritoneja in solidnih organov trebuha, pri izbranih pacientkah še oceno prsnega koša. Primerni metodi sta CT trebuha s kontrastom oziroma UZ trebuha pri pacientkah z dobro ultrazvočno preglednostjo. Pred operativno terapijo predstavimo pacientke z že opravljenimi preiskavami na multidisciplinarnem konziliju. Operacija lokalno omejenega raka endometrija endometrioidnega tipa nizkega gradusa obsega histerektomijo z obojestransko adneksotomijo in biopsijo varovalnih pelvičnih bezgavk. Pri ne-endometrioidnih tipih in endometrioidnem tipu visokega gradusa naredimo pelvično in paraaorto limfadenektomijo, biopsija pelvičnih bezgavk je primerna alternativa. Pri karcinosarkomu in seroznem karcinomu naredimo še infrakolično omentektomijo z biopsijami peritoneja. Priporoča se, da so vse bolnice z lokalno omejenim rakom endometrija operirane minimalno invazivno. Posebni primeri, npr. mlajše pacientke, ki bi želele ohraniti rodno sposobnost, bolnice z lokalno napredovalim ali razsejanim rakom, za operacijo preveč rizične bolnice itd. naj se obravnavajo na multidisciplinarnem konziliju. Po operaciji pridobimo dokončen pato-anatomski stadij in podatek o limfovaskularni invaziji. Na podlagi tega postavimo dokončen stadij po FIGO iz leta 2023, le ta ustreza rizičnim skupinam v ESGO-ESTRO-ESP priporočilih iz leta 2020.

Pacientke so ponovno obravnavane na konziliju, kjer se glede na rizično skupino tumorja, starost in zmogljivost pacientke določi vrsta in vrstni red adjuvantnega zdravljenja. Ta lahko obsega brahiradioterapijo, teleradioterapijo in kemoterapijo. Bolnice z nizkim tveganje le aktivno sledimo. Pregledi ob sledenju obsegajo pregled v spekulih, palpacijo, transvaginalni UZ, selektivno tudi druge slikovne preiskave (UZ trebuha, CT trebuha), določanje tumorskega markerja Ca125. Pacientko ob ali po zdravljenju napotimo na genetsko svetovanje (sum na sindrom Lynch), če je le-to indicirano. Ne pozabimo na aktivno spodbujanje zdravega življenjskega sloga ter diagnostiko in terapijo posledic onkološkega zdravljenja.

Reference

Concin, N. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 31, 12–39 (2021).

National Comprehensive Cancer Network. Uterine Neoplasms (version 1.2022).

National Comprehensive Cancer Network. Uterine Neoplasms (version 1.2024).

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.

Šegedin, B. et al. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa. (Onkološki inštitut, 2018).

Novosti in pričakovane novosti pri kirurškem zdravljenju raka endometrija

Luka Kovač, Špela Smrkolj

Zgodovina onkološke kirurgije sega v davno preteklost. Prava revolucija zdravljenja se je zgodila z odkritjem anestetikov in antiseptične kirurgije. Ob koncu 19. stoletja so se meje radikalnosti razširile do skrajnosti, z namenom zamejitve bolezni in dosego odstranitve bolezni v celoti.

V zadnjih desetletjih smo s pomočjo tehnološkega napredka in novih informacij, ki smo jih pridobili z molekularno in genetsko diagnostiko, izvedeli veliko o biologiji raka. Na področju tehnologije smo uvedli minimalno invazivno kirurgijo, vključno z laparoskopsko in robotsko asistirano kirurgijo, s pomočjo katerih smo zmanjšali obremenitev bolnikov zaradi obsežnih operacij. Stopnja pooperativnih zapletov se je zmanjšala, bivanje v bolnišnici pa skrajšalo. Podatki pridobljeni z molekularno in genetsko diagnostiko so nam omogočili, da lahko bolje razlikujemo med posameznimi podtipi raka, ki zahtevajo bolj ali manj agresivno zdravljenje. S tem lahko zdravljenje prilagodimo posamezniku. Postopoma vstopamo v obdobju individualiziranega zdravljenja onkoloških bolezni.

Rak endometrija ni bil nikoli v ospredju onkološkega razvoja. Vedno je veljal za manj nevarnega, z visoko stopnjo zgodnjega odkrivanja, dobrimi onkološkimi izidi in 5-letnih preživetjem več kot 80 %. 20 do 30 % endometrijskih rakov predstavljajo prognostično manj ugodni podtipi z visokim tveganjem, pri katerih je stopnja ponovitev in umrljivosti višja.

Rak endometrija je tudi en od štirih vrst raka, katerih pogostost narašča. V zadnjih 20 letih se je število primerov stalno povečevalo. V Sloveniji se je število povečalo iz diagnosticiranih 260 primerov leta 2000 do 390 primerov leta 2019. Je najpogostejši ginekološki rak in je med petimi najpogostejšimi malignimi boleznimi žensk.

Zdravljenje raka endometrija je vedno bilo kirurško. Pristop je dolgo časa temeljil na Bokhmanovi klasifikaciji. V grobem je bil razdeljen na dve podskupini: endometrioidna podskupina ali skupina z nizkim tveganjem, ki je zahtevala manj agresivno zdravljenje ter podskupina neendometrioidnih histoloških podtipov, ki so zahtevali agresivnejše zdravljenje. Več kot 20 let

je ta razdelitev predstavljala osnovo za določitev načina zdravljenja. S časom so se pojavljali posamezni primeri v obeh skupinah, ki so bili bodisi premalo ali preveč agresivno zdravljeni.

Uvedba molekularne diagnostike, ki temelji na projektu TCGA (The Cancer Genome Atlas Program) in je sprejeta v smernicah ESGO-ESTRO-ESP, je uvedla dodatne molekularno, genetske parametre, ki nam omogočajo prilagoditi kirurško in adjuvantno zdravljenje za čim boljši onkološki rezultat.

Na Kliničnem oddelku za ginekologijo, UKC Ljubljana obravnavamo največje število kirurških primerov raka endometrija v Sloveniji. V zadnjih 10 letih smo letno obravnavali od 120 do 150 primerov. Od leta 2007 je v zdravljenje vključena minimalno invazivna kirurgija. Delež zdravljenih na tak način se je stalno povečeval in v zadnjih 10 letih več kot 80 % primerov operiramo laparoskopsko. Poleg odstranitve maternice in materničnih priveskov, to vključuje tudi uporabo biopsije varovalne bezgavke s pomočjo barvila indocianin zeleno (ICG), sistematično pelvično limfadenektomijo in paraaortno limfadenektomijo.

Razdelitev raka endometrija v štiri različne podskupine je že naredila razliko v kirurškem pristopu ter s tem prilagodite radikalnosti glede na biologijo raka. V zadnjem obdobju ima vse več ugotovljenih primerov raka endometrija že na podlagi biopsije določeno podskupino. Z določitvijo mutacije v genu POL-E, testiranjem izgube ekspresije MMR (mismatch repair) proteinov in določanjem ekspresije p53 lahko pridobimo informacije, na polagi katerih lahko prilagodimo kirurško zdravljenje.

Slednje je najbolj izrazito pri zgodnjih stadijih bolezni, FIGO stadij I in II, v katerih pa je tudi odkrito največje število primerov raka endometrija.

Prva molekularna podskupina ali podskupina polimeraze epsilon (POL-E) predstavlja približno 8 % vseh primerov. Ta skupina ima odlične onkološke izide. Vemo, da ob ustrezni predoperativni slikovni diagnostiki, odstranitev pelvičnih bezgavk ni potrebna. S to spremembo lahko dodatno zmanjšamo stopnjo pooperativnega limfedema in razvoj limfocist. V podskupini 2, podskupini mismatch repair (MMR), in podskupini 3, podskupini z nespecifičnim molekularnim profilom (NSMP), je obravnava bolnic ostala nespremenjena. V skladu s smernicami ESGO-ESTRO-ESP se pri stadijih I in II po FIGO, namesto sistematične pelvične limfadenektomije, priporoča uporaba biopsije varovalnih bezgavk.

V podskupini 4 ali podskupini z mutiranim p53, ki ima najslabše rezultate, mora biti operacija radikalna, in vključuje pelvično in paraaortno limfadene-

ktomijo, omentektomijo (določeni histološki podtipi) in biopsijo peritoneja. Edina izjema, kjer lahko radikalnost zmanjšamo, je bolezen v stadiju IA, ki je omejena na endometrijski polip. V teh primerih se lahko opusti radikalna limfadenektomija in se opravi le biopsija varovalne bezgavke.

Posebna oblika je tudi skupina pri katerih ugotovimo izražanje mutacije v p53 s pridruženo mutacijo v genu POL-E. Na podlagi dosedanjih podatkov se je izkazalo, da se tudi ta podskupina, ravna kot prognostično ugodna oblika. Kljub mutiranem p53, ki napoveduje bolj agresivno obliko, pa mutacija v genu POL-E prevlada. V teh primerih lahko kirurško zdravljenje prilagodimo in se poslužimo manj radikalnega zdravljenja.

Prilagoditve zdravljenja med podskupinami so omejene pri napredovali boleznih, FIGO stadij III in IV. Standard zdravljenja je kirurški, vendar se opravi zgolj v primeru, kadar je možno opraviti poseg z dosego optimalne cito-redukcije, brez makroskopskega ostanka bolezni. Bistvenih razlik med 4 podskupinami ni.

Področje, kjer lahko v prihodnje pričakujemo napredek, je področje zdravljenja raka endometrija z ohranitvijo rodnosti. Trenutno je slednje možno zgolj pri bolezni, brez invazije v miometrij, ki pa predstavlja zgolj majhen odstotek bolezni. Naraščajoča pogostost raka endometrija in tudi pomikanje rodnosti proti 40. letu bo povzročila, da se bomo pogosteje srečevali z novo ugotovljenim rakom endometrija pri ženskah, ki še niso zaključile z rodnostjo. V letu 2020 je bilo pred 45. letom starosti odkritih 16 primerov, od tega en pred 35. letom in štiri pred 40. letom.

Novo uveljavljena klasifikacija z vključevanjem molekularnih in genetskih parametrov postaja prevladujoč način razvrščanja raka endometrija. Na KO za ginekologijo smo takšen način implementirali in ga redno uporabljamo pri praktično vseh pacientkah. Z vedno širšo uporabo in vedno več nabranimi podatki, pričakujemo, da bomo kirurško zdravljenje še bolj prilagodili in omogočili še bolj prilagojeno zdravljenje za vsako pacientko.

Literatura

Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, *et al*; ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma, *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021;**31**:12-39. Dostopno na: <https://ijgc.bmj.com/content/ijgc/31/1/12.full.pdf?with-ds=yes>

Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet.* 2023; 162: 383-394. doi:10.1002/ijgo.14923 Dostopno na: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.14923>

Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023. Dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/lp/letno_porocilo_2020.pdf

Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983 Feb;15(1):10-7. doi: 10.1016/0090-8258(83)90111-7.

Nanda Horeweg et al., Molecular Classification Predicts Response to Radiotherapy in the Randomized PORTEC-1 and PORTEC-2 Trials for Early-Stage Endometrioid Endometrial Cancer. *JCO* **41**, 4369-4380(2023). doi:10.1200/JCO.23.00062

Izveček

Glavno novost v sistemskem zdravljenju raka endometrija predstavlja imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (zaviralci PD-1). Zdravili dostarlimab in pembrolizumab (zaviralca PD-1) sta se izkazala za učinkovita v 2. liniji zdravljenja metastatske bolezni (po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo) kot monoterapija v primeru, da gre v tumorju za okvaro MMR proteinov (dMMR/MSI-H karcinom). Kombinacija pembrolizumaba in lenvatiniba (zaviralec številnih kinaz) se je izkazala za učinkovito v 2. liniji metastatske bolezni ne glede na status MMR proteinov, torej tudi v primeru, ko v tumorju ne gre za okvaro MMR proteinov (pMMR/MSS karcinom). Na voljo imamo tudi že prve vzpodbudne rezultate o učinkovitosti pembrolizumaba in dostarlimaba v kombinaciji s kemoterapijo v 1. liniji metastatske bolezni. Zaenkrat še nimamo podatkov o učinkovitosti imunoterapije v adjuvantnem zdravljenju – potekajo klinične raziskave.

Ključne besede: rak endometrija, imunoterapija, zaviralci PD-1, dostarlimab, pembrolizumab, lenvatinib

Uvod

Kemoterapija in hormonska terapija sta bila do nedavnega edina možnost sistemskega zdravljenja bolnic z rakom endometrija. Kemoterapijo uporabljamo v sklopu dopolnilnega zdravljenja (kadar gre za visoko verjetnost za ponovitev bolezni) ali pri zdravljenju metastatske bolezni. Hormonska terapija prihaja v poštev pri zdravljenju metastatske bolezni, kadar gre za endometroidni karcinom nizkega gradusa s pozitivnimi hormonskimi receptorji. V primeru ponovitve oz. napredovanja bolezni, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo (dopolnilno zdravljenje ali zdravljenje metastatske bolezni), so bile možnosti ponovnega sistemskega zdravljenja (zdravljenje v 2. liniji) do pred kratkim zelo omejene. Na voljo nismo imeli nobenega biološkega napovednega dejavnika, na osnovi katerega bi prilagodili sistemsko zdravljenje.

Nova molekularna klasifikacija raka endometrija nam je omogočila usmerjeno sistemsko zdravljenje – zdravljenje z imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk (zaviralci PD-1). Trenutno je imunoterapija že del standardnega zdravljenja v 2. liniji, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo. V kratkem pričakujemo uporabo imunoterapije tudi v 1. liniji metastatske bolezni. V spodnjem besedilu prikazujemo trenutno vlogo in pomen nove molekularne klasifikacije pri sistemskemu zdravljenju raka endometrija.

Molekularna klasifikacija raka endometrija

Molekularna klasifikacija je rak endometrija razdelila na 4 tipe – POLE mutiran karcinom (5-7%), dMMR/MSI-H karcinom (25-30%), p53 mutiran/spremenjen karcinom (20-25%) in karcinom z nespecifičnim molekularnim profilom (okoli 40%). Klinične raziskave so pokazale, da okvara MMR proteinov, ki je prisotna pri dMMR/MSI-H karcinomu, predstavlja pomembno tarčo za zdravljenje z imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk (zaviralci PD-1). V spodnjem besedilu prikazujemo vlogo in pomen statusa MMR proteinov na učinkovitost sistemskega zdravljenja pri metastatski bolezni. Zaenkrat molekularna klasifikacija raka endometrija še ne vpliva na adjuvantno sistemsko zdravljenje.

Metastatski rak endometrija z okvaro MMR proteinov (dMMR/MSI-H karcinom)

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

V raziskavo GARNET so bile vključene bolnice metastatskim rakom endometrija, ki so bile zdravljene z dostarlimabom (zaviralec PD-1) v monoterapiji, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo. Raziskava je imela več skupin in podskupin glede na tip raka in glede na status MMR proteinov. Leta 2022 so bili na kongresu ASCO objavljeni rezultati skupine 314 bolnic z metastatskim rakom endometrija, ki so bile zdravljene z dostarlimabom - 153 bolnic je

imelo okvaro MMR proteinov (dMMR/MSI-H karcinom), 161 bolnic ni imelo okvare MMR proteinov (pMMR/MSS karcinom). Objektivni odgovor na zdravljenje je bil 45% v skupini dMMR/MSI-H in 15% v skupini pMMR/MSS. Mediano preživetje brez progressa bolezni je bilo 6 mesecev v skupini dMMR/MSI-H in 3 mesece v skupini pMMR/MSS. Po dveh letih sledenja mediano preživetje bolnic v skupini dMMR/MSI-H ni bilo doseženo, v skupini pMMR/MSS pa je bilo mediano celokupno preživetje 19 mesecev.

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

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

Metastatski rak endometrija brez okvare MMR proteinov (pMMR/MSS karcinom)

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

V primeru, da ne gre za okvaro MMR proteinov (pMMR/MSS karcinom) je EMA odobrila kombinacijo pembrolizumaba (zaviralec PD-1) in lenvatiniba (zaviralec številnih kinaz) za zdravljenje bolnic z napredovalim/metastatskim rakom endometrija, ob napredovanju bolezni po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, na osnovi klinične raziskave KEYNOTE 775. V raziskavi KEYNOTE 775 je bila primerjana kombinacija pembrolizumaba in lenvatiniba s kemoterapijo. V

raziskavo je bilo vključenih 827 bolnic (697 bolnic je imelo pMMR/MSS karcinom, 130 bolnic je imelo dMMR/MSI-H karcinom) z napredovalim/metastatskim rakom endometrija, ki so bile predhodno zdravljene z najmanj eno linijo kemoterapije na osnovi platine. V raziskavo niso bile vključene bolnice s sarkomom ali karcinosarkomom endometrija. Primarna cilja raziskave KEYNOTE 775 sta bila preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (vse bolnice, ne glede na MMR status) je bilo 7.2 meseca v skupini s pembrolizumabom in lenvatinibom, v primerjavi s 3.8 mesecev v skupini bolnic s kemoterapijo – razlika je bila statistično značilna ($p < 0,001$).

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

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

V Sloveniji imamo od julija 2023 s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) odobreno financiranje zdravljenja s pembrolizumabom in dostarlimabom v 2. liniji metastatske bolezni – na osnovi raziskave KEYNOTE 775. Zdravila dostarlimab zaenkrat v Sloveniji nimamo na voljo.

Prvi podatki o učinkovitosti imunoterapije v 1. liniji metastatskega raka endometrija

Pred kratkim (marec 2023) sta bili objavljeni klinični raziskavi, ki sta pokazali izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni v 1. liniji napredovalega ali metastatskega raka endometrija pri zdravljenju s kombinacijo dostarlimaba

in kemoterapijo (raziskava RUBY) ali kombinacijo pembrolizumaba in kemoterapijo (raziskava NCT03914612), v primerjavi s kemoterapijo in placebom. V obe raziskavi so bile vključene bolnice ne glede na status MMR proteinov (bolnice z dMMR/MSI-H in pMMR/MSS karcinomom). Največja dobrobit imunoterapije je bila dosežena pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom.

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

V raziskavo NCT03914612 s pembrolizumabom in kemoterapijo v prvi liniji zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni je bilo vključenih 816 bolnic (225 bolnic je imelo dMMR/MSI-H karcinom, 591 bolnic je imelo pMMR/MSS karcinom). Po 12 mesecih sledenja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom, ki so bile zdravljene s pembrolizumabom 74%, v primerjavi s 38% v skupini s placebom – razlika je bila statistično značilna (HR 0.30; $p < 0.001$). Pri bolnicah s pMMR/MSS karcinomom je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni 13.1 meseca v skupini s pembrolizumabom in 8.7 mesecev v skupini s placebom – razlika je bila statistično značilna (HR 0.54; $p < 0.001$). Neželeni učinki pembrolizumaba so bili v skladu z že znanimi.

Rezultati kombinacije dostarlimaba s kemoterapijo in pembrolizumaba s kemoterapijo v 1. liniji napredovalega ali metastatskega raka endometrija so vsekakor vzpodbudni. Zaradi kratkega časa sledenja (24 mesecev pri dostarlimabu in 12 mesecev pri pembrolizumabu) bo potreben daljši čas sledenja, da bomo imeli na voljo tudi podatke o celokupnem preživetju. V kratkem pričakujemo odobritev uporabe pembrolizumaba ali dostarlimaba s kemoterapijo v 1 liniji zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni s strani EMA.

Adjuvantno sistemsko zdravljenje raka endometrija

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

Zaključek

Zdravljenje z imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk je postalo del standardnega zdravljenja bolnic z metastatskim rakom endometrija. V Sloveniji je s strani ZZS od julija 2023 odobreno financiranje zdravljenja s pembrolizumabom in dostarlimabom v 2. liniji metastatske bolezni – na osnovi raziskave KEYNOTE 775. Zdravljenje z imunoterapijo je našim bolnicam omogočeno, v kolikor se s tem strinja ginekološki multidisciplinarni konzilij. Trenutno imamo v Sloveniji za zdravljenje metastatskega raka endometrija na voljo zdravilo pembrolizumab in lenvatinib, medtem ko zdravilo dostarlimab v Sloveniji ni na voljo.

Literatura

Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, et al. Dostarlimab in advanced/recurrent (AR) mismatch repair deficient/microsatellite instability–high or proficient/stable (dMMR/MSI-H or MMRp/MSS) endometrial cancer (EC): The GARNET study. *J Clin Oncol.* 2022; 40 (suppl 16):5509. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5509.

O'Malley DM, Mendonca Bariani G, Cassier PA, et. Al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022 Mar 1;40(7):752-61. doi: 10.1200/JCO.21.01874.

Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et. al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer-Study 309–KEYNOTE-775. *N Engl J Med* 2022; 386: 437-48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330.

Refining Adjuvant Treatment IN Endometrial Cancer Based On Molecular Features (RAINBO). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05255653.

Oaknin A , Bosse TJ , Creutzberg CL , et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022; 33: 860-77. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.

Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM., et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023;388:2145-58. DOI: 10.1056/NEJMoa2216334.

Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388: 2159-70. DOI: 10.1056/NEJMoa2302312.

Novosti v zdravljenju raka materničnega telesa z obsevanjem

Barbara Šegedin

Ključne besede: rak materničnega telesa, obsevanje, prediktivni dejavniki, FIGO klasifikacija

Uvod

Podobno kot pri raku dojke, kjer tumorje v klinično prognozične stadije (American Joint Committee on Cancer) razvrščajo na podlagi TNM stadija, stopnje diferenciacije ter statusa hormonskih in HER-2 receptorjev, je v zadnjih letih prišlo do velikih premikov tudi na področju klasifikacije raka materničnega telesa. Potem ko so ESGO/ESTRO/ESP priporočila iz leta 2020 definirala rizične skupine ne samo na podlagi klasičnih prediktivnih dejavnikov kot so stopnja diferenciacije, limfovaskularna invazija in vraščanje v miometrij, temveč tudi na podlagi molekularnih lastnosti, je v letu 2023 sledila še nova FIGO klasifikacija raka materničnega telesa, ki za razliko od prehodnih klasifikacij, poleg anatomskega obsega bolezni upošteva tudi histopatološke parametre in molekularne značilnosti tumorja. Napovedna vrednost stadija za izid zdravljenja je pri klasifikaciji FIGO 2023 je bistveno boljša v primerjavi s klasifikacijo FIGO 2009. Tako spremenjeno razvrščanje v rizične skupine kot novosti v FIGO klasifikaciji vplivajo na odločitve - zaenkrat predvsem - o dopolnilnem zdravljenju bolnic z rakom materničnega telesa.

Obsevanje pri raku materničnega telesa

Do sedaj objavljene validacije nove FIGO klasifikacije so pokazale, da lahko pričakujemo bistveno več bolnic z rakom materničnega telesa stadija II, manj z boleznijo stadija I, medtem ko naj bi delež bolnic z napredovalo boleznijo ostal nespremenjen. Glede na to se bo spremenila tudi razporeditev bolnic v rizične skupine, opredeljene v ESGO/ESTRO/ESP priporočilih. Pričakujemo lahko, da bo dopolnilno zdravljenje z obsevanjem potrebovalo več bolnic.

Zaradi kratkega obdobja od objave nove FIGO klasifikacije prospektivnih raziskav na podlagi novih stadijev še ni.

V retrospektivni raziskavi so ocenjevali dobrobit dopolnilnega obsevanja pri že zdravljenih bolnicah z rakom materničnega telesa, ki bi bile po klasifikaciji FIGO 2023 razvrščene v stadij IIC. Boljše celokupno preživetje je bilo doseženo pri bolnicah, zdravljenih z dopolnilnim obsevanjem, le v podskupini bolnic z limfovaskularno invazijo in slabo diferenciranimi tumorji v primerjavi z neobsevanimi bolnicami.

Edina večja raziskava, ki je ocenjevala vpliv molekularnih značilnosti raka materničnega telesa na odgovor na zdravljenje z obsevanjem, je retrospektivna analiza 880 bolnic, zdravljenih v sklopu randomiziranih kliničnih raziskav PORTEC-1 in PORTEC-2. Pokazala je, da so molekularne značilnosti napovedni dejavnik za odgovor na obsevanje bolnic z rakom materničnega telesa stadija I. Prognoza je pri POLE mutiranih tumorjih odlična tudi brez dopolnilnega zdravljenja, pri MMRd tumorjih je vloga obsevanja omejena, saj je verjetnost lokoregionalne ponovitve bolezni enaka pri obsevanih in neobsevanih bolnicah. Pri p53abn tumorjih je preživetje brez lokoregionalne ponovitve bolezni bistveno boljše po teleradioterapiji v primerjavi z brahiterapijo, medtem ko je brahiterapija zdravljenje izbora pri NSMP raku materničnega telesa. p53abn rak materničnega telesa je zaradi izrazite genomske nestabilnosti zelo radiosenzitiven, kar je najverjetneje razlog, da je učinek obsevanja v tej skupini bolnic bolj izrazit. V tej skupini bolnic je iz istega razloga smiselna kombinacija obsevanja s sočasno kemoterapijo s cisplatinom tudi v zgodnjih stadijih.

Tabela 1. Priporočeno zdravljenje bolnic z zgodnjim stadijem raka materničnega telesa glede na molekularni podtip; povzeto po Horeweg N. et al. J Clin Oncol 41:4369-4380

Molekularni podtip	Zdravljenje	Preživetje brez lokoregionalne ponovitve	Priporočeno zdravljenje
MMRd	TRT : BRT : brez	94,2% : 94,2% : 90,3%	Dopolnilna BRT
POLEmut	TRT : BRT : brez	100%	Brez dopolnilnega zdravljenja
p53abn	TRT : BRT : brez	96,6% : 64,3% : 72,2%	Dopolnilna TRT
NSMP	TRT : BRT : brez	98,3% : 96,2% : 87,7%	Dopolnilna BRT

MMRd – mismatch repair deficiient, POLEmut – patogena mutacija DNA polimeraze, p53abn – aberantni tip p53, NSMP – nespecifični molekularni podtip, TRT – teleradioterapija, BRT - brahiterapija

Spremenjeno razvrščanje v rizične skupine in nova FIGO klasifikacija trenutno vpliva le na odločitev o dopolnilnem obsevanju po operaciji raka materničnega telesa. Kliničnih raziskav, ki bi ocenjevale napovedno vrednost vloge histopatoloških in molekularnih lastnosti tumorja pri radikalnem lokal-

nem zdravljenju bolnic z rakom materničnega telesa z obsevanjem ni. V dobi personalizirane medicine lahko pričakujemo, da bomo v prihodnosti definirali podskupine bolnic, pri katerih je smiselna prilagoditev velikosti obsevalnega polja in/ali velikosti predpisane doze.

Izziv ostaja poenotenje patologov pri ocenjevanju nevarnostnih dejavnikov, saj do sprememb lahko pride tudi pri več kot 40% ponovno ocenjenih histoloških preparatov, najpogosteje pri določanju histološkega tipa tumorja, invaziji v stromo materničnega vratu, stopnje diferenciacije, začetne invazije v miometrijo in prisotnosti limfovaskularne invazije. Implementacija nove FIGO klasifikacije zahteva ekipo izkušenih patologov ter jasna navodila za oceno različnih histopatoloških in molekularnih parametrov, ker bo v nasprotnem primeru prihajalo do lažne migracije stadijev. Obseg sprememb in kompleksnost nove klasifikacije bi lahko bila ovira pri razumevanju, implementaciji in njeni rutinski uporabi.

Zaključek

Rak materničnega telesa postaja biološko zelo heterogena bolezen. Namen sprememb klasifikacij z vključitvijo histopatoloških in molekularnih lastnosti je prepoznavna podskupin bolnic z rakom materničnega telesa, pri katerih je potrebno bolj ali pa morda manj agresivno zdravljenje. Tako bi lahko nekaterim bolnicam omogočili boljšo kontrolo bolezni in posledično morda tudi boljše preživetje, drugim bolnicam pa prihranili sopojava nepotrebnega multimodalnega zdravljenja, hkrati pa zmanjšali stroške zdravljenja.

Literatura

Kobayashi-Kato M, Fujii E, Asami Y, Ahiko Y, Hiranuma K, Terao Y, et al. Utility of the revised FIGO2023 staging with molecular classification in endometrial cancer.

Gynecol Oncol [Internet]. 2023;178:36–43. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.09.011>

Concin N, Matias-guiu X, Vergote I, Cibula D, Raza M, Marnitz S, et al. ESGO / ESTRO / ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma.

Radiother Oncol. 2021;154:327–53.

Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al.

FIGO staging of endometrial cancer: 2023. J Gynecol Oncol. 2023;34(5).

Horeweg N, Nout RA, Jurgenliemk-Schulz IM, Lutgens LCHW, Jobsen JJ, Haverkort MAD, et al. Molecular Classification Predicts Response to Radiotherapy in the Ran-

domized PORTEC-1 and PORTEC-2 Trials for Early-Stage Endometrioid Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(27):4369–80.

Bruno V, Logoteta A, Chiofalo B, Mancini E, Betti M, Fabrizi L, et al. It is time to implement molecular classification in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2023;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07128-z>

McCluggage WG, Bosse T, Gilks CB, Howitt BE, McAlpine JN, Nucci MR, et al. FIGO 2023 endometrial cancer staging: Too much, too soon? *Int J Gynecol Cancer*. 2023;138–43.

Konzervativno zdravljenje raka endometrija: ali nova spoznanja o molekularnih karakteristikah tumorja spremenijo način zdravljenja

Jure Knez, Iztok Takač

Ključne besede: Rak endometrija; Konzervativno zdravljenje; Ohranitev reproduktivne sposobnosti

Izvleček

Rak endometrija je najpogostejši ginekološki rak v razvitih državah. Najpogosteje zbolijo ženske po menopavzi, vendar se pojavnost povečuje tudi pri mlajših ženskah v reproduktivnem obdobju. Ženske, mlajše od 40 let, predstavljajo do 5 % raka endometrija. To je deloma povezano z naraščajočo svetovno epidemijo debelosti, pričakovati pa je, da se bo ta trend naraščajočega pojavljanja bolezni pri mladih ženskah nadaljeval. Konzervativno zdravljenje z ohranitvijo reproduktivne sposobnosti je pristop, ki je v tej skupini žensk izjemnega pomena. Danes temelji predvsem na klasični histopatološki oceni karakteristik tumorja. Z raziskavami molekularnih biooznačevalcev raka in novimi spoznanji o biologiji bolezni, je pričakovati, da bo v prihodnosti molekularna karakterizacija raka endometrija igrala vse pomembnejšo vlogo tudi pri obravnavi žensk z rakom endometrija, ki si želijo zdravljenja z ohranitvijo reproduktivne sposobnosti.

Uvod

Diagnoza raka je travmatična za vsako žensko, vendar je prognoza preživetja pri mladih ženskah s standardnim kirurškim zdravljenjem v večini primerov odlična. Izguba reproduktivne funkcije in proizvodnje hormonov v jajčnikih je klinično pomembna posledica standardnega onkološkega zdravljenja. Mlade bolnice, ki želijo ohraniti plodnost, se lahko v določenih primerih odločijo za bolj konzervativen pristop k zdravljenju, vendar je izjemno pomembno, da skrbno izberemo ženske, pri katerih je takšen pristop onkološko varen. Danes ta odločitev pretežno temelji na standardni histopatološki oceni biopsije endometrija in slikovnih metodah za oceno stadija bolezni (najpogosteje ekspertni ultrazvok ali magnetna resonanca). Z razvojem

molekularne diagnostike v zadnjih letih obstaja možnost natančnejše opredelitve bolezni in tveganja, ki ga predstavlja za ženske. V tem prispevku bomo opisali trenutni pristop k izbiri kandidatke za zdravljenje raka endometrija, ki ohranja plodnost ter kako nova spoznanja o molekularnih karakteristikah tumorjev lahko vplivajo na to.

Trenutni pristopi k izbiri kandidatke na podlagi stadija in diferenciranosti tumorja

V skladu z nedavno posodobljenimi smernicami Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (ESGO) / Evropskega združenja za humano reprodukcijo in embriologijo (ESHRE) / Evropskega združenja za ginekološko endoskopijo (ESGE) se samo ženskam z dobro diferenciranim endometrioidnim karcinomom (G1) brez dokazane invazije v miometrij (glede na FIGO 2023 klasifikacijo to pomeni stadij IA1), lahko ponudi možnost zdravljenja, ki ohranja plodnost. Predlaga se, da se v primeru zmerno diferenciranega žleznega karcinoma (G2) brez invazije v miometrij le v centrih z veliko izkušnjami eventualno razmišlja o zdravljenju z ohranitvijo plodnosti, saj so trenutni dokazi o varnosti v tem primeru redki.

Vključevanje biologije tumorjev v oceno tveganja

V zadnjem desetletju smo pričali vse večjemu zanimanju za prepoznavanje dejavnikov tveganja in stratifikacijo na podlagi biologije bolezni. Histopatološki pregled biopsije endometrija je povezan s slabo ponovljivostjo, veliko variabilnostjo med opazovalci ter je nezanesljiv pri napovedovanju tveganja za ponovitev bolezni. V okviru TCGA (The Cancer Genome Atlas) so bili določeni štiri različni molekularni podtipi raka endometrija. Te skupine so POLE ultramutiran (POLEmut), MMR pomanjkljiv (MMRd), nespecifičen molekularni profil (NSMP) in p53 nenormalen (p53abn) rak endometrija.

Nedavna raziskava, ki je vključevala 81 žensk z rakom endometrija, je pokazala, da je bila pojavnost somatske mutacije gena CTNNB1 večja pri zgodnjem nastanku raka endometrija, imunohistokemično kopičenje beta-atenina pa je bilo obratno sorazmerno s starostjo bolnic. Rezultati so nakazali, da bi lahko prekomerno izražanje beta-atenina bilo povezano z neuspešnim zdravljenjem z gestageni. Predvsem pri mladih bolnicah se pojavljajo predlogi, da je CTNNB1 pomemben bioznačevalec pri raku endometrija. Trenutno sicer še vedno ni zadosti podatkov, ki bi jasno kazali na to, kako je specifičen molekularni profil tumorja povezan s signalnimi potmi, ki so

pomembne pri raku endometrija in kako so te povezane z uspehi konzervativnega zdravljenja.

Molekularni označevalci in prihodnost konzervativnega zdravljenja raka endometrija

Pri izboljšanju stratifikacije tveganja za zdravljenje z ohranjanjem plodnosti pri ženskah z rakom endometrija je v prihodnosti veliko izzivov. Pri bolnicah, ki so trenutno v skladu z uveljavljenimi priporočili razvrščene v zgodnji stadij z nizkim tveganjem, so še vedno bolnice z višjim tveganjem za ponovitev in širjenje bolezni. To potrjujejo tudi nedavne raziskave, ki prikazujejo stopnjo ponovitve bolezni pri dobro diferenciranem endometrioidnem karcinomu stadija IA, kjer je bila v skupini 2691 žensk v povprečnem času spremljanja 6,1 leta incidenca ponovitev bolezni 7,2-odstotna. Prve raziskave, ki so na voljo, kažejo, da molekularna klasifikacija raka endometrija in različni molekularni označevalci še dodatno izpopolnjujejo profile tveganja bolnic in da nimajo vse bolnice z dobro diferenciranim žleznim karcinomom stadija IA enake biologije bolezni. Na vzorcih slabo diferenciranega endometrioidnega karcinoma endometrija (G3), za katerega na splošno velja, da ima večje tveganje za ponovitev bolezni, se njihov profil biološkega tveganja zelo razlikuje, če se zanje uporabi molekularna klasifikacija. Čeprav so molekularni označevalci obetavni za prihodnje zdravljenje z ohranitvijo plodnosti, trenutno razpoložljivi podatki ne omogočajo njihove klinične uporabnosti. Tudi nove smernice ESGO/ESHRE/ESGE predlagajo izvedbo molekularne karakterizacije tumorjev pri bolnicah, vendar tega še vedno ni mogoče uporabiti v rutinski klinični praksi in za izbiro kandidatke za zdravljenje z ohranitvijo plodnosti. Glede na vse to so potrebne večje raziskave, ki bodo pokazale uporabnost molekularne karakterizacije tumorja v okviru zdravljenja z ohranitvijo plodnosti.

Viri

Baxter E, Brennan DJ, McAlpine JN, Mueller JJ, Amant F, Van Gent MDJM, Huntsman DG, Coleman RL, Westin SN, Yates MS, Krakstad C, Quinn MA, Janda M, Obermair A. Improving response to progestin treatment of low-grade endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. Published online 2020:1-13. doi:10.1136/ijgc-2020-001309

Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, Gonzalez C, Ganesan R, Steele JC, Harrison BT, Oliva E, Vidal A, Matias-Guiu X, Abu-Rustum NR, Levine DA, Gilks CB, Soslow RA. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid

Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *American Journal of Surgical Pathology*. 2018;42(5):561-568. doi:10.1097/PAS.0000000000001020

Knez J, Al Mahdawi L, Takac I, Sobocan M. The Perspectives of Fertility Preservation in Women with Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (4): 602.

Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, Grynberg M, Pakiz M, Pavlakis K, Vermeulen N, Zannoni G, Zapardiel I, MacKlon KLT. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2023;33(2):208-222. doi:10.1136/ijgc-2022-004047

Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020;76(1):52-63. doi:10.1111/his.14015

Zdravljenje ponovitve raka endometrija

Mateja Lasič, Špela Smrkolj

Izvleček

Zdravljenje bolnic s ponovitvijo raka endometrija po primarnem zdravljenju vedno zahteva multidisciplinaren razmislek o pristopu zdravljenja v specializiranih centrih, ki je pri ponovitvi bolezni lahko kirurški pristop in/ali pristop z radioterapijo in/ali s sistemskim zdravljenjem. Prispevek povzema najnovejše smernice ESGO (*European Society of Gynaecological Oncology*), ESTRO (*European Society for Radiotherapy and Oncology*) in ESP (*European Society of Pathology*) združenj (1) ter ESMO združenja (*European Society for Medical Oncology*) (2) na področju obravnave in zdravljenja ponovitve raka endometrija.

Ključne besede: rak endometrija, ponovitev bolezni, multidisciplinaren pristop, specializirani centri, individualen pristop.

Uvod

Multidisciplinarna izbira pristopa z individualiziranim načrtom zdravljenja ponovitve bolezni temelji na lastnostih:

- bolezni:
 - vzorec ponovitve (omejan tumor (krn nožnice, medenica) ali diseminirana bolezen (peritonealna karcinomatoza)),
 - lokalizacija ponovitve (krn nožnice ali oddaljene metastaze),
 - obseg ponovitve (velikosti in možnost popolnega izreza tumorja),
 - časovno obdobje od primarnega zdravljenja do ponovitve bolezni,
 - histološki in molekularni podtip raka;
- bolnice:
 - starost, telesna zmogljivost, pridružene bolezni,
 - želje in pričakovanja pacientke;
- predhodnega zdravljenja:
 - primarno kirurško zdravljenje brez/z adjuvantnim zdravljenjem,

- primarno zdravljenje z radioterapijo ali s sistemsko terapijo.

Preživetje bolnic s ponovitvijo raka endometrija je slabo, saj je 5-letno preživetje med 20 in 25%. Pomembni prognostični dejavniki pri ponovitvi raka endometrija, ki vplivajo na lokalno obvladovanje bolezni in preživetje, so lokalizacija in obseg ponovitve (omejena ponovitev v krnu nožnice/medenici ali peritonealna karcinomatoza), velikost tumorja pod ali nad 2 cm, predhodno zdravljenje z obsevanjem in histološki podtip tumorja. Boljše preživetje je pričakovati pri bolnicah z endometrioidnim histološkim podtipom nizkega gradusa, izolirani ponovitvi v krnu nožnice in pri daljšem časovnem obdobju od primarnega zdravljenja do ponovitve bolezni.

Izbira pristopa zdravljenja

Pri ponovitvi raka endometrija je možno zdravljenje s kirurškim pristopom, obsevanjem, sistemskim zdravljenjem ali kombinacijo večih modalnosti, pri čemer odločitve temelji na zgoraj opisanih dejavnikih bolezni, bolnice in vrste primarnega zdravljenja. Izbira mora vedno temeljiti na odločitvi multidisciplinarnega konzilija, zdravljenje pa potekati v visoko usposobljenih, specializiranih centrih.

Pri izbiri zdravljenja ponovitve bolezni raka endometrija je predvsem pomembno dejstvo, ali je bila bolnica v času primarnega zdravljenja že obsevana ali ne. Pri pacientkah, ki predhodno niso bile obsevane, je v primeru ponovitve v krnu nožnice ali lokoregionalne ponovitve bolezni metoda izbora zdravljenje z **radioterapijo** (teleradioterapija brez/z brahiradioterapijo). V primeru ponovitve bolezni v krnu nožnice se priporoča pelvična teleradioterapija z intrakavitarno brahiradioterapijo, brez/z intersticijsko brahiradioterapijo v primeru voluminoznejših tumorjev oz. samo intrakavitarna brahiradioterapija v primeru površinske ponovitve bolezni v krnu nožnice. V primeru izolirane in kirurško enostavno dostopne površinske bolezni v krnu nožnice je pred obsevanjem možen izrez tumorja. Če je bolnica v sklopu primarnega zdravljenja prejela samo brahiradioterapijo, je možno zdravljenje s teleradioterapijo in dodatkom doze z brahiradioterapijo. Če ponovno obsevanje s teleradioterapijo ni možno, lahko pristopimo s slikovno vodeno intersticijsko brahiradioterapijo. Zdravljenju z radioterapijo lahko glede na individualno presojo dodamo sistemsko zdravljenje.

Pri bolnicah s ponovitvijo raka endometrija, ki so že bile obsevane, pride v poštev **kirurško zdravljenje** in sicer le v primerih, ko je možna popolna makroskopska odstranitev bolezni s sprejemljivo stopnjo peri- in pooperativnih zapletov ter dolgoročnih posledic. Pelvična eksenteracija predstavlja

možnost zdravljenja v primeru centralne ponovitve bolezni v medenici. Dodatek obsevanja in/ali sistemskega zdravljenja, ki sledi operativnemu zdravljenju, je odvisen od obsega in vzorca ponovitve bolezni ter ostanka bolezni po operaciji. Dobrobit dodatka kemoterapije kirurškemu zdravljenju je zaradi pomanjkanja študij manj znana, zato izbor le-te temelji na individualni presoji. Kirurškega pristopa se lahko poslužimo tudi z namenom paliacije (obvladovanje krvavitve, razrešitev črevesne obstrukcije). Kirurško zdravljenje je v določenih primerih možno tudi pri oligometastatski bolezni (definirano kot prisotnost do 5 metastatskih tumorjev), kjer je možna popolna makroskopska odstranitev vseh tumorskih lezij.

Pri bolnicah s ponovitvijo raka endometrija, pri katerih kirurško zdravljenje in/ali zdravljenje z radioterapijo ni možno, je izbira pristopa **sistemsko zdravljenje**, ki vključuje kemoterapijo in/ali hormonsko terapijo. Prva izbira pri zdravljenju s kemoterapijo je kombinacija s karboplatinom in paklitakselom (6 ciklusov, vsak ciklus na 21 dni), pri čemer dodatek bevacizumaba ni pokazal dodatne koristi. Podobno kot pri zdravljenju karcinoma jajčnika lahko prenesemo koncept »občutljivosti bolezni na platino« pri zdravljenju ponovitve raka endometrija in sicer v primeru ponovitve bolezni več kot 6 mesecev po primarni kemoterapiji s platino lahko ponovimo zdravljenje s kemoterapijo, ki vključuje platino. Druga izbira zdravljenja s kemoterapijo lahko vključuje doksorubicin ali paklitaksel.

Ena izmed možnosti sistemskega zdravljenja ponovitve raka endometrija v izbrani skupini bolnic je tudi hormonsko zdravljenje, ki pride kot prva izbira v pošteve pri bolnicah s počasi napredujočo boleznijo nizkega gradusa endometrioidnega podtipa. Ob tem je pomemben tudi nivo izraženosti estrogenskih in progesteronskih receptorjev (ER/PR) v tumorskem tkivu, pri čemer je pričakovati boljši odziv pri ER/PR-pozitivnih tumorjih, vendar so odzivnost na hormonsko zdravljenje opažali tudi v ER/PR-negativnih tumorjih. Preparat prve izbire hormonskega zdravljenja so progestini (medroksiprogesteronacetat in megestrol acetat), ostale možnosti pa vključujejo tamoksifen, fulvestrant in aromatazne inhibitorje.

Imunoterapija pride v pošteve pri ponovni ponovitvi bolezni ali neuspešnem zdravljenju s platino/hormonskim zdravljenjem in sicer pri bolnicah z endometrijskim karcinomom z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H/dMMR) z dostarlimabom ali kombinacija pembrolizumab-lenvatinib oziroma pri pri bolnicah z endometrijskim karcinomom z mikrosatelitsko stabilnostjo (MSS/pMMR) s kombinacijo pembrolizumab-lenvatinib.

Zaključek

Prva izbira zdravljenja pri bolnicah s ponovitvijo raka endometrija, ki v sklopu primarnega zdravljenja še niso bile obsevane, je zdravljenje z radioterapijo (teleradioterapija brez/z brahiradioterapijo). Če je bolnica v sklopu primarnega zdravljenja že bila obsevana, je metoda pristopa lahko kirurško zdravljenje, vendar le takrat, ko je možna popolna makroskopska odstranitev bolezni s sprejemljivim peri- in pooperativnim tveganjem za bolnico in v skladu z bolničinimi željami. Kadar pri bolnici ni možna ne radioterapija in ne kirurško zdravljenje, lahko poskusimo s sistemskim zdravljenjem, ki vključuje kemoterapijo in/ali hormonsko zdravljenje.

Literatura

Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Gonzalez Martin A, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jan;31(1):12-39.

Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Gianneli G, Harter P, Joly F, Lorusso D, Marth C, Makker V, Mirza MR, Ledermann JA, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Sep;33(9):860-877.

Klinično patološki primeri

Vid Janša, Maja Krajec, Andrej Cokan, Andraž Dovnik,
Branko Cvjetičanin, Neža Lebič Belcijan, Erik Škof,
Barbara Šegedin, Snežana Frković Grazio

1. Del: Predstavitev klinično patoloških primerov KO za ginekologijo, UKC Ljubljana (Vid Janša, Branko Cvjetičanin)

Primer 1

Predstavljamo 65 letno bolnico, ki je bila novembra 2023 operirana v drugi bolnišnici, narejena je bila laparoskopska histerektomija z adneksotomijo (TLHA) ter biopsija varovalnih bezgavk (SNB) pelvično. Histološki izvid je govoril za endometrioidni karcinom nizkega gradusa, invazija več kot polovico debeline endometrija, prisotna obsežna limfovaskularna invazija. Določili smo stadij bolezni in sicer FIGO (2009) 1B, FIGO (2023) 2B. Predvideno je bilo adjuvantno zdravljenje z radioterapijo. Sedem tednov po TLHA je bila ugotovljena sprememba v slepem koncu vagine - zgodnji recidiv. Histološko potrjen endometrioidni karcinom endometrija visokega gradusa. Revizija histološkega izvida je pokazala endometrioidni karcinom visokega gradusa tudi v prvotnem preparatu. CT trebuha je pokazal obsežen tumorski proces v mali medenici. CT toraksa je pokazal številne metastaze v pljučih. Gospa bo začela zdravljenje s sistemsko terapijo.

Primer 2

Predstavljamo 54 letno bolnico. Abrazija je bila opravljena v drugi bolnišnici zaradi pomenopavzne krvavitve. Ob sumu na serozni karcinom endometrija je bila napravljena revizija histološkega izvida. Revidiran izvid govori za endometrioidni karcinom endometrija nizkega gradusa. Napravljena laparoskopska histerektomija z obojestransko adneksotomijo in biopsijo varovalnih bezgavk pelvično. Histološki izvid govori za adenokarcinom endometrija endometrioidni tip dobro diferenciran (G1), tumor infiltrira manj kot polovico debeline miometrija, brez limfovaskularne invazije, bezgavke negativne. Estrogenski receptorji pozitivni 100%, progesteronski receptorji pozitivni 100%, brez izgube ekspresije MMR proteinov, brez mutacije v genu POLE. FIGO (2023) 1A2

Primer 3

Predstavljamo 37 letno bolnico pri kateri smo z abrazijo ugotovili endometrioidni karcinom nizkega gradusa. Narejena je LAVHA z varovalnimi bezgavkami. Histološki izvid je pokazal, da gre za endometrioidni karcinom endometrija visokega gradusa, ki infiltrira manj kot polovico debeline miometrija brez limfovaskularne invazije, ki se širi le po sluznici v endocerviks, ni vraščanja v stromo. Varovalne bezgavke so bile negativne, divji tip ekspresije P53, ohranjena ekspresija MMR proteinov. Prisotna je mutacija v genu POLE, ki pomeni dober prognostični znak. FIGO (2023) 1AmPOLE.

Primer 4

Predstavljamo dve bolnici (59 let in 60 let) s histološko potrjenim mešanim karcinomom endometrija (s serozno komponento). Napravljena je bila kompletna operacija vključno s paraaortno limfadenektomijo. Pri obeh bolnicah so bile varovalne in tudi vse preostale pelvične bezgavke negativne. Ugotovljene pa so bile metastaze v paraaortnih bezgavkah.

2. Del: Predstavitev klinično patološkega primera Onkološke inštituta Ljubljana (Maja Krajec)

Predstavljamo primer 71-letne bolnice z arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo v osebni anamnezi, s pomenopavzalno krvavitvijo ob neopredeljeni spremembi na maternici. V bolnišnici na sekundarnem nivoju je bila narejena supracervikalna histerektomija (SLH). Vzorec je bil med operacijo poslan na zmrzli rez (ZR). Diagnosticiran je bil okultni endometrioidni adenokarcinom, zmerno diferenciran (G2), ki je preraščal celotno debelino poslanih vzorcev. Imunofenotip tumorskih celic: p16 fokalno +, CEA -, vimentin +, p53 divji tip, estrogenski in progesteronski receptorji pozitivni. Dokumentacija bolnice je bila obravnavana na ginekološko onkološkem konziliju, kjer je bil sprejet sklep, da je potrebna ponovna operacija. Izvid CT trebuha s kontrastom ni pokazal znakov za razsoj bolezni. V nadaljevanje je bila narejena obojestranska adneksektomija, odstranitev ostanka materničnega vratu in odstranjene varovalne bezgavke pelvično.

V dokončnem histološkem izvidu je bil potrjen izvid ZR in infiltrat endometrioidnega

karcinoma na serozi desnega jajcevoda. Levi adneksi in tkivo materničnega vratu so bili brez tumorske infiltracije. Odstranjene bezgavke negativne. Končni stadij bolezni je bil opredeljen s FIGO stadij IIIA. Bolnica je nadaljevala z adjuvantnim zdravljenjem. Prejela je štiri cikle kemoterapije po shemi

paklitaksel in karboplatin ter dopolnilni obsevanje v 25 frakcijah na področju male medenice s TD 50 Gy. Na zadnjem kontrolnem pregledu, eno leto po zaključenem zdravljenju, je bila brez znakov za ponovitev bolezni in v dobrem splošnem stanju. Primer odpira vprašanje o smiselnosti SLH pri ženskah ob sočasni pomenopavzalni krvavitvi in novoodkriti spremembi na rodilih. Najnovejše smernice slonijo na raziskavah, kjer so na podlagi serije kliničnih primerov dokazali ugodno preživetje bolnic tudi pri manj radikalnih posegih. Izbira najprimernejšega zdravljenja mora temeljiti na ustrezni predoperativni pripravi, upoštevanju dejavnikov tveganja in starosti bolnice.

3. Del: Predstavitev klinično patološkega primera oddelka za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, UKC Maribor – POLE mutiran rak endometrija (Andraž Dovnik, Andrej Cokan)

Rak endometrija s pridruženo mutacijo v eksonukleazni domeni DNA polimeraze (POLE) predstavlja najredkejšo skupino v novi molekularni klasifikaciji. Ta vrsta endometrijskega raka ima najboljšo prognozo in v primerih zgodnjih stadijev ni potrebno dopolnilno zdravljenje. V prispevku prikazujemo primer bolnice z rakom endometrija, ki je bila zdravljena operativno. Bolnica je imela številne dejavnike tveganja za medoperativne in pooperativne zaplete. Po operaciji se je izkazalo, da gre za POLE mutiran primer endometrijskega raka.

Uvod

Odločitev o vrsti zdravljenja raka endometrija se sprejme na multidisciplinarnem konziliju, nanjo pa vplivajo klinično-patološki in molekularni dejavniki. V prispevku predstavljamo primer bolnice z rakom endometrija, ki je bila zdravljena operativno. Bolnica je imela pred operacijo številna tveganja za medoperativne in pooperativne zaplete, molekularne značilnosti tumorja pred zdravljenjem niso bile znane.

Prikaz primera

64-letna gospa s histološko verificiranim rakom endometrija je bila napotena na Oddelek za ginekološko onkologijo za nadaljnjo obravnavo. Pred tem je bila obravnavana v drugi ustanovi zaradi 10 dni trajajoče pomenopavzne krvavitve. Narejena je bila abrazija, potrjen je bil dobro diferenciran endometrioidni adenokarcinom endometrija. Bolnica je bila ob začetku obravnave v stabilni splošni kondiciji, prejemale je redno terapijo zaradi arterijske hipertenzije, sladkorne bolezni, srčnega popuščanja ter hiperlipidemije. Gospa je imela ob sprejemu BMI 59,8 (162 cm in 157 kg), v preteklosti je

imela napravljeno apendektomijo, operirana je bila tudi zaradi popkovne kile. Med vaginalnim ultrazvočnim pregledom je bila vidna normalno velika maternica, endometrij je bil slabše omejen od miometrija, postavljen je bil sum na globoko invazijo v sprednjo in zadnjo steno miometrija, maternica je bila v tesnem stiku z rektosigmoidnim delom debelega črevesa, na tem mestu je bil postavljen sum na zarastline med rektumom in maternico. Z zamejitvenimi preiskavami (ultrazvočni pregled trebušne votline in pregledno rentgensko slikanje prsnega koša) nismo ugotavljali razširjenega obolenja, prav tako so bili v mejah normale tumorski markerji. Po predstavitvi na multidisciplinarnem konziliju smo svetovali operativno zdravljenje, in sicer totalno laparoskopsko histerektomijo z obojestransko adnektomijo in biopsijo varovalne bezgavke obojestransko ter pelvično limfadenektomijo, če se varovalna bezgavka ne bi prikazala.

Operacijo je bilo zaradi morbidne debelosti bolnice nemogoče izvesti laparoskopsko, saj je bil po nastavitvi laparoskopskih inštrumentov pregled male medenice praktično neizvedljiv. Ob tem so bile vidne čvrste zarastline med sigmoidnim črevesjem in maternico, ki je bila v retroverziji in fleksiji. Manipulacija laparoskopskih instrumentov je bila zaradi izjemne debeline sprednje trebušne stene praktično nemogoča. Zaradi teh omejitev smo se odločili za konverzijo v laparotomijo, ki pa je bila prav tako izjemno težavna. Težaven je bil prikaz organov v mali medenici, zaradi adipoznosti ni bilo mogoče nastaviti trebušnega retraktorja. Zaradi slabšega prikaza organov v mali medenici ter čvrstih zarastlin smo od biopsije bezgavk odstopili. Med histerektomijo smo imeli težave zaradi krvavitve iz lateralnega parametrija in zaradi zarastlin. Maternico z adneksi smo poslali na histološko analizo. Pregled preparata je potrdil prisotnost endometrioidnega adenokarcinoma endometrija, G1, z manj kot 50 % globine invazije v miometrij, brez limfovaskularne invazije, z ohranjenim izražanjem MMR, brez mutacije p53. Molekularno genetska preiskava je prikazala POLE mutacijo. Dokumentacijo z izvidi smo predstavili na konziliju za ginekološko onkologijo, svetovali smo sledenje.

Diskusija

Molekularna klasifikacija deli rak endometrija v štiri skupine, in sicer POLE mutirano skupino (mutacije v eksonukleazni domeni DNA polimeraze), skupino z izgubo izražanja MMR (mismatch repair), skupino z mutacijo p53 in skupino z nespecifičnim molekularnim profilom (1). POLE mutirani primeri so zastopani v najnižjih odstotkih, imajo pa med vsemi skupinami najboljšo prognozo, saj znaša preživetje brez ponovitve bolezni 92–100 % (1). V pri-

merjavi z drugimi skupinami so bolnice s POLE mutiranimi tumorji mlajše, imajo nižji indeks telesne mase in tumorje v zgodnejšem stadiju (2). Mutacije POLE so pogostejše pri slabše diferenciranih rakih v primerjavi z dobro diferenciranimi. Najdemo jih v različnih histoloških podtipih endometrijskega raka, zelo pogoste so pri nediferenciranem raku, redkejše pa pri svetloceličnem in pri karcinosarkomu (1, 3).

Na prognozo POLE mutiranih tumorjev imajo klinično-patološki dejavniki najmanjši vpliv, zato v skladu z ESGO-ESTRO-ESP smernicami dopolnilno zdravljenje pri POLE mutiranih tumorjih stadijev I in II ni predvideno (4, 5). Takšen pristop je naletel na kritike določenih strokovnjakov, saj ni podprt s podatki prospektivnih raziskav (6). Ob tem več kot 10 % POLE mutiranih endometrijskih karcinomov najdemo v napredovalem stadiju III in IV. Za te primere priporočajo vključitev v raziskave s prospektivnim spremljanjem bolnic (5,6). Predvideva se, da bi imele te bolnice koristi od imunoterapije, saj gre pri večini teh tumorjev za obsežen limfocitni infiltrat, prav tako pa so prisotne številne mutacije (7).

Predoperativna diagnoza mutacije POLE bi morda omogočila bolj smotrno načrtovanje operacij, predvsem pri bolnicah z večjim tveganjem za perioperativne zaplete.

Literatura

Arciuolo D, Travaglino A, Raffone A, Raimondo D, Santoro A, Russo D, et al. TCGA Molecular Prognostic Groups of Endometrial Carcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(19): 11684.

Raffone A, Travaglino A, Gabrielli O, Micheli M, Zuccalà V, Bitonti G, et al. Clinical features of ProMisE groups identify different phenotypes of patients with endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 303(6) :1393-1400.

Travaglino A, Raffone A, Mollo A, Borrelli G, Alfano P, Zannoni GF, et al. TCGA molecular subgroups and FIGO grade in endometrial endometrioid carcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 301(5): 1117-25.

Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, Carbone L, Guida M, Insabato L, et al. TCGA molecular groups of endometrial cancer: Pooled data about prognosis. *Gynecol Oncol.* 2019; 155(2): 374-383.

Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 2021; 478(2): 153-90.

Amant F, McCluggage WG, Werner HMJ, Kasius JC, Krakstad C, Pijnenborg J. Incorporating molecular profiling into endometrial cancer management requires prospective studies. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(6):944-5.

Talhouk A, Derocher H, Schmidt P, Leung S, Milne K, Gilks CB, et al. Molecular Subtype Not Immune Response Drives Outcomes in Endometrial Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2019;

Pregled novih raziskav pri bolnicah z rakom endometrija

Maja Krajec, Sebastjan Merlo

Izveček

V zadnjem desetletju je bilo na področju raka endometrija objavljenih veliko novih ugotovitev na podlagi kliničnih raziskav, ki na osnovi molekularnih značilnosti raka endometrija omogočajo bolj individualiziran pristop zdravljenja, s ciljem izboljšanja učinkovitosti ter zmanjšanja neželenih učinkov in nepotrebnega zdravljenja.

Uvod

Rak endometrija ostaja najpogostejši ginekološki rak v razvitem svetu. Pojavnost primerov v svetu narašča. Leta 2020 je bilo odkritih 417367 novih primerov in 93370 smrti. V Sloveniji je po podatkih Registra raka istega leta zbolelo 367 žensk, 71 bolnic je umrlo, 5-letno preživetje je bilo 80.2 %. Tri četrtine primerov je odkritih v omejenem stadiju bolezni. V zadnjih letih je opazno pomembno napredovanje v razumevanju poznavanje biologije raka endometrija. Dosedanji objavljeni rezultati predstavljajo ključne preboje na področju uporabe minimalno invazivnih kirurških tehnik, principu odstranitve varovalnih bezgavk kot kompromis med klasično limfadenektomijo in opustitvijo kompletne limfadenektomije, uvedbo molekularnega in genskega profiliranja z vključitvijo imunoterapije. V dobi individualiziranih pristopov ponujajo izbiro optimalnega zdravljenja za bolnico. V prispevku bodo predstavljene pomembne raziskave, ki omogočajo nov vpogled v zdravljenje raka endometrija.

Načini kirurškega zdravljenja

Osnovno zdravljenje raka endometrija je kirurško. Dve randomizirani prospektivni študiji, ki sta primerjali minimalno invaziven pristop s klasičnim, sta pokazali primerljivo stopnjo preživetja bolnic v obeh skupinah. Več randomiziranih prospektivnih študij je potrdilo prednost uporabe minimalno invazivne kirurgije, tudi pri visoko rizičnih endometrijskih rakih. V zadnjem desetletju se je uveljavila metoda uporabe algoritma biopsije varovalne

bezgavke (ang. Sentinel Node Biopsy, SNB). Rezultati FIRES, SHREC in SENTOR študij so pokazali 96.5 % stopnjo zaznave varovalne bezgavke pri odkrivanju pelvičnih metastaz. Uporaba indocianin zelenila se je izkazala kot najučinkovitejši označevalec SNB glede na opravljene raziskave. Ena od dodatnih ključnih prednosti iskanja SNB je t.i. »ultrastaging« varovalnih bezgavk. Ta pristop omogoča odkrivanje metastaz z majhnim številom raka- vih celic, vključno z izoliranimi tumorskimi celicami (ITC) in mikrometasta- zami. Po podatkih iz literature ni jasnih dokazov, ali prisotnost ITC vpliva na napoved bolezni. Rezultati dveh velikih randomiziranih raziskav so pokazali, da sistematična limfadenektomija pri kirurškem zdravljenju nima terapevt- skega učinka in ne vpliva na preživetje, pač pa vpliva na določitev stadija bolezni in odločitev o dopolnilnem zdravljenju. Kompletna limfadenektomi- ja prihaja v poštev pri bolnicah z visoko-srednjim in visoko tveganim rakom endometrija. Rezultati SENTOR študije so pokazali primernost uporabe SNB tudi pri slabo diferenciranem raku endometrija (G3).

Dopolnilno zdravljenje

Molekularna klasifikacija, kot je bila prvič opredeljena v publikaciji The Can- cer Genome Atlas (TCGA) leta 2013, ima pomembno vlogo pri usmerjanju in izbiri zdravljenja ter predstavlja pomembno orodje pri napovedovanju pro- gnostične vrednosti bolezni.

Na rezultatih randomiziranih raziskav, kot so GOG-99, ASTEC in PORTEC-1 in -2, temeljijo priporočila za adjuvantno zdravljenje na podlagi klinično- patoloških dejavnikov tveganja. Trenutno mednarodno veljavne smernice priporočajo adjuvantno vaginalno brahiterapijo za bolnice v zgodnjem stadi- ju visoko-srednje tveganega, medtem ko se pri nizkemu in srednje-nizko tveganemu raku endometrija po operaciji priporoča le opazovanje.

Zaenkrat je malo dokazov o dopolnilnem zdravljenju na podlagi molekular- ne klasifikacije, saj so rezultati omejeni na retrospektivne študije in sekun- darne molekularne analize pri bolnicah, ki so prejemale standardno dopol- nilno zdravljenje.

Mutacije v genu POLE imajo ugoden vpliv na potek bolezni, pri čemer so retrospektivne študije pokazale, da je v tej skupini bolnic z rakom endomet- rija varno opustiti dopolnilno zdravljenje. Za oceno učinkovitosti tega pris- topa potekata prospektivni klinični študiji, PORTEC-4 in TAPER. Nasprotno pri p53 nenormalnih tumorjih obstaja veliko tveganje za ponovitev bolezni in slabše preživetje, s čimer opredelimo to skupino z visokim tveganjem, ki zahteva dodatno zdravljenje s kemoterapijo (KT). V klinični prospektivni

raziskavi PORTEC-4a in CANSTAMP se proučuje, ali je opustitev dopolnilnega zdravljenja v primeru ugodnih molekularnih profilov varno in stroškovno učinkovito. Molekularno integriran profil tveganja vključuje tako molekularne skupine kot tudi stopnjo invazije limfno-vaskularnega prostora in stopnjo izražanja (prekomerno) L1-CAM. Molekularna tipa MMRd in NSMP nimata vloge pri odločitvi glede dopolnilnega zdravljenja. Odločitev o nadaljnjem zdravljenju bo verjetno še naprej temeljila na klinično-patoloških značilnostih.

Vlogo dopolnilnega zdravljenja s KT pri raku endometrija so preučevali v dveh večjih raziskavah, PORTEC 3 in GOG-258. V raziskavi PORTEC-3 so bolnice z visokim tveganjem tipom raka endometrija razdelili v dve skupini. V prvi skupini so bile zdravljene s kemoradioterapijo (KRT) in nato KT, v drugi skupini samo z obsevanjem. V celotni študiji med obema skupinama niso opazili statistično značilnih razlik v celokupnem preživetju. Nekoliko boljše celokupno preživetje je bilo pri bolnicah v III. stadiju bolezni in pri bolnicah s serozno histološko komponento v skupinah s KRT in KT. Razlike v preživetjih so se pričele kazati po približno 30 mesecih.

V raziskavo GOG-258 so vključili bolnice s stadijem III in IVA ter s seroznim ali svetloceličnim karcinomom stadijev I/II. Pri dveh skupinah v celotni študijski populaciji zdravljeni s KRT in KT, ali samo s KT, niso opazili statistične razlike v preživetju brez napredovanja bolezni. Več primerov lokalnih ponovitev bolezni je bilo v skupini zdravljenih s KT in več primerov sistemskega razsoja bolezni v skupini zdravljenih s KRT in KT. Vlogo KT v prvi liniji zdravljenja pri razsejani bolezni so preučevali v več raziskavah. Izsledki raziskave GOG209 so zdravljenje s KT v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom postavile kot standard sistemskega zdravljenja.

Imunoterapija predstavlja novo področje raziskovanja in usmerjenega zdravljenja tudi bolnic z rakom endometrija, posebej pri napredovalih stadijih bolezni. Raziskovanje heterogenosti bolezni raka endometrija predstavlja imunomodulacija tumorskega okolja, ki prinaša obetavne pristope pri zdravljenju. Okvara MMR proteinov, ki je prisotna pri MMRd/MSI-H karcinomu, predstavlja pomembno tarčo za zdravljenje z imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk, posebej pri zdravljenju metastatskega raka endometrija. Dostarlimab in pembrolizumab, zaviralca PD-1 receptorjev, sta bila na podlagi raziskav GARNET in KEYNOTE158, odobrena s strani Evropske agencije za zdravila (angl. The European Medicines Agency, EMA), v 2. liniji zdravljenja v monoterapiji, po predhodnem sistemskem zdravljenju s kemoterapijo. Raziskava KEYNOTE 775 je potrdila učinkovitost kombinacije pembrolizumaba in lenvatiniba (zaviralec tirozin kinaz) pri dMMR/MSI-H ter pri

pMMR/MSS raku endometrija kot sekundarno zdravljenje. Zdravljenje je bilo potrjeno s strani EMA po predhodnem zdravljenju s KT, ne glede na status MMR proteinov. Leta 2023 sta bili predstavljeni raziskavi NRG-GY018 in RUBY z izboljšanim preživetjem brez napredovanja bolezni kot prva izbira zdravljenja metastatskega ali lokalno napredovalega raka endometrija v kombinaciji dostarlimaba in KT ali kombinacijo pembrolizumaba in KT v primerjavi s KT in placebom ne glede na status MMR proteinov. Več trenutnih kliničnih preskušanj, ki preučujejo različne kombinacije, kot so KT s pembrolizumabom (ENGOT-EN11/NRG GY018) in KT z atezolizumabom (AtTEnd ENGOT-EN7), ter druga bodo umestile vlogo zaviralcev imunskih nadzornih točk pri zdravljenju lokalno napredovalega metastatskega raka endometrija.

Zaključek

Raziskave, predstavljene v zadnjem obdobju, odpirajo možnosti za bolj ciljano in učinkovitejšo zdravljenje raka endometrija, pri čemer imajo molekularne značilnosti bistveno vlogo. Rak endometrija je mogoče uspešno zdraviti, če je odkrit zgodaj. S kombiniranim zdravljenjem pa je danes mogoče uspešno obvladovati tudi lokalno napredovale primere bolezni, medtem ko ostaja zdravljenje sistemsko/napredovale bolezni večji izziv. Kljub obetavnim rezultatom kliničnih raziskav, ostaja vprašanje učinkovitega obvladovanja potencialnih neželenih učinkov. Rezultati prihodnjih kliničnih raziskav bodo ključni za testiranje novih pristopov.

Literatura

International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. World Fact Sheets. The Global Cancer Observatory. Globocan 2020. Dostopno na: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/24-Corpus-uteri-fact-sheet.pdf>

Register raka Slovenije. Dostopno na:

http://www.slora.si/c/document_library/get_file?uuid=2d8ea78e-6a5e-4ccc-8edc-df0c4cfabd49&groupId=11561

Janda M, Gebski V, Davies LC, *et al.* Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer. *JAMA* 2017;317:1224–33.

Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, *et al.* Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 study. *JCO* 2012;30:695–700.

ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study [published correction appears in *Lancet*. *Lancet*.2009;373(9658):125–136.

Daniilidis A, Margiouda-Siarkou C, Margiouda-Siarkou G, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer to reduce surgical morbidity: always, sometimes, or never. *Prz Menopauzalny*. 2022;21(3):207–213.

Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA Surg*. 2021;156(2):157–164.

M Ballester, G Dubernard, F Lécuru, D Heitz, P Mathevet, H Marret. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO) *Lancet Oncol*, 12: 469–76, 2011.

S Kang, HJ Yoo, JH Hwang, MC Lim, SS Seo, SY Park. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol*, 123: 522–7, 2011.

EC Rossi. Current state of sentinel lymph nodes for women with endometrial cancer *Int J Gynecol Cancer*, 29: 613–21, 2019.

Frumovitz M, Plante M, Lee PS, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1394–1403.

Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;104(1):100–103.

Kitchener H, Swart AMC, et al, ASTEC Study Group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125–36.

Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707–16.

Borgfeldt, C., Holmberg, E., Marcickiewicz, J. *et al.* Survival in endometrial cancer in relation to minimally invasive surgery or open surgery – a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *BMC Cancer* 21, 658, 2021.

Hamoud BH, Sima RM, Vacaroiu IA, et al. The Evolving Landscape of Immunotherapy in Uterine Cancer: A Comprehensive Review. *Life (Basel)*. 2023;13(7):1502.

Van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, *et al.* PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J of Gyn Can* 2020;30:2002–2007.

Mitric C, Bernardini MQ. Endometrial Cancer: Transitioning from Histology to Genomics. *Curr Oncol*. 2022;29(2):741–757.

Makker, V.; Colombo, N.; Casado Herráez, A.; Santin, A.D.; Colomba, E.; Miller, D.S.; Fujiwara, K.; Pignata, S.; Baron-Hay, S.; Ray-Coquard, I.; et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2022, 386, 437–448.

Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(23):2159–2170.

Hamoud BH, Sima RM, Vacaroiu IA, et al. The Evolving Landscape of Immunotherapy in Uterine Cancer: A Comprehensive Review. *Life (Basel)*. 2023;13(7):1502.

Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(23):2159–2170.

Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(23):2145-2158.

Makker, V.; Colombo, N.; Casado Herráez, A.; Santin, A.D.; Colomba, E.; Miller, D.S.; Fujiwara, K.; Pignata, S.; Baron-Hay, S.; Ray-Coquard, I.; et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2022, 386, 437–448.

Toon Van Gorp et al. ENGOT-en11/GOG-3053/KEYNOTE-B21: Phase 3 study of pembrolizumab or placebo in combination with adjuvant chemotherapy with/without radiotherapy in patients with newly diagnosed high-risk endometrial cancer. *JCO* 39, TPS5608-TPS5608(2021).

Nicoletta Colombo et. al. AtTEnd/ENGOT-en7: A multicenter phase III double-blind randomized controlled trial of atezolizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in women with advanced/recurrent endometrial cancer. *JCO* 37, TPS5608-TPS5608(2019).

Slikovne preiskave pri raku endometrija

Katja Jakopič Maček, Ana Šušteršič

Izveček

Pri raku endometrija je zamejitev boleznir kirurška, slikovne preiskave pa igrajo pomembno vlogo pri odločanju o obsežnosti posega. V UKC Ljubljana uporabljamo pri bolnicah s nizko tvegano histološko obliko (endometrioidni karcinom G1 in G2) za zamejitev ultrazvočno preiskavo male medenice in trebuha, pri pacientkah z visoko tvegano histološko obliko (ne-endometrioidni karcinomi endometrija, endometrioidni G3) pa kombinacijo ultrazvoka in CT trebušnih organov.

Čeprav je ultrazvok dobra metoda za zamejitev boleznir, pa ni primeren kot presejanje za rak endometrija pri asimptomatskih pomenopavzalnih ženskah.

Uvod

Ultrazvočna (UZ) preiskava igra pomembno vlogo pri odkrivanju in ugotavljanju lokalne razširjenosti raka endometrija. Za predoperativno odkrivanje oddaljenih metastaz (v bezgavke) se v našem prostoru najpogosteje uporablja CT trebušnih organov s kontrastom.

UZ pri diagnostiki karcinoma endometrija

Pri bolnicah s pomenopavzno krvavitvijo UZ loči med pacientkami z nizkim tveganjem za rakavo obolenje (ob debelini endometrija < 5mm) in tistim z zvišanim tveganjem (debelina endometrija 5 mm in več), kjer je potrebna histološka biopsija za potrditev ali izključitev raka endometrija.

Vendar pa se UZ preiskava rodil ni izkazala dobra za presejanje raka endometrija. Analizirali smo podatke vseh asimptomatskih pomenopavzalnih pacientk, ki so bile zaradi sprememb endometrija od maja 2014 do decembra 2022 obravnavane z ambulantno histereoskopijo v UKC Ljubljana. Od 822 bolnic je imelo rakavo bolezen 21 (2,6%) (Tabela 1)

Tabela 1: Patohistološki izvid 822 asimptomatskih pacientk, obravnavanih z ambulantno histeroskopijo

BENIGNE SPREMEMBE	801 (97,4%)
Atrofični endometrij	46 (5,6%)
Endometrijski polip	510 (62%)
Cervikalni polip	26 (3,2%)
Miom	9 (1,1%)
Normalen endometrij	7 (0,9%)
Endometritis	1 (0,1%)
Premalo tkiva	5 (0,5%)
Ni histologije	197 (24%)
MALIGNNE SPREMEMBE	21 (2,6%)
Atipična hiperplazija	2 (0,2)
Karcinom endometrija, endometrioidni G1 in G2	12 (1,2%)
Karcinom endometrija, endometrioidni G3 ali ne-endometrioidni	7 (1%)

Analizirali smo podatke o vzroku napotitev s strani izbranih ginekologov (Tabela 2). Statistično pomembno več karcinomov v skupini je bilo, če so bile pacientke napotene zaradi drugih kliničnih simptomov in znakov, ki postavljajo sum na rakavo bolezen (npr atipične žlezne celice v PAP, stanje po pljučni emboliji, metastaza adenokarcinoma v odstranjeni bezgavki, hujšanje...) (p0,000). Če so bile vzrok za napotitev izkjučno ultrazvočne najdbe (zadebelitev endometrija, rast sprememb), celo pri pacientkah, ki so jemale tamoksifen, je bilo tveganje za rakavo bolezen majhno.

Tabela 2: Analiza histoloških izvidov glede na zabeležene vzroke za napotitev na ambulantno histeroskopijo

VZROK ZA NAPOTITEV	Benigen histološki izvid	AH in rak endometrija (vse oblike)	P
UZ spremembe endometrija (N=666)	653 (98,0%)	12 (2%)	.000
UZ spremembe endometrija+ karcinom dojke na terapiji s SERM (N=96)	95 (99,0%)	1 (1,0%)	.000
UZ + klinični znaki malignoma (atipične žlezne celice v PAP, hujšanje, sveža pljučna embolija, metastaza adenokarcinoma v bezgavki...) (N=19)	12 (63,2%)	7 (36,8%)	.000
Drugi vzroki (N=41)	41 (100,0%)	0 (0,0%)	.000

UZ: ultrazvočne, AH- hiperplazija endometrija z atipijami, ,SERM -selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev

Pri analizi ostalih dejavnikov tveganja za rakavo bolezen, od ginekološkega raka v družini, AH, nuliparosti, starosti pacientke ob menopavzi in števila let

v menopavzi, je bilo statistično pomembnejše tveganje le pri bolnicah s sladkorno boleznijo ($p < 0,008$).

Naša analiza je potrdila doseganje ugotovitve- UZ ni dobra metoda presejanja za rak endometrija v populaciji asimptomatskih pomenopavznih bolnic.

Vloga magnetne resonance v diagnostiki raka endometrija

Sodobna znanstvena dognanja in strokovna mnenja kot ključno predoperativno slikovno metodo za načrtovanje zdravljenja bolnic z nizkim in visokim tveganjem poleg transvaginalnega ultrazvoka priporočajo MR, ki pa je v našem okolju težko dostopna. MR je visoko zanesljiva metoda za predoperativno oceno ključnih parametrov pri načrtovanju optimalnega zdravljenja; kot so: velikost tumorja, obseg invazije v miometriju in v stromo materničnega vratu, obseg izvenmaternične invazije in prizadetosti bezgavk. Ocena prizadetosti bezgavk, ki je en izmed najpomembnejših prognostičnih faktorjev pri bolnicah z rakom endometrija, z MR temelji na oceni njihove velikosti in morfološkega videza in je zaradi svoje prostorske in mehko tkivne ločljivosti bolj občutljiva metoda od CT preiskave. Po MR kriterijih so sumljive bezgavke večje od 8 mm po krajši osi v mali medenici in večje od 10 mm v trebuhu ali ne glede na velikost, če imajo nepravilne konture, so heterogene intenzitete signala, podobnega primarnem tumorju, so zaobljene oblike ali pa so videti nekrotične. Z MR pridobimo tudi oceno velikosti maternice in informacije o morebitni pridruženi patologiji v področju rodil. MR ima tudi svojo vlogo pri načrtovanju zdravljenja bolnic, ki želijo ohraniti plodnost in ima ključno vlogo za oceno odziva na zdravljenje, saj lahko s primerjavo izhodiščnih in kontrolnih slik po enakem protokolu ocenimo odgovor na zdravljenje, zaznamo morebitni recidiv bolezni, invazijo v sosednje organe in v steno medenice ter z natančno oceno bolezni pomagamo pri načrtovanju ustreznega zdravljenja. CT se rutinsko uporablja za oceno metastatske bolezni, vendar zaradi svoje nizke mehko tkivne ločljivosti njegova uporaba za oceno anatomije male medenice in za oceno ponovitve bolezni ni primerna. MRI se še naprej uveljavlja kot kritična slikovna metoda za vodenje radioterapije, vključno z režimi EBRT in brahiterapijo in za slikanje PET/MRI. V zadnjem času se uporablja MR z linearnim pospeševalnikom, ki predstavlja nov tehnološki napredek v zdravljenju raka endometrija.

Slikovne preiskave pri zamejitvi raka endometrija

Zamejitev raka endometrija je kirurška. Hkrati vemo, da imajo nizko tvegane histološke oblike v začetnih stadijih (endometrioidni karcinom G1 in G2, FIGO IA ali IB) zelo majhno tveganje za zasevanje bolezni v bezgavke. Pri

pacientkah je priporočena le histerektomija z adneksi z ev. biopsijo varovalne bezgavke. Pri pacientkah z visoko tveganimi histološkimi oblikami (endometrioidni G3 in ne-endometrioidne oblike) pa je potrebna pelvična in paraaortna limfadenektomija za zanesljivo postavitev stadija, čeprav limfadenektomija ni terapevtska in ne izboljša preživetja.

Predoperativni protokoli za lažje odločanje o stopnji limfadenektomije so po svetu različni. Nekateri centri uporabljajo intraoperativni zmrzli rez maternice, drugi vsem odstranjujejo le varovalno bezgavko, spet naslednji uporabljajo MRI ali UZ za predoperativno ugotavljanje lokalne napredovalosti bolezni in CT za iskanje oddaljenih metastaz.

V UKC Ljubljana poteka študija, kakšen protokol predoperativne obravnave je optimalen v našem okolju glede na zanesljivost in razpoložljivost preiskav. Trenutno uporabljamo UZ zamejitev bolezni za pacientke z nizko tveganimi oblikami. Z UZ pregledujemo tako rodila kot pelvične in paraaortne bezgavke, v primeru suma na razširjeno bolezen usmerimo pacientko na CT trebuha. Pacientke z visoko tvegano histološko obliko bolezni imajo kompletno UZčno in CT zamejitev. Vse pacientke imajo intraoperativno odstranjeno varovalno bezgavko, tiste z visoko tveganimi oblikami pa nato še pelvično in paraaortno limfadenektomijo. Predvidevamo, da pri veliki večini pacientk zadošča UZ zamejitev bolezni in da pri vseh pacientkah, kjer slikovna diagnostika potrdi lokalno omejeno bolezen brez širjenja v bezgavke, zadošča biopsija varovalne bezgavke.

Zaključek

Slikovne preiskave, zlasti UZ, imajo v našem prostoru pomembno vlogo pri diagnostiki in zamejitvi raka endometrija, niso pa ustrezne za presejanje v populaciji z nizkim tveganjem.

Literatura

Heremans R, Van Den Bosch T, Valentin L, et al (2022) Ultrasound features of endometrial pathology in women without abnormal uterine bleeding: results from the International Endometrial Tumor Analysis study (IETA3). *Ultrasound Obstet Gynecol* 60:243–255. <https://doi.org/10.1002/uog.24910>

Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al (2016) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 26:2–30. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000609>

Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Carugno J; From the Global Community of Hysteroscopy Guidelines Committee. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 May;260:70-77. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.03.017. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33756339.

Maheshwari E, Nougaret S, Stein EB, Rauch GM, Hwang KP, Stafford RJ, et al. Update on MRI in Evaluation and Treatment of Endometrial Cancer. *Radiographics.* 2022;42(7):2112-30.

Standardizacija obravnave žensk z rakom endometrija in ESGO kazalniki kakovosti - kako od teorije do prakse

Maja Pakiž

Izvleček

Napredek v kvaliteti zdravstvene obravnave temelji na več ukrepih. Med njimi so razvoj in priprava priporočil za zdravljenje, ki temeljijo na dokazih v največji možni meri. Priporočila pa morajo zaživeti tudi v vsakdanjem kliničnem delu. Tako imenovana implementacijska znanost je znanost, ki pržeoučuje razloge, zakaj se sprejeta priporočila na uvedejo v vsakdanjo prakso, in išče orodja, veščine, tehnike, s katerimi bi se povečal prevzem novih spoznanj v vsakdanje delo s pacienti. Med temi orodji je tudi prospektivno zbiranje podatkov o izvedeni obravnavi oziroma zdravljenju, njihova neodvisna analiza in nato načrtovanje sprememb za izboljšanje obravnave. V sklopu tega v prispevku predstavimo kazalnike kakovosti za obrnavo žensk z rakom endometrija, pri katerih se načrtuje kirurško zdravljenje, ki jih je pripravilo Evropsko združenje za ginekološko onkologijo.

Ključne besede: rak endometrija, kazalniki kakovosti

Uvod

V sodobni medicini smo priča široki raziskovalni aktivnosti in na dnevnem nivoju se objavljajo velike količine novih podatkov, ki so v končni fazi, bolj ali manj, pomembni za vsakdanje klinično delo. Za aktivno spremljanje, razvrščanje, analiziranje in kategorizacijo vseh podatkov je tako potrebno vedno več ljudi, ki podatke nato zmorejo uvrstiti v kontekste. Zato opazujemo razmah in razvoj mednarodnih združenj za posamezna področja, ki na enem mestu zbirajo usposobljene ljudi različnih profilov, tehnično in finančno podporo, ki jim omogoča pripravo priporočil za vsakdanjo uporabo. Na področju rakov rodil imamo v evropskem prostoru Evropsko združenje za ginekološko onkologijo (ESGO), ki z namenom vplivati na napredek kvalitete obravnave žensk z rakom rodil pripravlja priporočila, izvaja postopke akreditacije ustanov, izobraževanja posameznih zdravnikov in pripravlja kazalnike

kakovosti, ki so lahko opora za izvajanje prospektivnega zbiranja podatkov o klinični obravnavi žensk, njihovo analizo in nato načrtovanje izboljšav.

Rak endometrija

Na področju raka endometrija je ESGO, skupaj s sestrskima organizacijama ESTRO in ESP, izdal priporočila za celovito obravnavo žensk z rakom endometrija, od začetne diagnostike do paliativne obravnave. Prav tako so se pripravila in objavila priporočila za obravnavo žensk z rakom endometrija, ki želijo ohraniti rodnost. Da so neka priporočila lahko uspešna, morajo temeljiti na znanstvenih dokazih, proces priprave priporočil mora biti transparenten in priporočila morajo biti objavljena na način, da so dostopna široki znanstveni skupnosti. Vse to velja za vsa ESGO priporočila, ki veljajo v strokovnih krogih za temeljna priporočila za to področje v evropskem prostoru; kot celoten članek so bila na primer od sprejetja leta 2021 prenesena več kot 240.000-krat samo z internetne strani IJGC (ki je le ena od treh revij, ki so jih objavile). Priporočila so že v postopku posodobitve v skladu z novim FIGO stadijem in drugimi dognanji, tudi seveda na področju systemskega in radiološkega zdravljenja. Kot orodje za spodbujanje uvajanja priporočil v vsakdanjo prakso in za spremljanje lastnih rezultatov, ki nato služijo kot osnova za načrtovanje izboljšav, pa je ESGO pripravilo tudi kazalnike kakovosti za obravnavo žensk, pri katerih se načrtuje kirurško zdravljenje raka endometrija. Kazalniki kakovosti so razdeljeni v tri velike skupine. Strukturni kazalniki kakovosti so: a) število novih primerov raka endometrija, ki se zdravijo v centru v enem letu, b) število primarnih operacij raka endometrija na leto, c) center sodeluje v prospektivnih raziskavah. Sledijo kazalniki kakovosti, ki merijo izhode: a) odstotek žensk, pri katerih predoperativna obravnavna sledi smernicam, b) odstotek žensk, pri katerih se ocenjeni stadij FIGO I-II dvigne na IVB, c) odstotek pacientk, pri katerih je uterus odstranjen v celoti, brez morselacije, razpada, č) odstotek žensk, ki so imele uspešen minimalno invazivni poseg, d) odstotek pacientk z BMI nad 35, ki so imele uspešni minimalno invazivni poseg, e) odstotek konverzij iz minimalno invazivnega pristopa v laparotomijo, f) odstotek pacientk z intraoperativnimi poškodbami, g) odstotek infrakoličnih omentektomij pri ocenjenih začetnih stadijih za serozne, nediferencirane karcinome ali karcinosarkome, h) odstotek žensk, ki so imele kirurško oceno retroperitonealnih bezgavk srednje in visoko tveganih začetnih stadijev, i) odstotek žensk z biopsijo varovalne bezgavke, j) število biopsij varovalne bezgavke na kirurga na leto, k) odstotek ICG pri biopsiji varovalne bezgavke, l) odstotek pacientk z opravljenimi limfadenektomijami na strani, kjer se varovalna bezgavka ne prikaže, m) odstotek bezgavke, obdelanih po protokolu "ultrastaging", n) odstotek

žensk, pri kateri je bila najdena varovalna bezgavka obojestransko, o) odstotek makroskopsko radikalnih posegov pri napredovanih stadijih, kjer se je načrtoval kurativni primarni poseg, p) odstotek makroskopsko radikalnih posegov pri recidivih z namenom ozdravitve, r) odstotek žensk, pri katerih je dopolnilno zdravljenje temelji na ESGO/ESTRO/ESP priporočilih, s) število strukturiranih konferenc obolevnosti in umrljivosti, š) odstotek reoperacij v 30 dneh po posegu, t) strukturirano prospektivno poročanje o ponovitvah bolezni in umrljivosti zaradi raka endometrija. Zadnja skupina so procesni kazalniki kakovosti: a) operacijo izvede specialist, subspecializiran za ginekološko onkologijo, b) načrt zdravljenja je narejen na konzilijih, c) odstotek pacientk, ki so imele celovito molekularno klasifikacijo, č) minimalne zahteve za strukturiran operacijski zapisnik, d) minimalne zahteve za strukturiran patološki izvid.

Na podlagi izpolnjevanja naštetih kazalnikov kakovosti temelji tudi ESGO akreditacija za centre, ki izvajajo kirurško zdravljenje raka endometrija. Izpolnjevati je potrebno 80 % kazalnikov kakovosti. Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk UKC Maribor izpolnjuje 90 %, glede na analizo za leta 2020, 2021 in 2022.

Implementacija priporočil

Splošna ocena, objavljena leta 2016, pove, da okoli 30 do 40 % pacientov po svetu prejema obliko zdravljenja, ki ne temelji na znanstvenih dokazih. Ter da je okoli 20 do 25 % pacientov podvrženih vrsti zdravljenja, ki je nepotrebna ali celo škodljiva. Kar je temelj za razvoj implementacijske znanosti. Namreč, razlogi, zakaj se na znanosti temelječa priporočila ne prenesejo v vsakdanjo prakso, so številni in raznoliki. V osnovi so povezani s tem, da je prenos priporočil povezan s spremembo vedenja oseb, ki so v to vpletene. Na splošno pa smo ljudje in sistemi odporni, bolj ali manj, na uvajanje sprememb, ki zahtevajo prehod iz zone udobja in spremembo vedenja. V grobem lahko razloge, zakaj je izziv prenesti nova priporočila v vsakdanjo prakso, razdelimo v tri skupine: prvi so vezani na sama priporočila, drugi na osebne dejavnike vpletenih oseb in tretji sodijo v skupino zunanjih dejavnikov. Kot že zapisano, je za priporočila zelo pomembno, da so sprejeta in razvita na podlagi znanstvenih dokazov, po transparentnem postopku, da niso prekompleksna ali neuporabna v vsakdanji praksi (so do uporabnika prijazna) in da so objavljena tako, da je do njih lahko dostopati. Če so povezana še z orodji, kot so sezname ukrepov, aplikacije za pametne telefone, sistemi, ki pomagajo pri odločevanju, se lahko njihova implementacija še poveča. ESGO je na primer razvil aplikacijo za pametne telefone, ki vključuje

tudi orodje za izračun tveganja ponovitve bolezni na podlagi molekularnih razvrščevalcev in tako se olajša odločevanje o dopolnilnem zdravljenju. Osebni dejavniki, ki delujejo kot zaviralci uspešnega prenosa novih spoznanj v vsakdanje delo, so zdravnikovo osebno znanje (lahko ni seznanjen z novimi dognanji, jih ne spremlja poglobljeno) in zdravnikovo vedenje oziroma odnos do sprememb (lahko se apriori z novostmi težko strinja, nima ustreznih veščin, nima motivacije). Na tem področju so možni učinkoviti ukrepi izobraževalni dogodki, aktivno osebno učenje od mednarodno uveljavljenih strokovnjakov, uvedba tako imenovanih zdravnikov šampionov, ki skrbijo za uvajanje sprememb v določenem okolju, pa tudi uvedba osebnega spremljanja rezultatov lastnega izvajanja zdravstvene oskrbe. Med zunanje dejavnike, ki lahko vplivajo na uvajanje novih priporočil, sodijo na primer ovire v organizaciji zdravstvenega sistema ali oddelka, ki ne spodbuja sprememb; pa tudi pomanjkanje sredstev, predvsem premalo delovne sile, ki je preobremenjena z rutinskim delom in zato dojema spremembe kot nepotrebno dodatno breme, ki ga ne zmore. V tem smislu pomagajo na primer raziskave, ki ocenjujejo stroškovno učinkovitost priporočil, ki bi jo upošteval in spodbujal plačnik storitev. Oblikovanje večdisciplinskih timov s stalnimi pogovori lahko ojača prenos priporočil. Vsekakor pa je najpomembnejše, da se vzpostavijo prospektivne zbirke podatkov, ki spremljajo kazalnike kakovosti, jih analizirajo in na podlagi objektivnih analiz načrtujejo ukrepe. Te analize bi morale biti zanimive tako vsakemu zdravniku za analizo lastnega dela, kot načrtovalcem organizacije zdravstvenega sistema ter plačniku storitev. Na ta način bi sistemski ukrepi dodatno spodbujali uvedbo priporočil v vsakdanje klinično delo.

Zaključek

Mednarodna priporočila, ki temeljijo na znanstvenih dokazih in so razvita po transparentnih postopkih, so v sodobni medicini osnovni znanstveni dokument, na katerem bi naj temeljila obravnava pacientk. Za rak endometrija imamo priporočila, ki so jih sprejela tri evropska mednarodna telesa (ESGO, ESTRO, ESP) v sodelovanju in so temelj za zdravljenje žensk na evropskem področju. Prav tako imamo mednarodno razvite kazalnike kakovosti, ki sledijo priporočilom. V Sloveniji ostaja izziv, kako mednarodna priporočila prenesti v vsakdanjo prakso. Vsekakor tudi za rak endometrija velja, da čeprav je osnovno kirurško zdravljenje mogoče izvedljivo kjer koli, predstavlja centralizacija zdravljenja prednost. V osnovi je namreč za kvalitetno celovito obravnavo žensk z rakom rodil, torej tudi endometrija, pomembna prisotnost več različnih specialistov za odločitve o vrsti zdravljenja, izkušnost kirurgov, da so se sposobni med samo operacijo odločiti, če

intraoperativni izvid preseneti, izkušnost kirurgov, da se lahko hitro prilagodijo novim metodam kirurških pristopov, izkušnost specialistov s poznavanjem poteka bolezni in ukrepanjem ob zapletih zdravljenja, možnost uvrščanja pacientk v mednarodne raziskave, kar jim omogoča nove metode zdravljenja, hitra prilagodljivost na prihajajoče novosti. V vsakem primeru pa velja, da če ne razpolagamo s prospektivno zbranimi podatki in njihovo analizo, težko načrtujemo spremembe, prav tako pa ne moremo izmeriti trenutne kvalitete dela ali izmeriti učinkov sprememb, ki bi jih uvedli.

Literatura

Florian Fischer, Kerstin Lange, Kristina Klose, Wolfgang Greiner, Alexander Kraemer. Barriers and Strategies in Guideline Implementation-A Scoping Review. Healthcare (Basel) 2016;4(3):36.

Gaillard T, Schwameis R, Laas-Faron E, Eisenberg-Nissim T, Matias-Guiu X, Creutzberg CL, Ledermann J, Planchamp F, Concin N. An easy, fast, and accurate way for implementing the standards of care for the management of patients with endometrial carcinoma into daily clinical practice: the ESGO mobile appInt J Gynecol Cancer. 2023 Aug 7;33(8):1181-1184.

Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, Grynberg M, Pakiz M, Pavlakis K, Vermeulen N, Zannoni G, Zapardiel I, Tryde MacKlon KL. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2023 Feb 6;33(2):208-222.

Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann JA, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, González-Martín A, Lax SF, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell DE, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza AE, Taylor A, Westermann AM, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Matias-Guiu X. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021 Jan;31(1):12-39.

Concin N, Planchamp F, Abu-Rustum NR, Ataseven B, Cibula D, Fagotti A, Fotopoulou C, Knapp P, Marth C, Morice P, Querleu D, Sehouli J, Stepanyan A, Taskiran C, Vergote I, Wimberger P, Zapardiel I, Persson J. European Society of Gynaecological Oncology quality indicators for the surgical treatment of endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021 Dec;31(12):1508-1529.

POLE mutiran rak endometrija – prikaz primera

Andraž Dovnik, Andrej Cokan

Izvleček

Rak endometrija s pridruženo mutacijo v eksonukleazni domeni DNA polimeraze (POLE) predstavlja najredkejšo skupino v novi molekularni klasifikaciji. Ta vrsta endometrijskega raka ima najboljšo prognozo in v primerih zgodnjih stadijev ni potrebno dopolnilno zdravljenje. V prispevku prikazujemo primer bolnice z rakom endometrija, ki je bila zdravljena operativno. Bolnica je imela številne dejavnike tveganja za medoperativne in pooperativne zaplete. Po operaciji se je izkazalo, da gre za POLE mutiran primer endometrijskega raka.

Uvod

Odločitev o vrsti zdravljenja raka endometrija se sprejme na multidisciplinarnem konziliju, nanjo pa vplivajo klinično-patološki in molekularni dejavniki. V prispevku predstavljamo primer bolnice z rakom endometrija, ki je bila zdravljena operativno. Bolnica je imela pred operacijo številna tveganja za medoperativne in pooperativne zaplete, molekularne značilnosti tumorja pred zdravljenjem niso bile znane.

Prikaz primera

64-letna gospa s histološko verificiranim rakom endometrija je bila napotena na Oddelek za ginekološko onkologijo za nadaljnjo obravnavo. Pred tem je bila obravnavana v drugi ustanovi zaradi 10 dni trajajoče pomenopavzne krvavitve. Narejena je bila abrazija, potrjen je bil dobro diferenciran endometrioidni adenokarcinom endometrija. Bolnica je bila ob začetku obravnave v stabilni splošni kondiciji, prejela je redno terapijo zaradi arterijske hipertenzije, sladkorne bolezni, srčnega popuščanja ter hiperlipidemije. Gospa je imela ob sprejemu BMI 59,8 (162 cm in 157 kg), v preteklosti je imela napravljeno apendektomijo, operirana je bila tudi zaradi popkovne kile. Med vaginalnim ultrazvočnim pregledom je bila vidna normalno velika maternica, endometrij je bil slabše omejen od miometrija, postavljen je bil sum na globoko invazijo v sprednjo in zadnjo steno miometrija, maternica je bila v tesnem stiku z rektosigmoidnim delom debelega črevesa, na tem

mestu je bil postavljen sum na zarastline med rektumom in maternico. Z zamejitvenimi preiskavami (ultrazvočni pregled trebušne votline in pregledno rentgensko slikanje prsnega koša) nismo ugotavljali razširjenega obolenja, prav tako so bili v mejah normale tumorski markerji. Po predstavitvi na multidisciplinarnem konziliju smo svetovali operativno zdravljenje, in sicer totalno laparoskopsko histerektomijo z obojestransko adnektomijo in biopsijo varovalne bezgavke obojestransko ter pelvično limfadenektomijo, če se varovalna bezgavka ne bi prikazala.

Operacijo je bilo zaradi morbidne debelosti bolnice nemogoče izvesti laparoskopsko, saj je bil po nastavitvi laparoskopskih inštrumentov pregled male medenice praktično neizvedljiv. Ob tem so bile vidne čvrste zarastline med sigmoidnim črevesjem in maternico, ki je bila v retroverziji in fleksiji. Manipulacija laparoskopskih instrumentov je bila zaradi izjemne debeline sprednje trebušne stene praktično nemogoča. Zaradi teh omejitev smo se odločili za konverzijo v laparotomijo, ki pa je bila prav tako izjemno težavna. Težaven je bil prikaz organov v mali medenici, zaradi adipoznosti ni bilo mogoče nastaviti trebušnega retraktorja. Zaradi slabšega prikaza organov v mali medenici ter čvrstih zarastlin smo od biopsije bezgavk odstopili. Med histerektomijo smo imeli težave zaradi krvavitve iz lateralnega parametrija in zaradi zarastlin. Maternico z adneksi smo poslali na histološko analizo. Pregled preparata je potrdil prisotnost endometrioidnega adenokarcinoma endometrija, G1, z manj kot 50 % globine invazije v miometriju, brez limfovaskularne invazije, z ohranjenim izražanjem MMR, brez mutacije p53. Molekularno genetska preiskava je prikazala POLE mutacijo. Dokumentacijo z izvidi smo predstavili na konziliju za ginekološko onkologijo, svetovali smo sledenje.

Diskusija

Molekularna klasifikacija deli rak endometrija v štiri skupine, in sicer POLE mutirano skupino (mutacije v eksonukleazni domeni DNA polimeraze), skupino z izgubo izražanja MMR (mismatch repair), skupino z mutacijo p53 in skupino z nespecifičnim molekularnim profilom (1). POLE mutirani primeri so zastopani v najnižjih odstotkih, imajo pa med vsemi skupinami najboljšo prognozo, saj znaša preživetje brez ponovitve bolezni 92–100 % (1). V primerjavi z drugimi skupinami so bolnice s POLE mutiranimi tumorji mlajše, imajo nižji indeks telesne mase in tumorje v zgodnejšem stadiju (2). Mutacije POLE so pogostejše pri slabše diferenciranih rakah v primerjavi z dobro diferenciranimi. Najdemo jih v različnih histoloških podtipih endometrijske-

ga raka, zelo pogoste so pri nediferenciranem raku, redkejša pa pri svetloceličnem in pri karcinosarkomu (1, 3).

Na prognozo POLE mutiranih tumorjev imajo klinično-patološki dejavniki najmanjši vpliv, zato v skladu z ESGO-ESTRO-ESP smernicami dopolnilno zdravljenje pri POLE mutiranih tumorjih stadijev I in II ni predvideno (4, 5). Takšen pristop je naletel na kritike določenih strokovnjakov, saj ni podprt s podatki prospektivnih raziskav (6). Ob tem več kot 10 % POLE mutiranih endometrijskih karcinomov najdemo v napredovalem stadiju III in IV. Za te primere priporočajo vključitev v raziskave s prospektivnim spremljanjem bolnic (5,6). Predvideva se, da bi imele te bolnice koristi od imunoterapije, saj gre pri večini teh tumorjev za obsežen limfocitni infiltrat, prav tako pa so prisotne številne mutacije (7).

Predoperativna diagnoza mutacije POLE bi morda omogočila bolj smotrnno načrtovanje operacij, predvsem pri bolnicah z večjim tveganjem za perioperativne zaplete.

Literatura

Arciuolo D, Travaglino A, Raffone A, Raimondo D, Santoro A, Russo D, et al. TCGA Molecular Prognostic Groups of Endometrial Carcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(19): 11684.

Raffone A, Travaglino A, Gabrielli O, Micheli M, Zuccalà V, Bitonti G, et al. Clinical features of ProMisE groups identify different phenotypes of patients with endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 303(6) :1393-1400.

Travaglino A, Raffone A, Mollo A, Borrelli G, Alfano P, Zannoni GF, et al. TCGA molecular subgroups and FIGO grade in endometrial endometrioid carcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 301(5): 1117-25.

Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, Carbone L, Guida M, Insabato L, et al. TCGA molecular groups of endometrial cancer: Pooled data about prognosis. *Gynecol Oncol.* 2019; 155(2): 374-383.

Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 2021; 478(2): 153-90.

Amant F, McCluggage WG, Werner HMJ, Kasius JC, Krakstad C, Pijnenborg J. Incorporating molecular profiling into endometrial cancer management requires prospective studies. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(6):944-5.

Talhouk A, Derocher H, Schmidt P, Leung S, Milne K, Gilks CB, et al. Molecular Subtype Not Immune Response Drives Outcomes in Endometrial Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2019; 25(8): 2537-48.

Pokrovitelji simpozija

Abbott Laboratories družba za farmacijo in diagnostiko d.o.o.

Gedeon Richter, trženje, d.o.o.

Johnson & Johnson, prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o.

KARL STORZ Endoskopija d.o.o.

Medip d.o.o. , Prodaja medicinske opreme

MM Surgical d.o.o.

The Laparoscopic Toolbox



spirit of excellence



MODULARNA REŠITEV ZA LAPAROSKOPIJO

- Novi šivalniki in bipolarne prijemalke s precizno koagulacijo in odpornimi mehanizmi
- Enostavno in intuitivno sestavljanje/razstavljanje
- Učinkovitost uporabe in reprocesiranja s standariziranimi kasetami

ERAGON^{stitch}

ZASTOPAMO, PRODAJAMO IN SERVISIRAMO



Medip d.o.o.
Leskoškova cesta 9e, 1000 Ljubljana
info@medip.si, www.medip.si



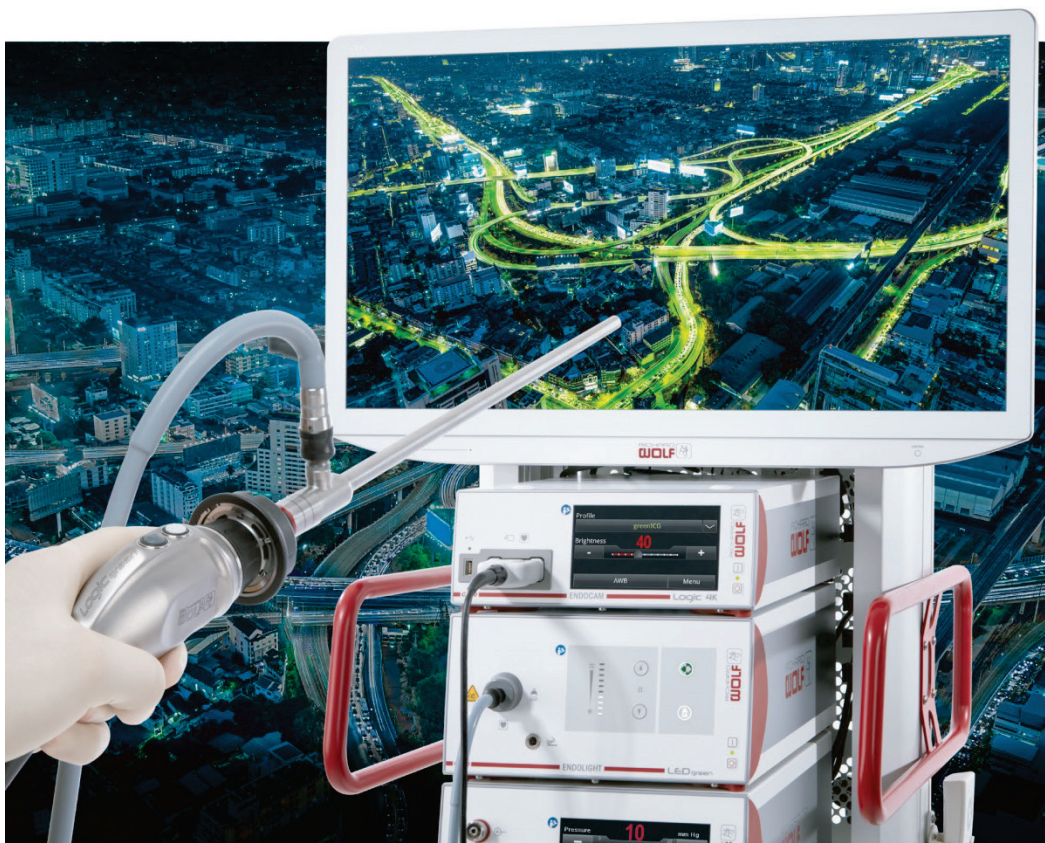
ERAGON^{modular}

Laparoscopic instrument system
for multidisciplinary use

Guides
yourway



spirit of excellence



ZASTOPAMO • PRODAJAMO • SERVISIRAMO



Medip d.o.o.
Leskoškova cesta 9e, 1000 Ljubljana
info@medip.si, www.medip.si

find us on
Social Media
richard-wolf.com



System green

Real-time fluorescence imaging with the
ENDOCAM Logic 4K camera platform