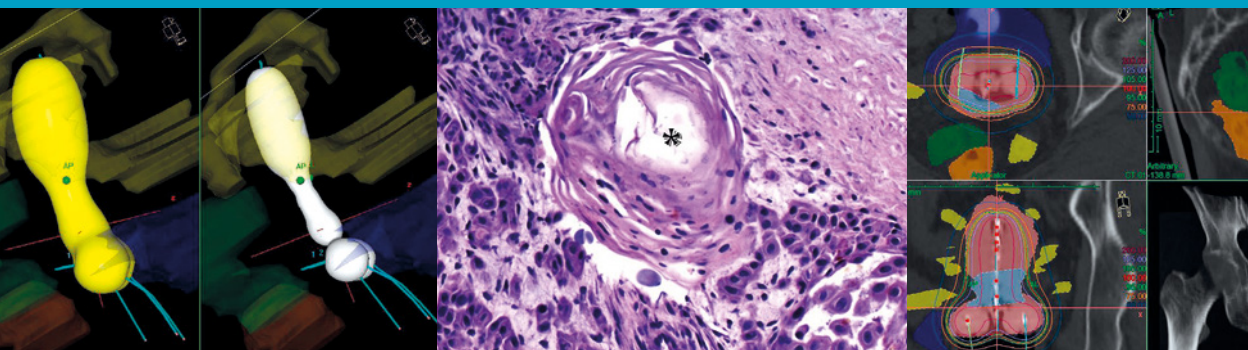


ZARYS GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ

POD REDAKCJĄ JANINY MARKOWSKIEJ
I RADOSŁAWA MĄDREGO



TOM II

Wydanie III uzupełnione



ZARYS GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ

TER  EDIA

ZARYS GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ

**POD REDAKCJĄ JANINY MARKOWSKIEJ
I RADOSŁAWA MĄDREGO**

TOM II

Zarys ginekologii onkologicznej

pod redakcją Janiny Markowskiej i Radosława Mądrego

© Stowarzyszenie do Walki z Chorobą Nowotworową przy Oddziale Ginekologii Onkologicznej
Katedry Onkologii UM w Poznaniu

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Żaden z fragmentów książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz nagrywania, a także rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

TER **EDIA**

Termedia Wydawnictwa Medyczne
ul. Kleberga 2
61-615 Poznań
tel./faks +48 61 822 77 81
e-mail: termedia@termedia.pl
<http://www.termedia.pl>

Termedia Wydawnictwa Medyczne
Poznań 2018
Wydanie III uzupełnione

Całość (tom I i II)
ISBN: 978-83-7988-272-4

Tom II
ISBN: 978-83-7988-271-7

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w podręczniku nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autorzy nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

Spis treści

Część V Trzon macicy – nowotwory pochodzenia nabłonkowego

Rozdział 1	Epidemiologia i etiopatogeneza raka endometrium Monika Szarszewska, Anna Markowska	11
Rozdział 2	Rak endometrium – czynniki prognostyczne i objawy Andrzej Witek	31
Rozdział 3	Histopatologia raka trzonu macicy Łukasz Szyłberg, Andrzej Marszałek	45
Rozdział 4	Diagnostyka obrazowa raka endometrium Katarzyna Katulska, Krzysztof Koziłek	51
Rozdział 5	Diagnostyka endoskopowa trzonu macicy Andrzej Malinowski, Anna Sobczuk, Jacek R. Wilczyński	65
Rozdział 6	Czynniki prognostyczne i markery nowotworowe w raku endometrium Monika Szarszewska, Maciej Skrzypczak	89
Rozdział 7	Leczenie stanów przedrakowych błony śluzowej trzonu macicy Anna Sobczuk, Andrzej Malinowski, Jacek R. Wilczyński	107
Rozdział 8	Leczenie chirurgiczne nowotworów złośliwych trzonu macicy Andrzej Bieńkiewicz, Katarzyna Wójcik-Krowiranda	129
Rozdział 9	Rola laparoskopii w leczeniu raka trzonu macicy Marcin Misiek	139
Rozdział 10	Radioterapia raka endometrium Jerzy Jakubowicz, Wiktor Szatkowski, Paweł Blecharz	151
Rozdział 11	Chemioterapia raka trzonu macicy Agnieszka Gąsowska-Bodnar, Lubomir Bodnar	165
Rozdział 12	Leczenie hormonalne raka błony śluzowej trzonu macicy Artur J. Jakimiuk, Tadeusz Issat	177
Rozdział 13	Nowe, eksperymentalne metody leczenia raka trzonu macicy Lubomir Bodnar, Marta Smoter, Agnieszka Gąsowska-Bodnar	189
Rozdział 14	Jakość życia kobiet po leczeniu raka endometrium Artur J. Jakimiuk, Tadeusz Issat	207

Część VI Trzon macicy – nowotwory pochodzenia mezenchymalnego

Rozdział 1	Mięsaki macicy Anna Dańska-Bidzińska	217
Rozdział 2	Biologia molekularna mięsaków macicy Mariusz Bidziński, Anna Dańska-Bidzińska	229
Rozdział 3	Patomorfologia mięsaków macicy Anna Nasierowska-Guttmejer	233
Rozdział 4	Leczenie chirurgiczne mięsaków macicy Mariusz Bidziński, Anna Dańska-Bidzińska, Kazimierz Karolewski	239
Rozdział 5	Leczenie systemowe mięsaków macicy Marek Jasiówka, Anna Dańska-Bidzińska, Barbara Łanoszka, Kazimierz Karolewski	245
Rozdział 6	Radioterapia nienabłonkowych nowotworów macicy Małgorzata Klimek, Kazimierz Karolewski	253
Rozdział 7	Nadzór po leczeniu chorych na mięsaki macicy Kazimierz Karolewski	259

Część VII Jajowód

Rozdział 1	Rak jajowodu Rafał Tarkowski, Jan Kotarski, Wiesława Bednarek	267
-------------------	--	-----

Część VIII Jajnik – nowotwory pochodzenia nabłonkowego

Rozdział 1	Epidemiologia i etiopatogeneza raka jajnika Anna Markowska, Grzegorz Raba	281
Rozdział 2	Histopatologia raka jajnika Andrzej Marszałek	293
Rozdział 3	Rak jajnika – objawy i stopnie zaawansowania Włodzimierz Sawicki, Aleksandra Zielińska, Agnieszka Timorek-Lemieszczuk	305
Rozdział 4	Rak jajnika – diagnostyka obrazowa i ultrasonograficzna Jacek Suzin, Maria Szubert	311
Rozdział 5	Markery krążące w raku jajnika Dagmara Klasa-Mazurkiewicz, Łukasz Janas, Karolina Jaszczyńska-Nowinka	327
Rozdział 6	Czynniki prognostyczne w raku jajnika Karolina Jaszczyńska-Nowinka, Anna Markowska	341

Rozdział 7	Guzy jajnika o granicznej złośliwości Jacek Przemysław Grabowski, Wacław Śmierzka, Janina Markowska	351
Rozdział 8	Zasady leczenia chirurgicznego raka jajnika Paweł Blecharz, Paweł Knapp, Janina Markowska	363
Rozdział 9	Leczenie systemowe raka jajnika Radosław Mądry	389
Rozdział 10	Radioterapia raka jajnika Krystyna Bratos	429
Rozdział 11	Chirurgia profilaktyczna Anna Markowska, Radosław Mądry	437
Rozdział 12	Hormonalna terapia zastępcza u pacjentek z rakiem jajnika Włodzimierz Baranowski, Małgorzata Heydrych-Seweryn	447
Rozdział 13	Nadzór po leczeniu Grzegorz Manyś, Marcin Mardas	451
Rozdział 14	Nowe terapie w raku jajnika Lubomir Bodnar, Janina Markowska, Jacek Jan Sznurkowski, Agnieszka Gąsowska-Bodnar, Bartosz Kasprzak	457
Część IX Jajnik – nowotwory pochodzenia nienabłonkowego		
Rozdział 1	Nowotwory nienabłonkowe jajnika Anita Chudecka-Głaz	483
Rozdział 2	Nowotwory germinalne Anita Chudecka-Głaz	485
Rozdział 3	Nowotwory sznurów płciowych i zrębu jajnika Anita Chudecka-Głaz	513
Rozdział 4	Inne rzadkie nowotwory jajnika Aneta Cymbaluk-Płoska	523
Rozdział 5	Chemioterapia w nowotworach nienabłonkowych jajnika Aneta Cymbaluk-Płoska	529
Rozdział 6	Radioterapia germinalnych i gonadalnych nowotworów jajnika Janusz Sobotkowski, Andrzej Pietraszek, Joanna Sobotkowska, Igor Pietraszek	535
Rozdział 7	Guzy przerzutowe jajnika Krzysztof Szyłło, Urszula Bartodziej, Beata Mroczkowska	543
Część X Trofoblast		
Rozdział 1	Rozrosty i nowotwory trofoblastu Ewa Nowak-Markwitz, Magdalena Magnowska	577

Część XI Piers

Rozdział 1	Epidemiologia raka piersi Rafał Matkowski	599
Rozdział 2	Profilaktyka raka piersi Elżbieta Bręborowicz	603
Rozdział 3	Klasyfikacja i obraz kliniczny raka piersi Piotr Tomczak, Zuzanna Synowiec	607
Rozdział 4	Patologia nowotworów piersi Jan Bręborowicz	613
Rozdział 5	Diagnostyka obrazowa raka piersi Anna Pasiuk-Czepczyńska, Justyna Bieda	621
Rozdział 6	Surowicze markery nowotworowe w raku piersi Krzysztof Rożnowski	635
Rozdział 7	Miejsce biopsji w diagnozowaniu raka gruczołu piersiowego Dawid Murawa, Mateusz Wichtowski, Sławomir Cieśla	641
Rozdział 8	Chirurgia raka gruczołu piersiowego Dawid Murawa, Mateusz Wichtowski, Sławomir Cieśla	649
Rozdział 9	Leczenie systemowe raka piersi Elżbieta Bręborowicz, Marzena Chajewska-Ciekańska, Piotr Tomczak	677
Rozdział 10	Radioterapia raka piersi Anna Niwińska	689
Rozdział 11	Kontrola po leczeniu Maria Litwiniuk	703

Część XII Nowotwory w ciąży

Rozdział 1	Onkofertility Robert Jach, Anna Horbaczewska, Wojciech Pabian	711
Rozdział 2	Nowotwory u kobiet w ciąży Stefan Sajdak	719
Rozdział 3	Rak szyjki macicy w ciąży Witold Kędzia, Dagmara Klasa-Mazurkiewicz, Dominik Pruski	721
Rozdział 4	Nowotwory jajnika w ciąży Anna Markowska, Stefan Sajdak	729
Rozdział 5	Rak piersi u kobiet w ciąży Paweł Basta, Agnieszka Kotlarz	737
Rozdział 6	Nowotwory układu krwiotwórczego w ciąży Elżbieta Wojciechowska-Lampka, Maryna Rubach, Izabela Kopeć	751
Rozdział 7	Czerniak w ciąży Piotr Rutkowski, Hanna Koseła-Paterczyk	759

Część V

Trzon macicy

**– nowotwory pochodzenia
nabłonkowego**

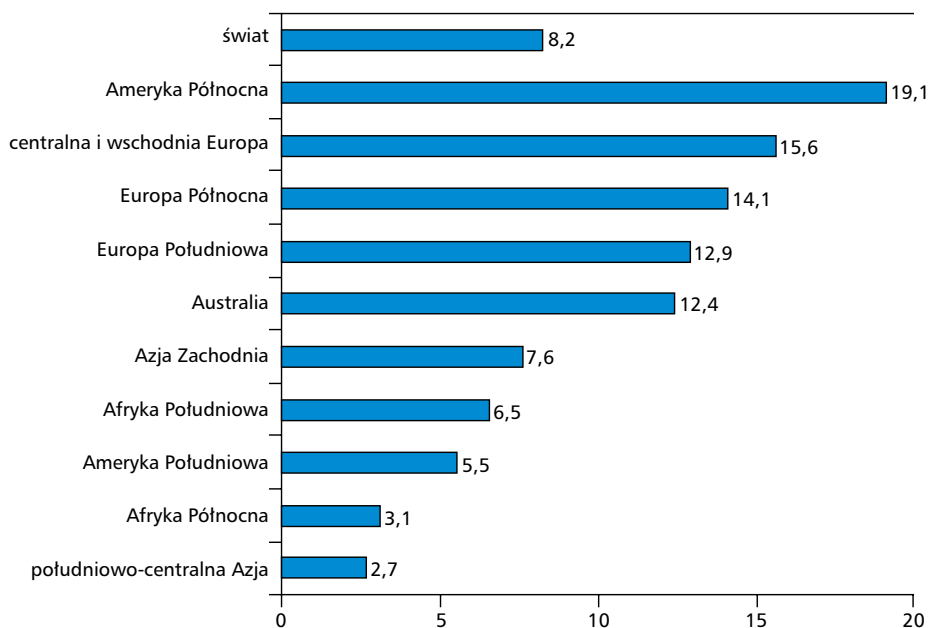
Epidemiologia i etiopatogeneza raka endometrium

Monika Szarszewska, Anna Markowska

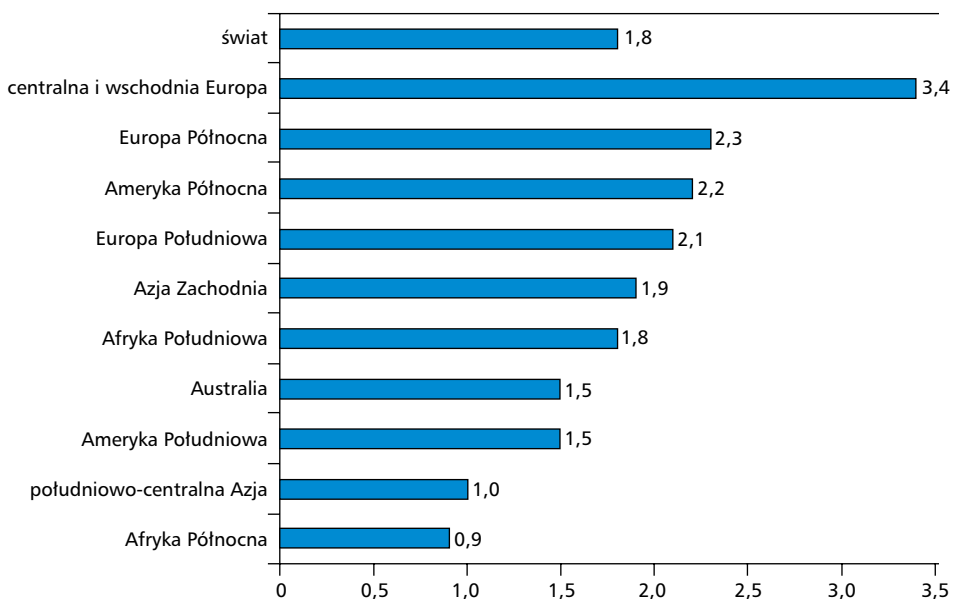
1.1. Epidemiologia

Według światowych statystyk rak endometrium jest drugim, po raku szyjki macicy, najczęściej wykrywanym nowotworem złośliwym żeńskich narządów płciowych i szóstym najczęstszym rakiem w populacji kobiet. W 2012 r. na świecie odnotowano 6 657 518 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet, w tym 319 605 przypadków raka endometrium, co stanowi 4,8%. Jednocześnie stwierdzono 3 548 190 zgonów w wyniku chorób onkologicznych, w tym 76 160 z powodu raka błony śluzowej macicy (2,1%) [1].

Jeśli przyjrzymy się współczynnikom zachorowalności na nowotwory w zależności od położenia geograficznego, zauważymy, że w krajach wysoko rozwiniętych rak ten dominuje liczebnie nad rakiem szyjki macicy, plasując się w statystykach ogólnych na czwartym miejscu, po raku piersi, płuc i jelita grubego. Największą zachorowalność na raka endometrium odnotowuje się w Ameryce Północnej oraz centralno-wschodniej części Europy (19,1 i 15,6 na 100 000 kobiet), najniższe wskaźniki obserwuje się natomiast w krajach południowo-centralnej Azji i północnej części Afryki (odpowiednio 2,7 i 3,1 na 100 000) [1] (ryc. 1.1 i 1.2). W USA w populacji kobiet nowotwory złośliwe trzonu macicy stanowią ok. 7% [2], w Europie ok. 6,2%. Najwyższy odsetek zachorowań stwierdza się w Macedonii, Luksemburgu, Czechach i Słowacji (współczynnik ASR na 100 000 kobiet wynosi odpowiednio 29, 24,2, 19 i 18), Polska plasuje się na 10. miejscu (ASR – 16,9) [1, 3]. W 2015 r. w Polsce nowotwór złośliwy trzonu macicy był czwartym najczęściej wykrywanym nowotworem złośliwym w populacji kobiet (po raku piersi, jelita grubego i płuc) – zarejestrowano 6243 nowe przypadki, co stanowi 7,6% wszystkich raków, natomiast liczba zgonów w wyniku tej choroby wynosiła 1690 (3,76%) [4]. Według Krajowego Rejestru Nowotworów najwyższe współczynniki standaryzowane dla zachorowań na raka endometrium stwierdza się w województwach mazowieckim, śląskim i wielkopolskim [4].



Rycina 1.1. Standaryzowany wg wieku (*age-standardised rate – ASR*) współczynnik zachorowalności na raka endometrium na 100 000 kobiet w poszczególnych regionach świata (wg *International Agency for Research on Cancer*, 2012 r.)



Rycina 1.2. Standaryzowany wg wieku (*age-standardised rate – ASR*) współczynnik umieralności z powodu raka endometrium na 100 000 kobiet w poszczególnych regionach świata (wg *International Agency for Research on Cancer*, 2012 r.)

Ponad 90% raków endometrium jest diagnozowanych u kobiet powyżej 50. roku życia, ze średnim wiekiem zachorowania wynoszącym 63 lata [1]. U dziewczynek poniżej 15. roku życia nowotwór ten praktycznie nie występuje. Według danych amerykańskich [5] prawdopodobieństwo rozwoju raka endometrium w trakcie całego życia wynosi 2,53%; u kobiet przed 40. rokiem życia – 0,07% (1 na 1453 kobiety), w przedziale wiekowym 40–59 lat ryzyko to równa się 0,73% (1 na 136), dla kobiet w wieku 60–69 lat wynosi 0,83% (1 na 121), natomiast dla kobiet powyżej 70. roku życia szacowane jest na 1,23% (1 na 81). Wraz z wiekiem wzrasta również liczba zgonów w wyniku raka błony śluzowej macicy. Współczynnik umieralności na ten nowotwór u kobiet w przedziale wiekowym 15–39 lat wynosi 0,1 na 100 000, dla 55–59-letnich szacuje się na 5,2, natomiast dla kobiet, które przekroczyły 75. rok życia, na 18,5 [1].

Współczynniki śmiertelności kobiet z powodu raka endometrium różnią się także w zależności od rasy. Pięcioletnie przeżycia (niezależnie od stopnia zaawansowania choroby w chwili rozpoznania) wśród mieszkanki Stanów Zjednoczonych chorujących na ten nowotwór w latach 2005–2011 wynosiły 85% dla kobiet rasy białej oraz jedynie 66% dla kobiet rasy czarnej. Ma to z pewnością związek ze statystycznie częstszym wykrywaniem zaawansowanego raka błony śluzowej macicy u Afroamerykanek (16% vs 8%) oraz trudniejszym dostępem do wysokospecjalistycznych ośrodków zajmujących się leczeniem onkologicznym tej grupy chorych [2].

1.2. Etiopatogeneza

Rak endometrium jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w krajach rozwiniętych ekonomicznie. Tłumaczy się to częstszym występowaniem w tych społeczeństwach cukrzycy i otyłości, preferowanym siedzącym trybem życia oraz niską dietnością. Uważa się, że takie czynniki, jak zespół metaboliczny, brak aktywności fizycznej, a także zaawansowany wiek, wczesna *menarche*, późna menopauza, brak potomstwa i zaburzenia miesiączkowania, predysponują do wystąpienia raka błony śluzowej macicy. Do czynników ryzyka zalicza się również stosowanie estrogenowej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) i tamoksyfenu. Istnieją także predyspozycje genetyczne do rozwoju raka endometrium, tj. dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (zespół Lyncha) oraz rzadko zespół Cowden [6–11]. W ostatniej dekadzie stwierdzono, że rak endometrium (typ surowiczny) może mieć związek z nosicielstwem zmutowanego genu *BRCA1* [12].

Dane epidemiologiczne wskazują, że krótszy okres rozrodczy (późna *menarche* i wczesna menopauza), duża liczba urodzonych dzieci, stosowanie antykoncepcji hormonalnej, wkładki wewnątrzmacicznej oraz złożonej HTZ mają działanie ochronne, zmniejszające ryzyko rozwoju raka błony śluzowej macicy (tab. 1.1).

Na początku lat 80. XX w. Bokhman wprowadził podział raka endometrium na dwa typy [13] (tab. 1.2). Typ I, występujący w ok. 80% przypadków, najczęściej rozpoznawany jest u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, z nadwagą lub otyłych, często cierpiących na cukrzycę.

Tabela 1.1. Czynniki predysponujące i zmniejszające ryzyko rozwoju raka endometrium

Czynniki predysponujące	Czynniki zmniejszające ryzyko
wczesna <i>menarche</i>	późna <i>menarche</i>
późna menopauza	wczesna menopauza
bezdzielnosc	wielodzietnosc
hormonalna estrogenowa terapia zastępcza	hormonalna estrogenowo-gestagenowa terapia zastępcza
PCOS, zaburzenia miesiączkowania	wkładka wewnątrzmaciczna
otyłość	hormonalna antykoncepcja
nadciśnienie tętnicze	palenie tytoniu
cukrzyca	dieta bogata w warzywa i owoce
dieta mięsna	aktywność fizyczna
tamoksyfen	wiek kobiet > 40 lat w czasie ostatniego porodu
guzy produkujące estrogeny (np. ziarniszczyk)	
predyspozycje genetyczne (np. zespół Lyncha, zespół Cowden)	

PCOS – zespół policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome*)

Tabela 1.2. Różnice między typem I i II raka endometrium wg Bokhmana

	Typ I	Typ II
Typ histologiczny	endometrioidalny	surowiczny, jasnokomórkowy, nisko zróżnicowany
Czynnik indukujący rozwój nowotworu	niezrównoważone progesteronem działanie estrogenów	brak dowodów na hormonozależność tego nowotworu
Stany przednowotworowe	endometrium z rozrostem atypowym	EIC na podłożu endometrium atroficznego
Szczyt zachorowań	wiek okołomenopauzalny	wiek pomenopauzalny
Najczęstsze mutacje	<i>PTEN</i> , <i>K-ras</i> , MSI, β -katenina, <i>MMR</i> , <i>PIK3CA</i>	p53, <i>HER2/neu</i>
Rokowanie	powolny rozwój, dobre rokowanie	często wysoki stopień zaawansowania choroby, złe rokowanie

EIC – śródnałonkowy rak endometrium (*endometrial intraepithelial carcinoma*)

Typ II stwierdza się głównie u kobiet o niskiej masie ciała, w 7. i 8. dekadzie życia. Raki należące do typu I w ok. 75–80% przypadków są diagnozowane we wczesnych stadiach, cechują się powolnym przebiegiem i dobrym rokowaniem. Dominujący typ histologiczny, rak endometrioidalny, powstaje na podłożu rozrostu endometrium z obecnością atypii w wyniku nadmiernej stymulacji estrogenowej [9, 10]. Do typu II

raka błony śluzowej macicy należą w większości nowotwory o utkaniu surowiczym, jasnokomórkowym i raki nisko zróżnicowane. Nowotwory te cechują się dynamicznym przebiegiem i złym rokowaniem, jedynie 37–50% przypadków rozpoznawanych jest w I lub II stopniu wg FIGO (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) [14, 15]. Do najczęściej wykrywanych zaburzeń genetycznych w raku endometrioidalnym należą mutacje *PTEN*, *K-ras*, β -kateniny, *PIK3CA*, często mutacje w genach typu *mismatch* (MMR) oraz obecność niestabilności mikrosatelitarnej (*microsatellite instability* – MSI). Z kolei w rakach endometrium należących do typu II dominują mutacje w obrębie genów *p53*, *p16*, a także nadekspresja lub amplifikacja genu *HER-2/neu* [10, 16, 17].

Nowsze badania sugerują jednak, że tradycyjny podział raków endometrium wg Bokhmana może nie być tak jednoznaczny. Wielośrodkowe badanie obejmujące 14 069 kobiet z rakiem endometrium i 35 312 pacjentek z grupy kontrolnej wykazało, że bezdzietność, stosowanie doustnej antykoncepcji, palenie papierosów i współistnienie cukrzycy są nie tylko czynnikami ryzyka raka endometrioidalnego, lecz także raków endometrium typu II [18].

Z kolei projekt atlasu genomu wyodrębnił cztery podtypy raków endometrium [19]:

- *POLE ultramutated*,
- *MSI hypermutated*,
- mała liczba kopii,
- duża liczba kopii.

Nowotwory w podgrupie ultramutacji cechują się bardzo wysoką częstością mutacji (232×10^{-6} mutacji/Mb) i częstą zamianą nukleotydów C→A w domenie egzonukleazy *POLE* (*POLE* jest podjednostką katalityczną polimerazy DNA epsilon, biorącej udział w replikacji i naprawie DNA). Większość guzów ma utkanie endometrioidalne, z obecnością mutacji w obrębie genów *PTEN*, *PIK3R1*, *PIK3CA*, *FBXW7* i *KRAS*. Nowotwory tego typu stwierdza się w ok. 6–10% przypadków, głównie u młodszych kobiet, i pomimo częstego występowania raków o niskim stopniu zróżnicowania, głębokiego naciekania mięśnia macicy i zajętych przestrzeni naczyniowych cechują się dobrym rokowaniem [19]. Podgrupa *MSI hypermutated* charakteryzuje się wysokim stopniem mutacji (18×10^{-6} mutacji/Mb), utkaniem endometrioidalnym, niestabilnością mikrosatelitarną z częstą hipermetylacją promotora *MLH1* i mutacją w obrębie genu *KRAS*, ale rzadkimi mutacjami w genach *FBXW7*, *CTNNB1*, *PPP2R1A* i *TP53*. W porównaniu z innymi podtypami ma wyższą ekspresję receptorów progesteronowych, co może mieć związek z lepszą odpowiedzią na hormonoterapię. Kolejne dwa podtypy różnią się polimorfizmem liczby kopii (*somatic copy-number alterations* – SNCA). Typ z małą liczbą kopii, niską częstością mutacji ($2,9 \times 10^{-6}$ mutacji/Mb), o utkaniu endometrioidalnym w ok. połowie przypadków ma mutację w genie *CTNNB1*. Typ z dużą liczbą kopii i niską częstością mutacji ($2,3 \times 10^{-6}$ mutacji/Mb) skupia głównie raki surowicze, ale też nisko zróżnicowane raki endometrioidalne wykazujące mutację w obrębie genów *TP53*, *FBXW7* i *PPP2R1A* i cechuje się złym rokowaniem.

1.3. Estrogeny i progesteron – hipoteza nie zrównoważonych estrogenów

W przebiegu prawidłowego cyklu miesięczkowego w fazie folikularnej estrogeny, a w szczególności estradiol (E2), są stymulatorami podziałów komórkowych, pozwalając na odbudowanie się złuszczonej błony śluzowej macicy. Intensywna proliferacja komórkowa jest możliwa m.in. dzięki zwiększonej produkcji insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin-like growth factor-1* – IGF-1) oraz jego receptora (*insulin-like growth factor receptor-1* – IGFR-1). Stężenie estrogenów w surowicy osiąga szczyt w fazie owulacyjnej, po czym następuje jego szybki spadek – w tym czasie stopniowo zwiększa się stężenie progesteronu uwalnianego przez ciało żółte.

Działanie progesteronu na komórki endometrialne jest przeciwne do działania estrogenów – pod jego wpływem dochodzi do pobudzenia dojrzewania komórek oraz zahamowania podziałów komórkowych poprzez zmniejszenie liczby receptorów estrogenowych w komórkach błony śluzowej macicy, promowanie konwersji estradiolu do estronu i siarczanów estrogenów wykazujących mniejszą aktywność hormonalną oraz przez produkcję peptydu wiążącego IGF-1 i białka łączącego insulinopodobny czynnik wzrostu typu I (*insulin-like growth factor binding protein 1* – IGFBP-1), które wchodząc w kompleks z IGF-1, uniemożliwia jego wiązanie z receptorem.

Najczęstszy typ raka endometrium – rak endometrioidalny – powstaje na podłożu rozrostów błony śluzowej macicy z powodu nadmiernej stymulacji estrogenowej. Może do tego dojść w przypadku nadmiernej ilości krążących estrogenów i prawidłowej puli progesteronu lub przy prawidłowych stężeniach estrogenów, lecz ze zmniejszonym stężeniem gestagenów. Do powstawania rozrostów endometrium dochodzi najczęściej w wyniku:

- wydłużonej ekspozycji na estrogeny, jak w przypadku wystąpienia wczesnej *menarche* i późnej menopauzy, szczególnie u kobiet, które nie rodziły,
- nadmiernej ilości aktywnych estrogenów podczas stosowania estrogenowej HTZ,
- aromatyzacji androgenów do estrogenów w tkance tłuszczowej u kobiet z nadmierną masą ciała,
- zaburzeń produkcji białka wiążącego hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG), które wiążąc ze sobą estrogeny, zmniejsza pulę aktywnych hormonów krążących we krwi,
- wpływu zwiększonych stężeń cytokiny – czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) – w otyłości zaburzającej równowagę hormonalną, co zwiększa lokalną syntezę estrogenu i metabolitów do bardziej karcynogennych metabolitów,
- niedoboru progesteronów, np. w zaburzeniach miesięczkowania z cyklami bezowulacyjnymi.

Zaburzony bilans hormonalny z przewagą estrogenową (hipoteza nie zrównoważonych estrogenów, *unopposed estrogen hypothesis*), jak również nieprawidłowa dystrybucja estrogenów (ER- α) i izoformy progesteronu (PR-A) w komórkach nabłonka i podścieliska przyczyniają się do nadmiernego pobudzenia komórek błony śluzowej macicy do podziału, co skutkuje pojawieniem się rozrostów endometrium uważanych

za stan przedrakowy. Ryzyko transformacji nowotworowej w przypadku rozrostu prostego bez atypii jest niewielkie i wynosi ok. 1%, w rozrostach złożonych bez atypii ok. 3%, a przy rozroście złożonym z atypią aż 29% [9, 20, 21].

1.4. Wczesna menarche i późna menopauza

Ryzyko rozwoju raka endometrium zwiększa się wraz z całkowitym czasem trwania okresu rozrodczego kobiety. Wczesne pojawienie się pierwszej miesiączki oraz późna menopauza zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia tego nowotworu z powodu wydłużenia ekspozycji endometrium na estrogeny. Nadmierna stymulacja jest szczególnie zaznaczona w początkowych i końcowych latach miesiączkowania, kiedy to dominują cykle bezowulacyjne. W badaniu populacyjnym obejmującym 1666 kobiet, w tym ponad 800 z rakiem endometrium, oceniono ryzyko wystąpienia tego nowotworu w zależności od wieku pierwszej i ostatniej miesiączki [22]. Stwierdzono, że *menarche* po 17. roku życia vs po 12. roku życia obniża ryzyko zachorowania na raka błony śluzowej macicy o ponad połowę (OR = 0,49; 95% CI: 0,33–0,72). Analizując wiek menopauzy w badanej grupie chorych, zauważono, że w porównaniu z zakończeniem miesiączkowania w 45. roku życia menopauza pomiędzy 50. a 55. rokiem życia zwiększa to ryzyko 2,2-krotnie (OR = 2,27; 95% CI: 1,42–3,63) i niemal 6-krotnie, gdy pojawia się po 55. roku życia (OR = 5,80; 95% CI: 2,86–11,75). Podobne dane dotyczące wzrostu i redukcji ryzyka w zależności od wieku *menarche* i menopauzy przedstawili Ali i wsp. [9].

1.5. Rodność

Uznaje się, że poprzez wzmożoną produkcję progesteronu ciąża jest fizjologicznym stanem w życiu kobiety, w czasie którego dochodzi do przewagi ochronnego działania gestagenów na błonę śluzową macicy. Każda kolejna ciąża skraca zatem czas całkowitej życiowej ekspozycji na nadmiar estrogenów, zmniejszając tym samym ryzyko zachorowania na raka endometrium.

Kohortowe badanie obejmujące ponad 430 tys. kobiet podczas 15-letniej obserwacji wykazało, że ryzyko wystąpienia raka endometrium maleje o 9,2% wraz z każdą kolejną ciążą. W porównaniu z kobietami, które nie rodziły, względne ryzyko zachorowania na ten nowotwór u wieloródek mających od 8 do 11 dzieci wynosi RR = 0,35; 95% CI: 0,14–0,85 [22]. Potwierdza to badanie przeprowadzone w populacji ok. 2500 polskich kobiet, w którym wykazano statystycznie istotne, 70-procentowe obniżenie ryzyka wystąpienia raka endometrium u kobiet, które urodziły co najmniej trójkę dzieci, w porównaniu z nieródkami [23]. Nierództwo powoduje 2–3-krotny wzrost ryzyka rozwoju raka endometrium [9]. Istotną kwestią wydaje się nie tylko liczba posiadanego potomstwa, lecz także wiek matki w momencie pierwszego porodu, istnieje bowiem odwrotna korelacja między wiekiem pierwiastki a ryzykiem zachorowania na raka błony śluzowej macicy. Pierwszy poród po 35. roku życia obniża to

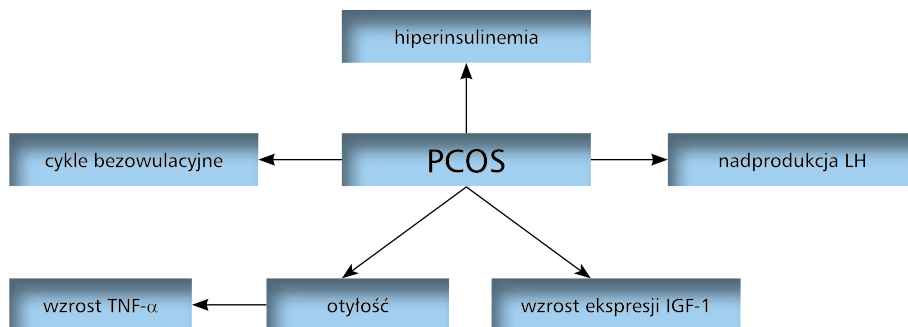
ryzyko niemal o połowę ($RR = 0,53$; 95% CI: 0,34–0,83) w porównaniu z kobietami, które urodziły pierwsze dziecko przed 20. rokiem życia [22]. Poród po 40. roku życia wiąże się z 60-procentową redukcją ryzyka rozwoju raka endometrium [10].

1.6. Zaburzenia miesiączkowania, zespół policystycznych jajników

Najczęściej diagnozowaną na świecie endokrynopatią jest zespół policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS), charakteryzujący się występowaniem nieregularnych, bezowulacyjnych cykli miesiączkowych, hiperandrogenemią oraz obecnością policystycznych jajników w obrazie USG. Szacuje się, że choroba ta dotyczy 5–8% kobiet w wieku rozrodczym [24].

Brak owulacji, a tym samym niepowstawanie ciała żółtego produkującego progesteron, skutkuje nadmierną stymulacją estrogenową błony śluzowej macicy. Cykle bezowulacyjne zwiększają ryzyko rozwoju raka endometrium ponad trzykrotnie ($RR = 3,1$; 95% CI: 1,1–7,3) [9].

Ryzyko wystąpienia raka w tej grupie pacjentek zwiększa współistnienie nadwagi lub otyłości (stwierdzone w ok. 60% przypadków) oraz zaburzeń tolerancji glukozy z hiperinsulinemią [25] (ryc. 1.3). Przeprowadzono trzy metaanalizy dotyczące oceny ryzyka rozwoju raka endometrium u kobiet cierpiących na PCOS. Prace te wskazują na istotny wzrost ryzyka rozpoznania raka błony śluzowej macicy w tej grupie pacjentek [26–28]. W pierwszej z nich oceniono życiowe ryzyko rozwoju raka endometrium u kobiet chorujących na PCOS na 9%, przy 3-procentowym ryzyku w populacji kobiet bez PCOS ($OR = 2,9$; 95% CI: 1,5–5,5) [26]. Podobne wyniki uzyskali Barry i wsp. [27] w metaanalizie obejmującej 919 pacjentek z PCOS oraz 72 054 kobiety bez tej endokrynopatii ($OR = 2,8$; 95% CI: 1,3–5,95; $p < 0,008$).



Rycina 1.3. Czynniki predysponujące do wystąpienia raka endometrium u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS)

1.7. Zespół metaboliczny

W metaanalizie obejmującej 3132 pacjentki ryzyko wystąpienia raka endometrium u kobiet prezentujących cechy zespołu metabolicznego wynosiło $RR = 1,89$; 95% CI: 1,34–2,67, $p \leq 0,001$ [29].

Otyłość, jako jedna z chorób cywilizacyjnych, dotyka coraz więcej osób na świecie. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) z 2016 r. ponad 1,9 mld ludzi na świecie cierpi na nadwagę [wskaznik masy ciała (*body mass index* – BMI) 25–29,9 kg/m²], a ok. 650 mln ludzi jest otyłych (BMI > 30 kg/m²). Od 1975 r. liczby te wzrosły niemal trzykrotnie [30]. Otyłość, szczególnie brzuszna, predysponuje z kolei do wystąpienia zaburzeń tolerancji glukozy i cukrzycy. *The International Diabetes Federation* (IDF) podaje, że w skali świata w 2017 r. liczba chorych na cukrzycę wynosiła ponad 425 mln [31]. Otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju raka endometrium – u 70–80% chorych na ten nowotwór stwierdza się nadmierną masę ciała. Podobnie jak w populacji ogólnej u znacznej części tych kobiet współistnieją zaburzenia gospodarki węglowodanowej, z cukrzycą typu 2 włącznie. Oba te czynniki (nadmiar tkanki tłuszczowej i cukrzyca) promują powstawanie raka endometrium poprzez nasilenie syntezy androgenów w jajnikach i nadnerczach oraz aromatyzację krążących we krwi androgenów do estrogenów (głównie estronu E1) w obrębie tkanki tłuszczowej. Ponadto hiperinsulinemia oraz indukowany przez nią wzrost stężenia IGF-1, oddziałując na komórki wątroby, zmniejszają produkcję SHBG, białka odpowiedzialnego za swoiste wiązanie się z hormonami płciowymi, m.in. z estrogenami, a tym samym zwiększają we krwi pulę niezwiązanych, aktywnych estrogenów. Nadmiar insuliny prowadzi do zmniejszonej produkcji IGFBP-1, co jeszcze potęguje wzrost aktywności IGF-1.

Holenderskie badanie populacyjne obejmujące 62 573 kobiety, w tym 226 z rakiem endometrium, wykazało 4,5-krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka błony śluzowej macicy u kobiet otyłych (BMI > 30 kg/m²) [32]. Biorąc jednak pod uwagę stopień otyłości pacjentek, można zauważyć, że ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu rośnie wprost proporcjonalnie do wskaźnika BMI – RR dla BMI ≥ 40 wynosi 6,25 (95% CI: 3,75–10,42), dla BMI 35–39,9 szacuje się na 2,77 (95% CI: 1,83–4,18), a dla BMI 30–34 na 2,53 (95% CI: 2,02–3,18), natomiast u kobiet z nadwagą (BMI 25–29,9) RR nie przekracza 1,50 (95% CI: 1,26–1,78) [33]. Warto podkreślić, że wg najnowszych danych otyłość jest nie tylko czynnikiem ryzyka rozwoju raka o typie endometrioidalnym, lecz także raków surowicznych i jasnokomórkowych [34].

Uważa się, że otyłość, jako izolowany czynnik ryzyka rozwoju raka endometrium, predysponująca do hiperestrogenizmu, ma największe znaczenie u kobiet w okresie pomenopauzalnym [28]. Wchodzące w skład zespołu metabolicznego nadciśnienie tętnicze i hipertrójglicydemia również przyczyniają się do zwiększenia ryzyka rozwoju raka endometrium – odpowiednio $RR = 1,81$ ($p = 0,024$) i $RR = 1,17$ ($p < 0,001$) [29].

1.8. Styl życia

1.8.1. Aktywność fizyczna

Voskuil i wsp. [8] podsumowali wyniki 20 badań (w tym 7 kohortowych) dotyczących wpływu aktywności fizycznej na ryzyko rozwoju raka endometrium. Mimo różnych kryteriów oceny aktywności fizycznej stosowanych w poszczególnych badaniach (np. poziom aktywności związany z wykonywanym zawodem, sposób spędzania wolnego czasu), większość prac wykazała 20–30-procentowe obniżenie tego ryzyka w grupach o najwyższym stopniu aktywności ruchowej. Włączenie przez badaczy do analiz wskaźnika BMI nie zmieniło jednak uzyskanych wcześniej przez nich wyników, co wskazuje na korzystny wpływ aktywności fizycznej zarówno u kobiet otyłych, jak i o prawidłowym wskaźniku BMI. Inna metaanaliza przeprowadzona przez zespół niemieckich badaczy [35], obejmująca łącznie 19 558 chorych na raka endometrium, również potwierdziła korzystne działanie wysiłku fizycznego na obniżenie ryzyka zachorowania na ten nowotwór. Wykazano zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka u kobiet wykazujących wysoką aktywność fizyczną w porównaniu z kobietami prezentującymi niską aktywność (RR = 0,80; 95% CI: 0,75–0,85). Dotyczyło to kobiet zarówno przed, jak i po menopauzie. W pracy tej korzystny wpływ aktywności fizycznej widoczny był w grupie pacjentek z nadwagą lub otyłych (RR = 0,69; 95% CI: 0,52–0,91), ale nie wśród kobiet z prawidłową masą ciała (RR = 0,97; 95% CI: 0,84–1,13; $p = 0,07$).

1.8.2. Dieta

Badania epidemiologiczne wskazują, że nadmierne spożycie mięsa przyczynia się do powstawania wielu nowotworów, co szczególnie dobrze zostało udokumentowane w przypadku raka jelita grubego. Metaanaliza Bandery i wsp. [36], obejmująca 22 prace oceniające ryzyko występowania raka endometrium w zależności od konsumpcji produktów pochodzenia zwierzęcego, wykazała, że każde 100 g mięsa spożywanego codziennie podwyższa to ryzyko o 26% (HR = 1,26; 95% CI: 1,03–1,54). Jeśli weźmie się pod uwagę spożycie jedynie czerwonego mięsa, ryzyko to zwiększa się o ok. 50% (HR = 1,51; 95% CI: 1,19–1,93). W metaanalizie nie potwierdzono przypuszczeń, jakoby dieta bogata w produkty mleczne miała predysponować do rozwoju raka endometrium (HR = 0,97; 95% CI: 0,93–1,01).

Nie stwierdzono również negatywnego wpływu spożywania alkoholu na ryzyko powstania raka błony śluzowej macicy. Zależność ta występowała bez względu na rodzaj (dla alkoholi niskoprocentowych i wysokoprocentowych – odpowiednio – RR = 0,94; 95% CI: 0,72–1,22, i RR = 1,04; 95% CI: 0,86–1,27) czy ilość wypijanego alkoholu (dla osób pijących w ilościach umiarkowanych i dużych – odpowiednio – RR = 0,95; 95% CI: 0,89–1,01, i RR = 1,00; 95% CI: 0,88–1,13) [37].

1.9. Tamoksyfen

Tamoksyfen należy do selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych (*selective estrogen receptor modulators* – SERM), co oznacza, że wykazuje zróżnicowane działanie: antagonistyczne (np. w raku piersi z dodatnim receptorem estrogenowym) lub agonistyczne (np. w endometrium). Jego przyjmowanie wiąże się ze zwiększonym występowaniem nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych, polipów endometrialnych, cystycznej atrofii, tj. wielotorbielowatego endometrium w stadium zaniku w połączeniu z obecnością gęstego, włóknistego zrębu, rozrostów błony śluzowej macicy oraz raka endometrium. Najczęstszą zmianą indukowaną przez tamoksyfen są polipy endometrialne, wykazujące tendencję do częstszej transformacji nowotworowej, ocenianej na 3–10% w porównaniu z 0,48% w populacji ogólnej [38–40]. Ryzyko rozwoju raka endometrium wzrasta wraz z długością trwania leczenia tamoksyfenem kumulacyjną dawką leku oraz z istniejącymi wcześniej patologiami w obrębie macicy. Dla 1. roku używania tamoksyfenu RR jest równe 1,19; 95% CI: 1,14–1,24, a dla 5 lat wzrasta i wynosi RR = 3,33; 95% CI: 1,33–8,34 [39, 41].

Analiza 4128 przypadków kobiet chorych na raka piersi wykazała, że indukujący wpływ tamoksyfenu na endometrium obniża się sukcesywnie po zaprzestaniu jego używania, a po 5–10 latach ryzyko rozwoju raka endometrium istotnie się zmniejsza [42].

Opisano mechanizmy molekularne związane z wywołaniem raka endometrium przez tamoksyfen. Należą do nich: wzrost ekspresji IGF-1R oraz aktywacja ścieżki sygnałowej mTOR, a także nadekspresja *AGR2* biorącego udział w proliferacji komórkowej i zwiększaniu inwazji raka [41, 43].

W celu oceny profilaktyki patologii indukowanej tamoksyfenem w macicy przeprowadzono badanie z randomizacją z udziałem 543 kobiet z rakiem piersi analizujące wpływ wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego lewonorgestrel (*levonorgestrel-releasing intrauterine system* – LNG-IUS). Stwierdzono, że LNG-IUS wpływał na redukcję występowania łagodnych zmian w endometrium – polipów i rozrostów, ale nie zdecydowano, czy zapobiega również rozwojowi raka endometrium. Istnieją wątpliwości wymagające dalszych badań nad oceną ryzyka nawrotu lub wtórnego raka piersi po zastosowaniu LNG-IUS [44, 45].

Wyniki innego badania z randomizacją z cyklicznie dodawanym do tamoksyfenu octanem medroksyprogesteronu (MAP) w zapobieganiu wystąpieniu patologii w macicy wymagają potwierdzenia na większym materiale [46].

1.10. Zaburzenia genetyczne predysponujące do rozwoju raka endometrium

Większość raków endometrium ma charakter sporadyczny, tylko ok. 10% rozwija się na podłożu dziedzicznym.

1.10.1. Zespół Lyncha

Dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowością (*hereditary non-polyposis colorectal cancer* – HNPCC), zwany zespołem Lyncha, odpowiada za powstanie 3–5% raków endometrium i ok. 9–12% raków jajnika. Przyczyną są mutacje genów naprawczych DNA (*mismatch repair* – MMR): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*. Najczęstsze są mutacje w *MLH1* i *MSH2*, stanowiące ok. 85% wszystkich przypadków, rzadsze w *MSH6* (ponad 10%) i najrzadsze w *PMS2*. Życiowe ryzyko rozwoju raka endometrium w zespole Lyncha wynosi 40–60%, podobnie jak zachorowania na raka jelita grubego. Najczęściej są to raki endometrioidalne rozpoznawane w I stopniu zaawansowania klinicznego, często o średniej i małej dojrzałości histologicznej [46–48].

1.10.2. Zespół Cowden

W zespole Cowden, podobnie jak w zespole Lyncha, dziedziczenie ma charakter autosomalny dominujący. Zespół ten jest związany z mutacją supresorowego genu *PTEN*. Z zespołem Cowden wiąże się występowanie zmian o typie *hamartoma* w różnych narządach. Ryzyko rozwoju raka endometrium u kobiet z zespołem Cowden wynosi 5–10% [49, 50].

1.10.3. Inne zespoły genetyczne

Zaobserwowano, że typ II raka endometrium – rak surowiczy – może mieć związek z nosicielstwem zmutowanego genu *BRCA*. U ponad 25% kobiet żydowskich z surowiczym rakiem endometrium stwierdzono nosicielstwo zmutowanego genu *BRCA1/2*. Autorzy sugerują, aby *uterine serous carcinoma* (USC) uznać za część zespołu wrodzonego raka piersi/jajnika. W badaniach angielskich wśród pacjentek z USC aż 68% chorowało uprzednio na raka piersi. W innych badaniach stwierdzono raka surowiczego endometrium u nosicielek mutacji *BRCA1/2*, u których wykonano wcześniej adneksktomię profilaktyczną. Być może dalsze badania rodzinno-rodowodowe i molekularne wyłonią grupę nosicielek mutacji *BRCA*, u których celowe będzie wykonanie profilaktycznej histerektomii [51, 52].

1.11. Wkładka wewnątrzmaciczna

Stosowanie wkładki wewnątrzmacicznej (*intrauterine devices* – IUD) od lat 60. ubiegłego wieku jest przedmiotem wielu opracowań naukowych dotyczących obaw o jej związek z rozwojem nowotworów. Duże badania populacyjne pokazały jednak, że ryzyko rozwoju raka endometrium u kobiet stosujących IUD jest zmniejszone [11, 53].

W badaniach Beining i wsp. [11] stosowanie niehormonalnej IUD wiązało się z protekcyjnym wpływem na rozwój raka endometrium (uśredniony iloraz szans OR = 0,54; 95% CI: 0,47–0,63). Ryzyko to malało wraz z czasem stosowania IUD,

a ochronne działanie utrzymywało się jeszcze 5–10 lat. Mechanizm wpływu IUD na redukcję ryzyka rozwoju raka endometrium nie został jeszcze w pełni wyjaśniony, chociaż można przypuszczać, że IUD wywołuje lokalne zapalenie w endometrium, co powoduje zaburzenie wiązania estrogenów i progesteronu ze swoistymi receptorami oraz zmniejszenie stężenia receptorów estrogenowych, przy braku redukcji liczby receptorów dla progesteronu, a także zmniejszenie intensywności podziałów komórkowych [54].

Wkładkę wewnątrzmaciczną uwalniającą lewonorgestrel (LNG-IUS), Mirena, zaczęto używać w latach 90. XX w. Nieco później na rynek wprowadzono również inne IUD uwalniające lewonorgestrel (Levosert, Jaydess), ale opracowania naukowe dotyczą na razie tylko Mireny uwalniającej lewonorgestrel w dawce 20 µg/dobę.

System LNG-IUS nie tylko działa protekcyjnie na endometrium, ale wykazuje również aktywność terapeutyczną. Stałe uwalnianie niewielkich stężeń gestagenu powoduje ścieńczenie endometrium i atrofię gruczołową.

W metaanalizie porównującej skuteczność leczenia rozrostów endometrium za pomocą LNG-IUS lub gestagenów podawanych doustnie na podstawie oceny histopatologicznej stwierdzono znacznie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie chorych z LNG-IUS. Korzystny efekt odnotowano już po 3 miesiącach stosowania, co wpłynęło również na zmniejszenie liczby histerektomii wśród kobiet włączonych do badań (OR = 0,26; 95% CI: 0,15–0,45; $p < 0,00001$) [55]. W analizie Zhou i wsp. [56] leczenie z użyciem Mireny lub letrozolu (inhibitor aromatazy) młodych kobiet ze złożonym atypowym rozrostem i wczesnym dobrze zróżnicowanym rakiem endometrium było równie skuteczne. Ta alternatywna zachowawcza opcja leczenia jest istotna dla kobiet chcących zachować płodność.


Retrospektywne badanie Pal i wsp. [57] obejmujące kobiety z atypowym przerostem i wczesnym rakiem endometrium dobrze i średnio zróżnicowanym (G1 i G2) dowodzi, że terapia ta jest skuteczna i powoduje powstanie normalnego endometrium u większości pacjentek.

W pojedynczych badaniach zwrócono uwagę na dodatkowy czynnik – chorobliwą otyłość, która była przyczyną rozwoju raka endometrium mimo stosowania Mireny [58].

W badaniu kohortowym w Finlandii, obejmującym 2015 kobiet chorych na raka piersi i 93 843 kobiety, które używały LNG-IUS, stwierdzono, że LNG-IUS, zwłaszcza stosowana dwukrotnie (2 razy po 5 lat), powoduje wzrost ryzyka rozwoju raka piersi zarówno zrazikowego, jak i przewodowego (odpowiednio OR = 1,33; 95% CI: 1,20–1,46 i OR = 1,20; 95% CI: 1,14–1,28) [59].

1.12. Hormonalna terapia zastępcza

Średnia długość życia kobiet w krajach ekonomicznie rozwiniętych szacowana jest na ok. 80 lat (wg danych z urzędów statystycznych średnia długość życia kobiet w Polsce wynosi 81,6 roku, a we Włoszech 84,9 roku). Jeśli przyjąć, że u większości kobiet menopauza występuje ok. 50. roku życia, to okazuje się, że przez długi czas



Catość (tom I i II)
ISBN: 978-83-7988-254-0

Tom II
ISBN: 978-83-7988-253-3

TER  **EDIA**

www.termedia.pl

