

Strokovni prispevek/Professional article

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE ENDOMETRIJSKEGA KARCINOMA

SURGICAL TREATMENT OF ENDOMETRIAL CANCER

Stelio Rakar, Leon Meglič, Branko Cvjetičanin, Borut Kobal

Ginekološka klinika, Klinični center, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

Prispelo 2003-05-14, sprejeto 2003-06-19; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. II: 39-42

Ključne besede: endometrijski karcinom; napovedni dejavniki; kirurško zdravljenje; preživetje**Izvleček** – Izhodišča. Endometrijski karcinom je danes najpogostejši ginekološki malignom s sorazmerno dobro prognozo. Z upoštevanjem napovednih dejavnikov in racionalnejšim zdravljenjem lahko še izboljšamo izid in kakovost življenja teh bolnic.**Metode.** Analiza je retrogradna in zajema 499 bolnic z endometrijskim karcinomom, operiranih na Ginekološki kliniki in dodatno obsevanih na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v obdobju 1995–1999.

Rezultati. Največ bolnic je bilo v I. stadiju bolezni (81,4%), največ je bilo napovedno ugodnih histoloških tipov (endometrioidni in adenoakantom v 81,3%) ter dobro in srednje diferenciranih (86%) in z začetnim prodorom v miometrij (72,4%). V tem obdobju smo radikalno histerektomijo po načinu »stari Wertheim« izvedli le še pri 8,4% bolnic, pri ostalih pa smo naredili navadno vaginalno ali abdominalno histerektomijo, večinoma obenem s pelvično limfadenektomijo (46,9%), navadno histerektomijo pa v 44,7%. Dodatno obsevanih je bilo 70% vseh bolnic. Analiza 3- do 5-letnega preživetja je zajela le 466 bolnic. Celokupno 5-letno preživetje je bilo 85,8%, pri bolnicah v I. stadiju pa 88,1%. Ni statistično značilne razlike v preživetju bolnic v I. stadiju glede na vrsto operacije. V I. stadiju so najpomembnejši neugodni napovedni dejavniki slaba diferenciranost in globok prodor v miometrij ter serozni papilarni histološki tip, prizadetost bezgavk je izredno nizka (pod 1%).

Zaključki. Vrednotenje napovednih dejavnikov je nujno za ustrezen izbor kirurškega zdravljenja. Tudi v tej analizi radikalnejši operativni poseg ni značilno izboljšal preživetja bolnic. Koristnost limfadenektomije v I. stadiju je še vprašljiva.

Uvod

V Sloveniji je danes endometrijski karcinom najpogostejši malignom ženskih spolnih organov z incidenco 24,6/100.000 žensk (1). Višja incidenca je verjetno posledica vedno starejše ženske populacije, boljše oziroma neustrezne prehrane in dolgotrajnega samo estrogenskega zdravljenja. Pri starosti pod 40 let je le 3–5% teh malignomov in to večinoma le pri ženskah, ki imajo znake ovarijske disfunkcije. Etiopatogenetsko ločimo dva tipa endometrijskega karcinoma:

Key words: endometrial cancer, prognostic factors, surgical treatment, survival**Abstract** – Background. Nowadays, endometrial cancer is the most frequent gynecologic malignancy with a relatively good prognosis. The prognosis and the quality of life of these patients can be improved considering the prognostic factors and more rational treatment.

Methods. This retrograde analysis comprised 499 patients with endometrial cancer operated at the Department of Obstetrics and Gynecology and then irradiated at the Institute of Oncology in Ljubljana in the period 1995–1999.

Results. Most patients had stage I disease (81.4%), good prognostic histological type (endometrioid and adenoacanthoma in 81.3%), well- and moderately differentiated tumors (86%) and early myometrial invasion (72.4%). In the observed period we performed radical hysterectomy »old« Wertheim (Piver II) in only 8.4% of cases, in all other cases simple vaginal or abdominal hysterectomy (in 46.9% with pelvic lymphadenectomy) was done. Adjuvant irradiation was administered to 70% of patients. The analysis of 3- and 5-year survival comprises only 466 patients. The overall 5-year survival was 85.8%, in stage I cases 88.1%. There were no significant differences in survival in stage I cases regarding the type of surgery. In stage I the most important adverse prognostic factors were poor differentiation, deep myometrial invasion and serous-papillary histologic type, whereas lymph node involvement was very rare (less than 1%).

Conclusions. For the choice of appropriate surgical treatment of patients with endometrial cancer it is necessary to consider the prognostic factors. In this analysis a more radical surgical procedure did not improve the survival significantly. The usefulness of lymphadenectomy in stage I remains open.

- tip A (70–80% vseh primerov) z boljšo prognozo, mlajše bolnice (starost 50–60 let), dobro diferenciran, prisotni so dejavniki tveganja (debelost, sladkorna bolezen) in prisotni so estrogenski in progesteronski receptorji;
 - tip B (20–30%), ki ima slabšo prognozo in prizadene starejše ženske (starost 60–70 let), je slabo diferenciran, nima predstopenj, ni receptorjev in ni dejavnikov tveganja.
- Bolnice z endometrijskim karcinomom imajo sorazmerno dobro prognozo, zlasti zaradi dejstva, da več kot 80% vseh pri-

merov odkrijemo v prvem stadiju, ko je proces omejen na maternično telo.

Zdravljenje izbire je operacija, ki ji v tveganih primerih dodamo pooperativno obsevanje. Poznavanje napovednih dejavnikov nam omogoča bolj individualen in racionalen terapevtski pristop. Najpomembnejši napovedni dejavniki so:

- razširjenost malignoma (kirurški stadij),
- histološka vrsta,
- stopnja histološke diferenciranosti (G),
- globina miometrijskega prodora,
- pozitivna peritonealna citologija,
- prizadetost bezgavk,
- starost bolnice,
- splošno stanje bolnice,
- celična ploidija DNA.

Na podlagi teh napovednih dejavnikov ločimo skupino z nizkim tveganjem (stadij IA in IB, torej brez prodora, ali s prodorom v miometrij do polovice, dobra ali srednje dobra diferenciacija) ter skupino z visokim tveganjem (prizadetost cerviksa ali drugih organov male medenice, globoka razširjenost v miometru, slaba diferenciacija, adenoskvamozni, svetlocelični in serozni papilarni histološki tipi, prizadetost bezgavk, pozitivna peritonealna citologija).

V svetu je večinoma priznana kot ustrezna operacija za endometrijski karcinom navadna abdominalna histerektomija z obojnimi adneksi in natančna določitev kirurškega stadija z morebitno biopsijo bezgavk. Odkar je F. Novak (2) leta 1953 opisal prizadetost pelvičnih bezgavk pri bolnicah z endometrijskim karcinomom, je bil na naši kliniki najpogostejši poseg »stari« ali »mali-klasični Wertheim«, ki po moderni klasifikaciji odgovarja radikalni histerektomiji Piver II. V zadnjih desetletjih smo zmanjšali radikalnost operativnega posega v skladu z novjšimi spoznanji in upoštevajoč nove laparoskopske tehnike, ki se uvajajo v onkološki ginekologiji. Kakovost življenja po zdravljenju je izredno pomembna, ker je preživetje zelo dobro. V tveganih primerih smo pooperativno obsevali (lokalno - steno nožnice od 40 do 60 Gy večinoma in skupini z nizkim tveganjem, ali zunanje - vso malo medenico od 45 do 50 Gy v skupini z visokim tveganjem).

Material in metode dela

Raziskava je retrospektivna in je zajela 499 bolnic z endometrijskim karcinomom, primarno operiranih na Ginekološki kliniki in dodatno obsevanih na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v obdobju 1995-99. Tri- in petletno preživetje smo izračunali po Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja, statistično značilnost razmerje tveganja pa s Coxovo regresijsko analizo.

Rezultati

Kljub pomanjkanju ustrezne detekcijske metode je bilo največ primerov endometrijskega karcinoma odkritih v začetnem stadiju (razpr. 1). Največ je bilo tudi napovedno ugodnih histoloških tipov (razpr. 2).

Razpredelnica 3 prikazuje stanje bezgavk glede na stadij. Globok prodor v miometrij smo ugotovili v 27,6% vseh primerov, slabo diferenciranih karcinomov pa samo v 14%. Serozno-papilarni karcinomi imajo značilno slabše preživetje (samo 65,9%). Razpredelnica 4 prikazuje vrsto operacije. Po operaciji smo obsevali 70% bolnic. Celokupno preživetje je razvidno iz razpredelnice 5. Pomembna je razpredelnica 6, ki prikazuje preživetje pri I. stadiju glede na operativni poseg. Razlike niso statistično značilne.

Preživetje glede na globino prodora pri stadiju I prikazuje razpredelnica 7, kjer je preživetje bolnic s stadijem I C značilno slabše.

Razpr. 1. Endometrijski karcinom: razporeditev po stadijih.

Table 1. Endometrial cancer: distribution by stage.

Stadij / Stage	N	%
I	406	81,4
II	60	12,0
III	29	5,8
IV	4	0,8
Skupaj / Total	499	100,0

Razpr. 2. Endometrijski karcinom: razporeditev po histoloških vrstah.

Table 2. Endometrial cancer: distribution by histologic type.

Histologija / Histology	N	%
Endometroidni / Endometroid	309	61,9
Adenoakantom / Adenoacanthoma	97	19,4
Adenoskvamozni / Adenosquamous	17	3,4
Mucinski / Mucinous	17	3,4
Svetlocelični / Clear cell	23	4,6
Serozno papilarni / Papillary serous	36	7,2
Skupaj / Total	499	100,0

Razpr. 3. Endometrijski karcinom: prizadetost bezgavk glede na stadij.

Table 3. Endometrial carcinoma: node involvement by stage.

Stadij / Stage	Bezgavke / Lymph nodes		Niso vzete / Not taken	Skupaj / Total
	Negativne / Negative	Pozitivne / Positive		
I	229	1	176	406
II	26	3	31	60
III	7	9	13	29
IV	1	1	2	4
Skupaj / Total	263 (52,7%)	14 (2,8%)	222 (44,5%)	499

Razpr. 4. Endometrijski karcinom: vrsta operacije.

Table 4. Endometrial cancer: type of surgery.

Kirurgija / Surgery	N	%
Klasični Wertheim / Classical Wertheim	42	8,4
Navadna abdominalna histerektomija / Simple abdominal hysterectomy	226	45,3
z bezgavkami / with lymphadenectomy		
brez bezgavk / without lymphadenectomy	194	38,9
Vaginalna histerektomija / Vaginal hysterectomy	28	5,6
LAVH*		
z bezgavkami / with lymphadenectomy	8	1,6
brez bezgavk / without lymphadenectomy	1	0,2
Skupaj / Total	499	100,0

* LAVH: laparoskopsko asistirana vaginalna histerektomija
laparoscopically-assisted vaginal hysterectomy

Razpr. 5. Endometrijski karcinom: preživetje po stadijih.

Table 5. Endometrial carcinoma: survival by stage.

Stadij / Stage	N	Povp. starost (leta) / Mean age (years)	1 leto / 1 year	2 leti / 2 years	3 leta / 3 years	4 leta / 4 years	5 let / 5 years	Razmerje tveganja / Hazard ratio
I	381	62,5	98,1	95,5	92,6	90,9	88,1	referenca
II	54	64,4	96,3	88,9	87,4	87,4	82,7	1,2 (0,6-2,5)
III	27	62,7	81,5	77,8	66,7	66,7	66,7	3,4 (1,6-6,9)
IV	4	67,7	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	9,6 (2,3-40,5)

Razmerje tveganja in 95-odstotni interval zaupanja, upoštevajoč starost.
Hazard ratio and 95% CI adjusted for age.

Razpr. 6. *Endometrijski karcinom stadij I: preživetje glede na operacijo.*Table 6. *Endometrial carcinoma stage I: survival by type of surgery.*

Kirurgija Surgery	N	Povp. starost (leta) Mean age (years)	1 leto 1 year	2 leti 2 years	3 leta 3 years	4 leta 4 years	5 let 5 years	Razmerje tveganja Hazard ratio
Wertheim (Piver II)	25	54,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-
Abdominalna histerektomija z bezgavkami Abdominal hysterectomy with lymphadenectomy	184	61,5	97,8	96,7	94,0	91,7	90,2	referenca reference
Abdominalna histerektomija brez bezgavk Abdominal hysterectomy without lymphadenectomy	141	65,2	97,9	92,2	89,4	87,8	81,9	0,98 (0,51-1,85)
Vaginalna histerektomija Vaginal hysterectomy	24	64,6	100,0	100,0	91,7	91,7	91,7	0,61 (0,14-2,63)
LAVH z bezgavkami LAVH with lymphadenectomy	6	50,7	100,0	100,0	100	100,0	100,0	-
LAVH brez bezgavk LAVH without lymphadenectomy	1	62,0	100,0	100,0	100	100,0	-	-

Razmerje tveganja in 95-odstotni interval zaupanja, upoštevajoč starost.
Hazard ratio and 95% CI adjusted for age.

Razpr. 7. *Endometrijski karcinom v stadiju I: preživetje glede na miometrijski prodor.*Table 7. *Endometrial carcinoma stage I: survival by myometrial invasion.*

Invazija Invasion	N	Povp. starost (leta) Mean age (years)	1 leto 1 year	2 leti 2 years	3 leta 3 years	4 leta 4 years	5 let 5 years	Razmerje tveganja Hazard ratio
Endometrijski (stadij I A) Endometrium (stage I A)	152	61,1	98,0	96,7	94,7	94,0	91,4	referenca reference
≤ 1/2 miometrija (stadij I B) ≤ 1/2 myometrium (stage I B)	150	61,6	98,0	95,7	95,3	93,1	91,2	1,2 (0,6-2,76)
> 1/2 miometrija (stadij I C) > 1/2 myometrium (stage I C)	79	66,9	98,7	91,1	83,5	80,8	75,8	2,9 (1,4-5,9)

Razmerje tveganja in 95-odstotni interval zaupanja, upoštevajoč starost.
Hazard ratio and 95% CI adjusted for age.

Razpravljanje in zaključki

Napoved izida zdravljenja endometrijskega karcinoma je dobra. Naši rezultati (petletno preživetje 85,8%) so boljši od podatkov v letnem poročilu o rezultatih zdravljenja malignih tumorjev, kjer je celokupno 5-letno preživetje 76,5% (3). Upoštevanje najbolj pomembnih napovednih dejavnikov je nujno za izboljšanje rezultatov zdravljenja. Odprto ostaja še vprašanje obsežnosti operativnega posega kot najbolj primerne pri zdravljenju endometrijskega karcinoma. Z ozirom na operativni pristop imamo danes več možnosti: radikalno histerektomijo po Wertheimu, navadno abdominalno histerektomijo z obojnimi adneksi z limfadenektomijo ali brez, navadno ali laparoskopsko asistirano vaginalno histerektomijo, ki jo lahko dopolnimo z laparoskopsko limfadenektomijo (4, 5). Preživetje v tem zadnjem analiziranem obdobju je rahlo boljše glede na prejšnje obdobje a statistično neznačilno (6). Nismo ugotovili značilnih razlik v preživetju glede na operativni poseg, ker smo pri odločitvi o radikalnosti operativnega posega upoštevali znane napovedne dejavnike. Odprto ostaja še vprašanje pelvične limfadenektomije pri I. stadiju: je nepotrebna, le biopsija, »sampling« ali sistematska (7, 8). Pri vseh operiranih smo ugotovili le 2,8% pozitivnih bezgavk (v I. stadiju celo samo 0,2%), av 44,5% bezgavke niso bile vzete, ker niso bili prisotni neugodni napovedni dejavniki. Glede na preživetje mislimo, da je pelvična limfadenektomija v I. stadiju na mestu le v izbranih primerih z visokim tveganjem,

kjer je nujna natančna določitev stadija za morebitno pooperativno obsevanje. Uvedba laparoskopije v operativno zdravljenje endometrijskega karcinoma (LAVH, laparoskopska limfadenektomija) ni poslabšala izida zdravljenja, izboljšala pa je kakovost življenja in skrajšala čas hospitalizacije (9, 10).

Kirurški poseg pri seroznih papilarnih endometrijskih karcinomih (7,2% vseh), ki imajo slabo napoved izida zdravljenja (65,9-odstotno preživetje), mora biti enako kot pri seroznem ovarijskem karcinomu (ustrezna določitev stadija, peritonealna citologija, omentektomija). Naslednje odprto vprašanje pri zdravljenju endometrijskega karcinoma je koristnost pooperativnega obsevanja, predvsem pri bolnicah z nizkim tveganjem (10). Dodatno obsevanje, kar mi izvajamo v visokem odstotku, naj ne bi izboljšalo preživetja, prispevalo pa bi k povečanju števila zapletov in s tem zmanjšalo kakovost življenja teh bolnic (11). Razlike v preživetju med prejšnjim obdobjem, tedaj smo kar 97% bolnic po operaciji obsevali (6), in sedanjim, ko obsevamo le 70% operirank, namreč ni. Struktura stadijev in napovednih dejavnikov obeh obdobjih pa se ne razlikuje, jo statistično značilno.

Najpomembnejše napovedne dejavnike lahko ugotovimo še pred operativnim posegom s predoperativnimi preiskavami, kot so kiretaža oziroma histeroskopija z biopsijo, vaginalni in barvni dopplerski ultrazvok, po možnosti še računalniška tomografija in magnetno resonančno slikanje. Na podlagi teh podatkov individualiziramo zdravljenje in pri skupini z visokim tveganjem, ki sicer predstavlja manjši delež bolnic, vendarle izberemo radikalnejši poseg, bodisi obsežnejšo limfadenektomijo ali celo radikalno histerektomijo.

Opomba: Podatki o preživetju bolnic so iz Registra raka za Slovenijo. Računalniško obdelavo podatkov je opravil dr. Ivan Verdenik, univ. dipl. ing., Enota za raziskovalno delo Ginekološke klinike.

Literatura

1. Cancer Incidence in Slovenia 2000. Report No 42, Ljubljana: Onkološki inštitut, 2003.
2. Novak F. Primer carcinoma corpus uteri z metastaziranjem, kakor je običajno pri carcinoma colli uteri. Zdrav Vest 1953; 27: 205-6.
3. Pecorelli S ed. FIGO Annual report on the results of treatment of gynecological cancer. J Epidemiol Biostat 2001; 6: 3-3.
4. Look K. Stage I-II endometrial adenocarcinoma evolution of therapeutic paradigms: the role of surgery and adjuvant radiation. Int J Gynecol Cancer 2002; 12: 237-49.
5. Levine DA, Hoskin WJ. Update in the management of endometrial cancer. Cancer J 2002; 8, Suppl: 1: 531-40.
6. Rakar S, Gergolet M, Kovačič J, Eržen M. The choice of surgical treatment in endometrial cancer. In: Proceedings of the Second Meeting Alps-Adriatic Society of Gynecology. Bled, 5-6 December. Ljubljana: Zdrženje ginekologov Slovenije, 1997: 11-3.
7. Podratz KC, Mariani A, Webb MJ. Staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer. Gynecol Oncol 1998; 70: 163-4.
8. Van Doorn HC, van der Zee AGJ, Peeters PHM, Kroekds MVA, van Eijkeren MA. Preoperative selections of patients with low stage endometrial cancer at high risk of pelvic lymph node metastases. Int J Gynecol Cancer 2002; 23: 305-10.

9. Spirtos NM, Schlaerth JB, Gross GM et al. Cost and quality of life analysis of surgery for early endometrial cancer: laparotomy vs laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1795-800.
 10. Holub Z, Jabor A, Bartos P, Eim J, Vrbánek S, Pipovarníková R. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: Long-term results of a multicentric study. *Eur J Gynecol Oncol* 2002; 23: 305-10.
 11. Poulsen HK, Jacobsen M, Bertelsen K et al. Adjuvant radiation therapy is not necessary in the management of endometrial carcinoma stage I low risk cases. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6: 38-43.
 12. Elliott D, Green D, Coates A et al. The efficacy of postoperative vaginal irradiation in preventing vaginal recurrence in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4: 84-93.
-