

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

NOWOTWORY

TRZONU MACICY

Redaktor naukowy
prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński



NOWOTWORY TRZONU MACICY

Redakcja naukowa
prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński

Warszawa 2011

Przygotowanie i druk podręcznika współfinansowany przez Unię Europejską
z Europejskiego Funduszu Społecznego



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



AUTORZY

Maria Zwierko
Janina Markowska
Monika Pawłowska
Janusz A. Siedlecki
Anna Nasierowska-Guttmejer
Anna Dańska-Bidzińska
Małgorzata Talikowska
Janina Kamińska
Maria Kowalska
Magdalena Kowalewska

Mariusz Bidziński
Krzysztof Cendrowski
Beata Osuch
Jerzy Stelmachów
Kazimierz Karolewski
Grzegorz Panek
Jerzy Jarosz
Hanna Tchórzewska-Korba
Marek Spaczyński
Ewa Nowak-Markwitz

WYDAWCA

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 99/103
tel. 22 56 93 700
fax 22 56 93 712
www.cmkp.edu.pl

ISBN 978-83-62110-21-6

Skład, przygotowanie do druku, druk i oprawa

Agencja Reklamowo-Wydawnicza
A. Grzegorzcyk
www.grzeg.com.pl

Redaktor techniczny
Grażyna Dziubińska

Spis treści

I.	Epidemiologia nowotworów złośliwych trzonu macicy	5
	dr n. med. Maria Zwierko	
II.	Czynniki ryzyka występowania nowotworów trzonu macicy	27
	prof. dr hab. Janina Markowska, lek. Monika Pawałowska	
III.	Molekularne mechanizmy warunkujące powstanie raka trzonu macicy	41
	prof. dr hab. n. med. Janusz A. Siedlecki	
IV.	Histopatologia nowotworów trzonu macicy	51
	prof. dr hab. n. med. Anna Nasierowska-Guttmejer	
V.	Diagnostyka obrazowa nowotworów trzonu macicy.....	65
V.I.	Ultrasonografia w nowotworach trzonu macicy.	65
	dr. n. med. Anna Dańska-Bidzińska	
V.II.	Rak trzonu macicy – diagnostyka obrazowa (KT, MR)	72
	dr hab. n. med. Małgorzata Talikowska	
VI.	Diagnostyka markerowa i molekularna	81
VI.I	Nowotwory złośliwe trzonu macicy.....	81
	prof. dr. hab. n. med. Janina Kamińska, dr. n. med. Maria Kowalska	
VI.II.	Poszukiwania molekularnych markerów nowotworów trzonu macicy	86
	dr n. med. Magdalena Kowalewska	
VII.	Leczenie chirurgiczne nowotworów trzonu macicy	99

VII.I.	Leczenie chirurgiczne chorych na nowotwory trofoblastu.....	99
	prof. d. hab. n. med. Mariusz Bidziński	
VII.II.	Chirurgiczne leczenie mięsaków macicy.....	100
	prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński	
VII.III.	Leczenie operacyjne raka trzonu macicy.....	103
	dr hab. n. med. Krzysztof Cendrowski, dr n. med. Beata Osuch, prof. dr hab. n. med. Jerzy Stelmachów	
VIII.	Zastosowanie radioterapii u chorych na raka endometrium	115
	prof. dr hab. n. med. Kazimierz Karolewski	
IX.	Leczenie cytostatykami nowotworów trzonu macicy.....	131
	dr n. med. Anna Dańska-Bidzińska	
X.	Rak trzonu macicy – leczenie hormonalne.....	141
	dr hab. n. med. Grzegorz Panek	
XI.	Opieka paliatywna i leczenie bólu	149
	dr n. med. Jerzy Jarosz	
XII.	Rehabilitacja.....	157
	dr n. o kult. fiz. Hanna Tchórzewska-Korba	
XIII.	Ciążowa choroba trofoblastyczna.....	161
	prof. dr hab. n. med. Marek Spaczyński, prof. dr hab. n. med. Ewa Nowak-Markwitz	

I. Epidemiologia nowotworów złośliwych trzonu macicy

dr n. med. Maria ZWIERKO

Zachorowalność na nowotwory złośliwe trzonu macicy na świecie

Rak trzonu macicy należy do jednego z najczęstszych nowotworów złośliwych (n.z.) u kobiet na świecie. Rocznie rejestruje się około 189 tys. nowych zachorowań i 45 tys. zgonów [13].

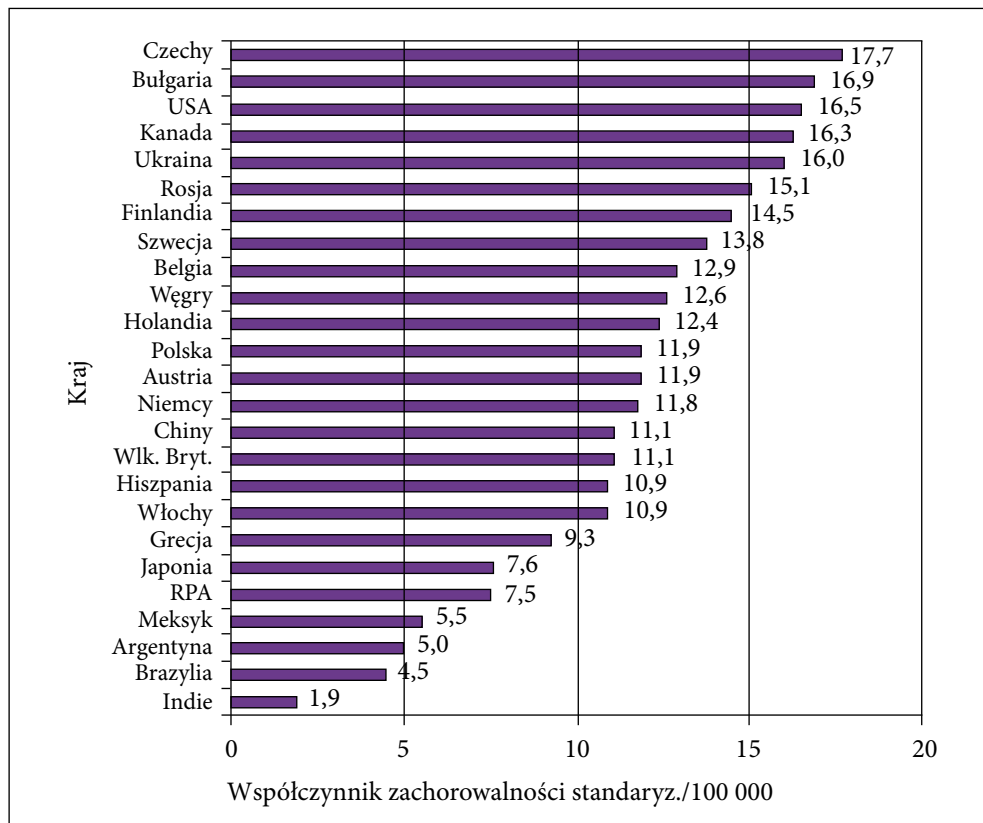
Zachorowalność na n.z. trzonu macicy na świecie jest znacznie zróżnicowana, zarówno w skali kontynentów, jak i poszczególnych krajów. Około 60% zachorowań na n.z. trzonu macicy występuje w krajach wysoko rozwiniętych gospodarczo, o tzw. zachodnim stylu życia. Współczynniki zachorowalności na n.z. trzonu macicy są najwyższe w krajach Ameryki Północnej (USA, Kanada), Europy oraz Australii [4,9,13]. Średni poziom zachorowalności na n.z. trzonu macicy charakteryzuje kraje Azji Wschodniej, Południowo-Wschodniej, Ameryki Łacińskiej, Ameryki Południowej oraz Australię, Nową Zelandię [13]. Najniższe współczynniki zachorowalności na n.z. trzonu macicy rejestruje się w krajach Azji i Afryki (Tab. 1.1.) [13].

W Europie, we wszystkich regionach, zachorowalność na n.z. trzonu macicy kształtuje się na podobnym poziomie, przy czym w Europie Środkowo-Wschodniej, Zachodniej i Północnej współczynniki zachorowalności są nieco wyższe niż w Europie Południowej [Tab. 1.1.]. Należy zwrócić uwagę, że kraje Europy Północnej (np. Szwecja) cechują się wyższą zachorowalnością na n.z. trzonu macicy, ale także znacznie niższą umieralnością. W Europie Środkowo-Wschodniej największą zachorowalnością charakteryzują się Czechy, Bułgaria i Ukraina [4,13].

Oszacowana według GLOBOCAN liczba zachorowań na n.z. trzonu macicy na świecie wynosiła w 2008 r. ogółem 287 107, w tym 184 015 zachorowań u kobiet w wieku poniżej 65 lat i 103 092 zachorowania u kobiet w wieku 65 i więcej lat. Oszacowano, że w 2010 r. liczby te będą wynosiły odpowiednio: 301 720, 194 340 i 107 380 (Tab. 1.1.) [5].

Według danych z GLOBOCAN oszacowana liczba zachorowań na n.z. trzonu macicy w Polsce wynosiła w 2008 r. ogółem 3995, w tym 2176 zachorowań u kobiet w wieku poniżej 65 lat i 1819 zachorowań u kobiet w wieku 65 i więcej lat. Oszacowano, że w 2010 r. liczby te będą wynosiły odpowiednio: 4131, 2305 i 1826 [5].

W 2008 r. zachorowalność na n.z. trzonu macicy na świecie wahała się od 1,9/100 000 kobiet w Indiach do 17,7/100000 kobiet w Czechach. Polska pod względem zachorowalności na n.z. tego narządu zajmowała średnią pozycję wśród innych państw na świecie (11,9/100 000 kobiet) (Ryc. 1.1.) [6].



Ryc. 1.1. Zachorowalność na n.z. trzonu macicy na świecie w 2008 r. (wg GLOBOCAN 2008) [5]

Tabela 1.1. Zachorowalność na n.z. trzonu macicy na świecie w 2008 r. według regionów geograficznych (wg GLOBOCAN 2008) [5]

Region geograficzny	Liczba zachorowań	Współcz. zachorowalności na 100000		Ryzyko symulowane 0-74 lat
		surowy	standaryz.	
Świat	287107	8,6	8,2	1,0
Afryka	7379	1,5	2,5	0,3
Afryka Subsaharyjska	5733	1,5	2,6	0,3
Afryka Wschodnia	1991	1,3	2,4	0,3
Afryka Północna	1646	1,6	2,2	0,3
Afryka Południowa	1559	5,4	6,9	0,9
Afryka Zachodnia	1523	1,0	1,9	0,2

Afryka Środkowa	660	1,1	1,9	0,2
Azja	131213	6,6	6,6	0,7
Azja Wsch., Połud.-Wsch., Pacyfik	115389	10,8	9,3	1,0
Azja Wschodnia	97702	12,8	10,3	1,1
Azja Południowo-Wschodnia	15206	5,3	5,7	0,6
Azja Południowo-Środkowa	13837	1,6	2,1	0,3
Azja Zachodnia	4475	4,1	5,5	0,7
Ameryka				
Ameryka Łacińska i Karaiby	14630	5,0	5,1	0,6
Ameryka Północna	44651	25,5	16,4	2,0
Ameryka Południowa	8733	4,5	4,4	0,5
Ameryka Środkowa	3809	5,0	6,1	0,8
Europa	86746	22,8	12,6	1,6
Unia Europejska – 27 państw	55906	22,1	11,5	1,4
Europa Środkowa i Wschodnia	37378	24,0	14,3	1,8
Europa Zachodnia	22096	23,0	11,3	1,4
Europa Południowa	15891	20,3	10,7	1,3
Europa Północna	11381	22,8	12,4	1,6
Australia	1910	18,0	11,3	1,4
Oceania	2481	14,2	10,8	1,3

Umieralność z powodu nowotworów złośliwych trzonu macicy na świecie

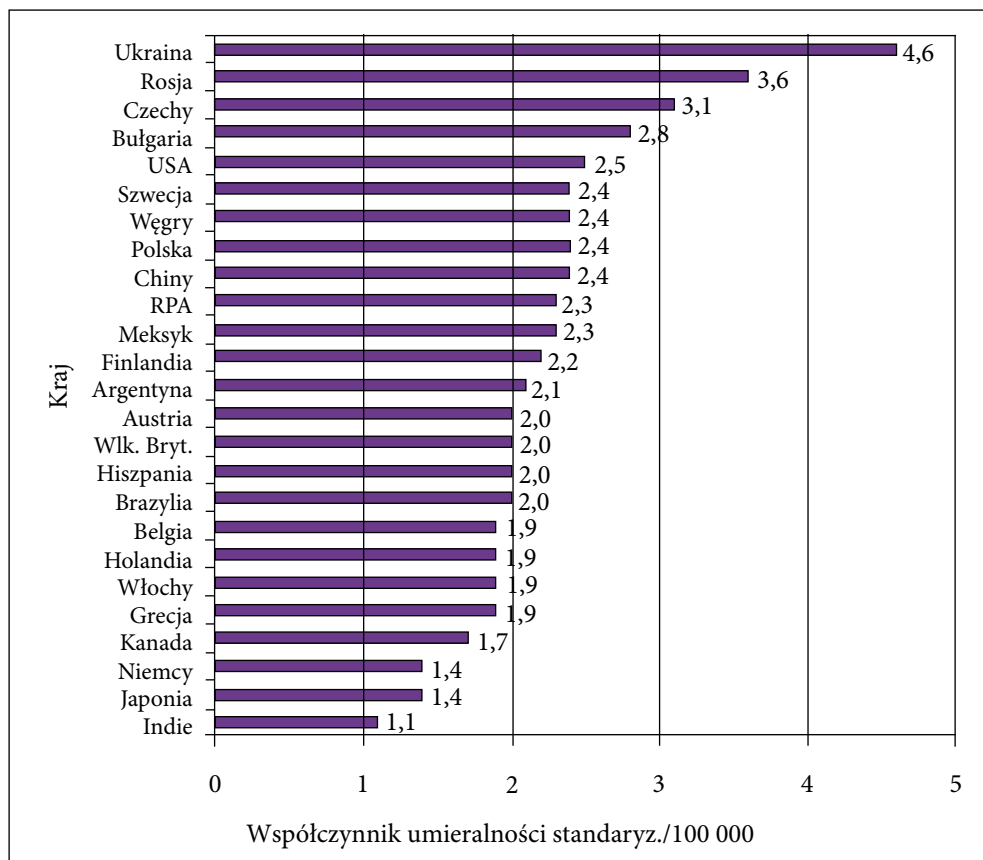
Na świecie rocznie rejestruje się około 42 tys. zgonów z powodu n.z. trzonu macicy, w tym 27 500 zgonów w krajach rozwiniętych gospodarczo, a 14 400 w krajach rozwijających się [4].

Umieralność z powodu n.z. trzonu macicy, podobnie jak w odniesieniu do zachorowalności, jest najwyższa w wysoko rozwiniętych gospodarczo krajach Ameryki Północnej i Europy, a najniższa w słabo rozwiniętych krajach Afryki. W Europie Zachodniej, Północnej i Południowej poziom umieralności z powodu n.z. trzonu macicy był podobny, a współczynniki umieralności były niższe niż w krajach Europy Środkowo-Wschodniej. Najwyższe współczynniki umieralności z powodu n.z. trzonu macicy zarejestrowano w takich krajach jak: Ukraina, Rosja, Czechy, Bułgaria, a najniższą w Niemczech (Ryc. 1.2.) (Tab. 1.2.) [4].

W 2008 r. umieralność z powodu n.z. trzonu macicy na świecie wahała się od 1,1/100000 kobiet w Indiach do 4,6/100 000 kobiet na Ukrainie. Polska pod względem umieralności z powodu n.z. tego narządu zajmowała średnią pozycję wśród innych państw na świecie (2,4/100 000 kobiet) (Ryc. 1.2.) [5].

Oszacowana według GLOBOCAN liczba zgonów z powodu n.z. trzonu macicy na świecie wynosiła w 2008 r. ogółem 74005, w tym 31 905 zgonów u kobiet w wieku poniżej 65 lat i 42 100 zgonów u kobiet w wieku 65 i więcej lat. Oszacowano, że w 2010 r. liczby te będą wynosiły odpowiednio: 77 829, 33 847 i 43 982 [5].

Według danych z GLOBOCAN oszacowana liczba zgonów z powodu n.z. trzonu macicy w Polsce wynosiła w 2008 r. ogółem 966, w tym 308 zgonów u kobiet w wieku poniżej 65 lat i 658 zgonów u kobiet w wieku 65 i więcej lat. Oszacowano, że w 2010 r. liczby te będą wynosiły odpowiednio: 1000, 331 i 669 [5].



Ryc. 1.2. Umieralność z powodu n.z. trzonu macicy na świecie w 2008 r. (wg GLOBOCAN 2008) [5]

Tabela 1.2. Umieralność z powodu n.z. trzonu macicy na świecie w 2008 r. według regionów geograficznych (wg GLOBOCAN 2008) [5]

Region geograficzny	Liczba zachorowań	Współcz. zachorowalności na 100 000		Ryzyko symulowane 0-74 lat
		surowy	standaryz.	
Świat	74005	2,2	2	0,23
Afryka	2371	0,5	0,9	0,11
Afryka Subsaharyjska	1856	0,5	0,9	0,12
Afryka Wschodnia	661	0,4	0,8	0,11
Afryka Północna	515	0,5	0,7	0,09
Afryka Południowa	466	1,6	2,1	0,26
Afryka Zachodnia	507	0,3	0,7	0,1
Afryka Środkowa	222	0,4	0,7	0,08
Azja	35040	1,8	1,7	0,2
Azja Wsch., Połud.-Wsch., Pacyfik	27594	2,6	2,1	0,24

Azja Wschodnia	21993	2,9	2,2	0,25
Azja Południowo-Wschodnia	5146	1,8	2	0,22
Azja Południowo-Środkowa	6664	0,8	1,1	0,13
Azja Zachodnia	1237	1,1	1,5	0,18
Ameryka				
Ameryka Łacińska i Karaiby	6048	2,1	2	0,24
Ameryka Północna	8075	4,6	2,4	0,3
Ameryka Południowa	3583	1,8	1,7	0,2
Ameryka Środkowa	1654	2,2	2,5	0,31
Europa	22016	5,8	2,6	0,31
Unia Europejska – 27 państw	13034	5,1	2	0,23
Europa Środkowa i Wschodnia	10478	6,7	3,4	0,43
Europa Zachodnia	4727	7,9	1,8	0,2
Europa Południowa	4071	5,2	2	0,23
Europa Północna	2740	5,5	2,2	0,26
Australia	304	2,9	1,5	0,17
Oceania	455	2,6	1,7	0,2

Zachorowalność na nowotwory złośliwe trzonu macicy w Polsce

Nowotwory złośliwe trzonu macicy w Polsce stanowią jeden z najczęstszych n.z. u kobiet.

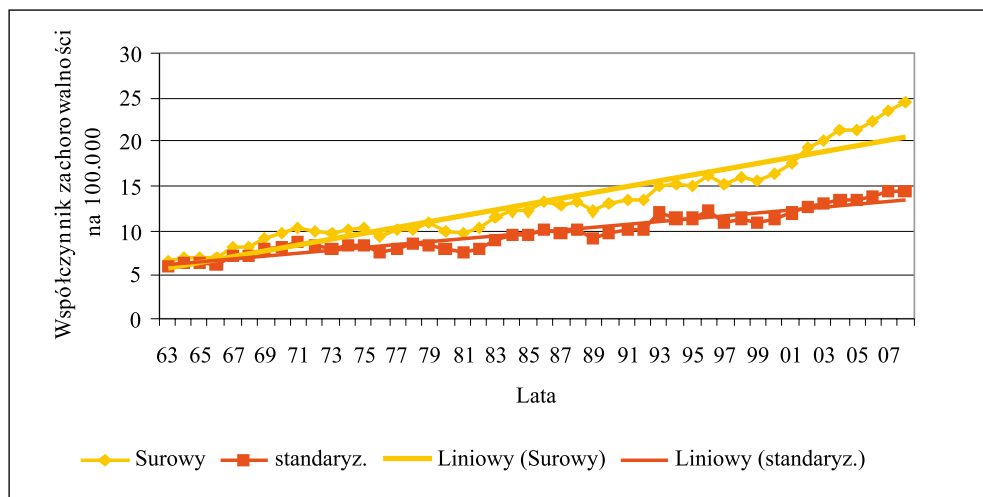
Częstość zachorowań na n.z. trzonu macicy w Polsce stale rośnie. W 2008 r. zarejestrowano w Polsce 4820 nowych zachorowań na n.z. tego narządu. Stanowiły one 7,4 wszystkich zachorowań na n.z. u kobiet. Surowy i standaryzowany współczynnik zachorowalności na n.z. trzonu macicy w Polsce w 2008 r. wynosił odpowiednio 24,5 i 14,4 na 100 000 kobiet [2].

W latach 1963-2008 obserwowano 4,7-krotny wzrost liczby zachorowań na n.z. trzonu macicy (odpowiednio 1023 i 4820 zachorowań w 1963 r. i 2008 r.); nastąpił także wzrost odsetka n.z. tego narządu z 5,3% do 7,4% (Tab. 1.3.).

Tabela 1.3. Zachorowalność na raka trzonu macicy. Polska 1963-2008

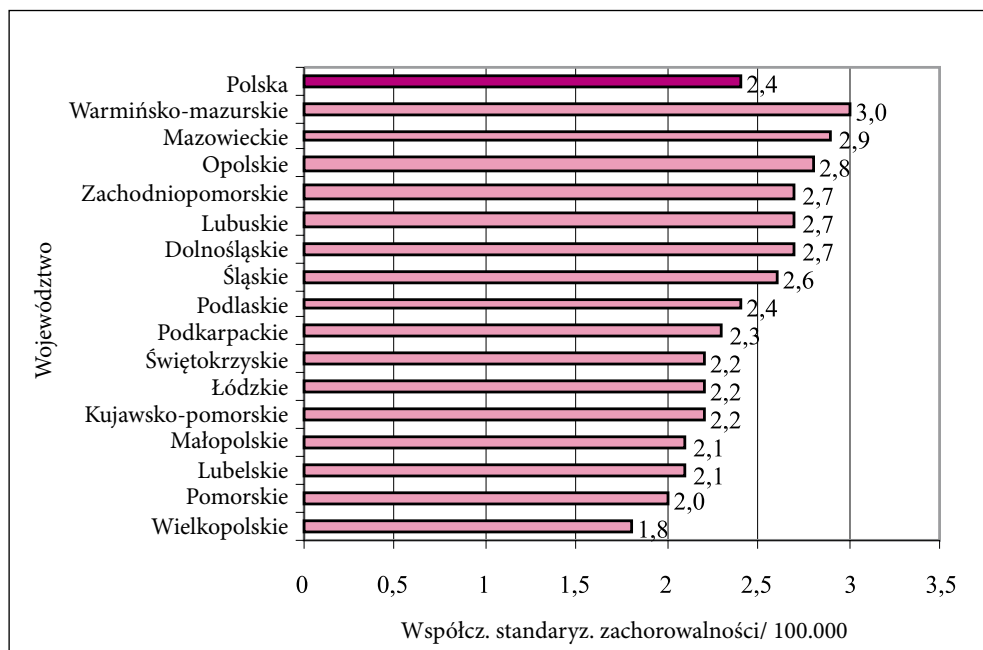
Rok	Liczby bezwzględne	%	Współczynnik zachorowalności na 100 000		Pozycja
			surowy	standaryz.	
1963	1023	5,3	6,5	5,9	5
1973	1667	5,7	9,7	8,0	5
1983	2158	6,5	11,5	8,9	5
1993	2858	5,9	14,5	10,9	5
2003	3953	6,7	20,1	13,0	3
2008	4820	7,4	24,5	14,4	3

Zachorowalność na n.z. trzonu macicy w Polsce w latach 1963-2008 wskazuje na trend rosnący (Ryc. 3). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił w roku 1963 i 2008 odpowiednio 5,9 i 14,4 na 100 000 kobiet [Tab. 1.3.]. Można przypuszczać, że w najbliższych latach rosnący trend zachorowalności utrzyma się.

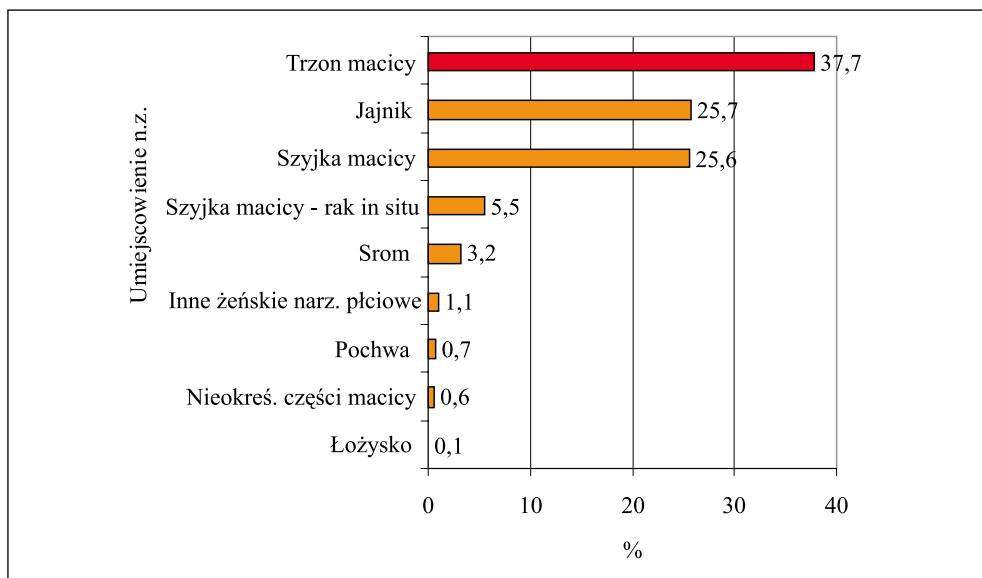


Ryc. 1.3. Trend zachorowalności na n.z. trzonu macicy. Polska 1963-2008 (wsp. surowy i standaryzowany zachorowalności na 100 000 kobiet)

Analiza zachorowalności na n.z. trzonu macicy w Polsce wskazuje na jej zróżnicowanie w skali województw; najwyższy poziom zachorowalności charakteryzuje woj. warmińsko-mazurskie, mazowieckie i opolskie, a najniższy woj. wielkopolskie (Ryc. 1.4.) [2].



Ryc. 1.4. Zachorowalność na n.z. trzonu macicy wg województw. Polska 2008 r. [2]



Ryc. 1.5. Struktura procentowa zachorowań na n.z. narządu rodny. Polska 2008 r. [2]

Tabela 1.4. Zachorowania na nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych. Polska 2008 r. [2]

Umiejscowienie nowotworu	Liczby bezwzględne	%	Współczynnik zachorowalności na 100 000	
			surowy	standaryz.
Narząd rodny	12785	100,0		
Trzon macicy	4820	7,4	24,5	14,4
Jajnik	3280	5,0	16,6	10,5
Szyjka macicy	3270	5,0	16,6	11,2
Szyjka macicy – rak <i>in situ</i>	700	1,1	3,6	3,0
Srom	414	0,6	2,1	1,0
Inne żeńskie narz. płciowe	130	0,2	0,7	0,3
Pochwa	84	0,1	0,4	0,2
Nieokreślone części macicy	136	0,2	0,7	0,4
Łożysko	10	0,0	0,1	0,1

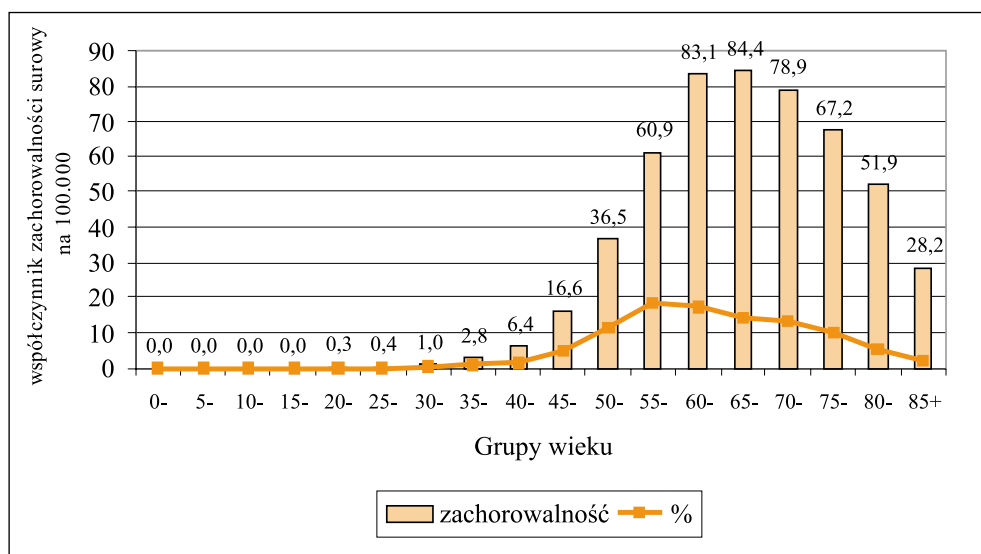
Trzon macicy to najczęstsza lokalizacja raka w obrębie żeńskich narządów płciowych [10]. N.z. tego narządu stanowiły 37,7% wszystkich n.z. żeńskich narządów płciowych zarejestrowanych w Polsce w 2008 r. (Ryc. 1.5.) (Tab. 1.4.) [2].

Częstość występowania n.z. trzonu macicy wyraźnie wzrasta wraz z wiekiem. N.z. tego narządu rzadko występują u kobiet w wieku poniżej 45 lat. Tylko 5% zachorowań dotyczy kobiet w wieku poniżej 40 lat, ale ryzyko zachorowania szybko rośnie w przedziale wieku 45-64 lat [4,13].

N.z. trzonu macicy występują najczęściej u kobiet w wieku pomenopauzalnym, w którym rejestruje się najwięcej zachorowań (75%) [10]. Znaczna większość (60-70%) kobiet chorych na n.z. trzonu macicy ma powyżej 60 lat; średnia wieku chorych w momencie rozpoznania n.z. wynosi około 60 lat [4,13].

Zachorowalność na n.z. trzonu macicy w Polsce w 2008 r. szybko wzrastała wraz z wiekiem, począwszy od grupy wieku 40-44 lata. W przedziale wieku 55-69 lat zachorowalność osiągała największy poziom, w najstarszych zaś grupach wieku, powyżej 70. r.ż., zachorowalność szybko się obniżała (Ryc. 1.6.) [2, 11].

Jak wynika z analizy przeprowadzonej w Krajowym Rejestrze Nowotworów przez Wojciechowską U., Didkowską J. i Zatońskiego W. [11], w Polsce obserwuje się prawie 2-krotną różnicę między współczynnikami surowymi a standaryzowanymi, zarówno w odniesieniu do zachorowalności jak i umieralności na n.z. trzonu macicy, „co oznacza, że większość przypadków zachorowań i zgonów notuje się w starszych grupach wieku (ponad 90% przypadków występuje po 50. r.ż.)” [11].



Ryc. 1.6. Zachorowalność na n.z. trzonu macicy wg 5-letnich grup wieku
Kobiety, Polska 2008 r. (współczynnik surowy na 100 000 oraz wskaźnik procentowy) [2]

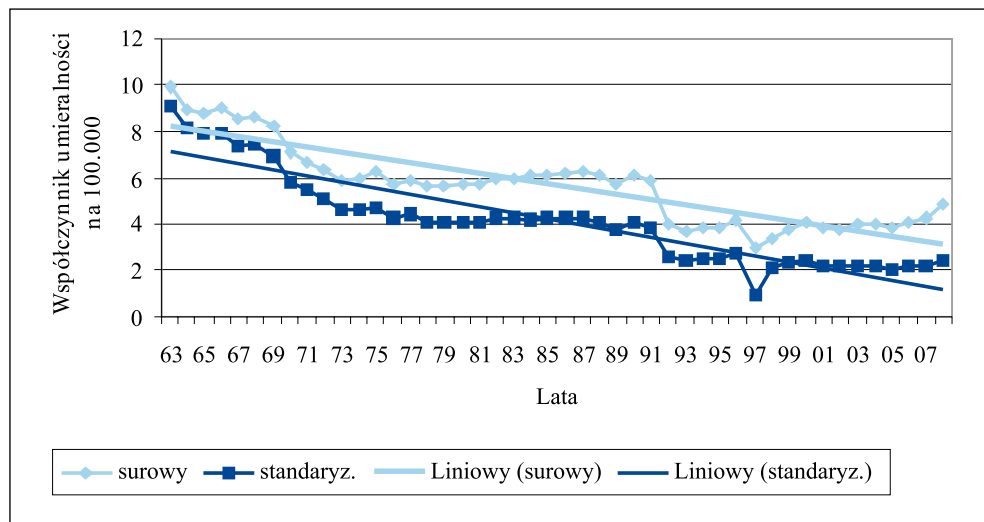
Umieralność z powodu nowotworów złośliwych trzonu macicy w Polsce

W Polsce w 2008 r. zarejestrowano 952 zgony z powodu n.z. trzonu macicy. Były one przyczyną 2,3% wszystkich zgonów z powodu n.z. u kobiet. Surowy i standaryzowany współczynnik umieralności z powodu n.z. trzonu macicy w Polsce w 2008 r. wynosił odpowiednio 4,8 i 2,4 na 100 000 kobiet (Tab. 1.5.) [2].

W latach 1963-2008 obserwowano 1,6-krotny spadek liczby zgonów z powodu n.z. trzonu macicy (odpowiednio 1558 i 952 zgonów w 1963 r. i 2008 r.); nastąpił także spadek odsetka n.z. tego narządu z 8,9% do 2,3%. Standaryzowany współczynnik umieralności z powodu n.z. trzonu macicy wynosił w roku 1963 i 2008 odpowiednio 9,1 i 2,4 na 100 000 kobiet (Tab. 1.5.).

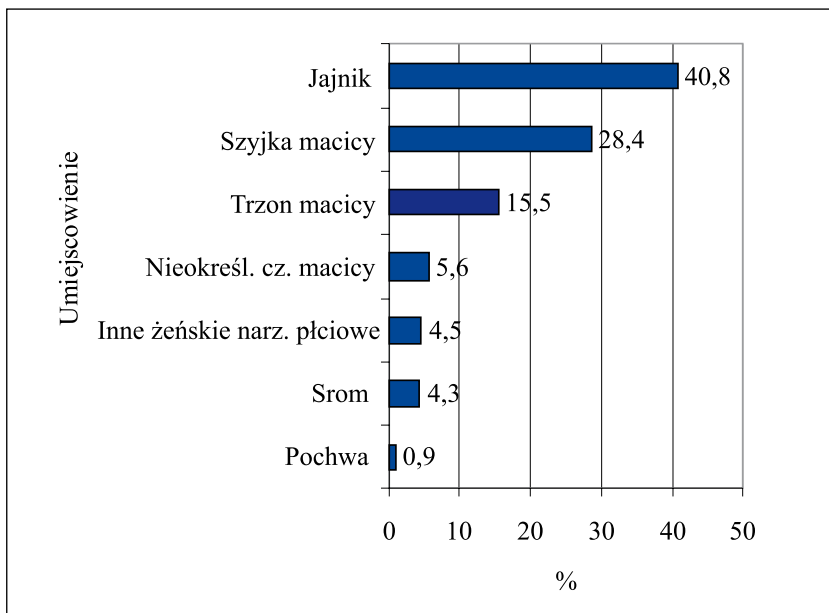
Tabela 1.5. Umieralność z powodu raka trzonu macicy. Polska 1963-2008

Rok	Liczby bezwzględne	%	Współczynnik umieralności na 100 000		Pozycja
			surowy	standaryz.	
1963	1558	8,9	9,9	9,1	3
1973	1010	4,4	5,9	4,6	8
1983	1134	4,1	6,0	4,3	10
1993	724	2,3	3,7	2,4	14
2003	783	2,0	4,0	2,2	14
2008	952	2,3	4,8	2,4	14



Ryc. 1.7. Trend umieralności z powodu n.z. trzonu macicy. Polska 1963-2008
(wsp. surowy i standaryzowany umieralności na 100 000 kobiet)

Krzywa umieralności z powodu n.z. trzonu macicy u kobiet w Polsce w latach 1963-2008 wskazuje na stopniowy spadek umieralności (Ryc. 1.7.). Umieralność z powodu n.z. tego narządu początkowo – w latach 60. i 70. wyraźnie zmniejszała się, w latach 80. nastąpił niewielki wzrost umieralności, a w latach 90. osiągnęła ona najniższy poziom w całym ponad 45-letnim okresie. W ostatnich latach obserwuje się jednak niewielki wzrost umieralności z powodu tego nowotworu (Ryc. 1.7.).



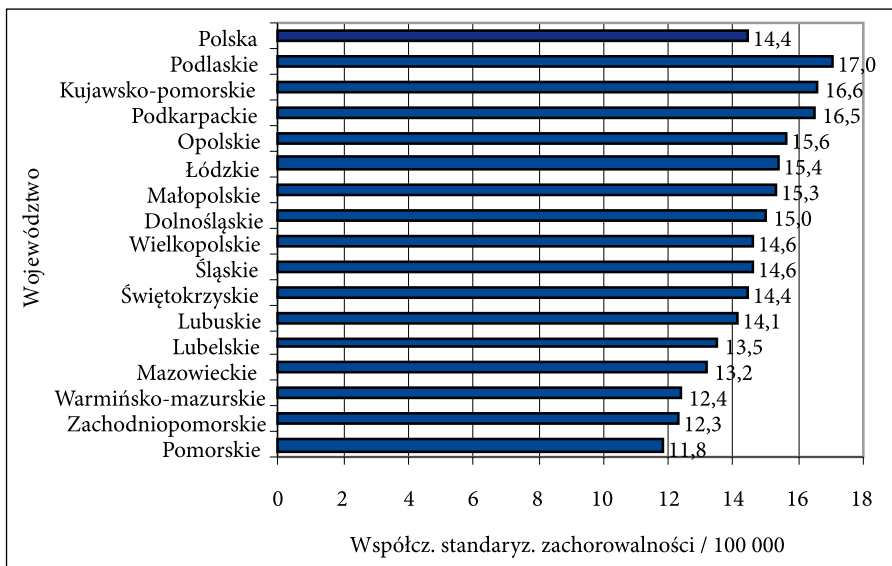
Ryc. 1.8. Struktura procentowa zgonów z powodu n.z. narządu rodowego. Polska 2008 r. [2]

Tabela 1.6. Zgony z powodu nowotworów złośliwych żeńskich narządów płciowych. Polska 2008 r. [2]

Umiejscowienie nowotworu	Liczby bezwzględne	%	Współczynnik umieralności na 100 000	
			surowy	standaryz.
Narząd rodny	6148	100,0		
Jajnik	2507	40,8	12,7	7,1
Szyjka macicy	1745	28,4	8,9	5,3
Trzon macicy	952	15,5	4,8	2,4
Nieokreślone części macicy	345	5,6	1,8	0,8
Inne żeńskie narz. płciowe	279	4,5	1,4	0,6
Srom	265	4,3	1,3	0,6
Pochwa	55	0,9	0,3	0,1

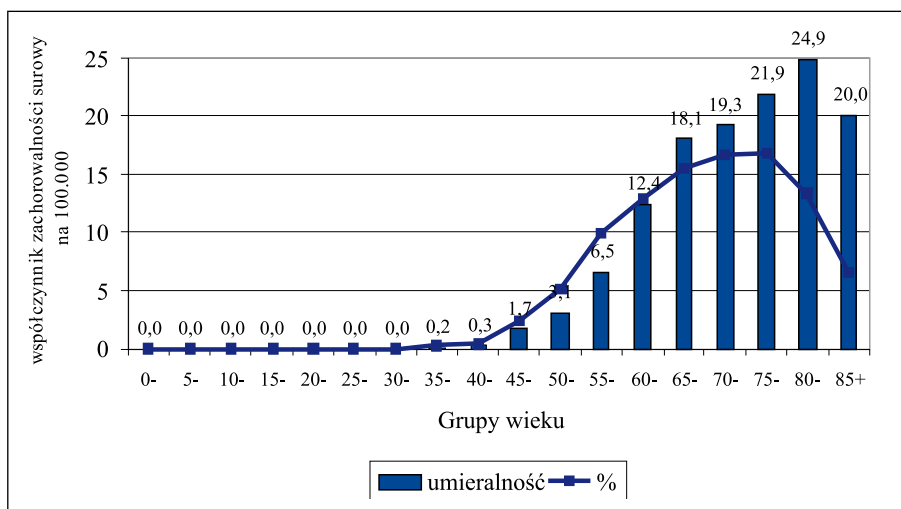
N.z. trzonu macicy były przyczyną 15,5% zgonów z powodu n.z. żeńskich narządów płciowych zarejestrowanych w Polsce w 2008 r. i stanowiły trzecią najczęstszą lokalizację nowotworów w obrębie tych narządów (Ryc. 1.8.) (Tab. 1.6.) [2].

Analiza umieralności z powodu n.z. trzonu macicy w Polsce wskazuje na jej zróżnicowanie w poszczególnych województwach; najwyższy poziom umieralności charakteryzuje woj. podlaskie, kujawsko-pomorskie i podkarpackie, a najniższy woj. pomorskie (Ryc. 1.9.) [2].



Ryc. 1.9. Umieralność z powodu n.z. trzonu macicy wg województw.
Kobiety, Polska 2008 r. [2]

Wzrost liczby zgonów z powodu n.z. trzonu macicy wraz z wiekiem kobiet jest w Polsce podobny do obserwowanego w odniesieniu do zachorowań. Analiza współczynników umieralności z powodu n.z. trzonu macicy wskazuje na ich stopniowy wzrost wraz z wiekiem, począwszy od grupy wieku 45-49 lat. Najwyższy współczynnik umieralności charakteryzował kobiety w wieku powyżej 65 lat. W przedziale wieku 65 i więcej lat umieralność osiągała największy poziom. W najstarszej grupie wieku (85 i więcej lat) obserwowano spadek umieralności (Ryc. 1.10.) [2].



Ryc. 1.10. Umieralność z powodu n.z. trzonu macicy wg 5-letnich grup wieku
Kobiety, Polska 2008 r. (współczynnik surowy na 100 000 oraz wskaźnik procentowy) [2]

W latach 1963-2008 nastąpił korzystny wzrost wskaźnika zachorowania/zgony (śmiertelności) na n.z. trzonu macicy u kobiet w Polsce, co oznacza, że coraz większy odsetek kobiet ma szansę na wyleczenie (Tab. 1.7.). Jak wykazano na podstawie analizy przeprowadzonej w Krajowym Rejestrze Nowotworów wskaźnik ten przyjmuje wysokie wartości (około 10) wśród kobiet młodym i w średnim wieku, co wskazuje na bardzo dobre rokowanie [11].

Tabela 1.7. Zachorowania, zgony i wskaźnik śmiertelności na n.z. trzonu macicy u kobiet w Polsce w latach 1963-2008

	1963	1973	1983	1993	2003	2008
Zachorowania	1023	1667	2158	2858	3953	4820
Zgony	1558	1010	1134	724	783	952
Wskaźnik śmiertelności	0,66	1,65	1,90	3,95	5,05	5,06

Lokalizacja topograficzna nowotworów złośliwych trzonu macicy i struktura ich zaawansowania

Szczegółowa lokalizacja n.z. trzonu macicy według 10 rewizji Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych obejmuje następujące umiejscowienia n.z. tego narządu:

C54.0 – cieśń macicy (odcinek dolny)

C54.1 – błona śluzowa macicy

C54.2 – mięśniówka macicy

C54.3 – dno macicy

C54.8 – zmiana przekraczająca granice trzonu macicy

C54.9 – trzon macicy, nieokreślony.

Na podstawie danych z Warszawskiego Rejestru Nowotworów stwierdzono, że największy odsetek n.z. trzonu macicy, zarejestrowanych w woj. mazowieckim w latach 1999-2008, stanowiły n.z. błony śluzowej macicy (92,1% w 2008 r.). Następne miejsce zajmowały n.z. trzonu macicy o nieokreślonej lokalizacji (5,2%) i n.z. mięśniówki macicy (2,5% w 2008 r.) (Tab. 1.8.).

Tabela 1.8. Struktura procentowa n.z. trzonu macicy wg szczegółowej lokalizacji. Kobiety, woj. mazowieckie 1999-2008 (%)

rok	ogółem	C54.0	C54.1	C54.2	C54.8	C54.9
1999	100,0	0,0	92,0	3,4	0,0	4,6
2000	100,0	0,0	91,1	3,1	0,0	5,8
2001	100,0	0,0	91,6	4,3	0,0	4,1
2002	100,0	0,0	93,1	3,4	0,0	3,4
2003	100,0	0,2	94,5	1,7	0,5	3,2
2004	100,0	0,0	94,3	2,4	0,2	3,1
2005	100,0	0,0	92,1	2,9	0,2	4,8
2006	100,0	0,0	89,9	2,4	0,2	7,6
2007	100,0	0,0	94,6	1,9	0,0	3,5
2008	100,0	0,2	92,1	2,5	0,0	5,2

W oparciu o analizę danych z Warszawskiego Rejestru Nowotworów stwierdzono, że największy odsetek n.z. trzonu macicy, zarejestrowanych w woj. mazowieckim w latach 2007-2008, stanowiły n.z. w stadium miejscowym (53,6% w 2008 r.), następnie n.z. w stadium regionalnym (29,1% w 2008 r.) i uogólnionym (4,6% w 2008 r.) (Tab. 1.9.). Jest to korzystne, ponieważ wcześnie stadium nowotworu oznacza lepsze rokowanie i większą szansę na wyleczenie.

Tabela 1.9. Stadium zaawansowania n.z. trzonu macicy.

Kobiety, woj. mazowieckie 2007-2008 (%)

Stadium zaawansowania	2007		2008	
	liczba zachorowań	%	liczba zachorowań	%
ogółem	629	100,0	632	100,0
brak danych	62	9,9	81	12,8
miejscowe	354	56,3	339	53,6
regionalne	190	30,2	184	29,1
uogólnione	23	3,7	29	4,6

Zróżnicowanie histologiczne nowotworów złośliwych trzonu macicy

N.z. trzonu macicy mają zróżnicowaną postać histologiczną. Większość n.z. tego narządu rozwija się w obrębie błony śluzowej macicy (endometrium).

Najczęstsze guzy trzonu macicy to gruczolakoraki, rozwijające się w błonie śluzowej lub podścielisku trzonu macicy [3,13]; stanowią one 80% wszystkich n.z. trzonu macicy. Wśród raków endometrium najczęstszy jest rak endometrioidalny (60-65%) czyli pierwotny gruczolakorak endometrium [9,10,13]. Jest to złośliwy guz nabłonkowy, należący do nowotworów endometrioidalnych, związanych ze stymulacją estrogenową [1,9]. Występuje przeważnie w krajach rozwiniętych i jest często związany z otyłością. Otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka i w krajach Europy Zachodniej jest związana z 40% zachorowań na raka endometrium. Z drugiej strony kobiety z dużą liczbą porodów, z pierwszym porodem w starszym wieku, długim okresem rozrodczym, krótkim przedmenopauzalnym okresem zaburzeń miesiączkowania mają zmniejszone ryzyko zachorowania na raka endometrium w wieku pomenopauzalnym, co wskazuje na ochronny wpływ progesteronu, istotny z uwagi na hormonalne podłoże tego nowotworu [9].

Pozostałe raki endometrium (20%) rozwijają się bez stymulacji estrogenowej; zalicza się do nich gruczolakoraka surowiczego (*adenocarcinoma serosum*) (5-10%) i gruczolakoraka jasnokomórkowego (*adenocarcinoma clarocellulare*) (1-5%) [1,3,9,10,13].

Gruczolakorak mieszany trzonu macicy to guz złożony z raka endometrioidalnego lub śluzowego (typ hormonozależny). Gruczolakorak mieszany może też być złożony z raka surowiczego lub jasnokomórkowego (typ niehomonozależny) [9]. Mieszane typy raka endometrium stanowią około 10% wszystkich raków [1].

Stosunkowo rzadką postacią raka błony śluzowej trzonu macicy jest śluzowy gruczolakorak (*adenocarcinoma mucinosum*), który stanowi do 9% wszystkich hormonozależnych raków endometrium [1,9].

Inne rzadko występujące n.z. endometrium to rak endometrioidalny z metaplastją płaskonabłonkową (do 7% n.z.). Jeszcze rzadziej występuje neuroendokrynnny rak drobnokomórkowy (mniej niż 1% wszystkich raków) [9,13]. Bardzo rzadkim n.z. błony śluzowej trzonu macicy jest rak płaskonabłonkowy endometrium (*carcinoma planoepitheliale*) i rak trzonu macicy wywodzący się z komórek przejściowych [1].

Mięsaki należą do grupy n.z., które rzadko występują w trzonie macicy; stanowią one zaledwie 1-5% wszystkich n.z. tego narządu [3,6,8,10]. Współczynnik zachorowalności na mięsaki trzonu macicy waha się od 0,5 do 2 na 100 000 kobiet [6].

Wyróżnia się 2 główne typy histologiczne mięsaków: czyste i mieszane. Do mięsaków czystych zalicza się: mięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*), mięsak podścieliskowy błony śluzowej macicy (*endometrial stromal sarcoma*) [10].

Do postaci mieszanych należy: guz mieszany mezodermalny (*mesodermal mixed tumor*), mięsak naczyńniowy (*angiosarcoma*), włókniakomięsak (*fibrosarcoma*) oraz mięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma*), mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy zarodkowy (*sarcoma botryoides*, *rhabdomyosarcoma embryonale*), chrząstniakomięsak (*chondrosarcoma*), tłuszczakomięsak (*liposarcoma*) [10].

Leiomyosarcoma, najczęstszy mięsak macicy, powstaje w mięśniówce gładkiej lub w mięśniaku macicy. Stanowi ponad 1% wszystkich n.z. macicy i 50-70% mięsaków macicy [9]. Zachorowalność na ten n.z. wynosi 0,3-0,4/100 000 kobiet rocznie [6].

Inne czyste mięsaki podścieliskowe endometrium (*sarcoma stromale endometriale*) (15%) wywodzą się z podścieliska błony śluzowej macicy [7].

Najczęściej występujący typ mięsaka mieszanego trzonu macicy (50% przypadków), tzw. Guz złośliwy z tkanki mezenchymalnej (*sarcoma mesenchymale mixtum*), wywodzi się z gruczołów błony śluzowej oraz komórek podścieliska. Inny mięsak mieszany – mięsakorak (*carcinosarcoma*) wywodzi się z komórek macicy i jest rzadką postacią n.z. trzonu macicy [6, 9]. Guzy mieszane Mullera wywodzą się z komórek tkanki kostnej, tłuszczowej, chrzęstnej i mięśni poprzecznie prążkowanych. Występują one znacznie częściej niż mięsakorak; stanowią 1-3% wszystkich n.z. macicy [6].

Pozostałe mięsaki macicy występują rzadko, wśród nich najczęstszy jest mięsak prążkowanokomórkowy [6]. Inne bardzo rzadko spotykane mięsaki trzonu macicy to: niskozróżnicowany mięsak podścieliskowy endometrium (około 0,2%), mięsak limfatyczny (*lymphosarcoma*), mięsak siateczki (*reticulosarcoma*), tłuszczakomięsak (*liposarcoma*), gruczolakomięsak (*adenosarcoma*), włókniakorak (*carcinofibroma*) [9].

Na podstawie danych z Warszawskiego Rejestru Nowotworów stwierdzono, że wśród n.z. trzonu macicy w woj. mazowieckim w latach 1999-2008 najczęściej rejestrowano raki endometrioidalne (47,8%), następnie gruczolakoraki (30,5%). Udział procentowy n.z. o innej postaci histologicznej wynosił dla różnych typów po kilka % (Tab. 1.10.).

N.z. trzonu macicy o różnej postaci histologicznej występują z różną częstością, w zależności od wieku kobiet.

Ogólnie obserwuje się, że n.z. endometrium związane ze stymulacją estrogenową występują najczęściej u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, natomiast n.z. trzonu macicy niewrażliwe na estrogen (rak surowiczy, rak jasnokomórkowy) występują u kobiet starszych, w wieku pomenopauzalnym [9]. Także rak płaskonabłonkowy endometrium występuje zwykle u kobiet w wieku pomenopauzalnym [9]. Rak jasnokomórkowy trzonu macicy występuje częściej u starszych kobiet [13].

Tabela 1.10. Zachorowania na n.z. trzonu macicy wg postaci histologicznej. Kobiety, woj. mazowieckie 1999-2008 (%)

Kod. morfol.	postać histologiczna	liczba	%
ogółem		5748	100,0
0	brak danych	160	2,8
83803	rak endometrialny	2748	47,8
81403	gruczolakorak	1755	30,5
82603	gruczolakorak brodawkowaty	194	3,4
85603	rak gruczołowopłaskonabłonkowy	144	2,5
85703	gruczolakorak z metaplastją płaskonabłonkową	124	2,2
88903	mięśniakomięsak gładkokomórkowy	111	1,9
89803	mięsakorak	72	1,3
83103	gruczolakorak jasnokomórkowy	66	1,1
89513	guz mieszany mezodermalny	57	1,0
84413	gruczolakorak surowiczy	37	0,6
89303	mięsak podścieliskowy błony śluzowej t.m.	35	0,6
84603	gruczolakorak surowiczy brodawkowaty	34	0,6
89353	mięsak podścieliskowy	32	0,6
80103	rak	25	0,4
82303	rak lity	24	0,4
84803	gruczolakorak śluzowy	24	0,4
80203	rak niezróżnicowany	17	0,3
88003	mięsak	14	0,2
89503	guz mieszany Mullera	12	0,2
	pozostałe	63	1,1

Podobnie, wraz z wiekiem wzrasta ryzyko zachorowania na mięsaki trzonu macicy. Mogą one rozwijać się w każdym wieku, od niemowlęctwa do późnej starości; zwykle występują u kobiet w 2.-8. dekadzie życia, a najczęściej występują u kobiet w 5. i 6. dekadzie życia, w przedziale wieku 45-54 lat [6, 10].

Mięsak gładkokomórkowy trzonu macicy występuje prawie wyłącznie u dorosłych kobiet; średni wiek chorych wynosi 53 lata, a tylko 15% chorych zachorowało przed 40. r.ż. [9].

Mięsaki podścieliskowe endometrium o niskim stopniu złośliwości występują znacznie częściej u kobiet w wieku przedmenopauzalnym (70% u kobiet w wieku poniżej 50 lat). Nisko zróżnicowany mięsak podścieliskowy endometrium występuje u młodszych kobiet niż inne n.z. trzonu macicy; średni wiek chorych wynosi 42-58 lat, a 10-25% kobiet jest w wieku przedmenopauzalnym [6,9]. Mięsaki podścieliskowe o wysokim stopniu złośliwości rozpoznaje się częściej u kobiet po menopauzie [8].

Guzy mieszane Mullera występują u kobiet w każdej grupie wiekowej, nawet u niemowląt, najczęściej jednak u kobiet po menopauzie, średnio w wieku 65 lat [8].

Mięsakorak może wystąpić u kobiet w każdym wieku, najczęściej jednak w wieku menopauzalnym (55-59 lat) [9]; tylko mniej niż 5% chorych jest w wieku poniżej 50 lat [8]. Średni wiek chorych wynosi 65 lat i jest wyższy niż dla chorych na mięsaka gładkokomórkowego [9].

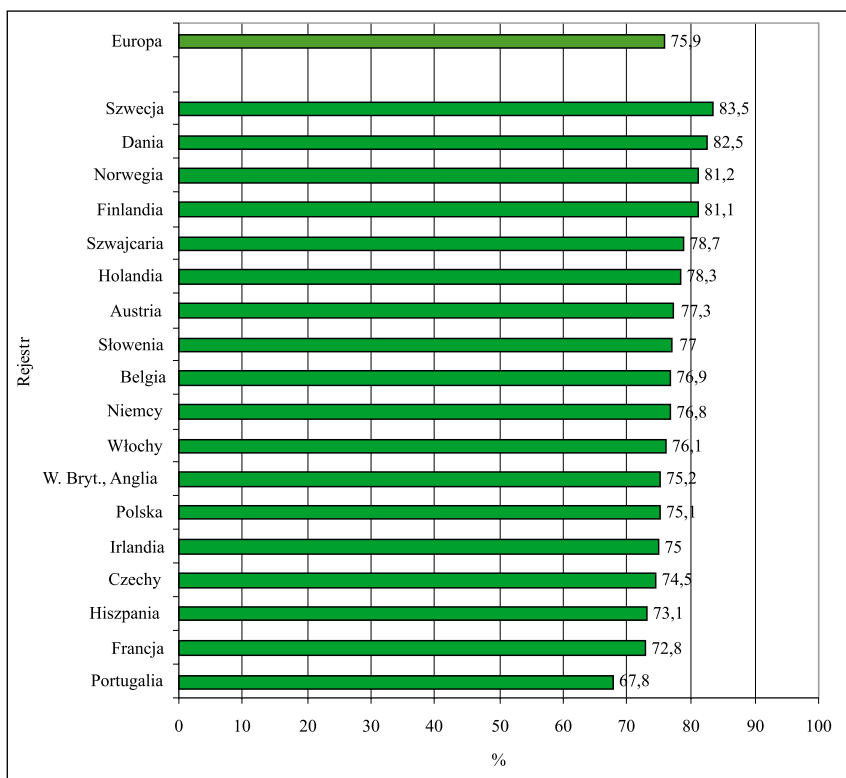
Gruczolakomięsak (*adenosarcoma*) występuje u kobiet w każdym wieku, w przedziale 15-90 lat, średni wiek chorych wynosi 58 lat [9].

Przeżycia kobiet chorych na nowotwory złośliwe trzonu macicy

Dane dotyczące przeżyć kobiet chorych na n.z. trzonu macicy w krajach europejskich pochodzą z badania EUROCARE [7,12], natomiast dane dotyczące przeżyć kobiet chorych na n.z. tego narządu w populacji woj. mazowieckiego i Warszawy zostały opracowane w Warszawskim Rejestrze Nowotworów [15,17].

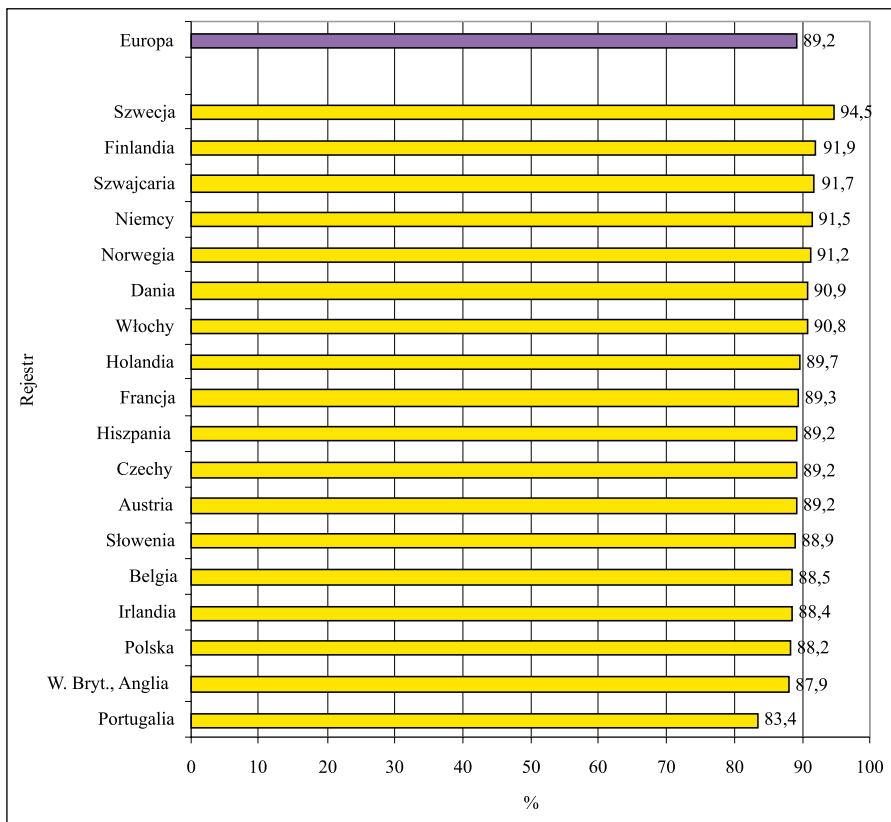
Rak trzonu macicy jest zaliczany do najlepiej rokujących n.z. narządów płciowych kobiet; wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosi około 65% [10].

Polska należy do krajów o średnim (78,1%) – w porównaniu z 17 pozostałymi państwami, uczestniczącymi w badaniu EUROCARE – odsetku 5-letnich względnych przeżyć kobiet chorych na n.z. trzonu macicy, zbliżonym do poziomu średniej europejskiej. Dla porównania, średni wskaźnik względnych 5-letnich przeżyć kobiet chorych na n.z. trzonu macicy wyniósł w Europie 75,9%, w Szwecji 83,5% (najwyższy wskaźnik), a w Portugalii 67,8% (najniższy wskaźnik) (Ryc. 1.11.) [7].



Ryc. 1.11. Wskaźnik względnych 5-letnich przeżyć kobiet chorych na n.z. trzonu macicy (w wieku powyżej 14 lat). Europa 1995-99 (%) (EUROCARE-4) [7]

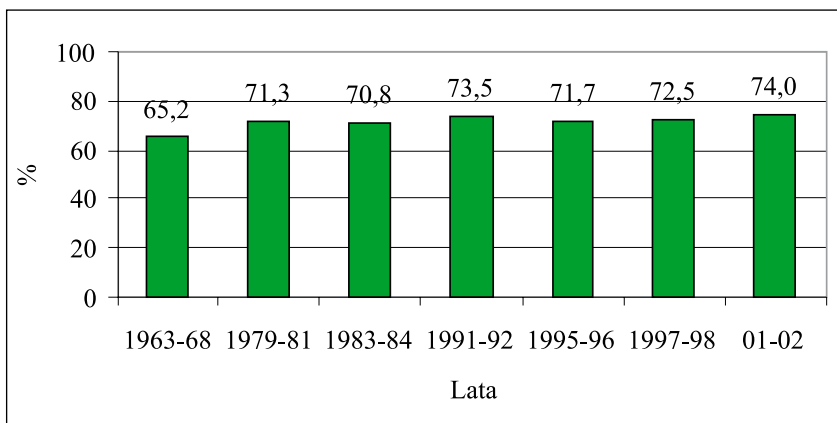
Równie korzystnie kształtował się wskaźnik jednorocznych względnych przeżyć kobiet chorych na n.z. trzonu macicy, który w Polsce wynosił 88,2%, przy średnim wskaźniku dla Europy 89,2%. Dla porównania, wskaźnik jednorocznych przeżyć względnych kobiet chorych na n.z. trzonu macicy wyniósł w Szwecji 94,5% (najwyższy wskaźnik), a w Portugalii 83,4% (najniższy wskaźnik) (Ryc. 1.12.) [7].



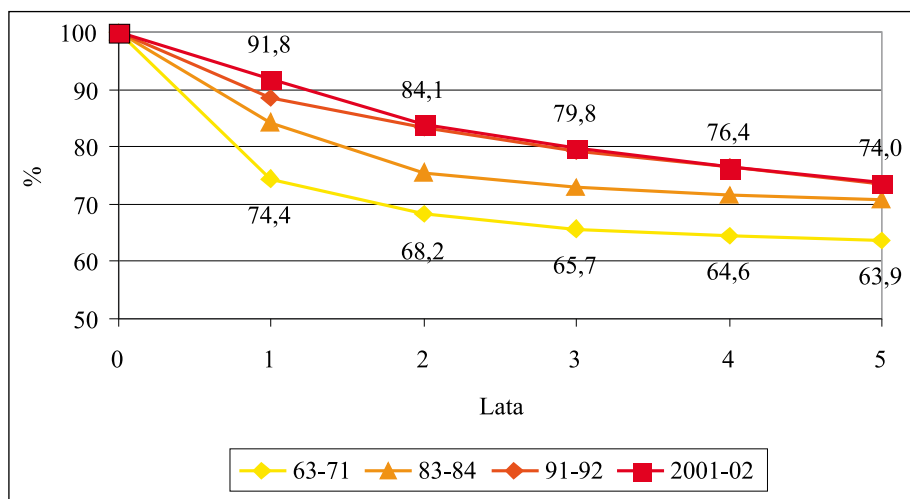
Ryc. 1.12. Wskaźnik 1-rocnych względnych przeżyć kobiet chorych na n.z. trzonu macicy (w wieku powyżej 14 lat). Europa 1995-99 (%) (EUROCARE-4) [7]

Wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych dla kobiet chorych na n.z. trzonu macicy wynosił średnio w Europie odpowiednio w latach 1995-1999 – 76,2%, 2000-2002 – 78,1% według badania EUROCARE-4 [12]. Oszacowany przez Krajowy Rejestr Nowotworów wskaźnik ten dla kobiet chorych na n.z. trzonu macicy, zarejestrowanych w Polsce w latach 2000-2002, wyniósł 71,9% [12].

Zmiany szansy przeżycia 5 lat dla kobiet chorych na n.z. trzonu macicy w Warszawie w latach 1963-2002 obrazuje Rycina 13. Wskaźnik 5-letnich względnych przeżyć kobiet chorych na n.z. trzonu macicy w Warszawie od lat 80. kształtował się na zbliżonym poziomie, przy czym w ciągu 40 lat obserwacji zwiększył się z 65,2% w latach 1963-68 do 74% w latach 2001-02 (Ryc. 1.13.) [15].



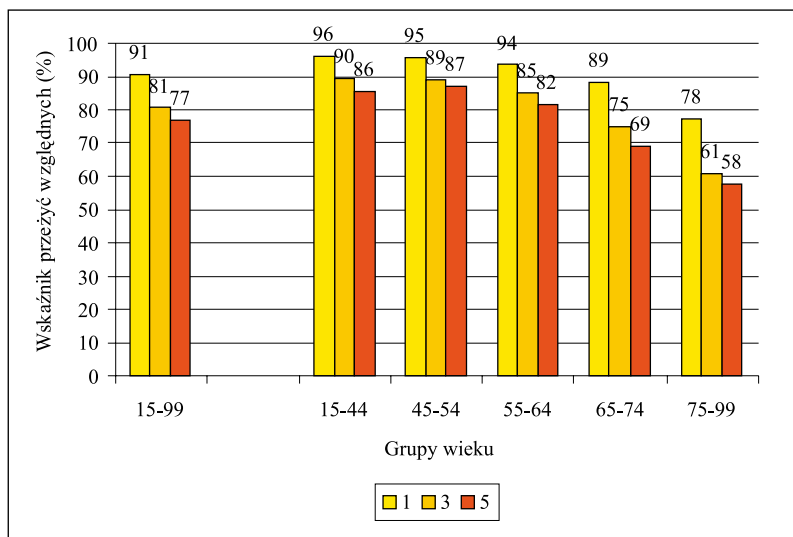
Ryc. 1.13. Porównanie odsetka pięcioletnich względnych przeżyć kobiet chorych na n.z. trzonu macicy. Warszawa 1963-68, 1979-81, 1983-84, 1992-93, 1997-98, 2001-02



Ryc. 1.14. Krzywe pięcioletnich względnych przeżyć kobiet chorych na n.z. trzonu macicy Warszawa 1963-71, 1983-84, 1991-92, 2001-02

W Warszawie w latach 1963-2002 obserwowano stopniowy wzrost poziomu krzywej przeżycia chorych na n.z. trzonu macicy, w związku z poprawą wskaźnika 5-letnich względnych kobiet chorych na n.z. tego narządu (Ryc. 1.14.) [15]. Ponadto stwierdzono, że w miarę upływu lat następowała poprawa wskaźników przeżyć w poszczególnych latach obserwacji. Należy jednak zwrócić uwagę, że we wszystkich analizowanych okresach największy spadek krzywej następował po pierwszym roku od rozpoznania nowotworu. Wskaźniki jednorocznych przeżyć względnych w latach 1963-71, 1983-84, 1991-92 i 2001-02 wynosiły odpowiednio 74,4%, 84,2%, 88,5% i 91,8%. [15].

Na podstawie analizy przeprowadzonej w Krajowym Rejestrze Nowotworów stwierdzono, że wskaźniki przeżyć kobiet chorych na n.z. trzonu macicy obniżają się wraz z wiekiem (Ryc. 1.15.) [12].



Ryc. 1.15. 1-roczone, 3- i 5-letnie wskaźniki względnych przeżyć kobiet chorych na n.z. trzonu macicy zdiagnozowanych w Polsce w latach 2000-2002 wg wieku chorych [12]

Wskaźnik względnych 5-letnich przeżyć kobiet chorych na n.z. trzonu macicy stanowi dobry miernik wyleczalności tych nowotworów. Wskaźniki te wynoszą średnio 75-85%, a dla n.z. w stadium miejscowym nawet 90%, co świadczy o tym, że n.z. trzonu macicy należą do nowotworów dobrze rokujących [13,15].

Wskaźniki 5-letnich przeżyć kobiet chorych na n.z. trzonu macicy zmieniają się w zależności od klinicznego stopnia zaawansowania nowotworu w momencie jego rozpoznania. Wskaźniki 5-letnich przeżyć kobiet chorych na n.z. trzonu macicy wynoszą odpowiednio dla stopnia: I – 90%, II – 83%, III – 43% [4]. Stern J. [8] podał, że wskaźniki przeżyć wynoszą odpowiednio w stopniu: Ia – 75%, Ib-Ic – 50%, IIa-IIb – 50%, IIIa – <20%, IIIb-IIIc – <10%, IVa-IVb – <5%.

Wskaźniki te ulegają dodatkowo zmianie także w zależności od postaci histologicznej nowotworu. I tak np. wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą, dla kobiet chorych na mięsaki trzonu macicy, w zależności od zaawansowania choroby, odpowiednio dla stopnia: I – 90%, II – 83%, III – 43% [3]. Wyleczalność dla gruczolakoraka trzonu macicy średnio wynosi w: I stopniu zaawansowania 75%, w II – 55-60%, w III – 30%, a w IV – kilka do kilkunastu % leczonych chorych.

Istotny jest również stopień zróżnicowania inaczej złośliwości histologicznej nowotworu. Postacie wysokodojrzałe gruczolakoraka endometrium (G1) rokują lepiej od średnierzóżnicowanych (G2) i niezróżnicowanych (G3). Przykładowo, wskaźnik 5-letnich przeżyć kobiet chorych na n.z. endometrium ze stopniem zróżnicowania G1 wynosi odpowiednio 94%, G2 – 84%, G3 – 72% [3].

Rokowanie w odniesieniu do śluzowego gruczolakoraka endometrium w stopniu I. jest podobne do rokowania dla nisko zróżnicowanego gruczolakoraka endometrium, ogólnie jest ono dobre [9].

Postać histologiczna nowotworu, warunkująca jego rozwój i rokowanie, ma szczególnie znaczący wpływ na wartości wskaźników 5-letnich przeżyć kobiet chorych na n.z. trzonu macicy.

Nowotwory endometrium, stymulowane estrogenami, wiążą się na ogół z dobrym rokowaniem. Raki endometrium, surowicze i jasnokomórkowe, rozwijające się bez stymulacji

estrogenowej, wiąże się natomiast z gorszym rokowaniem; często są diagnozowane w zaawansowanych stadiach klinicznych choroby. Rak endometrialny – złośliwy guz nabłonkowy ma tendencję do naciekania na mięśniówkę i daje przerzuty do odległych narządów [9]. Rak płaskonabłonkowy endometrium wiąże się z raczej złym rokowaniem, aczkolwiek jego brodawkowata postać rokuje lepiej [9]. Brodawkowaty rak surowiczy i rak jasnokomórkowy cechują się gorszym rokowaniem, ale jasnokomórkowa postać oznacza lepsze rokowanie niż surowicza w tym samym stadium [3,9,10].

Inne rzadkie postacie, jak np. rak niezróżnicowany lub płaskonabłonkowy błony śluzowej trzonu macicy to n.z. o złym rokowaniu; średnie 5-letnie przeżycie wynosi 30-70% [3].

W przypadku neuroendokrynnego raka drobnokomórkowego rokowanie jest trochę lepsze w I stadium choroby (około 60% 5-letnich przeżyć) [9].

Rokowanie w przypadku mięsaków jest złe; odsetek wyleczeń w odniesieniu do mięsaków wynosi 50-75% w przypadku wczesnego wykrycia i poniżej 10% dla postaci zaawansowanej [8].

Mięsaki macicy to n.z. o dużej złośliwości [10]. Cechują się ogólnie szybkim wzrostem i dużą skłonnością do tworzenia przerzutów drogą naczyń krwionośnych i chłonnych, najczęściej do regionalnych węzłów chłonnych i płuc, nawet we wczesnych stadiach, zwłaszcza w przypadku mięsakoraka [6]. Na agresywny przebieg kliniczny mięsaków macicy wskazuje wyższy odsetek zmian poza macicą, stwierdzanych już podczas operacji, z których najczęstsze to przerzuty do jajników, wątroby, rozsiew wewnątrznaczyniowy. Przyczyną niepowodzeń leczenia mięsaków macicy są nawroty miejscowe, jak i przerzuty odległe. Częstość przerzutów mięsaków macicy do węzłów chłonnych miednicy w I stopniu wynosi np. 10-20% [6].

Przerzuty odległe, najczęściej do płuc i wątroby, jak i rozsiew wewnątrznaczyniowy, występują najczęściej u chorych na mięsaki Mullera i gładkokomórkowe. Rokowanie w tej grupie n.z. jest bardzo złe [6].

Niskozróżnicowany mięsak podścieliskowy endometrium jest n.z. o dobrym rokowaniu [6]. Wznovy i przerzuty pojawiają się późno; średni czas do wznovy wynosi 3-5 lat, ale może przekraczać 20 lat. Wskaźnik 5-letnich przeżyć chorych na tę postać n.z. trzonu macicy wynosi 67-100% [9].

Mięsak gładkokomórkowy to nowotwór o dużej złośliwości; większość wznów występuje w ciągu 2 lat od rozpoznania [9].

Niezróżnicowane mięsaki endometrium są guzami o bardzo dużej złośliwości; chore umierają w ciągu 2 lat od diagnozy, przy czym już w czasie diagnozy występują odległe przerzuty [9].

Podobnie mięsakorak jest n.z. o dużej złośliwości, często daje przerzuty do węzłów chłonnych wewnątrzbzrusznych i zaotrzewnowych. Ogólnie rokowanie jest złe, gorsze niż dla słabo zróżnicowanych raków endometrium i w przypadku raka nabłonkowego [9].

Bardzo złym rokowaniem cechuje się mięsak prążkowanokomórkowy [6].

Za mniej złośliwy n.z. trzonu macicy uważany jest gruczolakomięsak (*adenosarcoma*). Wznovy w miednicy lub pochwie występują w 25-40% przypadków, a odległe przerzuty u 5% chorych. Rokowanie dla chorych w przypadku tego nowotworu jest lepsze, większość zgonów występuje po 5 latach od diagnozy.

Piśmiennictwo

1. Bręborowicz, J., Bręborowicz, D.: Diagnostyka histopatologiczna nowotworów trzonu macicy. W: Ginekologia onkologiczna T. 2. Markowska Hanna (red.). Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, 2006, s. 769-775.
2. Didkowska, J., Wojciechowska, U., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut, 2010 (dane niepublikowane, dostępne na witrynie internetowej epid.coi.waw.pl/krn/)
3. Gabryś, M.St., Jędryka, M.: Czynniki prognostyczne w raku błony śluzowej trzonu. W: Ginekologia onkologiczna T. 2. Markowska Hanna (red.). Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, 2006, s. 726-730.
4. Gabryś, M.St.: Epidemiologia i etiopatogeneza raka błony śluzowej trzonu macicy. W: Ginekologia onkologiczna T. 2. Markowska Hanna (red.). Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, 2006, s. 683-685.
5. GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Lyon: IARC, 2008. <http://globocan.iarc.fr/>
6. Panek, G.: Nienabłonkowe nowotwory trzonu macicy (mięśniaki i mięsaki). W: Ginekologia onkologiczna T. 2. Markowska Hanna (red.). Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, 2006, s. 776-781.
7. Sant, M., Allemani, C., Santaquilai, M, i wsp., the EURO CARE Working Group: EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. EUR J. Cancer 2009 Apr; 45(6): 931-991.
8. Stern, J.L.: Układ płciowy żeński. Macica. W: Dollinger, M., Rosenbaum, E.H., Cable, G: Uniwersalny przewodnik po metodach leczenia nowotworów. Warszawa: Hannah Publishing Ltd, 2000, s. 455-461.
9. Tumours of the uterine corpus. W: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Tavassoli, F.A., Devilee, P. (red.). Lyon: IARC Press, 2003, s. 217-257.
10. Urbański, K., Kornafel, J. (red.): Ginekologia onkologiczna. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Gdańsk: Via Media. 2007. Część I. Onkologia w praktyce klinicznej 2007; 3 (supl C): s. 235-240.
11. Wojciechowska, U., Didkowska, J., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe trzonu macicy (C54). W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut, 2008, s. 30-32.
12. Wojciechowska, U., Didkowska, J., Zatoński W.: Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002. Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut, 2009. Nowotwory złośliwe trzonu macicy (C54). s. 38.
13. World Cancer Report. Steward, B.W., Kleihues, P. (red.). Lyon: IARC Press, 2003. Uterine cancer, s. 217-219.
14. Wronkowski, Z., Zwierko, M.: Epidemiologia nowotworów narządu rodno. W: Onkologia ginekologiczna. Markowska, J. (red.). Wrocław: Wyd. Medyczne Urban & Partner, 2002, s. 3-37.
15. Wronkowski, Z., Zwierko, M., Romejko, M.: Ocena wyleczalności nowotworów złośliwych w Warszawie w latach 1963-1988. Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut, 1995.
16. Zwierko, M.: Nowotwory złośliwe woj. mazowieckim w 2008 r. Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut, 2010 (w druku).
17. Zwierko, M. Ocena zależności między wiekiem a zachorowalnością i przeżyciami chorych na nowotwory złośliwe. Rozprawa Doktorska. Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut, 1999.

II. Czynniki ryzyka występowania nowotworów trzonu macicy

prof. dr hab. Janina MARKOWSKA, lek. Monika PAWAŁOWSKA

Dane epidemiologiczne oceniające współczynniki zachorowalności na raka endometrium w zależności od położenia geograficznego pokazują, że światowy rozkład występowania tego nowotworu jest bardzo zróżnicowany, a najwyższy odsetek nowych zachorowań przypada na kraje wysoko uprzemysłowione. Zjawisko to tłumaczy się masowym występowaniem otyłości, cukrzycy, braku aktywności fizycznej, niskiej liczby rodzonych dzieci lub bezdzietności w krajach o wysokim standardzie życia. Czynniki te są powszechnie uznawane jako predysponujące do powstawania raka błony śluzowej macicy. Do innych czynników zalicza się zaawansowany wiek, wczesną menarche i późną menopauzę, zaburzenia miesiączkowania, przyjmowanie estrogenowej hormonalnej terapii zastępczej lub tamoxifenu, a także predyspozycje genetyczne tj. zespół Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowością), zwiększający życiowe ryzyko rozwoju raka endometrium do 40-60% [1], oraz polimorfizmy genów kompleksu CYP450 (Tabela 2.1.).

Tabela 2.1. Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na raka endometrium

Wczesna menarche	Wydłużony okres stymulacji estrogenowej
Późna menopauza	Wydłużony okres stymulacji estrogenowej
Wiek	Ryzyko występowania raka rośnie wraz z wiekiem
Zaburzenia miesiączkowania, PCOS, cykle bezowulacyjne	Stymulacja estrogenowa niezrównoważona działaniem progesteronu (niska produkcja progesteronu)
Bezdzietność	Brak 9-miesięcznego okresu protekcyjnego działania progesteronu
Otyłość	Nasilenie pozajajnikowej produkcji estrogenów (aromatyzacja androgenów w obwodowej tkance tłuszczowej) oraz zwiększenie puli aktywnych estrogenów przez zmniejszenie produkcji SHGB

Cukrzyca	Zmniejszona produkcja SHBP i progesteronu, zwiększone stężenie androgenów i IGF-1
Guzy produkujące estrogeny	Stymulacja estrogenowa niezrównoważona działaniem progesteronu
HTZ (estrogenowa)	Stymulacja estrogenowa niezrównoważona działaniem progesteronu
Tamoxifen	Przewlekła stymulacja lekiem o działaniu estrogenopodobnym
Zespół Lynch	Mutacja jednego z sześciu genów odpowiedzialnych za naprawę DNA
Polimorfizmy genów kompleksu CYP450	Nasilona produkcja estrogenów i androgenów

Do czynników mających działanie protekcyjne zalicza się krótki okres reprodukcyjny, wielodzieciowość, stosowanie złożonej HTZ, wkładki wewnątrzmacicznej lub doustnych leków antykoncepcyjnych, a także palenie papierosów (Tabela 2.2.).

Tabela 2.2. Czynniki zmniejszające ryzyko zachorowania na raka endometrium

Późna menarche i wczesna menopauza	Krótszy okres stymulacji estrogenowej
Wielodzieciowość	Wielokrotne 9-miesięczne okresy protekcyjnego działania progesteronu na endometrium
OC	Ochronne działanie na błonę śluzową macicy komponenty gestagenowej
IUD	Przewlekłe zapalenie, zaburzona odpowiedź na hormony płciowe
HTZ (estrogenowo-progesteronowa)	Ochronne działanie na błonę śluzową macicy komponenty gestagenowej
Palenie tytoniu	Zmniejszenie stężenia estrogenów we krwi, przyspieszenie menopauzy
Zażywanie aspiryny (?)	Blokowanie komórek endometrium w fazie G1, promocja apoptozy

Rak endometrium uznawany jest za nowotwór występujący u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym. Istnieje jednak około 10-12% grupa chorych, u których nowotwór ten rozpoznaje się przed 45. rokiem życia [2,3].

Wieloletnie obserwacje kliniczne wykazały, że w przeciwieństwie do większości przypadków raka endometrium o powolnym przebiegu i wieloletnich przeżyciach, występujących u otyłych kobiet z nadciśnieniem i cukrzycą, pewne typy raka endometrium charakteryzują się złym rokowaniem i dotyczą kobiety starsze, przeważnie szczupłe, bez cech zespołu metabolicznego. Dlatego Bokhman [4] wyróżnił dwa typy raka endometrium: typ I, najczęstszy, dotyczący około 80% rozpoznań, obejmujący głównie typ endometroidalny oraz typ II, nieendometroidalny, do którego należą raki surowicze, jasnokomórkowe i niskozróżnicowane (Tabela 2.3.).

Tabela 2.3. Różnice między typem I i II raka endometrium

	Typ I	Typ II
Najczęstszy typ histologiczny	Endometroidalny	Surowiczy, jasnokomórkowy, nieskoźróznicowany
Czynnik indukujący rozwój nowotworu	Niezrównoważone progesteronem działanie estrogenów	Brak dowodów na hormonozależność tego nowotworu
Stan przedrakowy	Endometrium przerostowe	Endometrium atroficzne
Biologia raka	Powolny rozwój, dobre rokowanie	Nowotwór o złym rokowaniu
Status menopauzalny	Przed i po menopauzie	Po menopauzie
Najczęstsze mutacje	<i>PTEN</i> , <i>K-ras</i> , niestabilność mikrosatelitarna	<i>p53</i> , <i>HER2/neu</i>

Raki typu I są hormonozależne, powstają na bazie rozrostów endometrium spowodowanych nadmierną stymulacją estrogenową i mają najczęściej łagodny przebieg, natomiast raki typu II, wprost przeciwnie, rozwijają się na podłożu endometrium zanikowego, a ich biologia jest bardziej agresywna. Wiadomo obecnie, że w większości przypadków raka endometroidalnego dochodzi do mutacji w obrębie genu *PTEN*, *K-ras* oraz powstawania niestabilności mikrosatelitarnej. W przypadku raka endometrium typu II mutacje najczęściej obejmują gen *p53* i *HER2/neu*.

Zaburzenia równowagi hormonalnej

Głównym hormonem pobudzającym komórki endometrium do podziałów jest estradiol (E2). We krwi, estrogeny związane są nieswoicie z albuminami oraz swoicie z globuliną wiążącą steroidy płciowe (SHBG – sex hormone binding globulin) i z globuliną wiążącą kortykosteroidy (CBP – corticosteroid binding globulin), przy czym jedynie wolna, niezwiązana frakcja ma aktywne działanie. W fazie proliferacyjnej cyklu miesięczkowego E2 umożliwia odbudowę złuszczonej warstwy błony śluzowej macicy promując aktywność mitotyczną komórek. Intensywne podziały komórkowe rozpoczynają się od 5. dnia cyklu, szybko osiągając plateau, i trwają aż do około 19. dnia cyklu, kiedy to po nadirze owulacyjnym stężenie estrogenów gwałtownie spada a dominację hormonalną przejmuje progesteron. Śledząc stężenia estrogenów w zależności od dnia cyklu miesięczkowego można zauważyć, że skok proliferacyjny komórek endometrium w około 5. dniu cyklu jest obecny przy stosunkowo niskim stężeniu estrogenów (około 50 pg/ml), a dalszy wzrost ich stężenia w kolejnych dniach nie przekłada się na liniowy wzrost aktywności mitotycznej komórek [5]. Wynika z tego, że przy stężeniu estrogenów w surowicy >50 pg/ml, czynniki zwiększające stężenie tych hormonów nie podnoszą ryzyka raka endometrium, jeśli nie dochodzi dodatkowo do zmniejszenia stężenia progesteronu we krwi.

Produkowany przez ciało żółte progesteron działa na błonę śluzową macicy przeciwnie do estrogenów – hamując proliferację komórek endometrium poprzez:

- stymulację komórek do dojrzewania

- zmniejszenie liczby receptorów estrogenowych

- aktywację dehydrogenazy 17beta-hydroksysteroidowej i sulfo-transferazy estrogenu konwertujących estradiol (E2) do mniej aktywnego estronu (E1) i siarczanów estrogenów.

Działanie promitogenne estrogenów odbywa się dzięki pobudzaniu syntezy insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 (insulin like growth factor 1) oraz zwiększeniu ekspresji receptorów dla IGF-1 (IGF-1R). Progesteron stymuluje natomiast produkcję peptydu wiążącego IGF-1, tzw. IGFBP 1 (IGF binding protein 1), który łącząc się z IGF-1 uniemożliwia jego związanie z receptorem prowadząc do zahamowania podziałów komórkowych [6].

Uważa się, że w odróżnieniu od raka endometrium typu II, raki endometroidalne powstają z powodu zaburzonej równowagi między działaniem estrogenów a progesteronu – hipoteza niezrównoważonych estrogenów (unopposed estrogen hypothesis). Ma to miejsce przy zbyt wysokim stężeniu aktywnych, niezwiązanych estrogenów we krwi i prawidłowym stężeniu progesteronu lub przy prawidłowym poziomie estrogenów i zbyt niskim stężeniu krążącego progesteronu. Zauważono również, że zarówno w obrębie guza nowotworowego endometrium jak i piersi stężenia E1 i E2 są znacznie wyższe niż w surowicy. Zjawisko to tłumaczy się produkcją *in situ* estrogenów co możliwe jest dzięki obecności w ww. tkankach lokalnych enzymów tj. aromatazy, dehydrogenazy 17beta-hydroksysteroidowej, sulfatazy steroidowej, biorących udział w przekształcaniu krążących we krwi androgenów do estrogenów [7].

Przewaga działania estrogenów skutkuje przewlekłym pobudzeniem komórek endometrium do podziałów komórkowych. W trakcie nasilonej proliferacji może dojść do powstawania błędów w replikacji DNA i pojawienia się mutacji, szczególnie niebezpiecznych w obrębie genów supresorowych czy protoonkogenów odpowiedzialnych za kodowanie białek odpowiadających za prawidłowy podział, dojrzewanie i apoptozę komórki. Mutacje te prowadzą do wymknięcia się komórki spod kontroli białek ściśle regulujących cykl komórkowy, co skutkuje intensywnymi podziałami komórkowymi, powielaniem uszkodzonego DNA, kumulacją dodatkowych mutacji i w konsekwencji transformacją nowotworową. Biorąc pod uwagę etapowość procesu karcynogenezy, pierwszym stadium rozwoju raka endometroidalnego jest rozrost błony śluzowej bez towarzyszącej atypii komórkowej. Ryzyko dalszej transformacji nowotworowej szacowane jest na 1% w przypadku rozrostu prostego i na 3% przy obecności rozrostu złożonego. Kolejna faza choroby obejmuje hiperplazję błony śluzowej macicy z atypią komórkową, przy czym przy rozroście prostym ryzyko powstania raka endometrium wynosi 8%, natomiast przy złożonej hiperplazji ryzyko to sięga 29% [8].

Wiek menarche i menopauzy

Ryzyko rozwoju raka endometrium wzrasta wraz z wydłużeniem okresu życia kobiety, w którym błona śluzowa macicy poddawana jest działaniu estrogenów. Wczesna menarche oraz późna menopauza są powszechnie uznanymi czynnikami ryzyka powstawania tego nowotworu. Według Sturgeon i wsp. [9] pojawienie się pierwszej miesiączki przed 13. rokiem życia wiąże się z ponad dwukrotnym podniesieniem ryzyka w porównaniu do kobiet, u których menarche wystąpiła po ukończeniu 14. roku życia. Podobne wyniki przedstawił Xu i wsp. [10]. Autorzy ci wykazali również, że osiągnięcie menopauzy między 50. a 55. rokiem życia wiąże się z 2,2-krotnym, a po 55. roku życia z prawie 6-krotnym, wzrostem ryzyka pojawienia się raka błony śluzowej macicy, w porównaniu do kobiet, które zakończyły miesiączkowanie przed 45. rokiem życia. Jednocześnie stwierdzili, że ponad 40 letni okres miesiączkowania warunkuje 3,2-krotny skok ryzyka w odniesieniu do okresu reprodukcyjnego wynoszącego mniej niż 30 lat.

Ilość posiadanych dzieci

Opierając się na teorii nie zrównoważonych estrogenów w powstawaniu raka endometrium można stwierdzić, że ciąża jest fizjologicznym, kilkumiesięcznym okresem w życiu kobiety, w którym progesteron, produkowany początkowo przez ciało żółte a następnie łożysko, występuje w surowicy w wysokim stężeniu, co przeciwdziała niekorzystnemu wpływowi estrogenów na błonę śluzową macicy. Oczywistym jest zatem fakt, iż każda kolejna ciąża wydłuża czas pozytywnego działania progesteronu zmniejszając tym samym życiowe ryzyko zachorowania na raka endometrium. Badanie Lochen i wsp. [11] wykazało, że wśród kobiet, które urodziły od 8 do 11 dzieci, w porównaniu do nieródek, względne ryzyko (RR) rozwoju nowotworu obniża się do 0,35 (CI 95%: 0,14-0,85). Autorzy przedstawili również istnienie związku między wiekiem pierworódki a rozwojem raka endometrium stwierdzając, że czym starsza ciężarna tym ryzyko zachorowania jest mniejsze. U pierworódek mających ponad 35 lat, w porównaniu do mających mniej niż 20 lat, RR wynosiło 0,53 (95% CI: 0,34-83) [11]. Potwierdza to fińskie badanie [12], w którym RR raka endometrium u kobiet rodzących po raz pierwszy po 30. roku życia, w porównaniu do młodych matek mających pierwsze dziecko przed ukończeniem 20. roku życia, obniżyło się do 0,58 (95% CI: 0,34-0,97). W pracy tej wykazano również, że redukcja ryzyka związana jest z wydłużeniem okresu pomiędzy pierwszą a ostatnią ciążą kobiety. Obliczono, że u kobiet, u których okres ten wynosił powyżej 20 lat, w porównaniu z okresem krótszym niż 10 lat, RR spadał do wartości 0,57 (95% CI: 0,34-0,96). Powyższe dane tłumaczy się ochronnym działaniem porodu poprzez mechaniczne oddzielenie błony śluzowej macicy, a tym samym usunięcie nabłonka mogącego zawierać nieprawidłowe komórki, których odsetek wzrasta wraz z wiekiem kobiety [13].

Otyłość i cukrzyca

Problem raka endometrium z roku na rok dotyka coraz więcej kobiet. Szacuje się, że na całym świecie, w latach 1987-1998, liczba zgonów spowodowanych przez ten nowotwór uległa podwojeniu [14]. W 2008 roku liczba nowych zachorowań w Europie na nowotwór trzonu macicy przekroczyła 82 000, natomiast liczba zgonów wywołanych tą chorobą wynosiła 21 700 [15]. Uważa się, że jedną z głównych przyczyn zwiększonej zapadalności na tę chorobę jest lawinowy wzrost kobiet cierpiących na nadwagę lub otyłość. Dane epidemiologiczne pokazują, że w skali światowej ponad 300 mln ludzi choruje na otyłość, natomiast w samych Stanach Zjednoczonych ponad dwie trzecie populacji dorosłych ma co najmniej nadwagę. Około 70-90% pacjentek z rozpoznanym rakiem endometrium typu I jest otyła, a stopień ryzyka rozwoju raka jest wprost proporcjonalny do obliczonego wskaźnika BMI i dotyczy to zarówno kobiety przed, jak i po okresie menopauzy [16]. Według Schouten i wsp. [17], otyłość jako pojedynczy, niezależny czynnik, zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu błony śluzowej macicy 4,5 raza. Względne ryzyko (RR) zgonu z powodu raka endometrium w grupie kobiet z BMI 25-29,9 szacowane jest na 1,50 (95% CI: 1,26-1,78), dla BMI 30-34 wynosi 2,53 (95% CI: 2,02-3,18), natomiast przy BMI >40 RR osiąga 6,25 (95% CI: 3,75-10,42) [18]. Niekorzystny wpływ obecności nadmiernej masy ciała na endometrium polega głównie na wzroście stężenia estrogenów (głównie estronu - E1) poprzez aromatyzację krążących we krwi androgenów w obrębie tkanki tłuszczowej. Zaburzenia te nasila jeszcze, często współistniejąca z otyłością, cukrzyca typu 2 z hiperinsulinemią i zwiększonym stężeniem insulino-

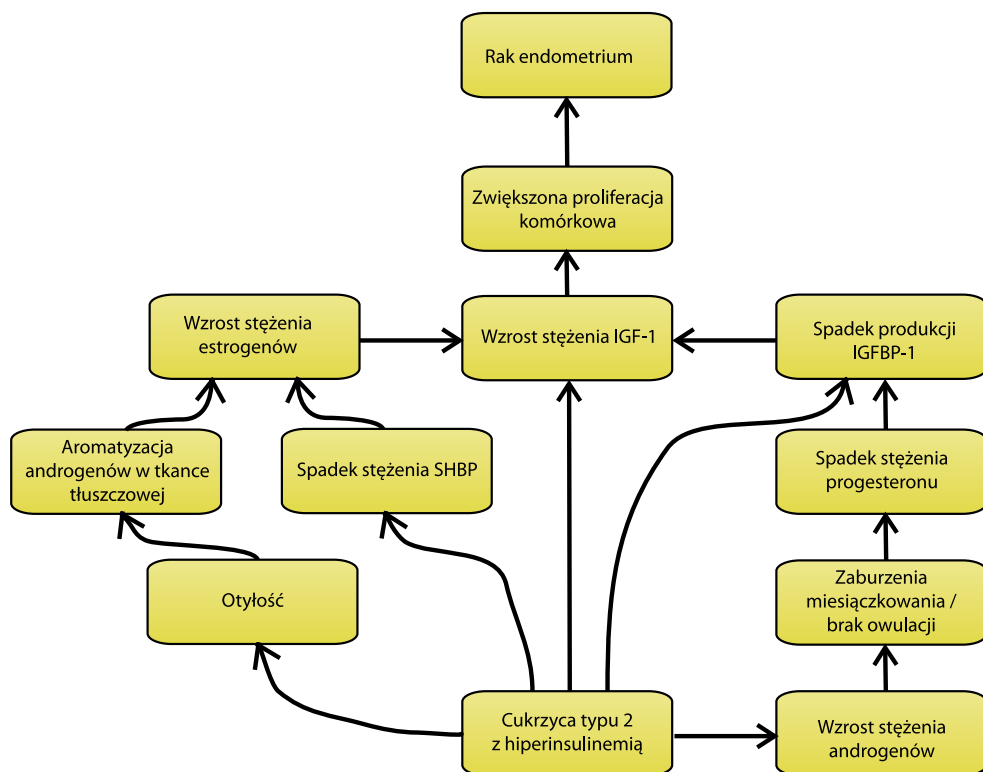
podobnego czynnika wzrostu IGF-1 mającego właściwości proliferacyjne. Wysokie stężenie insuliny we krwi zaburza balans hormonalny na linii estrogeny-progesteron poprzez:

zwiększenie puli niezwiązanych, aktywnych hormonów płciowych we krwi z powodu zahamowania wątrobowej produkcji białka wiążącego hormony płciowe – SHBG

stymulację wzrostu produkcji androgenów w nadnerczach i jajnikach

zmniejszenia stężenia progesteronu z powodu zaburzeń owulacji.

Hiperinsulinemia przyczynia się dodatkowo do wzrostu stężenia dostępnego IGF-1 poprzez zmniejszenie produkcji IGFBP-1, które w fizjologicznych warunkach inaktywuje ten czynnik. Prawdopodobnie insulina odgrywa również rolę promotora angiogenezy zwiększając ekspresję śródnabłonkowego czynnika wzrostu VEGF w tkance nowotworowej [19]. Zależność między rakiem endometrium a cukrzycą typu 2 przedstawia Rycina 2.1.



Rycina 2.1. Zależność między rakiem endometrium a cukrzycą typu 2

Rola estrogenów otrzymywanych obwodowo z androgenów dzięki działalności aromatazy w dużej mierze zależy od statusu menopauzalnego kobiety. U kobiet przed menopauzą ta dodatkowa pula estrogenów jest niewielka w porównaniu z jajnikową produkcją E2 i nie wpływa wyraźnie na zwiększenie indeksu mitotycznego komórek endometrium, natomiast znamienne znaczenie ma obniżenie stężenia progesteronu wynikające z zaburzeń jajczkowania. U kobiet w okresie pomenopauzalnym konwersja androgenów do estronu, a następnie

estronu do estradiolu w tkankach obwodowych przy udziale dehydrogenazy 17 β -hydroksy-steroidowej (HSD) typu 1 jest głównym źródłem E2 w organizmie, dlatego też istnieje wprost-proporcjonalna zależność między wskaźnikiem BMI a stężeniem estrogenów w surowicy.

Jak wspomniano wcześniej, coraz bardziej rozpowszechniona jest również teza mówiąca o nasilonej produkcji *in situ* estrogenów w raku endometrium dzięki obecności aromatazy w obrębie tkanki nowotworowej.

Zespół policystycznych jajników – pcos (polycystic ovary syndrome)

Zespół policystycznych jajników uważany jest za najczęściej występującą endokrynopatię, obejmującą około 4-7% kobiet w wieku reprodukcyjnym [20]. Charakteryzuje się on hiperandrogenizmem, zaburzonym miesiączkowaniem z obecnością cykli anowulacyjnych i obniżoną płodnością. Ponadto, kobietom cierpiącym na PCOS częściej towarzyszy otyłość, cukrzyca i hiperinsulinemia. Wszystkie te wyżej wymienione czynniki predysponują do rozwoju raka endometrium zwiększając od 3 do 9 razy ryzyko zachorowania na tę chorobę [21–22]. W materiale Ramzy i Niskier [23] oraz Gallup i Stock [24], wśród pacjentek z rozpoznanym rakiem endometrium przed 40. rokiem życia, kobiety z PCOS stanowiły odpowiednio 11,1% i 31,2%.

Hormonalna terapia zastępcza

Starzejące się społeczeństwo i znaczne wydłużenie średniej życia spowodowało, iż coraz większa ilość kobiet przeżywa kilkanaście a nawet kilkadziesiąt lat po zakończeniu miesiączkowania. Chcąc zapobiec konsekwencjom długoletniego niedoboru estrogenów w okresie pomenopauzalnym (osteoporoza, choroby sercowo-naczyniowe, itd.) i poprawić jakość życia, pod koniec ubiegłego wieku powszechnie akceptowalnym postępowaniem było włączanie u kobiet w okresie okołomenopauzalnym hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Metaanaliza Grady i wsp. [25] pokazała, że stosowanie HTZ opartej na estrogenach niezrównoważonych odpowiednią dawką gestagenów, w porównaniu z kobietami nie przyjmującymi HTZ, skutkuje większym ryzykiem rozwoju raka endometrium, ryzyko względne (RR) wyniosło 2,3 (95% CI: 2,1-2,5). Zauważono, że ryzyko to rośnie w zależności od czasu trwania leczenia – 1,4 (95% CI: 1,0-1,8) dla HTZ trwającej poniżej jednego roku, RR równe 2,8 (95% CI: 2,3-3,5) dla 1-5 lat, natomiast przy ponad 10-letniej estrogenowej hormonoterapii współczynnik ten sięga 9,5 (95% CI: 4,7-12,3) [25]. Szansa na rozwój raka endometrium maleje wraz z upływem czasu od zaprzestania leczenia hormonalnego. W przypadku gdy czas od zakończenia terapii wynosi 12 miesięcy RR szacowany jest na 4,1 (95% CI: 2,9-5,7), a po co najmniej 5-letniej przerwie spada do wartości 2,3 (95% CI: 1,8-3,1).

Aby zapobiec nadmiernej estrogenowej stymulacji endometrium obecnie najczęściej stosowaną hormonalną terapią zastępczą jest łączone, sekwencyjne lub ciągłe, podawanie estrogenów wraz z gestagenami. Randomizowane badanie Women's Health Initiative [26], do którego włączono 161 809 kobiet w okresie pomenopauzalnym, miało za zadanie ocenić bilans korzyści i strat z zastosowania estrogenowo-progesteronowej HTZ. Badanie to zostało przerwane, po średnim czasie kontroli lekarskich wynoszącym nieco powyżej 5 lat, z uwagi na przewagę działań niekorzystnych, w szczególności ze względu na podwyższenie ryzyka rozwoju raka piersi oraz epizodów udarowych (HR–hazard ratio odpowiednio 1,26 i 1,41). Analizując jednak ryzyko powstawania raka endometrium okazało się, że złożona HTZ ma

działanie protekcyjne na błonę śluzową macicy i nie tylko nie zwiększa ryzyka powstawania nowotworu, ale wpływa na tendencję spadkową w ilości nowych zachorowań (HR 0,83; 95% CI: 0,47–1,47).

W brytyjskim badaniu Million Women Study (MWS) [27], obejmującym ponad 716 tys. kobiet w wieku 50–64 lat, oceniano m.in. ryzyko rozwoju raka endometrium w zależności od rodzaju stosowanej HTZ. Spośród 320 953 kobiet przyjmujących HTZ, 22% stosowało złożoną terapię podawaną w sposób ciągły, 45% w sposób cykliczny, 9% kobiet włączonych do badania pobierało tibolon, 4% jedynie estrogeny, natomiast ok. 20% badanych nie potrafiła określić jaką terapię stosowała lub przyjmowała więcej niż jeden rodzaj schematu. Badanie to pokazało, że w porównaniu do grupy kobiet nigdy nie przyjmującej hormonów w okresie około- i pomenopauzalnym, współczynnik ryzyka rozwoju raka endometrium był najniższy przy stosowaniu złożonej HTZ w sposób ciągły (RR 0,71; 95% CI: 0,56–0,90), natomiast najwyższy przy terapii estrogenowej lub tibolonem, RR odpowiednio 1,45 (95% CI: 1,02–2,06) i 1,79 (95% CI: 1,43–2,25) (Tabela 2.4.).

Tabela 2.4. Wpływ zastosowanej hormonalnej terapii zastępczej na ryzyko raka endometrium [27]

	Średnia długość stosowania HTZ (w latach)	Czas od zakończenia HTZ (w latach)	Ryzyko względne RR
HTZ złożona ciągła	5,0	0,2	0,71
HTZ złożona cykliczna	5,1	1,0	1,05
HTZ estrogenowa	4,6	1,3	1,49
Tibolon	5,2	0,7	1,79

Jeśli kobiety włączone do MWS podzielimy na grupy wg masy ciała zauważymy, że największe działanie protekcyjne złożonej HTZ (zarówno cyklicznej jak i ciągłej) obserwuje się u kobiet z BMI >30. U kobiet szczupłych, z BMI <25, HTZ wydaje się nie przynosić oczekiwanych korzyści, RR w stosowanej złożonej ciągłej hormonoterapii jest porównywalny z grupą kontrolną, a złożona cykliczna HTZ statystycznie istotnie zwiększa ryzyko raka endometrium [27]. Można zatem uznać, że gestageny podawane w postaci HTZ kobietom otyłym mają działanie ochronne w stosunku do estrogenów zarówno egzogennych jak i endogennych, w przeciwieństwie do kobiet szczupłych, u których działanie to ogranicza się prawdopodobnie tylko do puli egzogennej.

WKŁADKI WEWNĄTRZMACICZNE – IUD (Intra Uterine Device)

Pomimo, iż zastosowanie pierwszych wkładek wewnątrzmacicznych jako środka antykoncepcyjnego datuje się na lata osiemdziesiąte XIX wieku, w powszechne użycie weszły one dopiero w połowie lat sześćdziesiątych ubiegłego stulecia. Początkowo były to metalowe lub wykonane z tworzywa sztucznego wkładki nieaktywne metabolicznie. Drugą generację IUD stanowiły wkładki miedziane, uwalniające jony miedzi do jamy macicy. Najnowszym zaś typem IUD, wprowadzonym w Finlandii w 1990 roku, są wkładki uwalniające wewnątrzmacicznie lewonorgestrel (LNG-IUS, Levonorgestrel Releasing Intrauterine System).

W metaanalizie przeprowadzonej przez Beininga i wsp. [28] wykazano, iż wśród kobiet które kiedykolwiek w swoim życiu miały założoną wkładkę wewnątrzmaciczną, w porówna-

niu do grupy kontrolnej obejmującej kobiety nie mające IUD w wywiadzie, uśredniony iloraz szans (OR) zachorowania na raka endometrium wynosił 0,54 (95% CI: 0,47–0,63). W cytowanej pracy stwierdzono, że działanie protekcyjne zależy od czasu stosowania wkładki (OR = 0,88 dla 5 lat; 95% CI: 0,84–0,92). Ponadto zauważono, że ryzyko maleje wraz z upływem lat od rozpoczęcia stosowania IUD (OR = 0,89 dla okresu 5-letniego; 95% CI: 0,83–0,95; nie wykazano jednak korzyści przy okresie czasu przekraczającym 20 lat), jak i od jego zakończenia (OR = 0,91 dla 5 lat; 95% CI: 0,86–0,95, najwyższe działanie ochronne w pierwszych 5-10 latach). Niemniej wyniki te są nieistotne statystycznie oraz niejednorodne w poszczególnych pracach włączonych w metaanalizę, zatem powinny być interpretowane ostrożnie. Niestety, większość opublikowanych prac nie precyzuje, który typ IUD dominował w populacji kobiet objętych badaniem. Sądząc jednak po latach, w których badania te zostały przeprowadzone można wnioskować, iż ogromna liczba wkładek należała do grupy nieuwalniającej lewonorgestrel. Należy zatem przypuszczać, że coraz szersze zastosowanie LNG-IUS spowoduje jeszcze większe obniżenie współczynników ryzyka występowania raka endometrium dzięki ochronnym właściwościom gestagenów na błon śluzową macicy.

Mechanizm warunkujący prewencyjne działanie IUD na rozwój raka endometrium jest niejasny. Najpowszechniejsza teoria zakłada protekcyjne działanie IUD na bazie przewlekłego zapalenia indukowanego długotrwałym umieszczeniem wkładki wewnątrz jamy macicy. Ciągła obecność ciała obcego skutkuje nasiloną migracją komórek zapalnych, przede wszystkim neutrofili, makrofagów oraz plazmocytów, a także zwiększoną produkcją cytokin. Teoria ta jest sprzeczna z powszechnie przyjętymi czynnikami ryzyka karcynogenezy, gdzie chroniczne zapalenie zostało zaproponowane przez Virchowa jako jedna z głównych przyczyn rozwoju raka (np: zapalenie na bazie przewlekłego zakażenia wirusem WZW typu B i C w raku wątroby, zarażenie *Schistosoma haematobium* w raku pęcherza). Niemniej badania populacyjne zaprzeczają jakoby ten mechanizm brał udział w powstawaniu raka błony śluzowej macicy, a nawet wprost przeciwnie, sugeruje się jego działanie ochronne. Być może napływające komórki układu odpornościowego skutecznie usuwają nieprawidłowe komórki hiperplastycznego nabłonka zapobiegając tym samym ich dalszej transformacji nowotworowej [29].

Druga koncepcja tłumacząca obniżenie ryzyka raka endometrium po zastosowaniu IUD mówi o indukowanej wkładką wewnątrzmaciczną zmianie oddziaływania hormonów płciowych na endometrium. Dochodzi tu nie tylko do zmniejszenia stężenia receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR), ale również do zaburzenia wiązania hormonów płciowych z tymi receptorami. Gulieria i wsp. [30] badali indeks mitotyczny oraz stężenie ER i PR w błonie śluzowej macicy pobranej przed rozpoczęciem stosowania IUD i po 6 miesiącach od założenia wkładki. Autorzy stwierdzili zmniejszenie indeksu mitotycznego oraz spadek stężenia białka Ki-67, będącego markerem proliferacji komórkowej, po zastosowanej półrocznej terapii (odpowiednio 1,69 i 11,79 przed leczeniem vs 0,35 i 2,40 po leczeniu). Jednocześnie wykazali istotny statystycznie spadek stężenia receptorów estrogenowych zarówno w nabłonku gruczołowym (51,67 vs 11,67) jak i podścielisku tkanki (33,0 vs 8,0) przy braku istotnego statystycznie zmniejszenia koncentracji receptorów progesteronowych (45,0 vs 25,0).

W przypadku wkładek wewnątrzmaciczych uwalniających lewonorgestrel dodatkowe gestagenne działanie prowadzi do atrofii endometrium poprzez zahamowanie tkankowej proliferacji komórkowej. Sanakos i wsp. [31] odnotowali wpływ leczniczy na przerostowe

endometrium (przerost prosty i złożony, jak również przerost atypowy). Wysuwają hipotezę, że ten typ wkładek obniża ilość wykonywanych hysterktomii.

TAMOXIFEN

Tamoxifen, szeroko stosowany w leczeniu raka piersi, należy do rodziny leków selektywnie modulujących receptory estrogenowe (SERM – selective estrogen receptor modulator), mając antyestrogenowe działanie w tkance gruczołowej piersi i proestrogenowe w pozostałych tkankach, m.in. w endometrium. Przewlekłe stosowanie leku prowadzi do:

- nieprawidłowego krwawienia z dróg rodnych

- powstawania polipów endometrialnych mających tendencję do częstszej złośliwej transformacji nowotworowej szacowanej na 3-10% w porównaniu do 0,48% ryzyka w populacji generalnej [32-33]

- hiperplazji błony śluzowej macicy

- cystycznej atrofii, tj. wielotorbielowatego endometrium w stadium zaniku w połączeniu z obecnością gęstego, włóknistego zrębu [34]

- 1,7-7,5 krotnego podwyższenia ryzyka wystąpienia raka endometrium [35], przy czym ryzyko to rośnie wraz z czasem trwania leczenia tamoxifenem oraz całkowitą kumulacyjną dawką leku.

Obliczono, że średni czas od rozpoznania raka piersi do rozwoju raka endometrium wynosi 40 miesięcy [36]. Pierwotnie uważano, że olbrzymia większość zdiagnozowanych raków endometrium w trakcie leczenia SERM jest dobrze rokującymi, wysokozróżnicowanymi, endometroidalnymi nowotworami rozpoznanymi we wczesnym stadium choroby [37-38], istnieją jednak doniesienia wskazujące na obecność wysokiego odsetka raków typu II o wysokim stopniu złośliwości i niskim zróżnicowaniu [39]. Różnice te tłumaczy się zmiennym oddziaływaniem leku na błonę śluzową macicy w zależności od czasu trwania leczenia. Prawdopodobnie w ciągu pierwszych miesięcy terapii tamoxifenem dominuje jego działanie proestrogenowe promujące rozwój raka endometroidalnego, natomiast wraz z upływem czasu znaczenia nabiera pozahormonalne karcynogenne działanie leku (np: poprzez aktywację genu *PAX2* dzięki hypometylacji jego regionu promotorowego [40]) indukując powstawanie raków surowicznych.

Znając ochronne właściwości IUD na błonę śluzową macicy, wielu badaczy skupiło swoje działania na ocenie korzyści stosowania IUD w populacji kobiet pobierających tamoxifen. Chin i wsp. [41] podsumowali wyniki dwóch randomizowanych badań oceniających zależność między rozwojem nieprawidłowości w obrębie endometrium wywołanych kuracją tamoxifenem a protekcyjnym działaniem wkładki wewnątrzmacicznej uwalniającej levonorgestrel (LNG-IUS). Autorzy podają znaczące zmniejszenie ryzyka rozwoju polipów endometrialnych w grupie pacjentek leczonych Tamoxifenem i stosujących LNG-IUS (OR 0,14, 95% CI: 0,03-0,06), nie znaleziono jednak statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania rozrostów czy raka endometrium w badanych grupach, ani nie potwierdzono zwiększonego ryzyka nawrotów raka piersi u kobiet z LNG-IUS.

PALENIE PAPIEROSÓW

Od wielu lat podnosi się kwestię ochronnego działania palenia papierosów na rozwój raka jelita grubego i raka endometrium. W metaanalizie Zhou i wsp. [42] oceniającej zależ-

ność między paleniem tytoniu a ryzykiem powstawania raka endometrium stwierdzono statystycznie istotne obniżenie tego ryzyka wśród palaczek w porównaniu do kobiet niepalących (ryzyko względne RR 0,81; 95% CI: 0,74-0,88 dla badań prospektywnych i iloraz szans OR 0,72; 95% CI: 0,66-0,79 dla badań porównawczych). Mechanizm protekcyjnego działania tytoniu na błonę śluzową macicy nie jest do końca poznany, uważa się jednak że ma on związek ze zmianą stężenia krążących androgenów oraz z obniżeniem stężenia estrogenów w surowicy m.in. dzięki obniżeniu masy ciała a tym samym ilości tkanki tłuszczowej wśród palaczek i promowaniu 2- hydroksylacji estradiolu. Uważa się również, że palaczki wcześniej osiągają menopauzę z powodu przyspieszonej utraty pęcherzyków jajnikowych.

Analizując grupę kobiet palących papierosy pod względem statusu menopauzalnego wykazano, iż redukcja ryzyka rozwoju raka błony śluzowej macicy najsilniej wyrażona jest u kobiet po menopauzie (RR 0,71; 95% CI: 0,65-0,78 i RR 1,06; 95% CI: 0,88-1,28 u kobiet z zachowanymi miesiączkami) oraz przyjmujących HTZ (RR 0,45; 95% CI: 0,29-0,70 i RR 0,65; 95% CI: 0,51-0,84 u kobiet bez terapii hormonalnej) [42].

W prospektywnym badaniu kohortowym Terry i wsp. [43] obejmującym ponad 400 kobiet z rakiem endometrium stwierdzono 23% obniżenie ryzyka powstawania tego nowotworu w populacji kobiet aktualnie palących papierosy, w porównaniu do kobiet które nigdy nie paliły, przy czym redukcja ryzyka wyrażona jest najsilniej w grupie kobiet palących ponad 20 papierosów dziennie przez ponad 20 lat (spadek ryzyka o 40%). Zauważono, że w odniesieniu do nieródek, ryzyko to istotnie zmniejszone jest w grupie kobiet posiadających co najmniej jedno dziecko. W pracy tej nie zaobserwowano ochronnego działania tytoniu u kobiet palących papierosy w przeszłości, bez względu na ilość paczkolet i czas mierzony od zaprzestania palenia. Epidemiologiczne badanie Yang i wsp. [44] obejmujące polską populację kobiet z rakiem endometrium wykazało, że związek między powstawaniem tego nowotworu a biernym paleniem papierosów nie istnieje.

ASPIRYNA

Początkowe doniesienia sugerujące ochronne działanie aspiryny na rozwój raka błony śluzowej macicy, poparte badaniami doświadczalnymi na liniach komórkowych [45], podnosiły korzystny efekt stosowania leku w zależności od czasu leczenia i stosowanej dawki [45]. Aspiryna uważana była za substancję, która blokowała endometrialne komórki w fazie G1 oraz nasilała proces apoptozy m.in. obniżając ekspresję białka Bcl-xl. Powyższych opinii nie podzielają włoscy autorzy [46], którzy w przedstawionym przez siebie materiale nie znaleźli korelacji między ryzykiem rozwoju raka endometrium a czasem trwania leczenia aspiryną oraz wiekiem, w którym rozpoczęto i zakończono terapię; wyniki te odnoszą się zarówno dla kobiet szczupłych jak i otyłych. Podobne doniesienia prezentują amerykańscy badacze, którzy analizując ponad 400 przypadków nie wykazali pozytywnego działania aspiryny, jak i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, na ryzyko rozwoju tego nowotworu [47].

Piśmienictwo

1. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control* 2009; 16(1):14-22.

2. Leo L, Arduino S, Febo G, et al. Endometrial carcinoma in women 45 years of age or younger. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996; 17:403-405.
3. Schmeler KM, Soliman PT, Sun CC et al. Endometrial cancer in young, normal-weight women. *Gynecol Oncol* 2005; 99:388-392.
4. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10-17.
5. Key TJ, Pike MC. The dose-effect relationship between 'unopposed' oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br. J. Cancer* 1988; 57:205-212.
6. Kleinman D, Karas M., Roberts CT, et al. Modulation of insulin-like growth factor I (IGF-I) receptors and membrane-associated IGF-binding proteins in endometrial cancer cells by estradiol. *Endocrinology* 1995; 136:2531-2537.
7. Ito K, Utsunomiya H, Suzuki T, et al. 17beta- Hydroxysteroid dehydrogenases in human endometrium and its disorders. *Moll Cell Endocrinol* 2006; 248:136-140.
8. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of „untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56:403-412.
9. Sturgeon S, Sherman M, Kurman R, et al. Analysis of Histopathological Features of Endometrioid Uterine Carcinomas and Epidemiologic Risk Factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:231-235.
10. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Canc* 2004; 108:613-619.
11. Lochen ML, Lund E. Childbearing and mortality from cancer of the corpus uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:373- 377.
12. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland. *Int J Cancer* 2002; 98:912- 915.
13. Lambe M, Wu J, Weiderpass E, et al. Childbearing at older age and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999; 10:43-49.
14. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71-96.
15. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46:765-781.
16. von Gruenigen VE, Gil KM, Frasure HE, et al. The impact of obesity and age on quality of life in gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1369-1375.
17. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1635-1638.
18. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-1638.
19. Bermont L, Lamielle F, Lorchel F et al. Insulin up-regulates vascular endothelial growth factor and stabilizes its messengers in endometrial adenocarcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 363-368.
20. Gadducci A, Gargini A, Palla E, et al. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? *Gynecol Endocrinol* 2005; 20(4):200-208.
21. Modan B, Ron E, Lerner GL, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998; 147:1038-1042.
22. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, et al. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil* 2000; 3:101-105.
23. Ramzy I, Nisker JA. Histologic study of ovaries from young women with endometrial adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 1979; 71:253-256.

24. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984; 64:417–420.
25. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85:304–313.
26. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288:321–333.
27. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365:1543–1551.
28. Beining R, Dennis L, Smith E, et al. Meta-Analysis of intrauterine device users and risk of endometrial cancer. *AEP* 2008; 492-499.
29. Benshushan A, Paltiel O, Rojansky N, et al. IUD use and the risk of endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105:166– 169.
30. Guleria K, Agarwal N, Mishra K, et al. Evaluation of endometrial steroid receptors and cell mitotic activity in women using copper intrauterine device: can Cu-T prevent endometrial cancer? *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30:181–187.
31. Salakos N, Koumousidis C, Iavazzo C, et al. The slow levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) 20 mcg/day: a literature review *Clin Exp Obst & Gyn* 2010; (2):89-96.
32. Cohen I, Bernheim J, Azaria R, et al. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1999; 75:136–141.
33. Schlesinger C, Kamoi S, Ascher SM, et al. Endometrial polyps: a comparison study of patients receiving tamoxifen with two control groups. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17:302–311.
34. McGonigle KF, Shaw SL, Vasilev SA, et al. Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen-treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1145–1150.
35. Brown K. Breast cancer chemoprevention: risk-benefit effects of the anti-oestrogen tamoxifen. *Expert Opin Drug Saf* 2002; 1:253–267.
36. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet* 2000; 356:881–887.
37. Barakat RR, Wong G, Curtin JP, et al. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecol Oncol* 1994; 55:164–168.
38. Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L, et al. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 2000; 18:3459–3463.
39. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. High grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11:485–490.
40. Wu H, Chen Y, Liang J, et al. Hypomethylation-linked activation of PAX2 mediates tamoxifen-stimulated endometrial carcinogenesis. *Nature* 2005; 438:981–987.
41. Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, 4: CD007245.
42. Zhou B, Yang L, Sun Q, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121(6):501–508.
43. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. A prospective cohort study of cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Br J Cancer* 2002; 86(9):1430–1435.

44. Yang H, Brinton L, Platz E, et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of endometrial cancer in Poland. *Eur J Cancer* 2010; 46:690-696.
45. Xiaoxin M, Yingnan J, Yanxia L, et al. Experimental research on the depressant effect of aspirin on Ishikawa adenocarcinoma endometrium cell growth. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19(7):1182-1185.
46. Bosetti C, Bravi F, Talamini R, et al. Aspirin and risk of endometrial cancer: a case-control study from Italy. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19(5):401-403.
47. Bodelon C, Doherty JA, Chen C, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 2009; 170(12):1512-1517.

III. Molekularne mechanizmy warunkujące powstanie raka trzonu macicy

prof. dr hab. n. med. Janusz A. SIEDLECKI

Rocznie na świecie odnotowuje się około 150 tys. nowych przypadków raka trzonu macicy. W Polsce w 2008 r. odnotowano 4820 zachorowań i 952 zgonów na raka trzonu macicy. Szczyt zachorowań przypada między 45. a 64. rokiem życia (52%). Powyżej 65. roku życia odnotowuje się 45% zachorowań natomiast aż 75% zgonów [1]. Według prognoz przedstawianych przez Polską Unię Onkologiczną liczba zachorowalność na nowotwory złośliwe w Polsce będzie rosła o około 10% rocznie, a tempo przyrostu zachorowań nie ulegnie wyraźnej zmianie aż do 2020 roku.

W ciągu wielu lat badań ustalono, że transformacja nowotworowa jest wynikiem zmian w wielu genach. Mimo że co roku poznajemy nowe elementy tej układanki to ciągle jednak w tym puzzlu brakuje wiele elementów. Mimo wszystko dzisiejszy stan wiedzy pozwala już na sformułowanie pewnego ogólnego schematu transformacji nowotworowej [2]. Trzeba sobie jednak zdawać sprawę z faktu, że zjawisko, które ogólnie nosi nazwę choroby nowotworowej to w gruncie rzeczy około 250 różnych jednostek chorobowych. I praktycznie każda z nich ma swój odrębny schemat zmian molekularnych prowadzących od fenotypu prawidłowego do nowotworowego. Jednak mimo odmienności torów transformacji pewne podstawowe zmiany praktycznie muszą wystąpić w każdym torze. To właśnie te zmiany pozwalają na sformułowane uogólnionego schematu procesu transformacji. Tym podstawowym zmianom towarzyszy jednak bardzo wiele zmian wtórnych. To one są przyczyną, dla której obrazy procesu transformacji tak bardzo różnią się od siebie. Proces zmiany fenotypu z prawidłowego na nowotworowy jest procesem długotrwałym. Trwa zwykle od kilku do nawet 30 lat (wyjątek stanowią choroby nowotworowe układu krwiotwórczego, które rozwijają się znacznie szybciej) [3]. Dodatkowo natura wyposaża komórki w mechanizmy obronne. Najważniejsze z nich to zdolność do prowadzenia tych samych procesów metabolicznych różnymi drogami. Chodzi o to by drobne uszkodzenia w metabolizmie nie prowadziły do utraty zdolności komórek do wypełniania ich funkcji w organizmie. Kolejne to zdolność do eliminowania uszko-

dzonych lub niepotrzebnych komórek. Codziennie nasz organizm traci w ten sposób około 10^{12} komórek. Większość z nich to komórki, w których materiał genetyczny uległ poważnemu uszkodzeniu.

W procesie transformacji nowotworowej niezwykle istotną rolę odgrywają predyspozycje genetyczne. Można je podzielić na dwie podstawowe grupy. Pierwsza to predyspozycje silne. Są one związane z mutacjami lub innymi zmianami w genach supresorowych i genach kodujących elementy systemu naprawy DNA. W rakach trzonu macicy guzy związane z silnymi predyspozycjami genetycznymi stanowią niewielką, bo liczącą zaledwie 2-5% grupę. W nowotworze tym zmiany w genach supresorowych obserwuje się jedynie sporadycznie – głównie w genach *PTEN* i *TP53*. Większość zmian związana jest z mutacjami w genach należących do systemu naprawy błędnie sparowanych zasad (MMR) [4]. W genetycznie uwarunkowanym raku endometrium najczęściej obserwowaną zmianą są mutacje punktowe w genie *MSH2* i *MLH1* oraz zmiany epigenetyczne (metylacja promotora) genu *MLH1*. Takie same zmiany obserwuje się w genetycznie uwarunkowanym raku jelita grubego bez polipowatości (HNPCC) zwanym zespołem Lynch. W zespole tym często obserwuje się występowanie raka endometrium [5].

Druga grupa to predyspozycje słabe. Są one związane ze zjawiskiem polimorfizmu genowego. W genomie człowieka istnieje ogromna ilość genów występujących w różnych postaciach polimorficznych. Kluczowe w procesie transformacji wydają się zarówno polimorfizmy w genach kodujących enzymy naprawcze jak i w genach, których produkty zaangażowane są w procesy detoksykacji, czyli usuwania substancji kancerogennych ze środowiska komórki. W przypadku raków hormonozależnych, a do takich należy również rak trzonu macicy kluczowe są polimorfizmy w genach zaangażowanych w proces degradacji hormonów sterydowych. Należy tu wymienić monooksygenazy z grupy cytochromu P450 – *CYP19A1*, *CYP21* i *COMT* [6]. Pewne formy polimorficzne enzymów włączonych w usuwanie hormonów sterydowych przyczynić się mogą do przedłużenia oddziaływania form detoksykowanych i uszkodzania materiału genetycznego przez produkty degradacji steroidów. Osobnicy, których organizmy wyposażone są w takie właśnie formy polimorficzne genów, są znacznie bardziej narażeni na wystąpienie choroby nowotworowej. Hormony sterydowe spełniają swoją funkcję regulatorową za pośrednictwem receptorów estrogenowych – *ESR1* kodującego receptor typu α i *ESR2* kodującego receptor typu β . Polimorfizmy w *ESR1* i *ESR2* również wykazują związek ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka trzonu macicy [6,7].

Nagromadzanie uszkodzeń w materiale genetycznym z wolna prowadzi do zaburzenia w funkcjonowaniu komórki. Coraz bardziej rozregulowana komórka zaczyna mieć kłopoty z realizacją swoich funkcji metabolicznych. W normalnych warunkach taka komórka jest eliminowana na drodze programowanej śmierci (zwanej apoptozą). Niestety w komórce, która znajduje się na szlaku transformacji nowotworowej proces ten nie przebiega prawidłowo [8]. Oznacza to, że uszkodzona komórka nie może zostać wyeliminowana. Stopniowo zawodzą wszystkie kolejne zabezpieczenia. Nie reaguje również system immunologiczny, gdyż komórki zmieniające fenotyp nie są wystarczająco immunogenne, aby zostać rozpoznane jako antygenowo obce. Podporządkowana i karna dotychczas komórka ulega wreszcie przekształceniu w komórkę nowotworową [3].

Badania biologii raka trzonu macicy wskazują, że istnieją dwa typy tego nowotworu [9]. Typ I zwany rakiem endometrioidnym, stanowiący 80-90% wszystkich raków trzonu maci-

cy, związany jest z uszkodzeniami szlaków zależnych od estrogenów. Główne uszkodzenia w tym typie związane są z mutacjami bądź zmianami epigenetycznymi takich genów jak *PTEN*, *PI3KCA*, *K-RAS*, β -*katenina* i geny *MMR*. Wydaje się, że w tym przypadku uszkodzenia obejmują przede wszystkim takie szlaki jak PI3K/AKT oraz szlak WNT/ β -katenina.

Typ II, znacznie rzadszy, zwany rakiem nie-endometrioidnym, stanowi nie więcej niż 10-20% przypadków raka trzonu macicy. Jest to nowotwór estrogeno-niezależny, w którym obserwuje się przede wszystkim mutacje, delecje oraz zmiany epigenetyczne w takich genach jak *TP53*, *HER2*, *p16* i *E-kadherynie*. Oznacza to, że uszkodzony jest nie tylko szlak związany z przewodzeniem sygnału za pośrednictwem rodziny EGFR, ale także proces apoptozy.

Badania przeprowadzone z użyciem mikromacierzy potwierdzają różnice w profilu ekspresji pomiędzy dwoma typami raka endometrium. Sygnatura dla typu I obejmuje między innymi zmiany w genach regulowanych przez estrogeny (*MGB2*, *LTF*, *END1*, *MMP11*), geny związane z procesem różnicowania (*TFF3* i *AGR2*), *MSX2* i *FOXA2* (i *FOLR*), podczas gdy sygnatura dla typu II związana była ze zmianami w genach regulatorach punktu kontrolnego tworzenia wrzeciona podziałowego (*STK15*, *BUB1CCNB2*), insulinopodobnym czynnikiem wzrostu typu 2 (*IGF2*), inhibitorze kinazy cyklu komórkowego *CDK4/6* (*p16*), kinazie serynowo/treoninowa (*aurora A*) i czynnika transkrypcyjnego z rodziny *TCF/LEF* – uczestniczący w regulacji szlaku WNT/ β -katenina (*SOX4*) [9].

Dokładna analiza przyczyn nadekspresji *SOX4* ujawniła, że gen ten jest regulowany za pomocą mikroRNA zwanego *miR 129-2*. Wykazano, że w rakach endometrium ten *miRNA* ulega hipermetylacji co prowadzi do jego wyciszenia i nadekspresji *SOX4*.

Badania mikromacierzowe wykazały także obecność zmian w ekspresji wielu innych genów, w tym takich jak np. *BAX* i *FLIP* (związanych z apoptozą).

Chociaż oba typy raka trzonu macicy przebiegają odmiennie nie oznacza to, że ich biologia jest całkowicie różna. W obu typach obserwuje się zmiany w tych samych genach. Przykładowo w typie I często obserwuje się uszkodzenia w *TP53* z tym, że są to uszkodzenia późne, podczas gdy w typie II uszkodzenia w tym genie obserwuje się już na wczesnych etapach rozwoju raka. Podobnie w obu typach obserwuje się uszkodzenia w genach *MMR* [10,11].

Zaburzenia w transmisji sygnałów wzrostu – onkogeny

W organizmach wielokomórkowych większość komórek znajduje się w fazie spoczynkowej (zwanej też fazą G0). Dopiero, gdy komórki poddane zostaną działaniu czynników stymulujących wchodzi w cykl podziałowy. Badając drogi przekazywania sygnałów stwierdzono, że procesami proliferacyjnymi steruje klasa genów zwanych protoonkogenami. Produktami tych genów są białka spełniające w komórce rolę sygnałów wzrostu. Zmiany/mutacje w protoonkogenach prowadzą do zwiększenia ekspresji sygnałów wzrostu, czyli do przewagi sygnałów do podziału [3,12,13]. Jednak w prawidłowo funkcjonującym organizmie komórki mogą się podzielić tylko określoną liczbę razy. Potem ich potencjał podziałowy zostaje wyczerpany. W przeciwieństwie do komórek prawidłowych komórki nowotworowe mogą dzielić się bez ograniczeń. Związane jest to ze zwiększeniem aktywności protoonkogenów. Uszkodzone protoonkogeny noszą ogólną nazwę onkogenów. Ponieważ protoonkogeny sterują także procesem programowanej śmierci – apoptozą – w praktyce oznacza to, że są komórki nowotworowe, które stają się nieśmiertelne. W rakach endometrium często obserwuje

się mutacje takich protoonkogenów jak *K-RAS* czy *B-RAF*. Mutacje w *K-RAS* obserwuje się w 10-30% raków. Pojawiają się one już w stanach przedrakowych, chociaż w znacznie mniejszym procencie, co sugeruje, że zmiana ta jest dosyć wczesna. Mutacje w *B-RAF* obserwowane są znacznie rzadziej – według różnych autorów od 2-21% [14,15].

Jedną z częstszych zmian obserwowanych w rakach endometrium jest nadekspresja lub amplifikacja *HER2* – sierocego receptora należącego do rodziny *EGFR*. Nadekspresję receptora obserwuje się w 10-30% przypadków. Kolejną często obserwowaną zmianą jest mutacja w genie *PIK3CA* kodującym podjednostkę katalityczną *PI3K*. Kinaza ta aktywuje szlak *AKT* – jeden z trzech podstawowych szlaków proliferacyjnych. Mutacje w *PIK3CA* obserwuje się w 28% raków endometrium [16].

Zaburzenia w systemach naprawy DNA – geny stabilizujące (mutatorowe)

Odrębną grupę genów, których uszkodzenie predysponuje do rozwoju raka stanowią geny stabilizujące (mutatorowe). Ich produkty uczestniczą głównie w procesach związanych z utrzymaniem materiału genetycznego w niezmienionej postaci. Uszkodzenia w obrębie tej klasy genów prowadzą do narastania ilości błędów w innych ważnych dla utrzymania homeostazy genach. Konsekwencja uszkodzenia systemów naprawczych w tym w szczególności systemu napraw poreplikacyjnych takich jak np. wspomniany powyżej system naprawy błędnie sparowanych zasad jest narastanie błędów w sekwencjach mikrosatelitarnych. Zjawisko to nosi nazwę niestabilności mikrosatelitarnej (MI). W rakach endometrium zjawisko to jest często obserwowane. Znacznie częściej występuje ono w rakach endometrium typu I (20-45%) niż w rakach typu II (9-11%). W sporadycznych rakach endometrium najczęściej obserwowanym uszkodzeniem jest hipermetylacja promotora genu *MLH1* [9].

Utrata zdolności do rozpoznawania sygnałów antywzrostowych – geny supresorowe

Jak wszystkie procesy tak i cykl podziałowy podlega negatywnej kontroli. Ten rodzaj regulacji ma głównie na celu powstrzymanie komórek od wejścia z fazę proliferacji oraz utrzymanie ich w fazie spoczynkowej dopóty, dopóki nie zaistnieje konieczność podziału. Sygnały antywzrostowe kodowane są przez klasę genów, których fizjologiczną funkcją jest negatywna kontrola niektórych procesów komórkowych, w tym zwłaszcza proliferacji i migracji. W warunkach prawidłowych produkty tych genów chronią komórkę przed niekontrolowanym wzrostem, który może prowadzić do transformacji nowotworowej. Geny kodujące te produkty noszą nazwę genów supresorowych transformacji nowotworowej lub w skrócie genów supresorowych. Obecnie znamy ponad 50 różnych genów supresorowych. W raku trzonu macicy najczęściej obserwowaną zmianą w genach supresorowych jest zmiana/mutacje w genie *PTEN* [9, 17]. Produktem tego genu jest enzym zwany fosfatazą. Jego funkcja biologiczna polega na usuwaniu grupy fosforanowej z białek. Białka produkowane są w komórce w postaci nieaktywnej. Aby przeprowadzić reakcję metaboliczną muszą zostać aktywowane. Komórka dysponuje wieloma mechanizmami aktywacji białek, takimi jak acetylacja, glikozylacja, siaylacja czy ubikwitynacja. Jednak najsilniejszym aktywatorem białek jest fosforylacja. Proces ten jest realizowany przez enzymy zwane kinazami. Nałożenie silnej grupy polarnej na hydrofobowe aminokwasy takie jak tyrozyna, seryna czy treonina prowadzi do zmiany struktury białka i otworzenia centrum enzymatycznego. Po przeprowadzeniu reakcji

metabolicznej białko powinno być albo zdegradowane (ten proces jest realizowany na wiele różnych sposobów), albo dezaktywowane przez usunięcie grupy fosforanowej. PTEN jest fosfatazą, czyli enzymem defosforylującym białka. Białko to odgrywa kluczową rolę w regulacji przynajmniej dwóch dróg proliferacyjnych – drogi związanej z PI3K/AKT i EGFRAS/RAF. Mutacje w *PTEN* obserwuje się w 25-83% raków endometrium. PTEN jest także inaktywowany przez delecje. LOH obserwuje się w około 40% przypadków [9,17,18]. Warto w tym miejscu podkreślić, że w przypadkach, w których obserwuje się niestabilność mikrosatelitarna (MI) mutacje w genie *PTEN* obserwuje się znacznie częściej niż w przypadkach, gdy takiej niestabilności nie obserwowano (odpowiednio 60-86% w stosunku do 24-35%) [17]. Kolejnym genem supresorowym uszkodzonym w rakach endometrium jest *TP53*. Gen *TP53* należy do najczęściej uszkodzonych genów w komórkach nowotworowych. Ponad 55% wszystkich komórek nowotworowych ma zmiany w tym genie. W rakach typu II zmiany w *TP53* obserwuje się aż w około 90%, podczas gdy w rakach typu I jedynie 17% raków ma uszkodzenia w tym genie [19,20]. Liczby te odzwierciedlają fakt, że w rakach typu II mutacje w *TP53* są wczesnym wydarzeniem podczas, gdy w rakach typu I należą do zdarzeń późnych. Znaczącą rolę w kancerogenezie raka trzonu macicy ma gen *MTS1* zwany też *P16* lub *INK4A*. Gen ten koduje inhibitor kinazy cyklu komórkowego CDK4/6. Funkcja biologiczna P16, podobnie jak PTEN, sprowadza się do utrzymywania białek efektorowych w postaci nieaktywnej, mimo że mechanizmy działania P16 i PTEN są zupełnie różne. W rakach endometrium mutacje w *P16* obserwuje się w 10% raków typu I i 40-45% raków typu II odpowiednio [9,17].

Zmiany epigenetyczne

Zjawiskiem częstym w nowotworach są zmiany w regionie paromotorowym wielu genów, których uszkodzenie sprzyja procesowi transformacji nowotworowej. Ogólnie DNA w komórkach nowotworowych wykazuje mniejszy stopień metylacji niż DNA z komórek prawidłowych. Jednak obszary promotorowe w komórkach nowotworowych cechuje hipermetylacja. Hipermetylacja promotora oznacza obniżenie lub całkowite wyciszenie ekspresji genu. W rakach endometrium wiele genów ma hipermetylowany promotor. Nieprawidłowa metylacja promotorów cechuje aż 40% *MLH1*, 22% *APC*, 2% *RARβ* i 14% *E-kadheryny* [21]. Obserwowano także w jednostkowych przypadkach metylacje w promotorach *PGR*, *14-3-3 sigma*, trombospodiny-2 (*THB2*). Metylacje w raku endometrium obserwowano także w promotorze jednego z genów związanych z procesem detoksykacyjnym (*GSTP1*) [22]. Oba typy raków endometrium wykazują różny obraz metylacji, co sugeruje, że metylacja może w nich przebiegać w zróżnicowany sposób. Wyższą metylację obserwuje się w typie I niż w typie II [17].

Transformacja nowotworowa a apoptoza

Chociaż większość komórek w organizmach eukaryotycznych pozostaje w fazie spoczynkowej (G0) to codziennie organizm traci około 10^{12} komórek. Na ich miejsce w procesie podziału powstają nowe identyczne do tych, które umarły. Śmierć tak ogromnej liczby komórek musi być zrealizowana w sposób ściśle zaprogramowany, niewywołujący w organizmie wielokomórkowym żadnych niekorzystnych zmian. Ten proces programowanej śmierci nazywany jest apoptozą [3,8,23]. Jedną z cech komórki nowotworowej jest jej brak zdolności do umierania. Oznacza to, że drogi prowadzące do uruchomienia systemów egzekucyjnych śmierci

programowanej są uszkodzone. Utrata tej zdolności może być spowodowana wieloma różnymi czynnikami. Jednym z najczęstszych jest uszkodzenie genu *TP53*. A ten, jak wspomniano powyżej, jest uszkodzony w obu typach raka endometrium. Nieprawidłowe białko TP53 nie może wypełniać swojej funkcji biologicznej i zatrzymać cykl komórkowy oraz uruchomić systemy naprawcze umożliwiające naprawę uszkodzonego DNA. Co prawda częstość uszkodzeń w obu typach jest różna ale trzeba jednocześnie pamiętać, że TP53 nie jest jedynym regulatorem procesu apoptozy. W przebiegu procesu apoptozy kluczową rolę odgrywa równowaga między genami kodującymi czynniki pro- i antyapoptyczne. W większości komórek nowotworowych ta równowaga jest przesunięta w kierunku antyapoptycznym. W rakach trzonu macicy obserwuje się częste zmiany w genach albo indukujących proces apoptozy, albo bezpośrednio uczestniczących w tzw. zewnętrznym lub wewnętrznym szlaku wykonawczym. Uszkodzenie *PTEN* prowadzi do wzrostu poziomu ufosforylowanej (a więc aktywnej) formy AKT a to z kolei do aktywacji białek antyapoptycznych. W rakach endometrium często obserwuje się również aktywację czynnika transkrypcyjnego NFκB. Jest on odpowiedzialny za aktywację takich genów antyapoptycznych jak *FLIP* czy *BCL-XL*. Obserwuje się również odwrotną korelację między ekspresją *PTEN* a nadekspresją surwiwiny [17, 24].

Konsekwencją tak licznych uszkodzeń procesu apoptozy jest utrata zdolności do umiarkowania. Komórki stają się „nieśmiertelne”. Kolejne rundy replikacji pogłębiają uszkodzenia materiału genetycznego indukując tworzenie coraz nowych populacji komórek z różnymi mutacjami i aberracjami chromosomalnymi. To z kolei prowadzi do szybkiej selekcji komórek o coraz bardziej agresywnym fenotypie nowotworowym.

Nabywanie zdolności do unaczynienia guza

Komórki, które nabyły zdolność do nieograniczonego dzielenia się i utraciły zdolność do umierania zaczynają dzielić się coraz szybciej tworząc rozrost nowotworowy. Zmiany związane z utratą zdolności adhezyjnych powodują, że komórki potomne nawarstwiają się oddalając jednocześnie od najbliższego naczynia krwionośnego. Wzrost guza najczęściej zatrzymuje się, gdy rozrost osiągnie mniej więcej wielkość 1-2 mm [23]. To ograniczenie jest przede wszystkim wynikiem niedostatku składników odżywczych, czynników wzrostu i tlenu. Dalszy wzrost guza może nastąpić jedynie pod warunkiem dostarczenia komórkom nowotworowym pożywienia i tlenu. Jedynym sposobem, aby to uczynić jest unaczynienie rozrostu.

Tworzenie się nowych naczyń w obrębie rozrostu nowotworowego, czyli proces neoangiogenezy związany jest z wzajemnym oddziaływaniem rozrostu i otaczającego go mikrośrodowiska. Mikrośrodowisko guza tworzą zarówno prawidłowe komórki tkanki, w obrębie której guz rośnie, naciekające rozrost limfocyty i makrofagi, a także obecne w macierzy zewnątrzkomórkowej aktywowane fibroblasty. Wydzielane przez elementy mikrośrodowiska cytokiny i fibroblastyczny czynnik wzrostu (FGF) indukują proces budowy naczyń krwionośnych [25]. Jednocześnie komórki nowotworowe wydzielając metaloproteiny uwalniają z macierzy zewnątrzkomórkowej jeden z najsilniejszych znanych induktorów wzrostu naczyń – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) [26,27]. Jak już wspomniano powyżej, w rakach endometrium, spadkowi ekspresji *PTEN* towarzyszy wzrost ekspresji czynnika transkrypcyjnego NFκB. Czynnik ten indukuje wzrost ekspresji *VEGF*. Tworzące się w wyniku wzajemnych oddziaływań nowotworu i zrębu komórkowego warunki sprzyjają szybkiemu

unaczynieniu nowotworu. Powstające w wyniku neoangiogenezy naczynia są jednak drobniejsze i mniej szczelne niż prawidłowe naczynia krwionośne.

Nabywanie zdolności do tworzenie nacieków i przerzutów

Zdolność do inwazji sąsiednich tkanek i tworzenia przerzutu jest miarą złośliwości danego rodzaju nowotworu. Jednak do przemieszczenia się w inne regiony organizmu komórki nowotworowe potrzebują drogi wyjścia z guza. Taka okazję stwarza właśnie unaczynienie guza. Komórki guza stopniowo uwalniają się spod kontroli molekuł adhezyjnych determinujących zwartość rozrostu. Ten etap związany jest z utratą oddziaływań międzykomórkowych. Zmiany w ekspresji molekuł adhezyjnych oraz zmiany w potencjale oddziaływania między molekułami adhezyjnymi ułatwiają migrację. Komórki nowotworowe uwolnione z guza na swojej drodze natrafiają na sieć unaczynienia krwionośnego. Jednak nie wszystkie komórki przemieszczają się drogami krwiopochodnymi. Część nowotworów migruje w inne regiony za pośrednictwem dróg chłonnych. W wielu nowotworach, w tym również w raku trzonu macicy, kluczowym elementem rozpoczęcia wędrówki po organizmie jest utrata białek adhezyjnych zwanych E-kadherynami. W prawidłowych komórkach zewnątrzblonowe części E-kadheryn oddziałują ze sobą. To oddziaływanie utrzymuje komórki w ścisłym kontakcie. Część wewnątrzkomórkowa E-kadheryny połączona jest z białkiem zwanym β -kateniną. W przypadku zerwania oddziaływań między E-kadherynami sąsiadujących komórek β -katenina zostaje uwolniona i łącząc się z czynnikiem transkrypcyjnym z grupy TCF/LEF przekazuje sygnał do podziału. Z taką sytuacją mamy do czynienia w trakcie podziału prawidłowych komórek. Jednak w komórkach nowotworowych oddziaływania między E-kadherynami zostają ograniczone w wyniku spadku ekspresji genu *CDH1* kodującego to białko. W rakach endometrium spadek ekspresji E-kadheryny najczęściej jest wynikiem utraty genu w wyniku delecji fragmentu chromosomu (LOH) bądź w wyniku metylacji wysp CpG w obrębie promotora genu *CDH1* (epimutacji). W rakach typu II LOH lub epimutacje obserwuje się aż w 60% podczas, gdy w rakach typu I zjawisko to występuje z częstotnością trzy razy mniejszą (22%) [28]. Z podobną częstotnością, wykorzystując metody immunohistochemiczne, w obu typach raka endometrium obserwowano akumulację β -kateniny [29].

Rozluźnienie oddziaływań międzykomórkowych i przylegania do macierzy zewnątrzkomórkowej prowadzi do przemieszczania się komórek nowotworowych w kierunku naczynia krwionośnego lub chłonnego. W populacji komórek guza jedynie niewielka frakcja posiada zdolność do migracji. Gdy wniknie do wnętrza naczynia razem z krwią lub chłonką rozpoczyna wędrówkę w inny region organizmu. Na każde $10^5 - 10^6$ komórek dostających się do naczynia jedynie kilka przeżywa taką podróż. Końcowym etapem tego wieloetapowego procesu jest zasiedlenie komórek nowotworu pierwotnego w nowym środowisku. Jeżeli warunki dla ich rozwoju będą sprzyjające rozpocznie się proces rozwoju nowotworu (przerzutu) w nowym środowisku [3]. Aby jednak taki rozwój wydarzeń miał miejsce muszą być jeszcze spełnione co najmniej dwa podstawowe warunki. Po pierwsze, molekuły adhezyjne komórek nowotworowych muszą być zdolne do oddziaływania z komórkami mikrośrodowiska i po drugie na powierzchni komórek nowotworowych muszą znajdować się receptory dla czynników wzrostu zasiedlanej tkanki. To wszystko czyni dalszy wzrost komórek nowotworowych zjawiskiem stosunkowo rzadkim. Niestety nie na tyle rzadkim, aby nie doprowadzić

do rozwoju wtórnych ognisk nowotworu pierwotnego i rozprzestrzenienia się choroby na cały organizm. Fakt, że komórki nowotworowe wykazują pewne charakterystyczne miejsca przerzutów potwierdza rolę białek adhezyjnych w procesie zagnieżdżania. Drugi warunek komórki nowotworowe omijają budując na swojej powierzchni receptory dla cytokin, czyli czynników wzrostu produkowanych przez obecne w mikrośrodkowisku prawidłowe komórki systemu immunologicznego.

Podsumowanie

Chociaż jak się wydaje możemy się pokusić o stworzenie pewnego schematu transformacji komórki normalnej w nowotworową na poziomie molekularnym, to jednak trzeba sobie z całą świadomością zdawać sprawę z ogromnego zróżnicowania dróg prowadzących do powstawania ponad dwustu różnych chorób nowotworowych. Niewątpliwie główna przyczyna transformacji leży w uszkodzeniu materiału genetycznego, które prowadzi do zaburzenia systemów regulujących metabolizm komórki. Konsekwencją tych zaburzeń są wszystkie inne wydarzenia zarówno związane z zanikiem zdolności do umierania, nabyciem nieograniczonej zdolności do proliferacji, neoangiogenezy czy zmian indukujących zdolność do przerzutowania. Przez ostatnie trzydzieści lat badaliśmy kolejno mechanizmy prowadzące do powstawania mutacji, tory mutacyjne prowadzące do przekształcenia się komórki o fenotypie normalnym w komórkę o fenotypie nowotworowym, wpływ środowiska i predyspozycji genetycznych. Zbliżamy się dziś do miejsca, gdy zdobycze wieloletnich badań zaczną być wykorzystywane w bezpośredniej praktyce do diagnozowania, prognozowania przebiegu choroby i co chyba najważniejsze takiego doboru terapii, aby doprowadzić do sytuacji, w której nowotwór będzie mógł być traktowany jako choroba przewlekła, z którą będzie można żyć i pracować przez wiele lat.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska, U., Didkowska, J., Tarkowski, W., Katoński W. (2010) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Wydawnictwo Centrum Onkologii, Warszawa.
2. Hanahan D. Weinberg W.A. (2000) The hallmark of cancer. *Cell*, **100**, 57-70.
3. Siedlecki J.A., Limon J. Choroby nowotworowe. W: Biologia molekularna w medycynie. Elementy genetyki klinicznej (red. J. Bal), Wydanie drugie zmienione, Wydawnictwo naukowe PWN, Warszawa 2006.
4. Hsieh P., Łamane K. (2008) DNA mismatch repair molecular mechanism, cancer and ageing. *Mech. Ageing Dev.*, 129, 391-407.
5. Jaspersion KW., Tuohy TM., Niklason DW., Burt RW. (2010) Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*, 138, 2044-2058.
6. Ashton EA, Proietto A., Otton G i wsp., (2009) Estrogen receptor polymorphism and the risk of endometrial cancer. *BJOG; An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 116, 1053-1061.
7. Low, YL., Li Y., Humphreys K., i wsp. (2010) Multi-variant pathway association analysis reveals the importance of genetic determinants of estrogen metabolism in breast and endometrial cancer susceptibility. *PLoS Genetics*, 6, 1-8.
8. Schmitt, C.A., (2003) Senescence, apoptosis and therapy – cutting the lifelines of cancer. *Nature Reviews Cancer*, **3**, 286-295.
9. Samarathai N., Hall K., Yeh I-T. (2010) Molecular Profiling of endometrial Malignancies. *Obstetrics and Gynecology International*, 2010, 1-16.

10. Lax SF, Pizer ES., Ronnett BM., Kurman RJ. (1998) Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, K-ras, and progesterone receptor expression. *Human Pathology*, 29, 551-558.
11. Lax SF, Kendall B., Tashiro H. i wsp. (2000) The frequency of p53, K-ras and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer*, 88, 814-824.
12. Varmus, H., Pao, W., Politi, K., Podsypanina, K., Du, Y.-C.N. (2005) *Cold Spring Harb. Symp. Quanta. Biol.*, 70, 1-9.
13. Barnes C.J., Kumar R. (2003) EGFR family tyrosine kinases as signal integrators and therapeutic targets. *Cancer and Metastasis Rev.*, 22, 301-307.
14. Salvesen HB., Kumar R., Stefansson I., i wsp., (2005) Low frequency of BRAF and CDKN2A mutations in endometrial cancer. *Int. j. Cancer*, 115, 930-934.
15. Kawaguchi M., Yonokura M., Banno K., i wsp. Analysis of a correlation between the BRAF V600E mutation and abnormal DNA mismatch repair in patients with sporadic endometrial cancer. *Int. J. Cancer*, 34, 1541-1547.
16. Velasco A., Bussaglia E., Pallares J. i wsp. (2006) PIK3CA gene mutations in endometrial carcinoma. Correlation with PTEN and K-RAS alterations. *Human Pathology* 37, 1465-1472.
17. Okuda T., Sekizawa A., Purwosunu Y. i wsp. (2010) Genetic of endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology International*, 2010, 1-16.
18. Bansal N., Yendluri V., and Wenham RM. (2009) The molecular biology of endometrial cancer and the implication for pathogenesis, classification and targeted therapies. *Cancer Control*, 16, 8-13.
19. Tashiro H., Isacson C., Levine R. i wsp. (1997) p53 mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Amer. J. Pathol.*, 150, 177-185.
20. Lee E-J, Kim T-J., Kim DS. i wsp. (2010) *Gynecologic Oncology*, 116, 533-538.
21. Banno K., Yonokura M., Susumu N. i wsp. (2006) Relationship of the aberrant DNA hypermethylation of cancer-related genes with carcinogenesis of endometrial cancer. *Oncology Reports*, 16, 1189-1196.
22. Chan QKY, Khoo U-S., Chan KYK. i wsp. (2005) Promotor methylation and differential expression of π -class glutathione S-transferase in endometrial carcinoma. *J. Molec. Diagnostics*, 7, 8-16.
23. Mendelson J., Howley, P.M., Israel, M.A., Liotta L.A.: *Molecular Biology of Cancer*, wyd. 2, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York, Sydney, Toronto, 2001.
24. Prat J., Gallardo A., Cautrecasas M., and Catusus L. (2007) Endometrial carcinoma: pathology and genetic. *Pathology*, 39, 72-87.
25. Kalluri, R., Zeisberg, M. (2006) Fibroblasts in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 6, 392-401.
26. Arbiser, J.L. (2004) Molecular regulation of angiogenesis and tumorigenesis by signal transduction pathways: evidence of predictable and reproducible patterns of synergy in diverse neoplasms. *Seminars in Cancer Biology*, 14, 81-91.
27. Harris, A.L., (2002) Hypoxia – a key regulatory factor in tumour growth. *Nature Reviews Cancer*, 2, 38-47.
28. Llobet D., Pallares J., Yeramian A. (2009) Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints *J. Clin. Pathol.*, 32, 777-785.
29. Moreno-Bueno G., Hardisson D., Sanchez C. i wsp. (2002) Abnormalities of the APC/ β -catenin pathway on endometrial cancer. *Oncogenes*, 21, 7981-7990.

IV. Histopatologia nowotworów trzonu macicy

prof. dr hab. n. med Anna NASIEROWSKA-GUTTMEJER

Nowotwory trzonu macicy dzielą się w zależności od ich patogenyzy na następujące grupy: 1. Nowotwory pochodzenia nabłonkowego – rak trzonu macicy, 2. Nowotwory mezenchymalne – głównie podścieliskowe endometrium i mięsaki gładkomięśniowe oraz 3. Nowotwory trofoblastu.

Rak trzonu macicy

Rak trzonu macicy (*endometrial carcinoma*) stanowi heterogenną grupą nowotworów pochodzenia nabłonkowego różniących się morfologią, drogą karcinogenezy i przebiegiem klinicznym. Określenie podtypu histopatologicznego raka ma znaczenie prognostyczne w przewidywaniu przebiegu klinicznego i predykcyjne przy wyborze metody leczenia. Powszechnie przyjęto, iż rozpoznawanie histopatologiczne opiera się na ocenie preparatów rutynowo barwionych hematoxyliną i eozyną (H&E). Spotykane są jednak przypadki o niejednoznacznej morfologii, łączące cechy mikroskopowe głównych podtypów histopatologicznych raka endometrium. Wymagają one oparcia diagnostyki różnicowej na dodatkowych badaniach immunohistochemicznych określających immunoprofil nowotworu. Istotnymi i przydatnymi klinicznie cechami mikroskopowymi, poza typem histologicznym, są stopień histologicznej dojrzałości (*Grading* – G) oraz stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania raka (*Staging*).

Typy raka endometrium

Podział raka endometrium na typy opiera się na dwóch wzajemnie uzupełniających się klasyfikacjach. Pierwsza z nich, zaproponowana w 1983 roku przez Bokhman'a [1], jest efektem obserwacji klinicznych i korelacji danych kliniczno-patologicznych. Późniejsze badania naukowe potwierdziły badaniami molekularnymi jej słuszność. Druga, jest histologicznym podziałem raka według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia WHO [2].

Typ I i II raka endometrium. Bokhman zdefiniował dwa typy raka rozwijającego się w błonie śluzowej trzonu macicy różniące się patogenezą, przebiegiem klinicznym, cechami histopatologicznymi i zaburzeniami molekularnymi. Typ I, zwany jest rakiem endometrioidnym (jest to spolszczona nazwa angielskiego określenia *endometroid type of endometrial carcinoma*). Typ II zwany nie-endometrioidnym rakiem endometrium (*non-endometroid type of endometrial carcinoma*) określany jest również terminem raka surowiczego lub jasnokomórkowego zgodnie z klasyfikacją histopatologiczną. Raki endometrioidne są typowo nowotworami wysoko-dojrzałymi związanymi z hyperestrogenizmem i charakteryzują się dobrym rokowaniem. Ich przeciwieństwem są raki typu II o wysokiej złośliwości i nie wykazujące związku z podwyższonym poziomem estrogenów. Agresywny przebieg kliniczny raka endometrium II typu wyraża się głębokim naciekaniem mięśniówki ściany trzonu macicy, surowicówki oraz szybko powstającymi odległymi przerzutami w jamie brzusznej i węzłach chłonnych. Nowotwór ten wykazuje złe rokowanie, a obrazem morfologicznym przypomina niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika. Podkreślenia wymaga, iż w momencie rozpoznania może już wykazywać cechy szerzenia się poza macicą z zajęciem surowicówki macicy, jajowodów i obecnością wszczepów do otrzewnej.

Prekursorami typu I raka endometrium, zwanego rakiem endometrioidnym, są rozrosty błony śluzowej u kobiet przeważnie w wieku okołomenopauzalnym, pod wpływem przedłużonego działania estrogenów. Zmiany te dzielą się na przeważnie łagodne z niewielką możliwością nowotworzenia zwane hiperplazją prostą lub złożoną bez atypii oraz przedrakowe określane jako hiperplazją z atypią lub wewnątrznaślónkowa neoplazja endometrium (*endometrial intraepithelial neoplasia – EIN*). Prekursorem raka surowiczego należącego do II typu raka błony śluzowej trzonu macicy niezwiązanego z działaniem estrogenów, zwanego rakiem nie-endometrioidnym, jest rak *in situ* (*endometrial in situ carcinoma – EIC*).

Rozrost błony śluzowej trzonu macicy według definicji Światowej Organizacji Zdrowia WHO z 2003 roku stanowi spektrum zmian morfologicznych obejmujących stany łagodne i przednowotworowe [2]. Rozpoznanie histopatologiczne rozrostów endometrium opiera się na kryteriach cytologicznych i architektonicznych tkanek nowotworu. Pierwszą trzystopniową klasyfikację hiperplazji (*hyperplasia adenomatosa*) o małym, średnim i dużym nasileniu wprowadził w 1947 roku Gusberg. Następnie klasyfikacja WHO w 1994 roku podzieliła grupę rozrostów błony śluzowej trzonu macicy na proste i złożone bez atypii oraz proste i złożone z atypią. Ostatnio zaproponowano nowy podział rozrostów endometrium. Wyróżnia on łagodną hiperplazję hormonozależną i potencjalnie złośliwą wewnątrznaślónkową neoplazję endometrium (ang. *endometrial intraepithelial neoplasia-EIN*) [3,4,5]. Klasyfikacja powyższa, alternatywna do podziału WHO, oparta została na zintegrowanych kryteriach morfologicznych, morfometrycznych, molekularnych i prognostycznych. Wewnątrznaślónkowa neoplazja endometrium (EIN) definiowana jest jako odrębna przednowotworowa zmiana o monoklonalnym charakterze, różniąca się od łagodnej poliklonalnej hiperplazji błony śluzowej trzonu macicy. Zależność między rozrostami błony śluzowej trzonu i ich progresją do raka endometrioidnego potwierdzają badania molekularne. Wykazały one częstą (65%) inaktywację supresorowego genu *PTEN* zarówno we wczesnym etapie karcinogenezy, jak i w raku endometrioidnym [6]. Istnieje hipoteza, która zakłada, iż *PTEN* jest biomarkerem klonu komórek o charakterze przedrakowym, który może ulec progresji od hiperplazji do raka. Brak immunohistochemicznej ekspresji *PTEN* wykrywany przez cały okres nowotworzenia, może być pomocny w wykryciu wczesnych zmian przedrakowych w biopsji endometrium. Z klinicznego punktu wi-

dzenia istotne jest, iż podział EIN ma implikacje kliniczne. Dzieli on chorych na grupy w zależności od rokowania i ryzyka rozwoju raka oraz determinuje metodę leczenia. Zależność między metodą leczenia, a typem rozrostu błony śluzowej trzonu macicy przedstawiono w Tabeli 4.1.

Stopniowanie rozrostów endometrium	Stan chorobowy	Leczenie
Łagodny rozrost endometrium w odpowiedzi na przedłużone działanie estrogenów	Stymulacja estrogenowa	Terapia hormonalna
Wewnątrznaślennikowa neoplazja endometrium (<i>endometrial intraepithelial neoplasia – EIN</i>)	Stan przedrakowy	Leczenie hormonalne lub operacyjne
gruczolakorak	rak	Zależy od stopnia zaawansowania

Zaburzenia molekularne korelują z typem raka endometrium [7,8]. U podstaw rozwoju typu I raka leżą mutacje i delecje supresorowego genu *PTEN* – fosfatazy i homologu tensyny w chromosomie 10 (*phosphatase and tensin homologue, PTEN*), aktywacja onkogenów *K-ras*, *B-raf*, β *cateniny* i *PIK3CA* oraz mutacje genów naprawy DNA (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1* i *PMS2*) prowadzące do niestabilności mikrosatelitarnej (*MSI – microsatellite instability*). Typ II raka endometrium wiąże się przede wszystkim z mutacjami genu supresorowego *TP53*, niestabilnością chromosomalną (*LOH*) i znaczną aneuploidią [9]. Na uwagę zasługuje, iż w 20% wymienionych typów raków występuje nadmierna ekspresja receptora 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (*HER2/neu*). Chociaż oba typy raka wykazują niezależne drogi karcinogenezy, niekiedy oba utkania występują w jednym guzie nowotworowym, określanym terminem dwukierunkowym rakiem endometrialnym (*ambiguous endometria carcinoma*) [9]. Komponent raka surowiczego może rozwijać się w raku endometrioidalnym w wyniku mutacji genu *TP53*, co w obrazie histopatologicznym przejawia się utkaniem raka mieszanego endometrioidalnego i surowiczego. Z klinicznego punktu widzenia obecność komponentu endometrioidalnego nie ma znaczenia. Niekorzystne rokowanie wiąże się z obecnością składnika surowiczego w nowotworze.

Obraz mikroskopowy, wprawdzie jest powszechnie znany i charakterystyczny dla raka endometrioidalnego i surowiczego, w niektórych przypadkach może być niejednoznaczny, a jeden typ raka może imitować drugi. Rak typu I zwykle tworzy struktury gruczolowe, lite, ogniska metaplastji płaskonabłonkowej lub wykazuje różnicowane śluzowe. Niekiedy jednak może tworzyć struktury brodawkowate z ciałkami psammomatycznymi i wykazywać atypię jądrową. Raka typu II charakteryzują wyraźne struktury brodawkowate, atypia jądrowa i ciałka psammomatyczne. Stwierdzane są jednak przypadki bez dominującego komponentu utworzonego przez struktury brodawkowate, natomiast wykazujące małą atypią jądrową z obecnością struktur gruczolowych lub litych pól. Należy podkreślić, iż rak endometrium wykazujący cechy morfologiczne obu typów endometrioidalnego i surowiczego trudno jest oceniać wyłącznie na podstawie obrazu morfologicznego. Szczególnie problematyczna może być w tych przypadkach diagnostyka wyskrobin z jamy macicy. Obraz mikroskopowy biopsji może być niereprezentatywny dla całego guza nowotworowego.

Odróżnienie raka endometrioidalnego od surowiczego jest bardzo ważne z klinicznego punktu widzenia. Rak typu II często w momencie rozpoznania może przebiegać z przerzutami odległymi do węzłów chłonnych i otrzewnej, które nie są charakterystyczne nawet dla nisko-różnicowanego raka endometrioidalnego. Tak więc rozpoznanie raka surowiczego w wyskrobi-

nach z jamy macicy, wskazuje na konieczność wycięcia sieci i wykonanie oceny stopnia zaawansowania jak w raku jajnika. Tabela 4.2. przedstawia cechy obu typów raka według Bokhman'a.

Tabela 4.2. Cechy typu I i II raka endometrium

	I TYP RAKA ENDOMETRIUM RAK ENDOMETRIOIDNY	II TYP RAKA ENDOMETRIUM RAK NIE-ENDOMETRIOIDNY
Częstość występowania	80% raków endometrium	20% raków endometrium
Podłoże rozwoju	- Przewlekła stymulacja, estrogenowa - 55 – 65 lat; okres przed- i okołomenopauzalny, - u młodych kobiet cykle bezowulacyjne - otyłość, - nadciśnienie - cukrzyca	- Wiek pomenopauzalny, powyżej 65 lat - Brak stymulacji estrogenowej - Endometrium zanikowe
Prekursor	- atypowa hiperplazja, wewnątrzna- błonkowa neoplasja endometrium (<i>EIN</i>)	- wewnątrzna- błonkowy rak endome- trium (<i>EIC</i>)
Stopień złośliwości	Niski stopień złośliwości, dobre rokowanie	Wysoki stopień złośliwości, złe rokowanie
Sposób szerzenia się	Płytke naciekanie myometrium, Rozsiew drogą naczyń chłonnych	Głębokie naciekanie myometrium, i/lub surowicówki, Rozsiew drogą naczyń chłonnych
Przebieg	Stabilny, 5-cio letnie przeżycie wynosi 85 – 90%	Agresywny, z przerzutami do otrzew- nej, węzłów chłonnych, 5-cio letnie przeżycie wynosi 30 – 70%
Stan receptorów	Estrogeny+, progesteron+	Estrogen-, progesteron-
Zaburzenia molekularne	Geny naprawy DNA, niestabilność, mikrosatelitarna (<i>MSI</i>) (20 -40%), <i>PTEN</i> (30-80%). <i>Kras</i> (10-35%), <i>PIK3CA</i> (39%) <i>β catenina</i> (30-40%) <i>TP53</i> sporadycznie (5-10%) <i>p16</i> (10%) <i>C-erb B2</i> (2,5%) <i>E-cadherin</i> (10-20%)	<i>MSI</i> (0-5%) <i>PTEN</i> (10%) <i>Kras</i> (0-5%) <i>PIK3CA</i> (5%) <i>βcatenin</i> (0-5%) <i>TP53</i> (90%) <i>p16</i> (40%) <i>C-erb B2</i> (26%) <i>E-cadherin</i> (80-90%)

W raku endometrium nie są prowadzone badania przesiewowe. Jedynie istnieje możliwość identyfikacji kobiet z rakiem endometrioidnym przebiegającym z niestabilnością mikrosatelitarną (*MSI* – *microsatellite instability*), której przyczyną są mutacje genów mutatorowych, naprawy defektów syntezy DNA (*mismatch repair*: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*). Rak endometrioidny, do 40% przypadków, rozwija się jako sporadyczny z *MSI*. Tylko do 5% zachorowań na ten nowotwór uwarunkowane jest dziedzicznie i występuje w przebiegu zespołu Lynch lub jako rodzinny rak jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy. Niestabilność mikrosatelitarna i feno-

typ mutatorowy po raz pierwszy opisano w 1993 roku w dziedzicznym niepolipowatym raku jelita grubego (HNPCC) mnogich nowotworów uwarunkowanych rodzinnie i związanych z mutacjami w genach mutatorowych. Rak endometrioidalny, po raku okrężnicy, jest drugim nowotworem pod względem częstości występowania w wymienionym zespole. Aby wykryć chore z rakiem endometrioidalnym z MSI należy zwrócić uwagę na następujące parametry: 1. Obraz morfologiczny: obfite nacieki limfocytarne, utkanie odróżnicowanego raka, częstsza lokalizacja w dolnej części trzonu macicy oraz współwystępowanie z synchronicznym rakiem jasnokomórkowym jajnika, 2. Zaburzenia genetyczne: utrata ekspresji MLH1, MSH2, MSH6, 3. Wywiad w kierunku zespołu Lynch z uwzględnieniem kryteriów według Bethesda. Autorzy ostatnio opublikowanej pracy z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center w Nowym Jorku [10] proponują wprowadzenie badań przesiewowych na podstawie wieku kobiet w momencie zachorowania (poniżej 50 roku życia) oraz wyżej wymienionych morfologicznych i molekularnych cech nowotworu. W Polsce Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych zawiera wytyczne do identyfikacji raka trzonu macicy uwarunkowanego dziedzicznie. Powszechna znajomość tych parametrów pozwoli wytypować pacjentki i ich rodziny obciążone ryzykiem powstawania mnogich nowotworów.

Typy histologiczne raka endometrium. Tabela 4.3. przedstawia podział raka endometrium na typy histologiczne w zależności od I i II typu raka [2].

Tabela 4.3. Typy histologiczne raka endometrium według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia WHO z 2003 roku.

RAK BŁONY ŚLIZOWEJ TRZONU MACICY/RAK ENDOMETRIUM	
TYP GŁÓWNY RAKA	WARIANTY RAKA
RAK ENDOMETRIOIDNY GRUCZOŁOWY – (<i>Endometrioid adenocarcinoma</i>), Typ I raka endometrium	Wydzielniczy (<i>secretory variant</i>) Urzęsiony (<i>ciliated variant</i>) Śluzowy (<i>mucinous adenocarcinoma</i>) Gruczołowo-kosmkowy (<i>villoglandular</i>) Gruczolakorak z metaplastacją płaskonabłonkową (<i>with squamous differentiation – Adenocarcinoma with squamous metaplasia or morules, so-called „adenoacathoma”</i>)
RAK NIE-ENDOMETRIOIDNY – Typ II raka endometrium	Surowiczy (<i>serous adenocarcinoma</i>) Jasnokomórkowy (<i>clear cell adenocarcinoma</i>) Gruczołowo płaskonabłonkowy – oba komponenty są złośliwe (<i>adenosquamous carcinoma</i>), Płaskonabłonkowy (<i>squamous carcinoma</i>) Mieszany (<i>Mixed carcinoma</i>) – inny niż rak gruczołowy lub płaskonabłonkowy, gdy stanowi więcej niż 10% całego guza Prześciowokomórkowy (<i>transitional cell carcinoma</i>) Drobnokomórkowy (<i>small cell carcinoma</i>) Nieodróżnicowany (<i>undifferentiated carcinoma</i>) Carcinosarcoma (<i>malignant müllerian Mied tumor</i>)

Na uwagę zasługuje włączenie do klasyfikacji raków endometrium mięsakoraka (*malignant müllerian Mied tumor*), który jest wysokozłośliwym rakiem endometrium, określanym terminem raka metaplastycznego. Aby rozpoznać ten typ nowotworu, muszą być obecne w jego utkaniu dwa składniki, nabłonkowy i mezenchymalny. Rak metaplastyczny (mięsakorak) stopniowany jest zgodnie z klasyfikacją raka endometrium.

Stopień histologicznej dojrzałości

Kryterium oceny stopnia dojrzałości „G” jest proporcja składnika litego nieplaskonabłonkowego do struktur gruczołowych. Tabela 4.3. przedstawia kryteria podziału raka na wysoko- i różnicowanego (G1), średnio- i różnicowanego (G2) i nisko- i różnicowanego (G3). Należy zwrócić uwagę, iż raki typu II-iego, nie-endometrioidalnego nie podlegają ocenie według wymienionej kwalifikacji. Rak surowiczy, jasnokomórkowy, płaskonabłonkowy i niezróżnicowany są zawsze nowotworami o wysokiej złośliwości. Rak śluzowy wprawdzie podlega podobnej ocenie jak rak endometrioidalny, ale zwykle rozpoznawany jest jako wysoko- i różnicowany, G1. Komponent płaskonabłonkowy w raku endometrioidalnym nie podlega stopniowaniu. Tabela 4.4. przedstawia kryteria podziału na stopnie dojrzałości raka.

Tabela 4.4. Ocena stopnia dojrzałości raka endometrium według klasyfikacji WHO

STOPIEŃ DOJRZAŁOŚCI RAKA, G	KOMENTARZ
Stopień X, GX	Nie może być oceniony
Stopień 1, G1	5% lub mniej stanowią nieplaskonabłonkowe lite pola
Stopień 2, G2	6% do 50% stanowią nieplaskonabłonkowe lite pola
Stopień 3, G3	Więcej niż 50% stanowią nieplaskonabłonkowe lite pola

Stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania

Stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania, poza typem histopatologicznym i stopniem dojrzałości, jest trzecim istotnym czynnikiem rokowniczym i predykcyjnym w raku trzonu macicy. Określany jest on na podstawie alternatywnych klasyfikacji, pierwszej według systemu TNM *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* i *International Union Against Cancer (UICC)* oraz drugiej, FIGO, określonej przez *International Federation of Gynecology and Obstetrics*. Stopień miejscowego zaawansowania guza określa cecha T; symbol „p” określa patologiczną ocenę nowotworu na podstawie mikroskopowego badania operacyjnie usuniętego narządu, symbol pN – stan węzłów chłonnych, a pM – przerzuty odległe. Tabela 4.5. przedstawia zasady oceny stopnia zaawansowania rtm na podstawie 7 wydania klasyfikacji pTNM z 2009 roku i FIGO 2008 [11].

Tabela 4.5. Klasyfikacja kliniczno-patologicznego stopnia zaawansowania raka trzonu macicy

STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA pTNM	FIGO	KOMENTARZ
Cecha guza pT		
pTX	-	Guz nie może być zbadany
pT0	-	Brak utkania raka
pT1a	IA	Naciek raka ograniczony do błony śluzowej lub zajmuje mniej niż połowę mięśniówki
pT1b	IB	Naciek raka zajmuje połowę lub ponad połowę warstwy mięśniowej
pT2	II	Rak nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie przechodzi poza macicę
pT3a	IIIA	Rak zajmuje surowicówkę i/lub przydatki (przez ciągłość lub jako przerzuty)
pT3b	IIIB	Rak nacieka pochwę (przez ciągłość lub pod postacią przerzutów i/lub przymacicza)

pT4	IVA	Rak nacieka ścianę pęcherza moczowego i/lub jelito grube
Stan węzłów chłonnych pN		
pNX	-	Nie można zbadać
pN0	-	Brak przerzutów do węzłów chłonnych
pN1	IIIC1	Przerzuty do węzłów chłonnych regionalnych, miedniczych
pN2	IIIC2	Przerzuty do regionalnych, około aortalnych, niezależnie od węzłów miedniczych
Przerzuty odległe		
pM1	IVB	Przerzuty odległe (włączając węzły chłonne pachwinowe, zaotrzewnowe, płuco, wątrobę, kości)

Stopień klinicznego zaawansowania (Staging) oparty na klasyfikacji TNM przedstawiono w Tabeli 4.6. Niniejsze stopniowanie dotyczy obu, I i II typu raka endometrium oraz raka metaplastycznego (mięsakoraka, *MMMT - malignant müllerian Mied tumor*).

Tabela 4.6. Stopień klinicznego zaawansowania raka endometrium

Stopień I	Naciek raka ograniczony do trzonu macicy
Stopień II	Naciek raka zajmuje trzon i szyjkę macicy
Stopień III	Naciek raka nie przechodzi poza miednicę
Stopień IV	Naciek raka przechodzi poza miednicę, zajmuje ścianę pęcherza moczowego i/lub jelita grubego

Najistotniejszym czynnikiem prognostycznym w raku endometrium jest głębokość naciekania mięśniówki ściany trzonu macicy, która koreluje z powstawaniem przerzutów odległych zwykle umiejscowionych w otrzewnej oraz czasem przeżycia chorych [12].

Grupa raków endometrialnych niskozróżnicowanych

Wybór metody leczenia raka trzonu macicy opiera się na 1. Typie histologicznym, 2. Stopniu dojrzałości i 3. Stopniu kliniczno-patologicznego zaawansowania nowotworu. Jak do tej pory nie jest wymagane stosowanie przez patomorfologa dodatkowych czynników badanych metodami immunohistochemicznymi, jak na przykład w raku piersi. Powszechnie jednak wiadomo, iż istnieje niezgodność, brak powtarzalności rozpoznania mikroskopowego raka endometrium między patomorfologami, zwłaszcza o niejednoznacznym utkaniu morfologicznym. Z klinicznego punktu widzenia kluczowym problemem jest odróżnienie chorych wymagających hormonoterapii, od tych u których należy stosować chemioterapię [13]. Dlatego też w ostatnich latach pojawiła się koncepcja zdefiniowania grupy raków niskozróżnicowanych, do których zalicza się niskozróżnicowanego raka endometrioidalnego (G3, typ I raka endometrium) oraz raka surowiczego i jasnokomórkowego (typ II raka endometrium). Dodatkowym, poza morfologicznym, kryterium diagnostyki, byłyby immunoprofil nowotworu. Alkushi i wsp. w 2007 roku [7] stosując panel przeciwciał określili trzy prognostyczne grupy raka w oparciu o obraz morfologiczny, stopień zaawansowania i immunohistochemiczną ekspresję wybranych markerów. Za istotne prognostycznie autorzy uznali następujące markery:

receptor estrogenowy, akumulację białka TP53, HER2 i bcl-2. Ocena immunohistochemicznej ekspresji PTEN, wprawdzie jest istotna dla określenia typu raka, ale wyniki badań immunohistochemicznych nie są jednoznaczne. Różnią się stopniem nasilenia/brakiem reakcji w zależności od użytego przeciwciała. Ocenę ekspresji markerów proliferacji uznano również za nieprzydatną, z uwagi na brak korelacji między ich ekspresją, a analizą przeżycia chorych. Podział na trzy grupy prognostyczne przedstawiono w Tabeli 4.7.

Tabela 4.7. Podział raka endometrium na trzy grupy na podstawie obrazu morfologicznego, immunoprofilu i rokowania

Grupa prognostyczna I	Typ I raka endometrium, receptor estrogenowy+, TP53-, raki o dobrym rokowaniu
Grupa prognostyczna II	Receptor estrogenowy+, TP53+, p21+, p27+, Głównie rak endometrioidny średnio- i niskozróżnicowany, nieliczne raki mieszane, raki o pośrednim rokowaniu między I i II grupą
Grupa prognostyczna III	Typ II raka endometrium, receptor estrogenowy-, TP53+, Raki o złym rokowaniu

Alkushi i wsp. [7] zwrócili uwagę na dwie drogi rozwoju raka endometrioidnego o wysokiej złośliwości. Pierwsza z nich polega na przemianie komórek prawidłowych do rakowych *de novo* przez mutację genu *TP53*, jak w klasycznym typie II raka endometrium. Druga droga prowadzi w fazie początkowej przez raka endometrioidnego wysokozróżnicowanego (o niskiej złośliwości). Alkushi i wsp. w opublikowanej pracy w 2010 roku potwierdzili opinię, iż niskozróżnicowany rak endometrioidny powinien być traktowany jako typ I raka endometrium, ale tworzący pośrednią grupę prognostyczną między wysokozróżnicowanym rakiem typu I, a rakiem typu II. Dodatkowego komentarza wymagają jego cechy kliniczno-patologiczne. Rak niskozróżnicowany endometrioidny charakteryzuje się głęboką inwazją mięśniówki trzonu macicy, naciekaniem naczyń limfatycznych i krwionośnych oraz przerzutami do węzłów chłonnych. Wymienione cechy zbliżają go do raka typu II, ale odróżniają się od niego mniejszą tendencją do dawania przerzutów odległych. Jednocześnie autorzy cytowanej pracy stwierdzili, iż wartość oceny ekspresji TP53 i aktywności proliferacyjnej w niskozróżnicowanym raku endometrioidnym jest dyskutowana [14]. Akumulacja białka TP53 występuje w około 1/3 raków typu I, niezależnie od ich stopnia dojrzałości. Poziom ekspresji TP53 zbliża niskozróżnicowanego raka do wysokozróżnicowanego raka endometrium, natomiast wartość indeksu aktywności proliferacyjnej Ki67 do raka nie-endometrioidnego. Autorzy wymienionej pracy proponują uznanie oceny stanu receptorów steroidowych za istotny w planowaniu leczenia chorych i włączenie ich badania do protokołu histopatologicznego jako obowiązujący w raku trzonu macicy.

Raport histopatologiczny w raku trzonu macicy

Zgodnie z wytycznymi AJCC/UICC i *College of American Pathologists* raport histopatologiczny powinien zawierać następujące niezbędne dane w raporcie histopatologicznym [10]:

- opis materiału operacyjnego; macica, obustronne jajniki i jajowody, obustronne węzły chłonne
- wielkość nacieku raka

- c. typ histologiczny: endometrioidny i jego warianty, surowiczy, jasnokomórkowy
- d. stopień dojrzałości: G1, G2, G3
- e. głębokość naciekania mięśniówki ściany trzonu macicy: obecna/brak, głębokość nacieku, grubość mięśniówki
- f. ocena naciekania podścieliska szyjki macicy
- g. naciekanie innych narządów
- h. ocena marginesów chirurgicznych
- i. ocena angioinwazji
- h. ocena stopnia kliniczno-patologicznego zaawansowania; pTNM, FIGO.

Guzy mezenchymalne trzonu macicy

Mięsaki macicy występują rzadko, stanowią około 1% nowotworów złośliwych dróg rodnych i 3% do 7% nowotworów trzonu macicy. Tworzą one niejednorodną grupę guzów różniących się częstością występowania, przebiegiem klinicznym, obrazem morfologicznym, a także metodami ich leczenia. Rokowanie chorych na mięsaki macicy wprawdzie jest znane, ale brak jest danych na temat powszechnie akceptowanych czynników prognostycznych i optymalnych metod ich leczenia. Typ histologiczny mięsaka według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia WHO z 2003 roku oraz nowa klasyfikacja kliniczna FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) z 2008 roku określająca stopień zaawansowania nowotworu stanowią podstawę diagnostyki i wytyczne do terapii. Według podziału WHO wyróżnia się następujące typy mięsaków macicy: 1. mięsakoraki (*carcinosarcoma, malignant mixed mesodermal tumors or MMMT*), aktualnie określane terminem raka metaplastycznego, stanowią 40% przypadków, 2. mięśniakomięsaki gładkokomórkowe (*leiomyosarcoma*) (40%) oraz 3. mięsaki podścieliskowe (*endometrial stromal sarcoma*) (15-20%), wśród których mięsaki niezróżnicowane (*undifferentiated sarcoma*) stanowią od 5 do 10% przypadków. Stosunkowo najlepszym rokowaniem cechują się mięsaki podścieliskowe o niskim stopniu złośliwości (*endometrial stromal sarcoma, low-grade*) – 5-letnie przeżycie wynosi 60-80%, najgorszym mięsakoraki (5-letnie przeżycie waha się od 5-35%). Poważne rokowanie mają również pacjentki z mięśniakomięsiakiem gładkokomórkowym – 5-letnie przeżycie wynosi 12-40%. Tabela 4.8. przedstawia podział mięsaków macicy [2].

Diagnostyka histopatologiczna zmierzająca do rozpoznania typu mięsaka macicy jest więc kluczowa w ocenie rokowania i planowania leczenia chorych. Rozpoznanie guza oparte wyłącznie na analizie cech mikroskopowych w preparacie barwionym hematoksyliną i eozyną może być niedokładne. Poprawne rozpoznanie typu histologicznego tego nowotworu wymaga zbadania immunofenotypu guza opartego na panelu przeciwciał.

Nowotwory pochodzenia mięśniowego stanowią heterogenną grupę pod względem obrazu morfologicznego i przebiegu klinicznego. Podstawowymi cechami mikroskopowymi odróżniającymi mięśniaki od mięsaków gładkokomięśniowych są atypia jądrowa, liczba figur podziału 10 do 15 figur w 10 dużych polach widzenia (wartość graniczna) oraz martwica skrzepowa. Mięsaki gładkomięśniowe wiążą się ze złym rokowaniem. W niektórych przypadkach guzy łagodne imitują swoim obrazem mikroskopowym nowotwory złośliwe i mogą być

błędnie rozpoznawane. Warianty mikroskopowe mięśniaków typu guzów bogatokomórkowych, pleomorficznych z komórkami dziwacznymi określanymi typu „bizzare”, ze zwiększoną liczbą figur podziału na przykład w wyniku działania egzo- lub endogennego hormonów oraz typ mięśniaka o nieznanym potencjale złośliwości (SMTUMP) mogą być błędnie rozpoznawane jak mięsaki gładkomięśniowe.

Tabela 4.8. Podział nowotworów mezenchymalnych macicy z uwzględnieniem patogenezy i typu histologicznego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia WHO z 2003 roku

Patogeneza nowotworu	Podział histologiczny według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia WHO z 2003 roku
Nowotwory mezenchymalne z mięśni gładkich	1. Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (<i>Leiomyosarcoma</i>) - wariant nabłonkopodobny - wariant myksoidny 2. Guz mięśniowy o nieokreślonym potencjale złośliwości (<i>smooth muscle tumour of uncertain malignant potential, SMTUMP</i>) 3. Mięśniak (<i>Leiomyoma</i>)
Nowotwory podścieliskowe	1. Endometrialny guzek podścieliskowy (<i>endometria stroma nodule</i>) 2. Endometrialny mięsak podścieliskowy o niskiej złośliwości (<i>endometria stroma sarcoma low grade</i>) 3. Mięsak endometrialny niezróżnicowany (<i>undifferentiated endometrial sarcoma</i>)
Guzy mieszane nabłonkowo-mezenchymalne	1. Mięsakorak (<i>carcinosarcoma, malignant müllerian mixed tumour</i>) 2. Gruczolakomięsak (<i>adenosarcoma</i>) 3. Włókniakorak (<i>carcinofibroma</i>)

Nowotwory podścieliskowe trzonu macicy wywodzą się z podścieliska błony śluzowej. Pierwsze doniesienie o mięsaku podścieliskowym endometrium pojawiło się w 1908 roku. Opisano wtedy dwa przypadki rzadko występującego guza macicy o powolnym przebiegu. Różne określenia i klasyfikacje stosowano w diagnostyce tej grupy nowotworów. Pierwotnie określano je terminami *interstitial endometrioma*, *endolymphatic stromal myosis* lub *low-grade endometrial stromal sarcoma* (ESS). Niektórzy patolodzy stosują kryteria diagnostyczne w guzach podścieliskowych macicy, takie jak w mięsach tkanek miękkich. Przed ostatnim wydaniem klasyfikacji WHO, mięsaki te dzielono na nowotwory o niskiej lub wysokiej złośliwości na podstawie liczby figur podziału. Aktualnie mięsaki endometrialne o wysokiej złośliwości są określane terminem niezróżnicowany mięsak macicy, adekwatnie do wybitnie złośliwego przebiegu. Kryteriami mikroskopowymi są wielkość guza, stopień zaawansowania, atypia jądrowa, liczba figur podziału, martwica, inwazja naczyń limfatycznych i krwionośnych, ploidea DNA, aktywność proliferacyjna i ekspresja receptorów hormonalnych. Najistotniejszym czynnikiem prognostycznym jest stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania mięsaka. W 2008 roku opracowano nową klasyfikację FIGO dla mięsaków gładkomięśniowych i mięsaków podścieliskowych endometrium [10], odrębną od klasyfikacji raka trzonu macicy. Tabela 4.9. przedstawia stopniowanie klinicznego zaawansowania mięsaków macicy wg FIGO 2009 [15].

Tabela 4.9. Stopniowanie kliniczno-patologiczne mięsaków macicy (FIGO 2009).

Mięsaki gładkomięśniowokomórkowe (<i>Leiomyosarcoma</i>)	
Stopień zaawansowania	definicja
I	Naciek nowotworu ograniczony do macicy
I A	Nowotwór średnicy poniżej 5 cm
I B	Nowotwór średnicy powyżej 5 cm
II	Nowotwór nacieka poza macicę zajmując tkanki miednicy
II A	Nowotwór nacieka przydatki
II B	Nowotwór zajmuje inne tkanki miednicy mniejszej
III	Nowotwór nacieka (nie tylko wystając do jamy brzusznej) tkanki jamy brzusznej
III A	Nowotwór nacieka tkanki jamy brzusznej w jednej lokalizacji
III B	Nowotwór nacieka tkanki jamy brzusznej w więcej niż jednej lokalizacji
III C	Nowotwór daje przerzuty do węzłów chłonnych miednicy i/lub węzłów przyaoortalnych
IV	Nowotwór nacieka pęcherz moczowy, odbytnicę i daje przerzuty odległe
IV A	Guz nacieka pęcherz moczowy i/lub odbytnicę
IV B	Obecne przerzuty odległe
Endometrialne mięsaki podścieliskowe (<i>Endometrial stromal sarcoma</i>)	
I	Nowotwór ograniczony do macicy
I A	Nowotwór ograniczony do endometrium/endocervix z lub bez inwazji mięśniówki
I B	Nowotwór nacieka mniej albo połowę mięśniówki
I C	Nowotwór nacieka więcej niż połowę mięśniówki
II	Nowotwór nacieka poza macicę zajmując tkanki miednicy
II A	Nowotwór nacieka przydatki
II B	Nowotwór nacieka poza macicę zajmując inne tkanki miednicy mniejszej
III	Nowotwór nacieka (nie tylko wystając do jamy brzusznej) tkanki jamy brzusznej
III A	Nowotwór nacieka tkanki jamy brzusznej w jednej lokalizacji
III B	Nowotwór nacieka tkanki jamy brzusznej w więcej niż jednej lokalizacji
III C	Nowotwór daje przerzuty do węzłów chłonnych miednicy i/lub węzłów przyaortalnych
IV	Nowotwór nacieka pęcherz moczowy, odbytnicę i daje przerzuty odległe
IV A	Nowotwór nacieka pęcherz moczowy i/lub odbytnicę
IV B	Obecne przerzuty odległe
Mięsakorak, rak metaplastyczny	
Raki metaplastyczne stopniowane są jak raki endometrium	

Z klinicznego punktu widzenia bardzo ważne jest rozpoznanie typu histologicznego i stopnia dojrzałości mięsaka macicy. Wymienione cechy determinują wybór metody leczenia i rokowanie chorych. Poprawne określenie typu mięsaka bywa niekiedy trudne, wymaga potwierdzenia badaniem immunohistochemicznym z użyciem panelu przeciwciał dla mięśniowego różnicowania guza: aktywna mięśni gładkich, Caldesmon H, Desmina, sarkomeryczna mioglobina, różnicowania podścieliskowego – CD10, aktywności proliferacyjnej

Ki67/MIB1 oraz stan receptorów steroidowych estrogenowych i progesteronowych. Diagnostykę utrudnia rzadkie występowanie mięsaków, zwłaszcza niektórych ich podtypów. Wskazane jest więc diagnozowanie i leczenie mięsaków macicy w ośrodkach referencyjnych.

Nowotwory trofoblastu

Określenie „ciążowa choroba trofoblastu” (*Gestational Trophoblastic Disease – GTD*) odzwierciedla spektrum zaburzeń proliferacyjnych trofoblastu łożyska z szerokim wachlarzem obrazów histologicznych i objawów klinicznych. Tworzą je rozrosty łagodne z tendencją do transformacji nowotworowej, jak i złośliwe. Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa (FIGO) w 2000 roku oraz Światowa Organizacja Zdrowia WHO z 2003 roku [2] wprowadziły klasyfikację ciążyowej choroby trofoblastycznej z zaleceniem stosowania zarówno w praktyce klinicznej, jak i opracowaniach naukowych. Tabela 4.10 przedstawia podział rozrostów trofoblastu wraz z ich charakterystyką.

Tabela 4.10. Charakterystyka rozrostów trofoblastu

Typ zmiany	Nazwa według FIGO i WHO	Cechy charakterystyczne
Łagodna	Zaśniad groniasty całkowity (<i>hydatiform mole complete</i>)	Brak błon płodowych pozałożyskowych i elementów płodu. Makroskopowo zwyrodniałe i obrzęknięte kosmki przypominają grona, nabłonek pokrywający kosmki może być prawidłowy, częściej wykazuje zmiany hiper- lub anaplastyczne. Obrzęk kosmków rozlany. Mezenchyma obrzękniętych kosmków charakteryzuje się małą ilością kolagenu oraz zanikiem naczyń krwionośnych. Materiał genetyczny ojcowski Kariotyp 46XX (95% przyp.), 46XY (5% przyp.)
	Zaśniad groniasty częściowy (<i>hydatiform mole partial</i>)	Obecne elementy płodu Obecne gronka, część kosmków może przypominać prawidłową strukturę. W części przypadków mogą występować torbiele tekaluteinowe jajników. Materiał genetyczny obojga rodziców Kariotyp 69XXY, 69XYY
Złośliwa	Zaśniad inwazyjny (<i>hydatiform invasive</i>)	Stwierdza się naciekanie ściany macicy z niszczeniem mięśnia macicy i naczyń. W obrazie mikroskopowym widoczny jest wielowarstwowo ułożony trofoblast z cechami atypii. Kształt kosmków i tkanka łączna podścieliska zachowane. Przerzuty do innych narządów występują rzadko.

Złośliwa	Rak kosmówki (<i>chorioncarcinoma</i>)	Nowotwór o wysokiej złośliwości, szybko daje przerzuty. Wykazuje dużą wrażliwość na chemioterapię. Zbudowany jest z komórek atypowego trofoblastu, stwierdza się brak zachowanej struktury kosmków i naczyń. Nacieka mięsień macicy, szybko daje przerzuty drogą krwionośną do płuc, wątroby, pochwy, mózgu, przewodu pokarmowego, nerek. W postaci ograniczonej do mięśniówki macicy wyskrobiny mogą być niediagnostyczne.
	Guz miejsca łożyskowego (<i>placental trophoblastic tumor</i>)	Występuje najrzadziej, wiąże się z miejscem implantacji łożyska. Nowotwór szerzy się naciekając sąsiednie tkanki oraz drogą naczyń limfatycznych i krwionośnych.

Ocena stopnia zaawansowania według TNM i FIGO oraz punktowa ocena czynników ryzyka według FIGO są istotnymi czynnikami ryzyka dzielącymi chore na grupy o małym i dużym ryzyku choroby. Klasyfikacja TNM i FIGO jest kliniczno-patologicznym podziałem wyróżniającym następujące stopnie [16]:

I – choroba ograniczona do macicy, II – choroba ograniczona do narządu rodnego, III – przerzuty do płuc bez względu na zajęcie narządu rodnego, IV – przerzuty do pozostałych narządów.

Poniżej, w Tabeli 4.11. przedstawiono punktowy system oceny czynników ryzyka (tabela 1) oceniający ryzyko chemiooporności uwzględnia wpływ wieku, przebieg i czas od zakończenia poprzedniej ciąży, poziom beta HCG przed leczeniem, wymiar guza, lokalizację i liczbę przerzutów, przebytą chemioterapię. Każdej z cech ryzyka przyznaje się od 0 do 4 punktów, gdy liczba punktów nie przekracza 7 (niskie ryzyko chemiooporności) zaleca się stosowanie monochemioterapii, powyżej 7 (wysokie ryzyko chemiooporności) chemioterapii wielolekowej. Obecnie zaleca się stosowanie kombinacji obu systemów stopniowania [2,16].

Tabela 4.11. Punktowy system oceny ryzyka chemio oporności choroby trofoblastycznej

Punktacja	0	1	2	4
Wiek	< 40	>= 40 lat		
Zakończenie ciąży	zaśniad	poronienie	poród o czasie	
Beta HCG przed leczeniem	10 ³	10 ³ - 10 ⁴	10 ⁴ - 10 ⁵	> 10 ⁵
Największy wymiar guza	< 3 cm	3-4 cm	>= 5 cm	
Lokalizacja przerzutu	płuca	śledziona/nerki	przewód pokarmowy/wątroba	mózg
Liczba przerzutów		1-3	4-8	> 8
Wcześniejsza chemioterapia			monoterapia	wielolekowa
Czas od zakończenia ciąży (miesiące)	< 4	4-6	7-12	> 12

Podsumowując, nowotwory macicy są heterogenną grupą o wielokierunkowym różnicowaniu. Postęp wiedzy na temat ich histogenezy i karcinogenezy znajduje odzwierciedlenie w leczeniu chorych. Dokładna ocena mikroskopowa endometrialnej neoplazji śródnabłonkowej, raków i mięsaków macicy zawierająca istotne czynniki prognostyczne i predykcyjne

wymaga przynajmniej w części przypadków wykonania badań immunohistochemicznych. Dlatego więc diagnostyka histopatologiczna zmian przednowotworowych i nowotworów macicy powinna mieć miejsce w zakładach patomorfologii mających dostęp do badań immunohistochemicznych lub być wykonywana w ośrodkach referencyjnych.

Piśmiennictwo

1. Bokhman, JV.: Two pathogenetic types of endometria carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1983, 15, s. 10-17.
2. Tavassoli, FA. Devilee P: World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press. Lyon 2003:217-257.
3. Silverberg, SG.: The Endometrium. Pathologic Principles and Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med*, 2007, 131, s. 372-382.
4. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP i wsp. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia (review). *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26: 103-114.
5. Sobczuk A, Wrona M, Pertyński T. New views on hyperplastic endometria lesions classification – endometria intraepithelial neoplasia (EIN). *Ginekolog Pol* 2007; 78: 986-989.
6. Nofech-Mozes, S. [et al.]: Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma. A Pathologic Analysis of 827 Consecutive Cases. *Am J Clin Pathol*, 2008, 129, s. 110-114.
7. Alkushi, A. [et al.]: Identification of prognostically relevant and reproducible subsets of endometrial adenocarcinoma based on clustering analysis of immunostaining data. *Modern Pathology*, 2007, 20, s. 1156-1165.
8. Nofech-Mozes, S. [et al.]: Immunophenotyping of serous carcinoma of the female genital tract. *Modern Pathology*, 2008, 21, s. 1147-1155.
9. Garg, K. [et al.]: p53 overexpression in morphologically ambiguous endometrial carcinomas correlates with adverse clinical outcomes. *Modern Pathology*, 2010, 23, s. 80-92.
10. Garg, K. [et al.]: Selection of Endometrial Carcinomas for DNA Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry Using Patient Age and Tumor Morphology Enhances Detection of Mismatch Repair Abnormalities. *Am J Surg Pathol*, 2009;00:000-000.
11. Sobin, LH, Gospodarowicz, M, Wittekind, CH, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. New York, NY: Wiley-Liss; 2009.
12. Espinosa, I. [et al.]: Myometrial invasion and lymph node metastasis in endometrioid carcinomas: tumor-associated macrophages, microvessel density, and HIF1A have a crucial role. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34, s. 1708-14.
13. Suslow, RA. [et al.]: Clinicopathological analysis of 187 high-grade endometrial carcinomas of different histologic subtypes: similar outcomes belie distinctive biologic differences. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31, s. 979-987.
14. Alkushi, A. [et al.]: High-grade endometrial carcinoma: serous and grade 3 endometrioid carcinomas have different immunophenotypes and outcomes. *Int J Gynecol Pathol*, 2010, 29, s. 343-350.
15. Prat, J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet*, 2009, 104, s. 177-178.
16. Klimek, M. Cięższa choroba trofoblastyczna - aktualny stan wiedzy – część I, II. *Onkologiczne I Forum Edukacyjne*.

V. Diagnostyka obrazowa nowotworów trzonu macicy

V.I. Ultrasonografia w nowotworach trzonu macicy

dr n. med. Anna DAŃSKA-BIDZIŃSKA

Ultrasonografia w raku trzonu macicy

Wstęp

Ultrasonografia dopochwowa jest obecnie podstawową metodą obrazowania narządów i zmian w miednicy małej u kobiet. Metoda ta pozwala ocenić i przewidywać ryzyko istnienia zmiany złośliwej w trzonie macicy, chociaż nadal nie opracowano ścisłych kryteriów ultrasonograficznych oceny zmian rozrostowych i raka endometrium. Podstawowym parametrem ocenianym podczas ultrasonograficznego badania śluzówki jest grubość endometrium, której wartości graniczne nadal nie są jednoznacznie ustalone. Część autorów wskazuje, że echo środkowe endometrium, echostruktura endometrium i granica pomiędzy śluzówką a mięśniówką są również ważnymi parametrami prognostycznymi. Istotnych informacji dostarcza dopplerowska ocena unaczynienia śluzówki, a także wykorzystanie nowatorskich metod do jakich należy ultrasonografia trójwymiarowa z oceną objętości endometrium, oraz ocena unaczynienia w Power Angio.

W raku trzonu macicy ultrasonografię wykorzystuje się do wykrywania tego nowotworu, do przedoperacyjnej oceny stopnia zaawansowania, a także do monitorowania leczenia i wykrywania nawrotów choroby.

Ultrasonografia w wykrywaniu rozrostów i raka błony śluzowej trzonu macicy

Podstawowym i najprostszym wskaźnikiem zmian patologicznych endometrium w ocenie ultrasonograficznej endometrium jest grubość błony śluzowej. Ocena ta jest szczególnie korzystna po menopauzie, kiedy zmiany błony śluzowej są wyraźne w porównaniu z wykazującym prawidłową budowę liniowym endometrium. Także w przypadku krwawień pomenopauzalnych ultrasonografia wskazuje ich przyczyny. Przy krwawieniach z powodu miażdżycowych procesów w naczyniach krwionośnych grubość atroficznego endometrium zazwyczaj wynosi < 5 mm, i ryzyko wystąpienia zmiany złośliwej jest niskie.

Grubością endometrium, która powinna skłonić do weryfikacji histopatologicznej jest wartość ≥ 6 mm u kobiet w wieku pomenopauzalnym niestosujących HTZ, a ≥ 8 mm u kobiet stosujących HTZ. Niektórzy autorzy uważają, iż grubość endometrium powinna wynosić 3-4 mm dla obu warstw, jednakże wyniki wielu badań wskazują, że u kobiet po menopauzie wzrasta ryzyko wystąpienia zmian rozrostowych przy endometrium grubości powyżej 8-10 mm. Rak trzonu macicy w badaniu USG najczęściej charakteryzuje się pogrubieniem obu warstw endometrium, zwykle wartość grubości endometrium wynosi ponad 16 mm u kobiet przed menopauzą, a ponad 8 mm u kobiet po menopauzie. Warto wspomnieć o typie II raka trzonu macicy, który rozwija się na podłożu endometrium atroficznego bez fazy endometrium rozrostowego; opisywano pojedyncze przypadki raka w endometrium grubości poniżej 3 mm. Stąd też niektórzy badacze uważają, iż w przypadku krwawienia należy weryfikować histopatologicznie każde endometrium, nawet atroficzne.

Wśród innych cech przydatnych w rozpoznawaniu raka trzonu macicy należy wymienić echogenność – w raku niejednorodna, struktura hyperechogeniczna, zatarte echo środkowe, oraz zatarta, nierówna granica pomiędzy śluzówką a mięśniówką. Obecność płynu nie jest charakterystyczną cechą bowiem płyn w małej ilości występuje u kobiet w wieku starszym przy atroficznym endometrium. Duża ilość płynu w jamie macicy jest cechą nasuwającą podejrzenie patologii.

W ocenie zmian rozrostowych endometrium niezwykle ważna jest ocena powstawania nowych naczyń czyli angiogenezy, która jest zjawiskiem złożonym i wieloetapowym. U kobiet po menopauzie powstawanie nowych naczyń w narządach płciowych często współistnieje z rozrostami nowotworowymi. Ultrasonografia dopplerowska (kolorowa i pulsacyjna) pozwala oceniać waskularyzację endometrium, stanowiąc tym samym dodatkowe kryterium na podstawie którego możliwe jest podejrzewanie złośliwego nowotworu śluzówki trzonu macicy. Według niektórych autorów naczynia w obrębie guza można wykryć w 97% przypadków co zwiększa czułość i swoistość ultrasonografii w rozpoznawaniu raka trzonu macicy w porównaniu z samą tylko oceną grubości. Ocena dopplerowska to nie tylko wykrywanie naczyń, ale również ocena przepływu krwi w naczyniach. Spektrum dopplerowskie w guzie złośliwym wskazuje zwykle wzrost przepływu późno rozkurczowego oraz spadek indeksów oporu RI ($< 0.4 - 0.5$), i pulsacji PI (< 0.8). Inną cechą charakterystyczną naczyń nowotworu złośliwego jest wzrost maksymalnej prędkości przepływu PSV, która zwykle przekracza 12 cm/s. Takie wartości przepływu opisywano w naczyniach raka endometrium. Zmiany przepływu w naczyniach macicznych obserwuje się w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, w związku z tym ocena przepływu w tętnicach macicznych nie jest przydatną w wykrywaniu raka trzonu macicy.

Obecność unaczynienia wokół endometrium towarzyszącego nierównej granicy między śluzówką a mięśniówką, z naczyniami o niskooporowym przepływie świadczyć może naciekanii błony mięśniowej przez nowotwór.

W przypadku zmian ogniskowych, które trudno ocenić (polipy, mięśniaki podśluzówkowe) warto zastosować ultrasonografię z kontrastem, np. z roztworem soli fizjologicznej (SIS – saline infusion sonography).

Ultrasonografia trójwymiarowa umożliwia szybką i wiarygodną ocenę badanych narządów i struktur w trzech płaszczyznach. Metoda ta pozwala na obrazowanie w płaszczyźnie czołowej, której nie można uwidocznic w badaniu USG 2D, ponadto umożliwia uzyskanie i ocenę dowolnych przekrojów narządu pod każdym kątem, oraz zachowanie obrazu jako zbioru danych objętościowych.

Ultrasonografia trójwymiarowa pozwala uzyskać dodatkowe informacje diagnostyczne dotyczące patologii endometrium, a także poprawia dokładność ultrasonografii w wykrywaniu patologii i nowotworów złośliwych śluzówki macicy. Wykazano, że objętość endometrium zmierzona przy zastosowaniu funkcji 3D-US Vocal jest lepszym predykatorem złośliwego charakteru zmiany niż sama grubość endometrium mierzona u kobiet z krwawieniem pomenopauzalnym. Za wartość graniczną objętości endometrium przyjęto 13 cm^3 ; przy tej wartości czułość metody w wykrywaniu raka endometrium wynosi 100%, a PPV – 91.7%. W innych badaniach wykazano, że średnia objętość błony śluzowej u chorych z rakiem wynosi od $9\text{--}28 \text{ cm}^3$, a nawet do 37 cm^3 , podczas gdy objętość śluzówki u kobiet z hiperplazją wynosi najczęściej $12\text{--}16 \text{ cm}^3$.

Płaszczyna czołowa jest bardzo przydatna w wykrywaniu guzów macicy i nieprawidłowości w obrębie endometrium i jego granic co może być szczególnie użyteczne u chorych poddawanych długotrwałej terapii Tamoxifenem, u których można ocenić czy mamy do czynienia z pseudo- czy też prawdziwym pogrubieniem śluzówki.

Ultrasonografia trójwymiarowa Power Angio ułatwia dokładną ocenę naczyń endometrium. Opcja ta umożliwia ocenę przestrzenną architektury mikrokrążenia całego endometrium lub guza, uwidacznia naczynia średnicy 1 mm lub nawet mniejsze, których nie można wykryć przy USG 2 D. W ponad 90% przypadków raka trzonu macicy sieć naczyń jest obfita, naczynia zmiany mają układ chaotyczny, nieregularne rozgałęzienia, oraz liczne połączenia tętniczo-żyłne. W przeciwieństwie, w przypadku rozrostów niezłośliwych naczynia są pojedyncze, o prostym przebiegu, rozgałęziają się regularnie.

Ilościowa ocena przepływu krwi w naczyniach badanej struktury (guza) może być analizowana z wykorzystaniem funkcji angiohistogramu, w której automatycznie obliczane są trójwymiarowe indeksy unaczynienia i przepływu. Ocena indeksów waskularyzacji i przepływu VI, FI, VFI okazała się przydatna w poprawie zdolności klasyfikacyjnych testów wykrywających raka w błonie śluzowej trzonu macicy. Ilościowa ocena przepływu krwi w naczyniach, oprócz pomiarów wielkości i objętości zmian, może być również przydatna w monitorowaniu skuteczności leczenia nowotworów zaawansowanych, kiedy mamy dostępny w badaniu ultrasonograficznemu guz.

Przedoperacyjna ocena stopnia zaawansowania

Ultrasonografia pozwala na uzyskanie nie tylko informacji diagnostycznych, ale również prognostycznych. Zatarta, nierówna granica pomiędzy śluzówką a mięśniówką świadczyć może o naciekaniu mięśniówki przez guz. W celu oceny przedoperacyjnej stopnia zaawansowania, i tym samym wyboru optymalnej metody leczenia, ocenia się właśnie głębokość naciekania mięśniówki; w tym celu należy ustalić stosunek przednio-tylnej grubości endometrium do przednio-tylnej grubości trzonu macicy. Jeśli ten stosunek wynosi mniej niż 50%, to naciekanie obejmuje jedynie wewnętrzną warstwę mięśniówki; jeżeli stosunek wynosi ponad 50%, przyjmuje się to jako oznakę naciekania także zewnętrznej warstwy mięśniówki.

Porównywano dokładność USG i NMR w ocenie głębokości naciekania mięśniówki; według niektórych autorów czułość i swoistość metod jest zbliżona jeśli zastosujemy NMR bez kontrastu – jego zastosowanie podwyższa parametry dla NMR. Są również doniesienia przedstawiające lepsze wyniki dla ultrasonografii, niezależnie od zastosowanego kontrastu

w NMR. Ultrasonografia cechowała się lepszą czułością i swoistością w ocenie głębokości naciekania w porównaniu z NMR; w NMR z kolei dokładniej oceniano zajęcie szyjki macicy.

Oprócz oceny głębokości naciekania należy zwrócić uwagę na to, czy guz obejmuje szyjkę macicy, a także czy nacieka ścianę pęcherza moczowego lub odbytnicy. Ocenia się również przydatki pod kątem obecności ewentualnych zmian świadczących o obecności przerzutów do jajników. Uwidocznienie węzłów chłonnych miednicy bywa trudne, nawet jeśli węzły są powiększone i dlatego nie zaleca się USG do rutynowej oceny przestrzeni zaotrzewnowej miednicy.

Ultrasonografia trójwymiarowa, dzięki możliwości tomograficznej oceny przestrzennej macicy, jest bardziej precyzyjna w ocenie miejscowego zaawansowania choroby, zarówno w przypadku zajęcia mięśniówki i szyjki macicy, jak również naciekania pęcherza moczowego i/lub odbytnicy.

Wykrywanie nawrotu raka trzonu macicy

Wykrywanie wznowy miejscowej u chorych po leczeniu operacyjnym i onkologicznym leczeniu uzupełniającym nadal pozostaje trudnym problemem diagnostycznym. W badaniu ginekologicznym zmiany nie zawsze są możliwe do wykrycia. Ultrasonografia z kolorowym Dopplerem i ewentualnie obrazowaniem trójwymiarowym pozwalają na wykrywanie nawet bardzo małych zmian, z równie małymi naczyniami w obrębie zmian podejrzanych. Przeprowadzone badania sugerują, że nawroty nowotworów narządów płciowych kobiecych charakteryzują się zwiększonym unaczynieniem z niższymi parametrami przepływu RI i PI, oraz wyższą średnią maksymalną prędkością przepływu w porównaniu ze zmianami zapalnymi i bliznami po radioterapii. Ultrasonografię dopochwową z kolorowym Dopplerem i opcją trójwymiarową należy wykorzystywać w celu wykrywania nawrotu w miednicy, wstępnej oceny rozmiarów wznowy, i oceny angiogenezy guza. Następnie powinno się skierować chorą na badania CT lub NMR, które pozwolą na dokładną ocenę rozległości nawrotu i odpowiednią kwalifikację terapeutyczną.

Podsumowanie

Ultrasonografia jest obecnie podstawową metodą obrazowania zmian w obrębie miednicy u kobiet. Ocena grubości endometrium, jego echogenności, granicy z mięśniówką oraz unaczynienia parametrami przepływu pozwala przewidywać ryzyko wystąpienia zmiany złośliwej i tym samym pozwala na wstępne wykrywanie nowotworów trzonu macicy. Ultrasonografię konwencjonalną, dwuwymiarową można obecnie uzupełnić precyzyjną trójwymiarową oceną zmian rozrostowych w endometrium z pomiarem jego objętości, oraz przestrzenną oceną unaczynienia. Ultrasonografia jest przydatną również w ustalaniu stopnia klinicznego zaawansowania, i wykrywaniu nawrotów raka trzonu macicy, szczególnie w obrębie miednicy.

Ultrasonografia w mięsakach macicy

Wstęp

Nowotwory mezenchymalne macicy obejmują mięsaki podścieliskowe macicy (ESS), mięsaki gładkokomórkowe (LMS), mięsaki niezróżnicowane. Mięsakoraki nadal są najczęściej omawiane w grupie mięsaków chociaż w ostatnich latach nastąpiła reklasyfikacja tej gru-

py nowotworów, które obecnie uważa się za odróżnicowane lub metaplastyczne formy raka błony śluzowej trzonu macicy. Pomimo to, z powodu bardziej agresywnej biologii, mięsakoraki stanowią grupę w klasyfikacji WHO z 2003 roku, oraz stale włączane są do większości badań retrospektywnych nad mięsakami macicy. Dlatego też mięsakoraki zostaną również omówione w tym rozdziale.

Diagnostyka przedoperacyjna, w tym obrazowa, w tej grupie nowotworów jest niezwykle trudna bowiem brak jest jednoznacznych cech patognomonicznych sugerujących rozpoznanie mięsaka w jakiegokolwiek technice obrazowej. Są cechy w badaniach ultrasonograficznych (USG) oraz w rezonansie magnetycznym, które mogą nasuwać podejrzenie mięsaka, ale nie wiarygodnie rozpoznać przedoperacyjnie tę chorobę. Z tych względów mięsaki macicy są rozpoznawane przedoperacyjnie stosunkowo rzadko i dlatego też wiele chorych rozpoczyna leczenie z innym rozpoznaniem. Tomografia komputerowa (TK) nie różnicuje różnych typów zmian patologicznych w macicy, stąd też metoda ta, jest niezwykle przydatna później do wykrywania i oceny rozległości nawrotu choroby. W wykrywaniu nawrotów mięsaków macicy, szczególnie w obrębie miednicy, przydatną metodą jest ultrasonografia przezpochwowa.

Poniżej przedstawiono możliwości ultrasonografii w rozpoznawaniu mezenchymalnych nowotworów macicy.

Mięsaki gładkokomórkowe

Mięsaki gładkokomórkowe są najczęściej opisywane w ultrasonografii jako lite owalne guzy z niejednorodnymi echami wewnętrznymi, zawierające obszary o mieszanej i niskiej echogenności. Endometrium jest zazwyczaj cienkie, atroficzne; u kobiet młodych obraz śluzówki zależny jest od fazy cyklu. Bardzo często obecne są zmiany wsteczne w postaci martwicy zlokalizowanej centralnie. Z drugiej strony obszary hypoechogenne w mięsakach spowodowane ogniskową martwicą są spotykane również w mięśniakach, w związku z tym często mięśniaki i mięsaki trudno zróżnicować w USG. Bardzo istotna jest wielkość guza. Jednym z ważniejszych niepokojących objawów może być szybki wzrost obserwowanego guza; podwojenie średnicy zmiany w ciągu 6 miesięcy może sugerować obecność mięsaka.

W ultrasonograficznych badaniach dopplerowskich można uwidocznąć nieregularny rozkład naczyń w guzie, naczynia cienkie, przypadkowo rozproszone, poszerzone, z licznymi anastomozami, mogą znajdować się i w brzeżnych, i w środkowych obszarach guza, oraz mogą charakteryzować się niskimi wartościami wskaźnika oporu (RI); średnie wartości RI poniżej 0.35. Patologiczne unaczynienie wykrywano w 100% mięsaków.

Ponadto wykazano iż w grupie chorych z mięsakami macicy wskaźniki oporu w tętnicach maciczych są niższe u kobiet w porównywalnym wieku z macicą bez zmian patologicznych i macicą mięśniakowatą. Dodatkowym parametrem pozwalającym na bardziej precyzyjne rozpoznanie jest maksymalna skurczowa prędkość przepływu (PSV). Stwierdzono bowiem iż w mięsakach macicy prędkość przepływu jest wyższa niż w mięśniakach (średnio 71 cm/s vs 22.5 cm/s, odpowiednio). Ocena PSV może być pomocnym wskaźnikiem w różnicowaniu zmian złośliwych i niezłośliwych trzonu macicy.

Koniecznym badaniem jakie należy wykonać jest RTG klatki piersiowej ze względu na fakt iż mięsaki gładkokomórkowe często dają przerzuty do płuc.

Mięsaki endometrialne podścieliskowe i nieodróżnicowane

Rozpoznanie mięsaków podścieliskowych może być trudne szczególnie u kobiet młodych, ponieważ w tej grupie kobiet wiele problemów ginekologicznych może mieć podłoże hormonalne, a proces nowotworowy może zostać przeoczony.

W badaniu ultrasonograficznym mięsak podścieliskowy można uwidocznnić jako polipowaty, hypoechogenny, poletkowany guz jamy macicy, wywodzący się z endometrium, powiększający jamę macicy i cały trzon. Guz zazwyczaj nie zajmuje całej śluzówki, oraz u swojej podstawy może naciekać mięśniówkę macicy, co również jest widoczne w USG. Często widoczne są obszary wskazujące na martwicę, szczególnie w mięsakach nieodróżnicowanych. Unaczynienie guza jest nieregularne, zlokalizowane centralnie i na obwodzie, bardzo nasilone w mięsakach nieodróżnicowanych. Parametry przepływu zazwyczaj niższe. Wskaźnik oporu w tętnicach macicznych jest niższy w porównaniu z Endometrium, które w USG jest niejednorodne, z obszarami hypo- i hyperechogennymi wnikałymi do mięśniówki również można wiązać z ESS.

Mięsakoraki

Mięsakoraki czyli nowotwory mieszane zawierają elementy nabłonkowe i mezenchymalne; obydwa złośliwe. W związku z tym obraz mięsakoraków w USG jest różnorodny, i czasem przypomina raka trzonu macicy, a czasem mięsaka podścieliskowego lub nieodróżnicowanego, w zależności od tego, który element dominuje w mięsakoraku. Najczęściej mięsakoraki prezentują się w USG jako polipowate, niejednorodne guzy wywodzące się najczęściej z endometrium dna macicy, czasem obejmują całą śluzówkę. Zmiany mogą wykazywać nieregularne granice, w różnym stopniu naciekać mięśniówkę. Mięsakoraki osiągalają różne rozmiary, mogą wypełniać całą jamę macicy rozciągając ją do znacznych rozmiarów, często zajmują szyjkę macicy wystając przez ujście zewnętrzne. W USG widoczne są cechy zmian wstecznych w postaci martwicy i zmian krwotocznych. Parametry przepływu (RI, PI) są niskie, unaczynienie typowe dla nowotworu złośliwego – naczynia rozproszone, nieregularne, z licznymi anastomozami, zlokalizowane w obrębie całego guza.

Brak jest bardzo charakterystycznych cech mięsakoraka w USG ze względu na rzadkie występowanie oraz brak właściwego rozpoznania przedoperacyjnego w ponad 50% przypadków.

Podsumowanie

Nowotwory mezenchymalne macicy stanowią rzadką grupę, dlatego też trudno jest wyróżnić patognomoniczne cechy w badaniach obrazowych pozwalające rozpoznać mięsaka macicy przed rozpoczęciem leczenia. Jest wiele cech sugerujących to rozpoznanie. Ultrasonografia jest metodą umożliwiającą wykrycie guza macicy i nasuwającą podejrzenie zmiany złośliwej. Przydatna jest także w wykrywaniu nawrotów choroby szczególnie w miednicy. Rezonans magnetyczny jest metodą umożliwiającą różnicowanie zmian macicy, w celu oceny rozległości choroby przed leczeniem, oraz do wykrywania i oceny rozległości nawrotu mięsaka. Badanie PET w połączeniu z CT może dostarczyć danych zarówno morfologicznych, jak i anatomicznych, jednakże przydatność tej metody w mięsakach macicy wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Amant F, Moerman P, Neven P, et al., Endometrial Cancer. *Lancet* 2005; 366:491-505.
2. Amant F, Debiec-Rychter M, Leiomyomata et sarcoma. In: Brosens I, Ed. *Uterine leiomyomata. Pathogenesis and management*. London: Taylor and Francis, 2006:123-37.
3. Amant F, Moerman P, Cadron I, et al., The diagnostic problem of endometrial stromal sarcoma: report on six cases. *Gynecol Oncol* 2003;90:37-43.
4. Amant F, Coosemans A, Debiec- Rychter M, et al., Clinical management of uterine sarcoma. *Lancet Oncol* 2009;12:1188-98.
5. Cacciatori B, Lehtovirta P, Wahlstrom P, Ultrasound findings in uterine mixed mullerian sarcomas and endometrial stromal sarcomas. *Gynecol Oncol* 1989;35: 290-93.
6. Czekierdowski A, Stachowicz N, Daniłóś J, Kotarski A: Application of multivariate logistic regression for the sonographic prediction of endometrial cancer, the use of three-dimensional endometrial volume and 3D blood flow indices assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003, Suppl. 1, 48.
7. Czekierdowski A. Diagnostyka ultrasonograficzna w raku endometrium. *Ginekologia onkologiczna* 2006;tom 2; 700-717.
8. Dańska A, Szpurek D, Kędzia H, et al. Ultrasonografia dopplerowska w wykrywaniu zmian patologicznych błony śluzowej trzonu macicy. *Gin Pol* 1997;68;604-610.
9. Hata K. Uterine sarcoma: can it be differentiated from uterine leiomyoma with Doppler ultrasonography? A preliminary report. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1996;9:1201-104.
10. Jurkovic D. Three-dimensional ultrasound in gynecology, a critical evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:109-13.
11. Karlsson B, Grynberg S, Wikland M. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: A Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1488 - 94.
12. Kurjak A, Kupesic S, Shalan H. Uterine sarcoma, a report of 10 cases studied by transvaginal color and pulsed Doppler sonography. *Gynecol Oncol* 1995;59:342-346.
13. Randelzhofer B, Prompeler HJ, Sauerbrei W, et al. Value of sonomorphological criteria of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:62-73.
14. Sawicki W, Śpiwakiewicz B, Stelmachów J. Color Doppler assessment of blood flow in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:279 - 283.
15. Savelli L, Testa AC, Ferrandina G. Pelvic relapses of uterine neoplasms, transvaginal sonographic and Doppler features. *Gynecol Oncol* 2004;93:441-54.
16. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:558 - 65.
17. Stachowicz N, Czekierdowski A, Bednarek W, et al. Zastosowanie trójwymiarowej ultrasonografii w ocenie objętości błony śluzowej macicy u kobiet z krwawieniami z jamy macicy. *Gin Pol* 2001;11:1056-53.
18. Spaczyński M, (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 1997, 208.
19. Sung ER, Byun JY, Jung SE, et al., CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers. *AJR* 2003;181:1369-74.
20. Szabo I, Szantho A, Papp Z. Uterine sarcoma: diagnosis with multiparameter analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1997;10:220-25.
21. Testa AC, Ferrandina G, mansueto D, et al. Angio power 3D quantitative analysis in gynecological tumors, applicability and reproducibility. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:Suppl. 1, 26.
22. Testa AC, Ciampelli M, Mastromarino C, et al. Detection of central pelvic recurrent disease with transvaginal color Doppler ultrasound in women treated for gynecological malignancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;10:490-97.

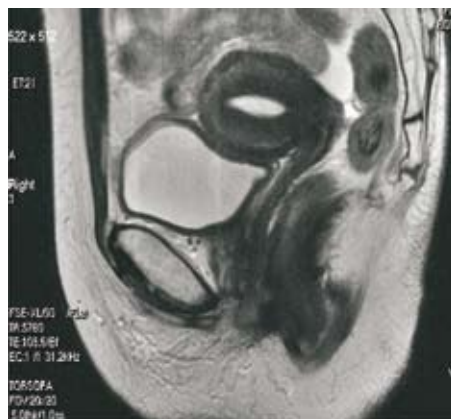
23. Umesaki J, Tanaka T, Miyama M, et al., Combined diagnostics imaging of uterine carcinosarcoma: A case report. *Int J Gyn Cancer* 2000;10(5):425-28.
24. Valentin L. Imaging in gynecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:881-906.
25. Weber G, Merz E, Bahlmann F, et al. Assessment of myometrial infiltration and preoperative staging in patients with endometrial carcinoma by transvaginal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:362-367.

V.II. Rak trzonu macicy – diagnostyka obrazowa (KT, MR)

dr hab. n. med. Małgorzata TALIKOWSKA

Rola badań obrazowych (KT i MR) u chorych na raka trzonu macicy jest ograniczona do oceny stopnia klinicznego zaawansowania choroby, w przypadkach, w których nie jest planowany zabieg operacyjny [1]. Dotyczy to więc grupy chorych z podejrzeniem III/IV stopnia zaawansowania choroby, wg systemu klasyfikacji FIGO/TNM. Również w wybranych przypadkach chorych, które nie wyraziły zgody na operację lub z powodu złego stanu ogólnego nie mogą być poddane zabiegowi operacyjnemu ocena zaawansowania klinicznego jest przeprowadzana na podstawie badań obrazowych. Metodą z wyboru w tych przypadkach jest rezonans magnetyczny (MR). Ocena zakresu naciekania endometrium dokonana metodą rezonansu magnetycznego jest znacząco statystycznie lepsza w porównaniu z badaniem USG i KT [1]. Czułość badania MR w ocenie zajęcia myometrium wynosi 80-90%, w ocenie zajęcia szyjki macicy 57-100% [2]. Zgodność badania MR w ocenie klinicznego zaawansowania raka trzonu macicy wynosi 84-94%. Rola tomografii komputerowej ogranicza się do przypadków, w których istnieją podejrzenia przerzutów odległych. Jak wynika z ostatnio opublikowanych danych [3-7] również ocena zajęcia węzłów chłonnych, zarówno w obrębie miednicy jak też w okolicy zaotrzewnowej, jest lepsza w rezonansie magnetycznym w porównaniu z KT i pozytronową tomografią emisyjną (PET). W zależności od różnych kryteriów: poprzeczny wymiar węzła (należącego do spływu raka macicy), kształt, zarysy, jednorodność sygnału, czułość i specyficzność badania MR jest nieco inna. Przyjmując za punkt odcięcia poprzeczny wymiar węzła – 5 mm, czułość i specyficzność badań KT i MR wynoszą odpowiednio 78% i 97% oraz 87% i 94% [7]. W przypadku zastosowania badania MR z kontrastem, specyficznym do układu siateczkowo-śródbłonkowego (USPIO), czułość badania wzrasta odpowiednio do 91% i 100%.

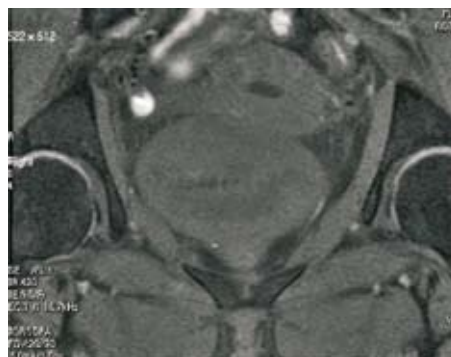
Protokół badania MR, w przypadku diagnostyki nowotworów narządu rodowego, powinien zawierać następujące sekwencje: (ryc. 5.1.-5.6.).



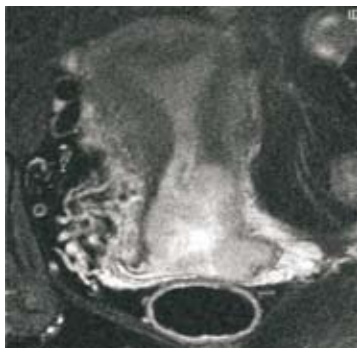
Ryc. 5.1. Sekwencja FSE T2-zależna, projekcja strzałkowa (sag), pole widzenia (FOV) 42x42 cm



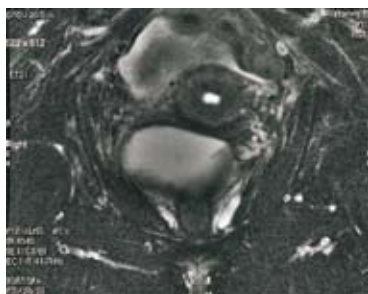
Ryc. 5.2. Sekwencja FSE T2-zależna, projekcja poprzeczna (ax), pole widzenia (FOV) 42x42 cm



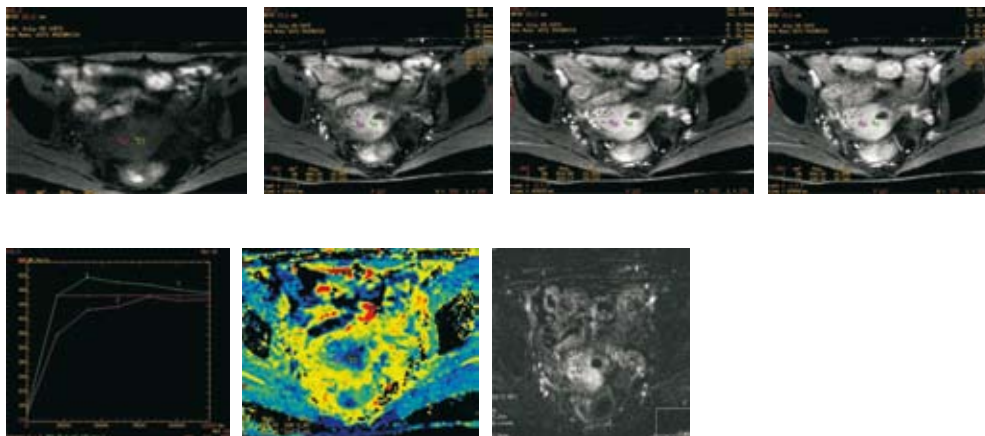
Ryc. 5.3. Sekwencja SE T1-zależna z saturacją tłuszczu (fat sat), projekcja wieńcowa (cor), pole widzenia (FOV) 20x20 cm



Ryc. 5.4. Sekwencja FSE T2-zależna z saturacją tłuszczu (fat sat), projekcja wieńcowa (cor), pole widzenia (FOV) 20x20 cm



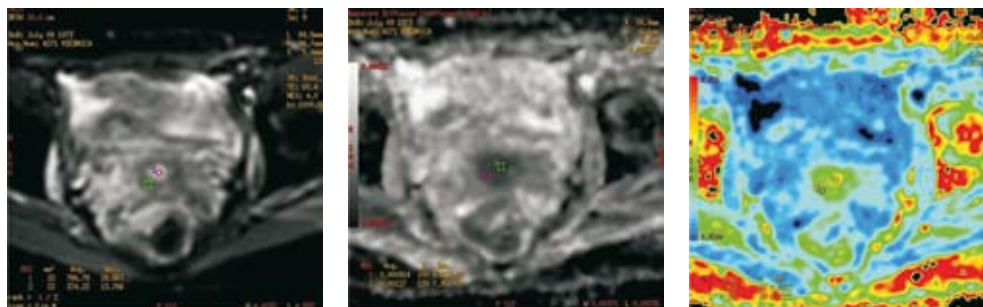
Ryc. 5.5. Sekwencja FSE T2-zależna z saturacją tłuszczu (fat sat), projekcja poprzeczna (ax), pole widzenia (FOV) 20x20 cm



Ryc. 5.6. a,b,c,d,e,f,g. Dynamiczne badanie MR (DCEMRI), objętościowe 3D, 7 faz w trakcie i po podaniu kontrastu i.v., FOV 22 cm (a-d) z wykresem krzywej wzmocnienia kontrastowego (e), kolorową mapą wzmocnienia (f) oraz obrazami uzyskanymi po subtrakcji danych (odjęcie obrazów uzyskanych po podaniu kontrastu i.v. od fazy bez kontrastu) (g).

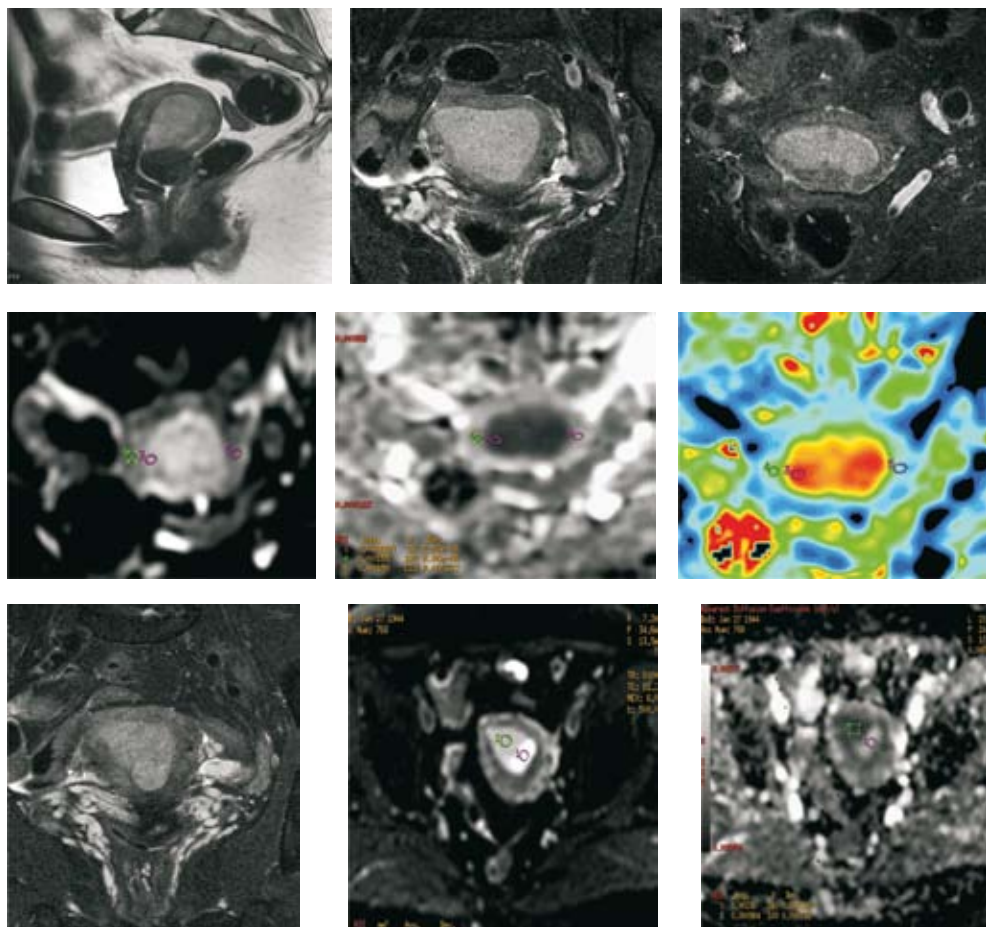
Jak wynika z opracowań publikowanych w piśmiennictwie uwzględnienie w protokole badania sekwencji po podaniu kontrastu i.v. znacząco statystycznie poprawia czułość i swoistość oceny zakresu zmian w mięśniówce i szyjce macicy [8].

Niektórzy autorzy, w piśmiennictwie z ostatnich lat, sugerują wprowadzenie do rutynowego protokołu badania, również obrazowania dyfuzji wody (DWI) [9]. Jednak w większości pracowni diagnostyki obrazowej, obrazowanie DWI (ryc.7a,b,c) jest wykonywane opcjonalnie i traktowane nadal jako eksperymentalne, wymagające szerszych opracowań, które potwierdzą jego przydatność diagnostyczną.

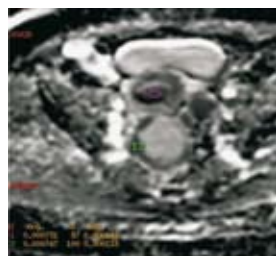
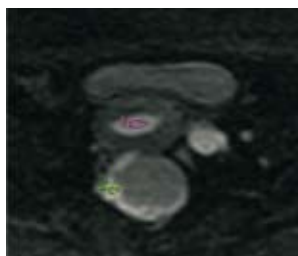
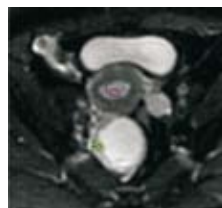
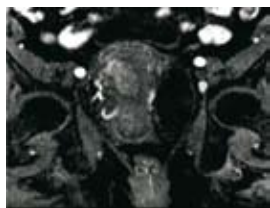
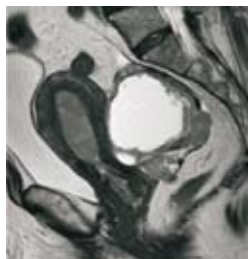


Ryc. 5.7. (a-c). Obrazowanie echo planarne dyfuzyjnie ważne DWI. Sekwencja DWI EPI (a), mapa współczynnika dyfuzji (ADC) w skali szarości (b) i mapa kolorowa (c).

Korzystając z danych zebranych w trakcie ostatnich trzech lat w SPRM Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie, a także z danych z piśmiennictwa [8] można stwierdzić, że obrazowanie DWI poprawia ocenę stopnia naciekania myometrium i zakresu naciekania szyjki macicy (ryc.8). Badanie MR z obrazowaniem DWI jest znacząco statystycznie lepsze ($p=.001$) w porównaniu z protokołem zawierającym jedynie obrazy T2-zależne i badanie wielofazowe (dynamiczne), w ocenie głębokości nacieku mięśniówki [9]. Biorąc pod uwagę fakt, że zastosowanie obrazowania DWI wydłuża czas badania jedynie o 2-3 minuty, a także, że nie wymaga podawania dodatkowo żadnego kontrastu uważamy, że obrazowanie echo planarne dyfuzyjnie ważne powinno być częścią rutynowego protokołu badania.

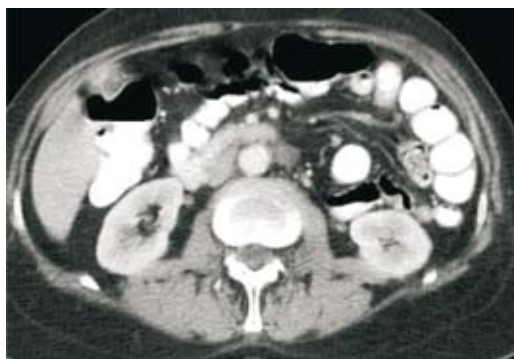


Ryc. 5.8. (a-i). Trudności w prawidłowej ocenie naciekania mięśniówki macicy w konwencjonalnych sekwencjach T2 zależnych, w obrębie trzonu po stronie prawej i w okolicy prawego rogu. Zgodność obrazu DWI z oceną hist. pat. Badanie MR-sekwencje: FSE T2 – zależna, projekcja sag (a), FSE T2-zależne z fat sat, projekcje cor, ax (b,c), obrazowanie DWI (d,e,f), FSE T2 – zależna z fat sat, projekcja cor (g), obrazowanie DWI, mapa ADC (h,i). Wynik badania hist. pat. po operacji: Adenoca endometriałe corp. uteri G2 pT1a (naciekanie poniżej 50% mięśniówki)



Ryc. 5.9. (a-g). Korelacja obrazu MR z badaniem hist. pat. Zgodność obrazowania DWI z oceną pooperacyjną. Badanie MR sekwencje: FSE T2-zależna, projekcja sag (a), T1-zależna z fat sat po podaniu kontrastu i.v., projekcja cor (b), badanie dynamiczne faza 2 i 7, projekcje ax (c,d), obrazowanie DWI (e,f,g). Wynik hist. pat. po operacji: adenocarcinoma corp.uteri G3. Rak w polipie, płytke, ogniskowe naciekanie ściany macicy. Rak szerzy się drobnymi ogniskami w kanale szyjki. Dodatkowo adenocarcinoma ovari dx.

Podejrzenie przerzutów odległych i IV stopnia zaawansowania wg FIGO, jest wskazaniem do badania KT.

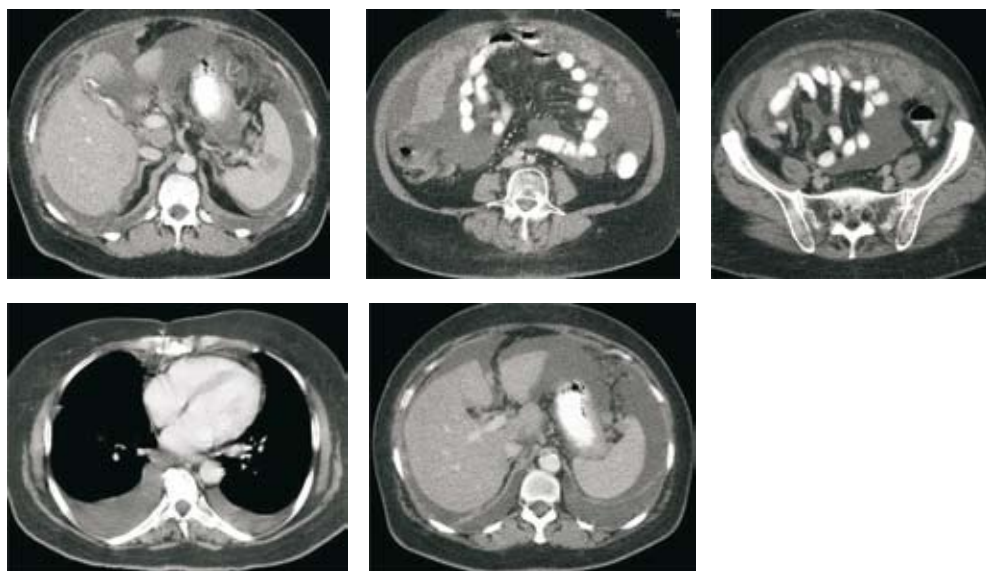


Ryc. 5.10. (a-b). Rak trzonu macicy – zmiany ogniskowe (meta) w wątrobie, badanie KT po podaniu kontrastu i.v. (a), powiększone węzły chłonne przyaortalne po stronie lewej, badanie KT po podaniu kontrastu i.v. (b).

Zadaniem diagnostyki obrazowej prowadzonej w trakcie i po zakończeniu leczenia, u chorych na nowotwory narządu rodnego jest określenie doszczętności zabiegu operacyjnego lub stopnia odpowiedzi na leczenie oraz wczesne wykrycie wznowy miejscowej i przerzutów odległych. Metody diagnostyczne i częstotliwość badań powinny korelować z możliwościami leczenia drugiego i trzeciego rzutu. Wśród różnych metod obrazowych tomografia komputerowa (KT) jest obecnie podstawową techniką stosowaną w celu monitorowania przebiegu choroby jak również wykrywania przerzutów odległych. Badanie metodą rezonansu magnetycznego (MR) przewyższa skutecznością badanie KT w wykrywaniu wznów miejscowych i ocenie różnicowej zmian popromiennych i nowotworowych. W przypadku raka trzonu macicy miejsce rutynowych badań diagnostycznych prowadzonych wg stałego algorytmu nie jest ustalone. Przeżycia u chorych z pierwotnym I i II stopniem zaawansowania bez objawów klinicznych, u których wznowę wykryto przypadkowo badaniami diagnostycznymi oraz w grupie z klinicznymi objawami nawrotu choroby są podobne.

Najczęstsza lokalizacja wznowy miejscowej u chorych z rakiem trzonu macicy to: pochwa (27% przypadków), pochwa, rejon miednicy i jamy brzusznej (27%), izolowane zmiany w płucach (10%), miednica, j. brzuszna i inne odległe przerzuty (29%), inne (3%).

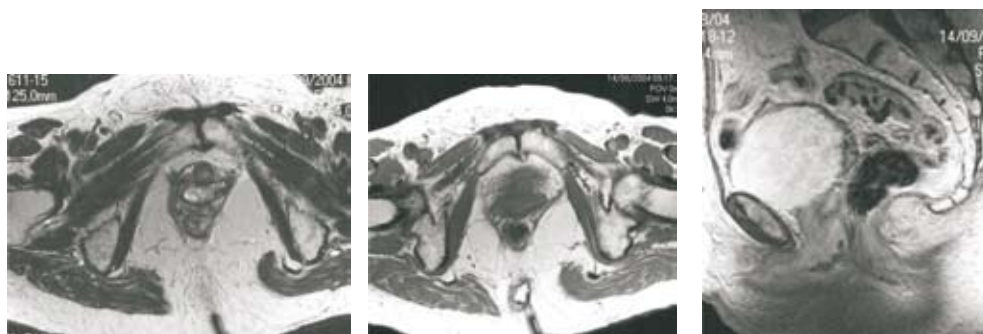
W związku z niewielkim ryzykiem rozsiewu choroby u chorych z rakiem endometrium w stopniach I i II (12% przypadków) oraz z ograniczonymi możliwościami leczenia drugiego rzutu w przypadkach rozsiewu, program badań obrazowych po leczeniu jest dostosowywany indywidualnie [2]. Czułość i specyficzność badań obrazowych w wykrywaniu objawów nawrotu choroby w raku trzonu macicy wynoszą odpowiednio 85% i 86%.



Ryc. 5.11. (a-e). Badanie KT po podaniu kontrastu i.v. Ca corporis uteri po operacji, brachyterapii i radioterapii: rozsiew do otrzewnej – wszczepy wokół prawego płata wątroby (a), rozległe zmiany naciekowe sieci większej (b,c), płyn w jamach opłucnowych (d) i jamie brzusznej (e).



Ryc. 5.12. Badanie MR, obraz T2-zależny, projekcja strzałkowa. St. po extirpacji macicy z powodu ca. Wznowa miejscowa w szczycie pochwy.



Ryc. 5.13. (a-c). Badanie MR, obrazy: FSE T2 – zależny, projekcja poprzeczna (a), SE T1 – zależny, projekcja poprzeczna (b), SE T1 – zależny po podaniu kontrastu i.v., projekcja strzałkowa (c). Ca corporis uteri po operacji i radioterapii. Sarcoma vulvae (mięsak popromienny).

Piśmiennictwo

1. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology*. 1999; 212(3): 711-8.
2. Plaxe S, Mudt A. Endometrial cancer: Pretreatment evaluation, staging and posttreatment surveillance. 2010 UpToDate. www.uptodate.com.
3. Selman T, Mann Ch, Zamora J et al. A systemic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Women Health*. 2008;8:8.
4. Park J, Kim E, Kim D et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computer tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;108(3):486-92.
5. Horowitz N, Dehdashti F, Rader J et al. Prospective evaluation of FDG-PET for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;95(3):546-51.
6. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E et al. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patient with uterine cancer. *Eur Radiol*. 2009;19(6):1529-36.

7. McMahon C, Rofsky N, Pedrosa J. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization and staging. *Radiology*. 2010;254(1):31-46.
8. Saez F, Urresola A, Larena J et al. Endometrial carcinoma: assessment of myometrial invasion with plain and gadolinium-enhanced MR imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* 2000;12:460-66.
9. Gigin Lin, Koon-Kwan Ng, Chee-Jen Chang et.al. Myometrial Invasion in Endometrial Cancer: Diagnostic Accuracy of Diffusion-weighted 3.0-T MR Imaging—Initial Experience. *Radiology*. 2009; 250(3):784-792.

VI. Diagnostyka markerowa i molekularna

VI.I. Nowotwory złośliwe trzonu macicy

prof. dr hab. n. med Janina KAMIŃSKA, dr n. med Maria KOWALSKA

Markery nowotworowe to substancje wielkocząsteczkowe o różnych funkcjach biologicznych, których podwyższone stężenia w surowicy krwi chorych, związane są najczęściej z chorobą nowotworową. Oznaczanie markerów nowotworowych, może być pomocne w rozpoznawaniu choroby nowotworowej, w diagnostyce stopnia zaawansowania klinicznego oraz w ocenie radykalności zabiegu operacyjnego. Wartość ich stężeń często ma związek z czasem wolnym od choroby i całkowitym czasem przeżycia. Jednak oznaczanie markerów nowotworowych ma znaczenie przede wszystkim w monitorowaniu leczenia, celem wczesnego wykrycia wznowy. Wzrost stężeń markerów, często wyprzedza objawy kliniczne choroby nowotworowej.

Metody oznaczenia markerów nowotworowych w przeciwieństwie do innych technik diagnostycznych są tańsze, nieinwazyjne i mogą być wielokrotnie wykonywane. Wartość diagnostyczną każdego markera nowotworowego określa czułość, swoistość, wartość predykcyjna dodatnia i ujemna. Czułość diagnostyczna określana jest jako odsetek podwyższonych wyników u chorych z potwierdzoną chorobą nowotworową a swoistość jako odsetek wyników poniżej wartości odcinającej w populacji osób bez choroby nowotworowej. Idealny marker powinien charakteryzować się 100% czułością i 100% swoistością. Natomiast wartość predykcyjna dodatnia lub ujemna określa prawdopodobieństwo obecności lub wykluczenia nowotworu złośliwego w zależności od stężenia markera.

Czynnikiem ograniczającym wykorzystanie oznaczeń markerów w diagnostyce różnicowej jest brak ich swoistości narządowej. Miernie podwyższone stężenia markerów nowotworowych obserwujemy w chorobach nienowotworowych, szczególnie w stanach zapalnych. Pomimo tych ograniczeń, oznaczanie markerów nowotworowych wykorzystywane jest na wielu etapach szeroko pojętej diagnostyki. Znacznie podwyższone stężenia markerów nowotworowych, z dużym prawdopodobieństwem świadczą nie tylko o obecności choroby nowotworowej, ale również o wysokim stopniu zaawansowania klinicznego.

Nowotwory złośliwe trzonu macicy

W diagnostyce i monitorowaniu leczenia chorych na raka i mięsaki trzonu macicy rutynowo oznaczanym markerem jest CA 125 – mucynopodobna glikoproteina, posiadająca wiele identycznych epitopów zdefiniowanych za pomocą monoklonalnego przeciwciała OC-125.

U chorych na raka trzonu macicy oznaczanie CA 125 przed leczeniem, może być pomocne w ocenie zaawansowania klinicznego [1]. Wykazano, że stężenia CA 125 korelują ze stopniem zaawansowania klinicznego, głębokością nacieku i są wyższe u chorych z wysokim stopniem złośliwości. Podwyższone stężenia CA 125 obserwuje się również u chorych z zajętymi węzłami chłonnymi, co może być pomocne we wskazaniu grupy chorych wymagających dodatkowo resekcji węzłów chłonnych [2-7]. W praktyce klinicznej CA 125 wykorzystywany jest przede wszystkim w monitorowaniu leczenia. Narastające stężenia CA 125, wyprzedzają o parę miesięcy wystąpienie objawów klinicznych nawrotu choroby jak również są związane z krótszym czasem wolnym od choroby [8-11].

Wiadomo, jednak, że czułość diagnostyczna CA 125 u chorych na raka trzonu macicy jest niezadowalająca, szczególnie w niskich stopniach zaawansowania klinicznego [12, 13]. Stężenia CA 125 mogą być także miernie podwyższone w chorobach nienowotworowych narządu rodnego (stany zapalne, endometrioza).

Ze względu na niską czułość diagnostyczną CA 125 u chorych na raka trzonu macicy, badano użyteczność kliniczną innych standardowych markerów nowotworowych, między innymi CA 19.9 (antygen towarzyszący rakom przewodu pokarmowego, sialowany antygen grupy krwi Lewis'a) i CA 15.3 (antygen raka sutka, który jest glikoproteina, polimorficzną nabłonkową mucyną). W wyniku tych badań okazało się jednak, że markery te, mają znacznie niższą czułość niż stosowany rutynowo CA 125 [14].

Kolejnym badanym markerem, mogącym być przydatnym w diagnostyce chorych na raka trzonu macicy, jest HE4 (podfrakcja 4 ludzkiego białka z komórek nabłonkowych najądrza), który łącznie z CA 125 związany był tylko z diagnostyką raka jajnika. Prowadzone badania wskazują, że może on być użyteczny w przedoperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania i we wczesnym wykryciu nawrotu choroby. Podwyższone stężenia tego markera obserwuje się już u chorych w I stopniu zaawansowania klinicznego [15].

Ponieważ czułość diagnostyczna CA 125 jak również innych badanych standardowych markerów nowotworowych jest niewystarczająca, stale poszukuje się nowych, potencjalnych markerów, które mogłyby być pomocne w szeroko pojętej diagnostyce u chorych na raka trzonu macicy. Nadzieje takie wiązano z cytokinami i ich wolnymi receptorami, które odgrywają istotną rolę w patogenezie i progresji nowotworów. Wykazanie związków pomiędzy stężeniami wybranych cytokin i ich wolnych receptorów z licznymi cechami kliniczno-patologicznymi nowotworów jest przydatne u chorych, szczególnie przed podjęciem leczenia.

W prowadzonych badaniach zwrócono uwagę na proces angiogenezy, który odgrywa istotną rolę zarówno w progresji miejscowej jak i w powstawaniu przerzutów. Inwazyjny wzrost nowotworu związany jest z pojawieniem się w guzie naczyń krwionośnych, które poprawiają utlenowanie komórek guza i ułatwiają zaopatrywanie w substancje niezbędne do ich rozplemu. Jednym z najważniejszych czynników angiogennych jest VEGF (naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu), działający poprzez swoje receptory. Wydzielany przez komórki nowotworowe VEGF wykazuje wysoką mitogenną aktywność prawie wyłącznie do komórek

śródbłónka (działanie parakrynnie). Obecność receptorów VEGF w komórkach raka trzonu macicy sugeruje, że VEGF może wykazywać także działanie autokrynnie. Wielu autorów wykazało związek między ekspresją cytokin, w tym VEGF, który jako autokrynnny/parakrynnny regulator proliferacji śródbłónka naczyń krwionośnych, może stymulować rozwój guza przyczyniając się do rozsiewu choroby [16,17].

U chorych na raka trzonu macicy, wykazano nie tylko podwyższone stężenia VEGF ale również zależność pomiędzy jej stężeniami a ryzykiem progresji choroby i zgonu. Wyniki badań sugerują możliwość wykorzystania pomiaru stężeń VEGF w surowicy krwi do oceny skuteczności leczenia antyangiogennego [18-21]. Wykazano również, że u chorych w I stopniu zaawansowania klinicznego VEGF jest niezależnym czynnikiem prognostycznym [22,23].

Ciążowa choroba trofoblastyczna

W ciążyowej chorobie trofoblastycznej mogą być podwyższone stężenia wielu parametrów, między innymi gonadotropiny kosmówkowej (hCG), inhibiny, laktogenu łożyskowego lub progesteronu. Jednak w diagnostyce i monitorowaniu leczenia chorych na ciążową chorobę trofoblastyczną ma znaczenie przede wszystkim hCG, który uzyskał miano prawie idealnego markera nowotworowego. Gonadotropina kosmówkowa jest glikoproteiną o zawartości węglowodanów około 30%, zbudowaną z dwóch podjednostek (alfa i beta) z których alfa jest identyczna z trzema podjednostkami innych hormonów przysadkowych tj. LH, FSH i TSH. Zanim hCG okazała się prawie idealnym markerem nowotworowym w ciążyowej chorobie trofoblastycznej, upłynęło kilkadziesiąt lat badań zapoczątkowanych już w latach 20. Przełom nastąpił w roku 1972, kiedy Vaitukaitis [24] wprowadziła radioimmunologiczne oznaczenia, przy użyciu przeciwciał skierowanych przeciwko podjednostce β hCG. Zatem nastąpiła możliwość oznaczania całej cząsteczki hCG i jej podjednostki beta z uniknięciem reakcji krzyżowej z LH, FSH i TSH. Obecnie marker ten charakteryzujący się prawie 100% czułością, stosowany w algorytmie każdej postaci ciążyowej choroby trofoblastycznej jest czynnikiem prognostycznym i odgrywa istotną rolę w szybkiej ocenie skuteczności leczenia. Chemioterapia zmieniła w radykalny sposób losy chorych na tę chorobę a wysoko czuła metoda oznaczania hCG+ β hCG pozwala na monitorowanie tych chorych. Pomimo tak czułej metody oznaczania hCG, w sporadycznych badaniach pojawiają się wyniki fałszywie pozytywne, które mogą być związane z obecnością heterofilnych przeciwciał lub nieaktywnych form hCG. W przypadku uzyskania wyników fałszywie pozytywnych/negatywnych, niezgodnych z kliniczną oceną istnieje konieczność ponownego oznaczenia hCG w surowicy rozcieńczonej lub z zastosowaniem innego testu. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Położniczo-Ginekologicznego, informacje o problemach z oznaczaniem hCG, powinny znaleźć się w dokumentacji medycznej chorych [25].

Ze względu na heterogenność w budowie hCG oprócz hormonu hCG w surowicy krwi występuje co najmniej 5 różnych wariantów, znanych w literaturze angielsko-języcznej jako: nicked hCG, nicked hCG missing the β -subunit C-terminal peptide, free β -subunit, nicked free β -subunit and hyperglycosylated hCG [26]. Oznaczanie niektórych z podjednostek może być pomocne nie tylko w wyeliminowaniu wyników fałszywie dodatnich/ujemnych uzyskanych w rutynowo stosowanych testach, ale również być przydatne do oceny stopnia agresywności ciążyowej choroby trofoblastycznej [27].

Zastosowanie krążących markerów u chorych na nowotwory złośliwe trzonu macicy przedstawiono w tabeli 6.1.

Tabela 6.1. Zastosowanie krążących markerów u chorych na nowotwory złośliwe trzonu macicy

Rozpoznanie	Marker nowotworowy	Diagnostyka	Monitorowanie
rak	CA 125	-	++
	HE4	-	+?
mięsaki	CA 125	-	+
Ciążowa choroba trofoblastyczna	βhCG	+++	+++

Podsumowanie

W interpretacji wyników markerów nowotworowych należy pamiętać, że:

- komórki nowotworowe, mimo zdolności do produkcji markerów, nie zawsze uwalniają je do krążenia, stąd u pewnego odsetka chorych na nowotwory złośliwe, nawet w wysokich stopniach zaawansowania klinicznego, stężenia markerów nowotworowych mogą być w granicach normy,
- w rozsianej chorobie nowotworowej, mogą być podwyższone stężenia wielu markerów nowotworowych, nawet tych, które nie są typowe dla odpowiedniej lokalizacji nowotworu,
- w trakcie chemioterapii i/lub radioterapii, może dochodzić do przejściowego wzrostu stężeń markerów na skutek rozpadu masy guza i wydzielaniu ich do krwiobiegu, co może być przyczyną fałszywie zawyżonych wyników,
- stosowane leczenie, może wpływać na selektywne eliminowanie tych komórek nowotworowych, które mają zdolność do wydzielania markerów i pomimo progresji, ich stężenia mogą nie odzwierciedlać stanu klinicznego choroby,
- po zakończeniu leczenia narastające stężenia markera, nawet w granicach wartości prawidłowych, może sygnalizować wznowę procesu nowotworowego,
- wyniki niezgodne z kliniczną oceną powinny być weryfikowane z powtórnego pobrania krwi,
- ze względu na brak standaryzacji metod, oznaczenia markerów nowotworowych powinny być wykonane zestawami tego samego producenta.

Piśmiennictwo

1. Jhang H., Chuang L., Visintainer P. i wsp.: CA 125 levels in the preoperative assessment of advanced-stage uterine cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 1195-1197.
2. Sood A.K., Buller R.E., Burger R.A. i wsp.: Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet. Gynecol.* 1997; 90: 441-447.
3. Petereit DG. Complete surgical staging in endometrial cancer provides prognostic information only. *Semin Radiat Oncol* 2000;10:8-12.
4. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002;86:28-33.
5. Boran A., Solaroglu A., Tulunay G. i wsp.: The value of CA 125 levels in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:1-7.
6. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 2004;58:24-38.

7. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med* 2005;50(8):585–90. 34. 5.
8. Lo S.S., Khoo U.S., Cheng D.K. i wsp.: Role of serial tumor markers in the surveillance for recurrence in endometrial cancer. *Cancer Detect. Prev.* 1999; 23: 397–400.
9. Lo SS, Cheng DK, Ng TY, Wong LC, Ngan HY. Prognostic significance of tumour markers in endometrial cancer. *Tumour Biol* 1997;18:241–9.
10. Chung H.H., Kim J.W., Park N.H. i wsp.: Use of preoperative serum CA-125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006; 85: 1501-1505.
11. Denschlag D, Tan L, Patel S, Kerim-Dikeni A, Souhami L, Gilbert L. Stage III endometrial cancer: preoperative predictability, prognostic factors, and treatment outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:546.e1–7.
12. Niloff JM, Klug TL, Schaetzel E, Zurawski Jr VR, Knapp RC, Bast Jr RC. Elevation of serum CA125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium, and endocervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(8):1057–8.
13. Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, de Bruijn HW. CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155(5):1097–102.
14. Cherchi PL, Dessole S, Ruiu GA, et al. The value of serum CA 125 and the association CA 125/CA19.9 in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20: 315-7.
15. Moore R.G., Brown A.K., Miller M.C., Badgwell D., Lu Z., Allard W.J., Granai C.O., Bast R.C., Jr., Lu K.: Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecologic Oncology* 2008;110:196–201.
16. Santin A.D., Hermonat P.L., Ravaggi A. i wsp.: Secretion of vascular endothelial growth factor in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: 78-82.
17. Aparna A. Kamat, William M. Merritt, Donna Coffey, Yvonne G. Lin, Pooja R. Patel, Russell Broadus, Elizabeth Nugent, Liz Y. Han, Charles N. Landen, Jr., Whitney A. Spannuth, Chunhua Lu, Robert L. Coleman, David M. Gershenson, and Anil K. Sood . Clinical and Biological Significance of Vascular Endothelial Growth Factor in Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:7487- 7495.
18. Shaarawy M, El-Sharkawy SA. Biomarkers of intrinsic angiogenic and anti-angiogenic activity in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Acta Oncologica* 2001;40:513–8.
19. Wang H, Chen G, Zhang B. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in endometrial carcinoma. *Chin J Pathol* 2002;31:391–5.
20. Peng XP, Li JD, Li MD, Ye XM, Yan WC. Clinical significance of vascular endothelial growth factor in sera of patients with gynecological malignant tumors. *Aizheng* 2002;21:181–5.
21. Rasila KK, Burger RA, Smith H, Lee FC, Verschraegen C. Angiogenesis in gynecological oncology – mechanism of tumor progression and therapeutic targets. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:710-26.
22. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Independent prognostic importance of microvessel density in endometrial carcinoma. *Br J Cancer* 1988;77: 1140 – 4.
23. Chen CA, Cheng WF, Lee CN, et al. Cytosol vascular endothelial growth factor in endometrial carcinoma: correlation with disease-free survival. *Gynecol Oncol* 2001;80:207-12.
24. Vaitukaitis JL, Braunstein GD, Ross GT. A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:751–8.
25. ACOG. Committee opinion: number 278, November 2002. Avoiding inappropriate clinical decisions based on false-positive human chorionic gonadotropin test results. *Obstet Gynecol.* 2002;100:1057-9.
26. Cole LA, Sutton JM. HCG tests in the management of gestational trophoblastic diseases. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46: 523– 40.
27. Cole LA., Laidler LL., Muller CY. USA hCG reference service, 10-year report. *Clinical Biochemistry* 2010; 43: 1013–1022.

VI.II. POSZUKIWANIA MOLEKULARNYCH MARKERÓW NOWOTWORÓW TRZONU MACICY

dr n. med. Magdalena KOWALEWSKA

W niniejszym rozdziale opisano molekularne markery kancerogenezy wykrywane w znacznym odsetku nowotworów trzonu macicy. Ze szczególnym uwzględnieniem przedstawiono dziedziczne i somatyczne zmiany, których wykrywanie może mieć znaczenie prognostyczne oraz które budzą nadzieje na wskazanie nowych celów terapeutycznych.

Rak błony śluzowej trzonu macicy

Molekularne badania nad patogenezą nowotworów trzonu macicy umożliwiły identyfikację różnych – dziedzicznych i somatycznych – zmian genetycznych, których nagromadzenie skutkuje powstaniem tychże nowotworów. Rak *endometrium* rozwija się według dwóch mechanizmów nowotworzenia – związanego i niezwiązanego z niestabilnością mikrosatelitarną [1-3]. Te dwie drogi znajdują odzwierciedlenie w podziale nowotworów *endometrium* na raki typu I (endometrioidalne) i II (nieendometrioidalne) (Tab. 6.2.) [4]. Raki typu I związane są mutacjami onkogenu *KRAS2*, mutacjami genu supresorowego *PTEN* i β -kateniny, defektami systemu naprawy błędnie sparowanych zasad w DNA (MMR, *DNA mismatch repair*) oraz prawie diploidalnym kariotypem; natomiast typu II – z mutacjami w *TP53*, ekspresją *ERBB-2* (*HER-2/neu*) i zwykle nie są diploidalne [5]. Niestety podział ten nie jest w praktyce jednoznaczny, bowiem istnieją guzy dzielące molekularne cechy zarówno guzów I, jak i II typu, co stanowi podstawę hipotezy o dodatkowym mechanizmie powstawania raka *endometrium* – poprzez odróżnicowanie już istniejącego guza endometrioidalnego [6].

Tabela 6.2. Cechy molekularne typów raka błony śluzowej macicy.

Zmiana	Typ 1	Typ 2
Niestabilność mikrosatelitarna	20-40%	0-5%
Inaktywacja <i>PTEN</i>	35-55%	0-11%
Mutacja <i>K-ras</i>	13-30%	0-10%
Mutacja <i>PIK3CA</i>	22-36%	5%-36%
Mutacja <i>CTNNB1</i> (β -katenina)	25-38%	0-5%
Mutacja <i>TP53</i> (raki sporadyczne)	5-20%	80-90%
Inaktywacja p16	10%	10-40%
Inaktywacja E-kadheryny	10-43%	57-90%
<i>Her2/neu</i> amplifikacja, ekspresja	Rzadko	18-80%
Mutacja <i>FGFR2</i>	12%	12%

Mimo coraz lepszego poznania biologii raków *endometrium*, molekularne markery nowotworowe jak dotąd nie znajdują zastosowania w rutynowej praktyce klinicznej. Próby identyfikacji zmian molekularnych, które mogłyby dostarczyć nowych czynników predykcyjnych

wciąż trwają, ponieważ tradycyjne czynniki prognostyczne nie dają pełnego obrazu biologii nowotworu [2].

Ploidia DNA. Guzy aneuploidalne stanowią około jednej trzeciej raków *endometrium*. Wykrywane są w zaawansowanym stadium choroby, związane są niskim zróżnicowaniem, nieendometrioidalnym podtypem, głęboką inwazją miometrium i częściej dają wznowy [3,7]. Liczne badania, podsumowane przez Salvesen i wsp. [2], wskazują, że u chorych na raka *endometrium* aneuploidia koreluje z uznanymi czynnikami prognostycznymi oraz obniżonymi przeżyciami. W pracy Susini i wsp. [7] ocena ploidii w grupach pacjentek stratyfikowanych według stanu zaawansowania choroby i stopnia złośliwości guza, pozwoliła na identyfikację pacjentek „wysokiego ryzyka”. Przykładowo 10-letnie przeżycia dla drugiego stopnia złośliwości wyniosły 45% dla raków z aneuploidalnym DNA, a 92% dla diploidalnych [7].

Geny supresorowe. W rakach *endometrium* zidentyfikowano kilka genów supresorowych, takie jak *PTEN*, *TP53*, *p21* oraz *p16*.

Mutacje *PTEN* są najczęstszymi zmianami genetycznymi wykrywanymi w raku *endometrium*, wykrywa się je do 55% przypadków raków *endometrium*, częściej w endometrioidalnych i niestabilnością mikrosatelitarną [3,8]. Są one również obserwowane w rozrostach błony śluzowej macicy [9], więc zmieniona ekspresja białka mogłaby służyć jako diagnostyczny marker zmian przednowotworowych [10]. Ponadto ocena statusu mutacji genu *PTEN* może być pomocna w diagnostyce różnicowej pierwotnych i przerzutowych guzów *endometrium* [11]. Immunohistochemicznie potwierdzona obecność *PTEN* jest wskaźnikiem prognostycznym dobrego rokowania [12,13]. W badaniu Salvesen i wsp. [14] metylacja promotora *PTEN*, obserwowana u 19% chorych na raka *endometrium*, znacząco korelowała z obecnością przerzutów. W sprzeczności z tymi wynikami pozostaje analiza Risingera i wsp. [15] wykazująca korelację mutacji *PTEN* ze wskaźnikami dobrego rokowania. Utrata funkcji *PTEN*, z idącą za tym aktywacją ścieżki przekazywania sygnału PI3K/AKT/mTOR, występuje w dużym odsetku raków endometrioidalnych, co wskazuje potencjalne cele terapeutyczne [3,16,17]. Ekspresja *PTEN* jest najwyższa w środowisku o wysokim stężeniu estrogenów, natomiast progesteron obniża ekspresję *PTEN* [18]; pod wpływem terapii progestagenami guzy z nieobecnym białkiem *PTEN* ulegają regresji [19].

Mutacje *TP53* wykrywa się w 10–20% raków *endometrium* [20,21], natomiast białko – w 15–30% przypadków [22–24]. Zgodność stanu mutacji z nadekspresją białka wyniosła w badaniu raków *endometrium* przeprowadzonym przez Soong i wsp. [25] wyniosła 76%. Mutacje *TP53* uważane są za wczesne wydarzenie w rakach surowiczych, a późne w guzach endometrioidalnych [26]. Nadekspresja *TP53* jest częstsza w surowiczych rakach brodawkowatych niż w guzach endometrioidalnych [3,26,27]. Nadekspresja tego supresora związana jest z niższym przeżyciem, zaawansowanym stanem choroby, obecnością przerzutów i koreluje z nieendometrioidalnym obrazem histopatologicznym [12,28,29]. Jednakże niektóre doniesienia nie potwierdziły niezależnej wartości rokowniczej tego czynnika [2]. Mutacje genu *TP53* okazały się również mieć znaczenie prognostyczne, [21,30] jednak ta obserwacja nie została potwierdzona przez Soong i wsp. [22]

Jednym z mechanizmów zatrzymywania cyklu komórkowego poprzez *TP53* jest wzrost transkrypcji genu *p21/WAF1*, którego białkowy produkt jest inhibitorem kinaz cyklicznych. Utrata jego ekspresji związana jest z niższymi przeżyciami, [31,32] jednak wielo-

czynnika analiza uwzględniająca ekspresję TP53 wykluczyła wartość prognostyczną oceny statusu p21 [31]. W 14-74% przypadków raka *endometrium* utracona jest ekspresja kolejnego regulatora cyklu komórkowego, białka p16/CDKN2A [33-35]. Mechanizm inaktywacji p16 w tych nowotworach nie jest znany, ponieważ mutacje, delecje, czy metylacja promotora występują jedynie w 2-6% przypadków [36,37]. Utrata jądrowej ekspresji białka p16 wiąże się z agresywnym fenotypem i jest silnym niezależnym czynnikiem rokowniczym [34].

Onkogeny. Wśród badanych dotąd onkogenów jedynie kilka jest zmutowanych w znaczącej części raków błony śluzowej macicy. Do nich należą *HER-2/neu [c-erbB-2]*, PI3K, FGFR2 i *K-ras*. Nadekspresja onkogenu *HER-2/neu* spotykana jest w około 10-30% sporadycznych raków *endometrium*, częściej w guzach nieendometrioidalnych. Łączy się ją ze złymi czynnikami prognostycznymi oraz negatywnym wpływem na przeżycia, jednak niektóre badania nie potwierdzają tych obserwacji. Mutacje w genie w katalitycznej podjednostki PI3K [kinaza fosfotydyloinozytolu] występują w do 36% i współwystępują z mutacjami PTEN w 4-26% przypadków [38]. Analiza liczby kopii i dane dotyczące ekspresji w raku *endometrium* wskazują, że PI3K można traktować jako potencjalny cel nowej terapii [39]. Mutacje genu kinazy tyrozynowej FGFR2 [receptora 2 czynnika wzrostu fibroblastów], znajdujące się w 12% raków *endometrium* [40,41], a badania *in vitro* wskazują, że również FGFR2 może stanowić cel terapeutyczny w nowotworach z tymi mutacjami [40]. Kolejną zmianą genetyczną zaangażowaną w kancerogenezę *endometrium* jest mutacyjna aktywacja onkogenu *K-ras* [42]. Mutacje tego genu występują w 10-30% sporadycznych raków *endometrium*, głównie w guzach endometrioidalnych, ale także w rozrostach *endometrium* [43-45]. Niektóre dane literaturowe wskazują, że obecność aktywowanego onkogenu *K-ras* to czynnik złego rokowania, jednakże nie wszystkie potwierdzają tę obserwację [2].

Niestabilność mikrosatelitarna i geny mutatorowe. Związek niestabilności mikrosatelitarnej [MSI] z nowotworzeniem po raz pierwszy dostrzeżono u chorych na dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego [HNPCC], u których występowały germinalne mutacje w genach systemu MMR. MSI ma miejsce w 75% raków *endometrium* związanych z HNPCC. W rodzinach z HNPCC zidentyfikowane mutacje germinalne dotyczą genów mutatorowych *hMLH1*, *hMSH2* i *hMSH6* [2]. Kobiety z HNPCC mają 10-krotnie podwyższone ryzyko powstania raka *endometrium* w stosunku do ogólnej populacji, wynoszące 30-61% [46]. Odsetek sporadycznych raków *endometrium* związanych z MSI waha się pomiędzy 9 a 45, [2] a niestabilność tę zwykle powoduje hipermetylacja promotora genu *MLH1* [47]. Prace podejmujące próbę korelacji obecności MSI z rokowaniem przedstawiają rozbieżne wyniki, co może być spowodowane brakiem standaryzacji metodyki oceny MSI, jak również heterogennością analizowanych grup pacjentek [48].

Cząsteczki adhezyjne. Zmiany w ekspresji białek adhezyjnych, tj. niska ekspresja E-kadheryny i β -kateniny oraz wysoka ekspresja P-kadheryny korelują ze znacznie obniżonymi przeżyciami chorych na raka *endometrium* [49] i typem histologicznym [50,51]. Mutacje w genie β -kateniny [*CTNNB1*] [52] prowadzące do wysokiej ekspresji białka są związane z niskim potencjałem przerzutowania [53], a utrata białka jest niezależnym czynnikiem prognostycznym złego rokowania u chorych na raka *endometrium* [12]. Scholten i wsp. [54] wykazali, że łączna ocena immunohistochemiczna ekspresji E-kadheryny, α -kateniny i β -kateniny jest niezależnym korzystnym czynnikiem prognostycznym.

Przyszłość badań nad rakiem błony śluzowej macicy. Niedoskonałość obecnych klasyfikacji nowotworów błony śluzowej macicy powoduje konieczność poszukiwań nowych biomarkerów diagnostycznych, rokowniczych oraz ukierunkowujących leczenie raka *endometrium* [55]. Badania wielkoskalowe oparte na technice mikromacierzy pozwalają na identyfikację zmian w ekspresji mRNA [56-60] i mikroRNA [61], zmian w genomowym DNA [62] oraz zmian w ekspresji zależnych od metylacji [63] zachodzących w kancerogenezie *endometrium*. Analizy te wskazują molekularne „sygnatury” różnicujące nowotworowo zmienioną od prawidłowej błony śluzowej macicy oraz typy tego nowotworu. Badacze przede wszystkim próbują określić, które ze zmian genetycznych odgrywają rolę w procesie progresji i nabywania zdolności przerzutowania oraz które mogłyby być badane za pomocą tańszych i mniej skomplikowanych technik. Praca Felix i wsp. [64] wskazuje ponadto na konieczność badań czynników mikrośrodowiska guza, jako biomarkerów inwazyjności i przerzutowania, czyli głównych przyczyn niepowodzenia w leczeniu raków *endometrium*.

Nienabłonkowe nowotwory trzonu macicy

Molekularna patogeneza nienabłonkowych nowotworów trzonu macicy jest słabo poznana nie tylko z powodu rzadkości występowania tych chorób, ale również ich heterogenności patologicznej i molekularnej. Wskazówki odnośnie możliwych biomarkerów są nieliczne. Jednocześnie brak mutacji w wielu wytypowanych genach ogranicza możliwości poszukiwania nowych potencjalnych celów terapeutycznych [65]. Dość powszechnym zjawiskiem występującym w nienabłonkowych nowotworach trzonu macicy wydaje się być nadekspresja genu WT1, a jego produkt możliwym celem terapii [66].

Mięsaki gładkokomórkowo-mięśniowe [leiomyosarcoma]

W mięsakach gładkokomórkowo-mięśniowych występują częste i liczne zmiany genetyczne [67,68]. Do zmian tych należą specyficzne delecje oraz amplifikacje regionów chromosomów, zawierających geny kodujące określone supresory i protoonkogeny. Analiza profili ekspresji wyłoniła cztery geny ulegające wysokiej ekspresji, kodowane w regionie ulegającym częstej amplifikacji – AURKB, SREBF1, MFAP4 i FLJ10847 [68]. Białko AURKB może okazać się celem terapii. Utrata w rejonie 10q [zawierającym supresorowy gen *PTEN*] i amplifikacje 5p [zawierającego gen *cyclinA*] związane są z agresywnym fenotypem tych nowotworów [69].

Kilka analiz mięsaków gładkokomórkowo-mięśniowych przeprowadzono z użyciem mikromacierzy ekspresyjnych [70]. Badania te doprowadziły do identyfikacji dwóch odrębnych profili ekspresji genów, które stratyfikowały mięsaki macicy względem rokowania [71,72], jak również pozwoliły na wykrycie zmian ekspresji genów różnicujących próbki tkankowe prawidłowego *myometrium*, mięśniaków macicy i mięsaków gładkokomórkowo-mięśniowych [73]. Także na podstawie analizy mikromacierzy ekspresyjnych zidentyfikowano gen czynnika wzrostowego, progranuliny [*PCGF/acrogranin*] jako ulegający silnej nadekspresji w mięsakach gładkokomórkowo-mięśniowych [74]. Ten efekt korelował ze stopniem złośliwości i złym rokowaniem, a ponadto badania *in vitro* wskazują, że inhibicja PCGF mogłaby stanowić obiecujące podejście terapeutyczne [74].

Niewielki odsetek mięsaków gładkokomórkowo-mięśniowych związany jest z zespołem Reedsa (HLRCC), który predysponuje do wystąpienia leiomyomatozy i raka nerki. W tych

przypadkach odgrywają rolę dziedziczne mutacje i inaktywacja genu kodującego hydratazę fumaranu (*FH*) [75,76].

Mięsaki podścieliska endometrium (endometrial stromal sarcoma, ESS)

W mięsakach podścieliska *endometrium* zidentyfikowano trzy specyficzne transkrypty fuzyjne. Około połowa przypadków ESS zawiera translokację t(7;17)(p15;q21), która skutkuje fuzją dwóch genów kodujących białka zawierające tzw. palce cynkowe, *JAZF1* (*Juxtaposed with Another Zinc Finger*) i *SUZ12* (inaczej zwane *JJAZ1*) [77]. Ta translokacja jest identyfikowana także w przypadkach endometrialnych guzków podścieliskowych, a jej wykrywanie przy pomocy RT-PCR lub FISH może być przydatne w różnicowaniu mięsaków o niskiej złośliwości od nieodróżnionych [78]. Udokumentowano także fuzję genu *PHF1* z genami *JAZF1* i *EPC1* [79]. Geny *JAZF1*, *PHF1* i *EPC1* kodują białka z grupy *polycomb* (PcG), które uczestniczą w procesie kondensacji rejonów chromatyny, a więc supresji transkrypcji genów. Mechanizm, na drodze którego powstawanie tych fuzji miałyby prowadzić do kancerogenezy ESS, pozostaje nieznan.

Badania z zastosowaniem mikromacierzy ekspresyjnych przeprowadzone przez Hrzejnak i wsp. [80] wykazały znaczne obniżenie ekspresji genu *SFRP4* (*secreted frizzled-related protein 4*) oraz podwyższenie β -kateniny, świadcząc o deregulacji szlaku Wnt w ESS, potwierdzone także przez Kurihara i wsp. [81].

Mięsakorak (carcinosarcoma)

Mięsakoraki ze względu na większą złośliwość komponenty nabłonkowej i kliniczne podobieństwo do raków błony śluzowej macicy 2 typu zostały w 2009 roku włączone do grupy nowotworów nabłonkowych [82]. Jednakże warto odnotować w tym miejscu kilka obserwacji dotyczących biologii tych nowotworów. Badania przeprowadzone z zastosowaniem macierzy ekspresyjnych [60] wskazują, że większość guzów mięsakoraka macicy wykazuje profile ekspresji genów odmienne od profili obu typów raka *endometrium*, a zatem możliwe, że największą korzyść leczniczą może przynieść uwzględnienie w terapii celowanej tych charakterystycznych profili. Maxwell i wsp. [60] jako różnicującą mięsakoraka od raka *endometrium* wskazują przede wszystkim nadekspresję genu kodującego czynnik wzrostu IGF2, a także genu *SNAIL2*, którego białkowy produkt indukuje przemianę nabłonkowo-mezenchymalną (EMT) oraz blokuje supresor nowotworowy E-kadherynę. Późniejsza analiza zjawiska EMT w mięsakorakach wykazała nie tylko aktywację markerów EMT (w ocenie immunohistochemicznej i qPCR), ale także udział określonych cząsteczek mikroRNA [83]. Ocena immunohistochemiczna kilkunastu markerów przeprowadzona przez Kanthan i wsp. [84] wykazała, że w kancerogenezie tych nowotworów ważną rolę odgrywa deregulacja białek regulatorowych cyklu komórkowego i apoptozy oraz, że TP53 jest istotnym markerem rokowniczym. Poszukiwaniami potencjalnych markerów rokowniczych i celów terapeutycznych objęto także ekspresję genów *COX-2*, *c-KIT* i *Her-2/neu* [85] oraz regulatorów procesu angiogenezy [86,87].

Nowotwory trofoblastu (ciężowa neoplazja trofoblastu, GTN)

Obecnie złotym standardem w diagnostyce ciężowej choroby trofoblastycznej (GTD) pozostaje ocena patologiczna [88], związana niestety ze znacznymi problemami diagnostycznymi.

mi [89]. Wskazane są dalsze poszukiwania nowych czynników diagnostycznych z zastosowaniem technik różnicowania ekspresji genów pomiędzy prawidłowym łożyskiem a GTD celem poszukiwania cech różnicujących zmiany patologiczne, optymalnie białek sekrecyjnych [90].

Zaśniad inwazyjny

Zaśniad inwazyjny może powstać na drodze transformacji z 15-20% przypadków zaśniadu groniastego całkowitego i 0,5-4% częściowego [91]. Genotypowanie DNA jest wysoce czułą i praktyczną metodą potwierdzenia i klasyfikacji zaśniadów [92,93]. Immunohistochemiczna ocena p57 [94] i ocena ploidii DNA (np. przy użyciu cytometrii) to testy mogące uzupełniać tradycyjną histopatologię w różnicowaniu zaśniadów groniastych. Jednakże metody te mogą być obciążone znacznymi błędami w diagnostyce ciąży zaśniadowej [91]. Wykazano, że zaśniady groniaste heterozygotyczne mogą być bardziej agresywne niż homozygotyczne, dlatego przydatne może się okazać dokładne genotypowanie [95]. Ponadto opłacalność w połączeniu z precyzją diagnostyczną przemawiają na korzyść genotypowania DNA w stosunku do oznaczeń immunohistochemicznych i analizy ploidii DNA [93].

W zaśniadzie groniastym całkowitym badano kilka onkogenów i genów supresorowych. Podobnie jak w raku kosmówki, obserwowano zwiększenie ekspresji białek c-MYC, c-ERB-2, c-FMS, BCL-2 [96], TP53 i MDM2 [97]. Niektóre z markerów wydają się być związane ze wzmożonym ryzykiem progresji zaśniadów, jak wzmożona ekspresja P53, EGFR, HER2, c-erbB-2 i telomerazy oraz obniżona ekspresja nm23 [98]. Przy użyciu mikromacierzy wskazano charakterystyczne zmiany w profilach ekspresji genów w zaśniadzie groniastym całkowitym w porównaniu z prawidłowymi kosmkami [99]. Do 57 genów o wzmożonej ekspresji należały geny ze szlaków Ras-MAPK3, JAK-STAT5 i Wnt, świadcząc o udziale sygnałów czynników wzrostu lub cytokin w powstawaniu patologicznego fenotypu. Zaśniad inwazyjny jest niezmiernie rzadkim nowotworem, a ponieważ jego wczesne rozpoznanie patologiczne jest trudne, trwają poszukiwania nowych markerów immunohistochemicznych [100]. Zhang i wsp. wskazali metodę *differential display* (technika badania różnicowej ekspresji genów) jako mającą zastosowanie do poszukiwania markerów wskazujących wczesne zmiany inwazyjne [101], jednak ich wyniki wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach.

W zaśniadzie groniastym i raku kosmówki w porównaniu z prawidłowym łożyskiem obserwuje się częstą hipermetylację promotora i obniżoną ekspresję genów supresorowych *CDH1* (E-cadheryny), *HIC-1*, *CDKN2A* (*p16*) [102] i *PTEN* [103]. Wykazano, że hipermetylacja promotorów *p16* i *CDH1* może być czułym i swoistym predyktorem transformacji nowotworowej zaśniadów [102]. Ekspresja genu *HASH2* w zaśniadzie inwazyjnym przy nieobecności w zaśniadzie groniastym całkowitym świadczy o potencjale tego markera w różnicowaniu zmian rozrostowych od nowotworowych [104]. Badania Balaram i wsp. [105] nie wykazały korelacji wyników oceny immunohistochemicznej kilku cząsteczek adhezyjnych z inwazyjnością zaśniadów. Jednocześnie ta sama grupa badawcza wskazała potencjał ograniczenia ekspresji białka NME1 jako markera inwazyjności. NME1 to gen supresorowy, którego produkt hamuje powstawanie przerzutów w procesie kancerogenezy wielu typów guzów litych. Praca Reynolds i wsp. [106] nie potwierdziła jednak tej obserwacji, postuluje się zatem poszukiwanie nowych markerów predykcyjnych choroby inwazyjnej.

Badanie Murdoch i wsp. [107] wykazało, że gen *MALP7* jest zmutowany u kobiet z FBHM [ang. *familial biparental hydatidiform mole*], dziedziczną formą zaśniadów.

Rak kosmówki

W raku kosmówki obserwuje się – podobnie jak w zaśniedziałym całkowitym - nadekspresję białka TP53 (pomimo braku somatycznych mutacji *TP53*) i MDM2 [97], która może być związana z bardziej agresywnym fenotypem. U myszy z wszczepionymi komórkami linii raka kosmówki wykazano terapeutyczny efekt blokowania ekspresji MDM2 [108]. W raku kosmówki i zaśniedziałym całkowitym w porównaniu z zaśniedziałym częściowym i prawidłowym łożyskiem odnotowano wzrost ekspresji białkowych produktów onkogenów *c-MYC*, *c-ERB-2* i *BCL-2* [96]. Do innych genów potencjalnie supresorowych zaangażowanych w powstawanie raka kosmówki należą *EGFR* [109] i *DOC-2/hDab2* [110], a do protoonkogenów *RasGAP* [111]. Prawidłowe łożysko i nieinwazyjny zaśniedział wykazują intensywne barwienie *RasGAP*, podczas gdy brak jest barwienia w trofoblastach zaśniedziału inwazyjnego i raka kosmówki, więc być może poziom białka *RasGAP* może być markerem inwazyjności w ciąży chorobie trofoblastycznej.

W rakach kosmówki często występuje hipermetylacja promotorów *E-cadherin*, *HIC-1*, *P16* i *TIMP3* [102]. Hipermetylacja *TIMP3*, niewykrywana w zaśniedziałym groniastym może być późnym zjawiskiem w procesie rozwoju i progresji raka kosmówki [102].

Vegh i wsp. [112] wykazali, że ekspresja *HSP-27* ulega obniżeniu w raku kosmówki w stosunku do prawidłowego łożyska. Prawdopodobnie to obniżenie ekspresji *HSP-27* może być związane z wrażliwością raka kosmówki na chemioterapeutyki, gdyż białko *HSP-27* przyczynia się do chemiooporności komórek nowotworowych [113]. HLA-G, nieklasyczna cząsteczka MHC klasy I, ulega nadekspresji w guzach raka kosmówki (ale również w guzach miejsca łożyskowego i *epithelioid trophoblastic tumor*) i może służyć jako immunohistochemiczny marker różnicujący te nowotwory od innych niotrofoblastycznych nowotworów macicy [114]. W raku kosmówki wykazano zmienione poziomy ekspresji genów podlegających imprintingowi, *H19* (podwyższony poziom) i *IGF2* (poziom obniżony) [115]. Obniżony poziom *P57KIP2* w raku kosmówki i zaśniedziałym całkowitym [116] mógłby sugerować potencjalny cel terapeutyczny.

Porównanie biblioteki cDNA z kosmków prawidłowego łożyska z linią komórkową choriocarcinoma (CC1) wyłoniło gen supresorowy raka kosmówki, *NECC1* (ang. *Not Expressed in Choriocarcinoma clone 1*) [117]. Ulega on ekspresji w wielu prawidłowych tkankach, w tym kosmkach łożyskowych, ale nie w liniach komórkowych raka kosmówki, ani w większości próbek tkankowych raka kosmówki. Eksperymenty *in vitro* [117,118] potwierdziły przypuszczenia odnośnie supresorowego charakteru *NECC1* i wykazały jego rolę w indukcji różnicowania. Kolejne poszukiwania supresorów [119] wskazały częste delecje w regionie 7p12-7q11, 8p12-p21 [120] (również w PSTT) i 8p12-p21 (nieobserwowane w zaśniedziałach), jako miejsca warte bardziej szczegółowej analizy [121].

Dotychczas przydatność diagnostyczna powyższych obserwacji pozostaje niezbadana. Ponadto ocena znaczenia analizy ilościowej zmian ekspresji protoonkogenów w nieprawidłowym trofoblastie jest utrudniona, gdyż ulegają one wysokiej ekspresji również w prawidłowym łożysku.

Guzy miejsca łożyskowego (PSTT) i epithelioid trophoblastic tumor (ETT)

W ocenie immunohistochemicznej PSTT w stosunku do prawidłowego miejsca implantacji wykazuje zwiększoną ekspresję markerów proliferacji i TP53 [122], natomiast ETT wykazuje ekspresję markerów komórek nabłonkowych [123]. Większość PSTT jest diploidalna, jednak

zdarzają się również przypadki triploidalne, a więc mogące wywodzić się z zaśnładu częściowego [124]. Oba rodzaje guzów wykazują ekspresję markerów związanych z trofoblastem, w tym HLA-G [114] i HSD3B1 [125]. Jak dotąd cechy histopatologiczne ani zmiany molekularne nie dały wiarygodnych markerów prognozujących przebieg kliniczny PSTT, czy ETT [123].

Gen P63 kodujący czynnik transkrypcyjny należący do rodziny TP53 ulega ekspresji w ETT, a jest nieobecny w PSTT i ocena ekspresji jego izoform może być przydatna w diagnostyce różnicowej zmian trofoblastycznych [126]. Ekspresja cykliny E jest przydatna w odróżnieniu ETT od *placental site nodule*, a p16 od płaskonabłonkowego raka szyjki macicy [127]. Genotypowanie DNA może wspomóc diagnostykę różnicową ETT od innych nowotworów niotrofoblastycznych, szczególnie płaskonabłonkowego raka szyjki macicy [128].

Piśmiennictwo

1. Koul A, Willen R, Bendahl PO et al. Distinct sets of gene alterations in endometrial carcinoma implicate alternate modes of tumorigenesis. *Cancer*. 2002;**94**: 2369-79.
2. Salvesen HB, Akslen LA. Molecular pathogenesis and prognostic factors in endometrial carcinoma. *APMIS*. 2002;**110**: 673-89.
3. Prat J, Gallardo A, Cuatrecasas M, Catusus L. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology*. 2007;**39**: 72-87.
4. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;**15**: 10-7.
5. Amant F, Moerman P, Neven P et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;**366**: 491-505.
6. Matias-Guiu X, Catusus L, Bussaglia E et al. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol*. 2001;**32**: 569-77.
7. Susini T, Amunni G, Molino C et al. Ten-year results of a prospective study on the prognostic role of ploidy in endometrial carcinoma: dNA aneuploidy identifies high-risk cases among the so-called 'low-risk' patients with well and moderately differentiated tumors. *Cancer*. 2007;**109**: 882-90.
8. Salvesen HB, Stefansson I, Kretzschmar EI et al. Significance of PTEN alterations in endometrial carcinoma: a population-based study of mutations, promoter methylation and PTEN protein expression. *Int J Oncol*. 2004;**25**: 1615-23.
9. Maxwell GL, Risinger JL, Gumbs C et al. Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. *Cancer Res*. 1998;**58**: 2500-3.
10. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;**92**: 924-30.
11. Ricci R, Komminoth P, Bannwart F et al. PTEN as a molecular marker to distinguish metastatic from primary synchronous endometrioid carcinomas of the ovary and uterus. *Diagn Mol Pathol*. 2003;**12**: 71-8.
12. Athanassiadou P, Athanassiades P, Grapsa D et al. The prognostic value of PTEN, p53, and beta-catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;**17**: 697-704.
13. Inaba F, Kawamata H, Teramoto T et al. PTEN and p53 abnormalities are indicative and predictive factors for endometrial carcinoma. *Oncol Rep*. 2005;**13**: 17-24.
14. Salvesen HB, MacDonald N, Ryan A et al. PTEN methylation is associated with advanced stage and microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Int J Cancer*. 2001;**91**: 22-6.
15. Risinger JL, Hayes K, Maxwell GL et al. PTEN mutation in endometrial cancers is associated with favorable clinical and pathologic characteristics. *Clin Cancer Res*. 1998;**4**: 3005-10.
16. Cully M, You H, Levine AJ, Mak TW. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat Rev Cancer*. 2006;**6**: 184-92.

17. Samarntchai N, Hall K, Yeh IT. Molecular profiling of endometrial malignancies. *Obstet Gynecol Int.* 2010;**2010**: 162363.
18. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT et al. Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;**85**: 2334-8.
19. Zheng W, Baker HE, Mutter GL. Involution of PTEN-null endometrial glands with progestin therapy. *Gynecol Oncol.* 2004;**92**: 1008-13.
20. Risinger JI, Dent GA, Ignar-Trowbridge D et al. p53 gene mutations in human endometrial carcinoma. *Mol Carcinog.* 1992;**5**: 250-3.
21. Kihana T, Hamada K, Inoue Y et al. Mutation and allelic loss of the p53 gene in endometrial carcinoma. Incidence and outcome in 92 surgical patients. *Cancer.* 1995;**76**: 72-8.
22. Soong R, Knowles S, Williams KE et al. Overexpression of p53 protein is an independent prognostic indicator in human endometrial carcinoma. *Br J Cancer.* 1996;**74**: 562-7.
23. Pisani AL, Barbuto DA, Chen D et al. HER-2/neu, p53, and DNA analyses as prognosticators for survival in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1995;**85**: 729-34.
24. Reinartz JJ, George E, Lindgren BR, Niehans GA. Expression of p53, transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor, and c-erbB-2 in endometrial carcinoma and correlation with survival and known predictors of survival. *Hum Pathol.* 1994;**25**: 1075-83.
25. Soong R, Robbins PD, Dix BR et al. Concordance between p53 protein overexpression and gene mutation in a large series of common human carcinomas. *Hum Pathol.* 1996;**27**: 1050-5.
26. Lax SF, Kendall B, Tashiro H et al. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer.* 2000;**88**: 814-24.
27. Ambros RA, Vigna PA, Figge J et al. Observations on tumor and metastatic suppressor gene status in endometrial carcinoma with particular emphasis on p53. *Cancer.* 1994;**73**: 1686-92.
28. Coronado PJ, Vidart JA, Lopez-asenjo JA et al. P53 overexpression predicts endometrial carcinoma recurrence better than HER-2/neu overexpression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;**98**: 103-8.
29. Mariani A, Sebo TJ, Katzmman JA et al. Pretreatment assessment of prognostic indicators in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;**182**: 1535-44.
30. Jones MW, Kounelis S, Hsu C et al. Prognostic value of p53 and K-ras-2 topographic genotyping in endometrial carcinoma: a clinicopathologic and molecular comparison. *Int J Gynecol Pathol.* 1997;**16**: 354-60.
31. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53, and p21 expression: a population-based endometrial carcinoma study. *J Clin Oncol.* 1999;**17**: 1382-90.
32. Ito K, Sasano H, Matsunaga G et al. Correlations between p21 expression and clinicopathological findings, p53 gene and protein alterations, and survival in patients with endometrial carcinoma. *J Pathol.* 1997;**183**: 318-24.
33. Nakashima R, Fujita M, Enomoto T et al. Alteration of p16 and p15 genes in human uterine tumours. *Br J Cancer.* 1999;**80**: 458-67.
34. Salvesen HB, Das S, Akslen LA. Loss of nuclear p16 protein expression is not associated with promoter methylation but defines a subgroup of aggressive endometrial carcinomas with poor prognosis. *Clin Cancer Res.* 2000;**6**: 153-9.
35. Milde-Langosch K, Riethdorf L, Bamberger AM, Loning T. P16/MTS1 and pRB expression in endometrial carcinomas. *Virchows Arch.* 1999;**434**: 23-8.
36. Peiffer SL, Bartsch D, Whelan AJ et al. Low frequency of CDKN2 mutation in endometrial carcinomas. *Mol Carcinog.* 1995;**13**: 210-2.
37. Salvesen HB, Kumar R, Stefansson I et al. Low frequency of BRAF and CDKN2A mutations in endometrial cancer. *Int J Cancer.* 2005;**115**: 930-4.
38. Oda K, Stokoe D, Taketani Y, McCormick F. High frequency of coexistent mutations of PIK3CA and PTEN genes in endometrial carcinoma. *Cancer Res.* 2005;**65**: 10669-73.
39. Salvesen HB, Carter SL, Mannelqvist M et al. Integrated genomic profiling of endometrial carcinoma associates aggressive tumors with indicators of PI3 kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;**106**: 4834-9.

40. Dutt A, Salvesen HB, Chen TH et al. Drug-sensitive FGFR2 mutations in endometrial carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;**105**: 8713-7.
41. Pollock PM, Gartside MG, Dejeza LC et al. Frequent activating FGFR2 mutations in endometrial carcinomas parallel germline mutations associated with craniosynostosis and skeletal dysplasia syndromes. *Oncogene*. 2007;**26**: 7158-62.
42. Boyd J, Risinger JI. Analysis of oncogene alterations in human endometrial carcinoma: prevalence of ras mutations. *Mol Carcinog*. 1991;**4**: 189-95.
43. Berchuck A, Boyd J. Molecular basis of endometrial cancer. *Cancer*. 1995;**76**: 2034-40.
44. Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI et al. Early mutational activation of the c-Ki-ras oncogene in endometrial carcinoma. *Cancer Res*. 1994;**54**: 1604-7.
45. Al-Jehani RM, Jeyarajah AR, Hagen B et al. Model for the molecular genetic diagnosis of endometrial cancer using K-ras mutation analysis. *J Natl Cancer Inst*. 1998;**90**: 540-2.
46. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet*. 1997;**6**: 105-10.
47. Salvesen HB, MacDonald N, Ryan A et al. Methylation of hMLH1 in a population-based series of endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2000;**6**: 3607-13.
48. Goodfellow PJ. Clinicopathologic significance of DNA mismatch repair defects in endometrial cancer: the devil is in the details. *Gynecol Oncol*. 2009;**113**: 151-2.
49. Stefansson IM, Salvesen HB, Akslen LA. Prognostic impact of alterations in P-cadherin expression and related cell adhesion markers in endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2004;**22**: 1242-52.
50. Mell LK, Meyer JJ, Tretiakova M et al. Prognostic significance of E-cadherin protein expression in pathological stage I-III endometrial cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;**10**: 5546-53.
51. Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sarrio D et al. Abnormalities of E- and P-cadherin and catenin (beta-, gamma-catenin, and p120ctn) expression in endometrial cancer and endometrial atypical hyperplasia. *J Pathol*. 2003;**199**: 471-8.
52. Fukuchi T, Sakamoto M, Tsuda H et al. Beta-catenin mutation in carcinoma of the uterine endometrium. *Cancer Res*. 1998;**58**: 3526-8.
53. Saegusa M, Hashimura M, Yoshida T, Okayasu I. beta- Catenin mutations and aberrant nuclear expression during endometrial tumorigenesis. *Br J Cancer*. 2001;**84**: 209-17.
54. Scholten AN, Aliredjo R, Creutzberg CL, Smit VT. Combined E-cadherin, alpha-catenin, and beta-catenin expression is a favorable prognostic factor in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;**16**: 1379-85.
55. Nasierowska-Guttmejer Anna GW, Bardadin Krzysztof Diagnostyka histopatologiczna rozrostów błony śluzowej trzonu macicy. Część II. *Curr Gynecol Oncol* 2009;**7**: 226-36.
56. Mutter GL, Baak JP, Fitzgerald JT et al. Global expression changes of constitutive and hormonally regulated genes during endometrial neoplastic transformation. *Gynecol Oncol*. 2001;**83**: 177-85.
57. Risinger JI, Maxwell GL, Chandramouli GV et al. Microarray analysis reveals distinct gene expression profiles among different histologic types of endometrial cancer. *Cancer Res*. 2003;**63**: 6-11.
58. Moreno-Bueno G, Sanchez-Estevez C, Cassia R et al. Differential gene expression profile in endometrioid and nonendometrioid endometrial carcinoma: STK15 is frequently overexpressed and amplified in nonendometrioid carcinomas. *Cancer Res*. 2003;**63**: 5697-702.
59. Westin SN, Broaddus RR, Deng L et al. Molecular clustering of endometrial carcinoma based on estrogen-induced gene expression. *Cancer Biol Ther*. 2009;**8**: 2126-35.
60. Maxwell GL, Chandramouli GV, Dainty L et al. Microarray analysis of endometrial carcinomas and mixed mullerian tumors reveals distinct gene expression profiles associated with different histologic types of uterine cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;**11**: 4056-66.
61. Ratner ES, Tuck D, Richter C et al. MicroRNA signatures differentiate uterine cancer tumor subtypes. *Gynecol Oncol*. 2010;**118**: 251-7.
62. Murayama-Hosokawa S, Oda K, Nakagawa S et al. Genome-wide single-nucleotide polymorphism arrays in endometrial carcinomas associate extensive chromosomal instability with poor prognosis and unveil frequent chromosomal imbalances involved in the PI3-kinase pathway. *Oncogene*. 2010;**29**: 1897-908.

63. Takai N, Kawamata N, Walsh CS et al. Discovery of epigenetically masked tumor suppressor genes in endometrial cancer. *Mol Cancer Res.* 2005;**3**: 261-9.
64. Felix AS, Weissfeld J, Edwards R, Linkov F. Future directions in the field of endometrial cancer research: the need to investigate the tumor microenvironment. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;**31**: 139-44.
65. Murray S, Linardou H, Mountzios G et al. Low frequency of somatic mutations in uterine sarcomas: a molecular analysis and review of the literature. *Mutat Res.* 2010;**686**: 68-73.
66. Coosemans A, Nik SA, Caluwaerts S et al. Upregulation of Wilms' tumour gene 1 (WT1) in uterine sarcomas. *Eur J Cancer.* 2007;**43**: 1630-7.
67. Cho YL, Bae S, Koo MS et al. Array comparative genomic hybridization analysis of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2005;**99**: 545-51.
68. Meza-Zepeda LA, Kresse SH, Barragan-Polania AH et al. Array comparative genomic hybridization reveals distinct DNA copy number differences between gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas. *Cancer Res.* 2006;**66**: 8984-93.
69. Hu J, Rao UN, Jasani S et al. Loss of DNA copy number of 10q is associated with aggressive behavior of leiomyosarcomas: a comparative genomic hybridization study. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005;**161**: 20-7.
70. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol.* 2009;**10**: 1188-98.
71. Lee YF, John M, Edwards S et al. Molecular classification of synovial sarcomas, leiomyosarcomas and malignant fibrous histiocytomas by gene expression profiling. *Br J Cancer.* 2003;**88**: 510-5.
72. Lee YF, John M, Falconer A et al. A gene expression signature associated with metastatic outcome in human leiomyosarcomas. *Cancer Res.* 2004;**64**: 7201-4.
73. Skubitz KM, Skubitz AP. Differential gene expression in leiomyosarcoma. *Cancer.* 2003;**98**: 1029-38.
74. Matsumura N, Mandai M, Miyanishi M et al. Oncogenic property of acrogranin in human uterine leiomyosarcoma: direct evidence of genetic contribution in in vivo tumorigenesis. *Clin Cancer Res.* 2006;**12**: 1402-11.
75. Ylisaukko-oja SK, Kiuru M, Lehtonen HJ et al. Analysis of fumarate hydratase mutations in a population-based series of early onset uterine leiomyosarcoma patients. *Int J Cancer.* 2006;**119**: 283-7.
76. Lehtonen HJ, Kiuru M, Ylisaukko-Oja SK et al. Increased risk of cancer in patients with fumarate hydratase germline mutation. *J Med Genet.* 2006;**43**: 523-6.
77. Koontz JJ, Soreng AL, Nucci M et al. Frequent fusion of the JAZF1 and JJAZ1 genes in endometrial stromal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;**98**: 6348-53.
78. Nucci MR, Harburger D, Koontz J et al. Molecular analysis of the JAZF1-JJAZ1 gene fusion by RT-PCR and fluorescence in situ hybridization in endometrial stromal neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2007;**31**: 65-70.
79. Micci F, Panagopoulos I, Bjerkehagen B, Heim S. Consistent rearrangement of chromosomal band 6p21 with generation of fusion genes JAZF1/PHF1 and EPC1/PHF1 in endometrial stromal sarcoma. *Cancer Res.* 2006;**66**: 107-12.
80. Hrzenjak A, Tipl M, Kremser ML et al. Inverse correlation of secreted frizzled-related protein 4 and beta-catenin expression in endometrial stromal sarcomas. *J Pathol.* 2004;**204**: 19-27.
81. Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y et al. Coincident expression of beta-catenin and cyclin D1 in endometrial stromal tumors and related high-grade sarcomas. *Mod Pathol.* 2010;**23**: 225-34.
82. Kernochan LE, Garcia RL. Carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumor) of the uterus: advances in elucidation of biologic and clinical characteristics. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;**7**: 550-6; quiz 7.
83. Castilla MA, Moreno-Bueno G, Romero-Perez L et al. Micro-RNA signature of the epithelial-mesenchymal transition in endometrial carcinosarcoma. *J Pathol.* 2010.
84. Kanthan R, Senger JL, Diudea D. Malignant mixed Mullerian tumors of the uterus: histopathological evaluation of cell cycle and apoptotic regulatory proteins. *World J Surg Oncol.* 2010;**8**: 60.
85. Raspollini MR, Susini T, Amunni G et al. COX-2, c-KIT and HER-2/neu expression in uterine carcinosarcomas: prognostic factors or potential markers for targeted therapies? *Gynecol Oncol.* 2005;**96**: 159-67.

86. Emoto M, Charnock-Jones DS, Licence DR et al. Localization of the VEGF and angiopoietin genes in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2004;**95**: 474-82.
87. Ren W, Korchin B, Lahat G et al. Combined vascular endothelial growth factor receptor/epidermal growth factor receptor blockade with chemotherapy for treatment of local, uterine, and metastatic soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res.* 2008;**14**: 5466-75.
88. Hui P, Martel M, Parkash V. Gestational trophoblastic diseases: recent advances in histopathologic diagnosis and related genetic aspects. *Adv Anat Pathol.* 2005;**12**: 116-25.
89. Wells M. The pathology of gestational trophoblastic disease: recent advances. *Pathology.* 2007;**39**: 88-96.
90. Page NM, Kemp CF, Butlin DJ, Lowry PJ. Placental peptides as markers of gestational disease. *Reproduction.* 2002;**123**: 487-95.
91. P BNaH. Gestational trophoblastic disease: histopathological diagnosis in the molecular era. *Diagnostic Histopathology.* 2010.
92. Lipata F, Parkash V, Talmor M et al. Precise DNA genotyping diagnosis of hydatidiform mole. *Obstet Gynecol.* 2010;**115**: 784-94.
93. Bifulco C, Johnson C, Hao L et al. Genotypic analysis of hydatidiform mole: an accurate and practical method of diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 2008;**32**: 445-51.
94. McConnell TG, Murphy KM, Hafez M et al. Diagnosis and subclassification of hydatidiform moles using p57 immunohistochemistry and molecular genotyping: validation and prospective analysis in routine and consultation practice settings with development of an algorithmic approach. *Am J Surg Pathol.* 2009;**33**: 805-17.
95. Wake N, Fujino T, Hoshi S et al. The propensity to malignancy of dispermic heterozygous moles. *Placenta.* 1987;**8**: 319-26.
96. Fulop V, Mok SC, Genest DR et al. c-myc, c-erbB-2, c-fms and bcl-2 oncoproteins. Expression in normal placenta, partial and complete mole, and choriocarcinoma. *J Reprod Med.* 1998;**43**: 101-10.
97. Fulop V, Mok SC, Genest DR et al. p53, p21, Rb and mdm2 oncoproteins. Expression in normal placenta, partial and complete mole, and choriocarcinoma. *J Reprod Med.* 1998;**43**: 119-27.
98. Sebire NJ, Seckl MJ. Immunohistochemical staining for diagnosis and prognostic assessment of hydatidiform moles: current evidence and future directions. *J Reprod Med.* 2010;**55**: 236-46.
99. Kato HD, Terao Y, Ogawa M et al. Growth-associated gene expression profiles by microarray analysis of trophoblast of molar pregnancies and normal villi. *Int J Gynecol Pathol.* 2002;**21**: 255-60.
100. Makovitzky J, Radtke A, Shabani N et al. Invasive hydatidiform mole: immunohistochemical labelling of inhibin/activin subunits, Ki67, p53 and glycodelin A in a rare case. *Acta Histochem.* 2009;**111**: 360-5.
101. Zhang XW, Zhu HB, Wu SY et al. [Study of gene differential display of hydatidiform moles]. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2005;**37**: 151-4.
102. Xue WC, Chan KY, Feng HC et al. Promoter hypermethylation of multiple genes in hydatidiform mole and choriocarcinoma. *J Mol Diagn.* 2004;**6**: 326-34.
103. Chen H, Ye D, Xie X et al. PTEN promoter methylation and protein expression in normal early placentas and hydatidiform moles. *J Soc Gynecol Investig.* 2005;**12**: 214-7.
104. Shahib MN, Martaadisoabrata D, Kato H. Detection of HASH2 (ASCL2) gene expression in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 2006;**51**: 892-6.
105. Balaram P, Alex S, Panikkar B, Rajalekshmi TN. Adhesion-related proteins E-cadherin, P-cadherin, CD44, and CD44v6, and antimetastatic protein nm23H1 in complete hydatidiform moles in relation to invasion potential. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;**14**: 532-9.
106. Reynolds EA, DuBeshter B, Katzman P et al. Expression of CD44, E-cadherin, and antimetastatic protein nm23-H1 in complete hydatidiform moles. *Gynecol Oncol.* 2007;**104**: 451-4.
107. Murdoch S, Djuric U, Mazhar B et al. Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans. *Nat Genet.* 2006;**38**: 300-2.
108. Wang H, Zeng X, Oliver P et al. MDM2 oncogene as a target for cancer therapy: An antisense approach. *Int J Oncol.* 1999;**15**: 653-60.

109. Tuncer ZS, Vegh GL, Fulop V et al. Expression of epidermal growth factor receptor-related family products in gestational trophoblastic diseases and normal placenta and its relationship with development of postmolar tumor. *Gynecol Oncol.* 2000;**77**: 389-93.
110. Fulop V, Colitti CV, Genest D et al. DOC-2/hDab2, a candidate tumor suppressor gene involved in the development of gestational trophoblastic diseases. *Oncogene.* 1998;**17**: 419-24.
111. Stahle-Backdhal M, Inoue M, Zedenius J et al. Decreased expression of Ras GTPase activating protein in human trophoblastic tumors. *Am J Pathol.* 1995;**146**: 1073-8.
112. Vegh GL, Fulop V, Liu Y et al. Differential gene expression pattern between normal human trophoblast and choriocarcinoma cell lines: downregulation of heat shock protein-27 in choriocarcinoma in vitro and in vivo. *Gynecol Oncol.* 1999;**75**: 391-6.
113. Garrido C, Ottavi P, Fromentin A et al. HSP27 as a mediator of confluence-dependent resistance to cell death induced by anticancer drugs. *Cancer Res.* 1997;**57**: 2661-7.
114. Singer G, Kurman RJ, McMaster MT, Shih Ie M. HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 2002;**26**: 914-20.
115. Arima T, Matsuda T, Takagi N, Wake N. Association of IGF2 and H19 imprinting with choriocarcinoma development. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997;**93**: 39-47.
116. Chilosi M, Piazzola E, Lestani M et al. Differential expression of p57kip2, a maternally imprinted cdk inhibitor, in normal human placenta and gestational trophoblastic disease. *Lab Invest.* 1998;**78**: 269-76.
117. Asanoma K, Matsuda T, Kondo H et al. NECC1, a candidate choriocarcinoma suppressor gene that encodes a homeodomain consensus motif. *Genomics.* 2003;**81**: 15-25.
118. Asanoma K, Kato H, Inoue T et al. Analysis of a candidate gene associated with growth suppression of choriocarcinoma and differentiation of trophoblasts. *J Reprod Med.* 2004;**49**: 617-26.
119. Matsuda T, Sasaki M, Kato H et al. Human chromosome 7 carries a putative tumor suppressor gene(s) involved in choriocarcinoma. *Oncogene.* 1997;**15**: 2773-81.
120. Burke B, Sebire NJ, Moss J et al. Evaluation of deletions in 7q11.2 and 8p12-p21 as prognostic indicators of tumour development following molar pregnancy. *Gynecol Oncol.* 2006;**103**: 642-8.
121. Ahmed MN, Kim K, Haddad B et al. Comparative genomic hybridization studies in hydatidiform moles and choriocarcinoma: amplification of 7q21-q31 and loss of 8p12-p21 in choriocarcinoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2000;**116**: 10-5.
122. Ichikawa N, Zhai YL, Shiozawa T et al. Immunohistochemical analysis of cell cycle regulatory gene products in normal trophoblast and placental site trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol.* 1998;**17**: 235-40.
123. Shih Ie M. Gestational trophoblastic neoplasia-pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol.* 2007;**8**: 642-50.
124. Palmieri C, Fisher RA, Sebire NJ et al. Placental site trophoblastic tumour arising from a partial hydatidiform mole. *Lancet.* 2005;**366**: 688.
125. Mao TL, Kurman RJ, Jeng YM et al. HSD3B1 as a novel trophoblast-associated marker that assists in the differential diagnosis of trophoblastic tumors and tumorlike lesions. *Am J Surg Pathol.* 2008;**32**: 236-42.
126. Shih IM, Kurman RJ. p63 expression is useful in the distinction of epithelioid trophoblastic and placental site trophoblastic tumors by profiling trophoblastic subpopulations. *Am J Surg Pathol.* 2004;**28**: 1177-83.
127. Mao TL, Seidman JD, Kurman RJ, Shih Ie M. Cyclin E and p16 immunoreactivity in epithelioid trophoblastic tumor--an aid in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 2006;**30**: 1105-10.
128. Xu ML, Yang B, Carcangiu ML, Hui P. Epithelioid trophoblastic tumor: comparative genomic hybridization and diagnostic DNA genotyping. *Mod Pathol.* 2009;**22**: 232-8.

VII. Leczenie chirurgiczne nowotworów trzonu macicy

VII.I. Leczenie chirurgiczne chorych na nowotwory trofoblastu

prof. dr hab. n. med Mariusz BIDZIŃSKI

Rozpoznanie ciężkiej choroby trofoblastycznej na podstawie obrazu USG i objawów kliniczno-laboratoryjnych wymaga opróżnienia macicy z nieprawidłowych tkanek. Zabieg zazwyczaj wykonuje się przy użyciu małokalibrowego ssaka i stosując leki naskurczowe (oxytocyna 5 jm). Opróżnienie macicy w ponad 90% przypadków kończy leczenie, natomiast u około 10% chorych proces może być przetrwały. W takich przypadkach leczeniem z wyboru u większości kobiet jest chemioterapia, choć u osób które zakończyły prokreację można zdecydować się na leczenie chirurgiczne, polegające na wycięciu macicy, zazwyczaj bez przydatków. Niekiedy operujemy kobiety u których występuje oporność na stosowaną chemioterapię. W takich przypadkach chirurgia jest jedyną deską ratunku dla chorej. Kolejnym elementem zmuszającym chirurga do podjęcia interwencji są krwotoki z jamy macicy [1,2].

Konieczność wycięcia macicy występuje także w przypadku rozpoznania guza miejsca łożyskowego, który to nowotwór jest mało chemiowrażliwy.

Liczba przerzutów do jajników jest znikoma, poniżej 2% a zatem pozostawienie jajników jest bezpiecznym rozwiązaniem.

W przypadku hyperstymulacji gonadotropiną komórkową jajniki mogą podlegać znacznemu powiększeniu i często obserwujemy w ich wnętrzu torbiele. W skrajnych przypadkach może dojść do skręcenia cysty i konieczności wykonania interwencyjnej operacji na przydatkach.

Należy zaznaczyć, że w przypadku operowania chorej z nowotworem trofoblastu, obserwujemy bardzo znacząco rozszerzone naczynia krwionośne, zarówno żyłne jak i tętnicze. Wymaga zatem to od chirurga szczególnej staranności preparacyjnej, w celu przeciwdziałania śródoperacyjnym krwotokom. Należy także bardzo delikatnie manipulować macicą w celu przeciwdziałania odrywania się materiału zatorowego jakim mogą być skupiska komórek trofoblastu.

Niezwykle istotnym jest także wykorzystanie chirurgii do leczenia ognisk przerzutowych zarówno w CUN jak i narządach miękkich takich jak płuca czy wątroba. Usunięcie ogniska przerzutowego wyraźnie zwiększa skuteczność chemioterapii [3].

Podkreślić należy także fakt, że są opisywane pojedyncze przypadki nowotworów trofoblastu, które wielokrotnie musiały być operowane z powodu kolejnych nawrotów choroby. W przypadkach nawrotowej choroby należy każdorazowo rozważyć możliwość zastosowania ponownej chirurgii [4].

Piśmiennictwo

1. Suzuka K, Matsui H, Iitsuka Y, et al. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* Mar 2001;97(3):431-4.
2. Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* Jul 2006;108(1):176-87.
3. Hancock BW, Tidy JA. Current management of molar pregnancy. *J Reprod Med.* May 2002;47(5):347-54.
4. Zhao J, Xiang Y, Wan XR, et al. Clinical and pathologic characteristics and prognosis of placental site trophoblastic tumor. *J Reprod Med.* Dec 2006;51(12):939-44.

VII.II. Chirurgiczne leczenie mięsaków macicy

prof. dr hab. n. med. Mariusz BIDZIŃSKI

Według obowiązującej od 2009 roku klasyfikacji FIGO, do mięsaków macicy zaliczamy następujące typy guzów: endometrial stromal sarcoma, leiomyosarcoma oraz sarcoma undifferentiated i adenosarcoma. Carcinosarcoma wg najnowszej klasyfikacji jest zaliczany do nowotworów nabłonkowych czyli raków. Jednak ze względu na pewną osobliwość ten typ guza zostanie także omówiony w tym opracowaniu.

Mięsaki stanowią grupę 1% wszystkich nowotworów ginekologicznych oraz stanowią 4-9% wszystkich nowotworów macicy [1,2]. Rokowanie w tych guzach jest bardzo poważne a przeżycia 5 letnie nie przekraczają 50% [3].

Zakres zabiegu chirurgicznego jest uzależniony od typu nowotworu, wieku chorej oraz zaawansowania nowotworu. Zazwyczaj zabieg operacyjny jest pierwszym etapem leczenia choć w niektórych przypadkach chora może nie wymagać terapii uzupełniającej.

Dla bardziej przystępnego przedstawienia zagadnienia leczenia chirurgicznego mięsaków macicy omówione zostaną oddzielnie poszczególne typy nowotworu.

Leiomyosarcoma

Nowotwory tego typu są zazwyczaj przypadkowo rozpoznawane w ostatecznym badaniu pooperacyjnym. Niestety diagnostyka przedoperacyjna rzadko wskazuje na rozpoznanie tego typu nowotworu, gdyż rozwija się on w warstwie mięśniowej macicy. W szeregu przypadkach, szczególnie u młodych kobiet, wykonywany jest zabieg wyluszczenia guza, który przez chirurga interpretowany jest jako mięśniak. W przypadku rozpoznania po operacji oszczędzającej narząd rodny, mięsaka gładkokomórkowego, należy usunąć macicę.

Do tej pory opublikowano tylko jedną pracę w której przeanalizowano losy 8 kobiet które nie wyraziły zgody na reoperację. W średnio trwającej 13,5 miesięcy obserwacji nie obserwowano nawrotu choroby przy czym 2 z ww. kobiet urodziły dzieci. Autorzy publikacji

podsumowują poczynione obserwacje wnioskiem o konieczności indywidualnego podejścia szczególnie u chorych bardzo pragnących zachować właściwości prokreacyjne [4].

Usunięcie przydatków u kobiet przed menopauzą, nie jest konieczne. Ryzyko przerzutów do przydatków nie przekracza 3% [5]. Przeprowadzona przez Giuntoli i wsp. [6] analiza 208 chorych leczonych z powodu leiomyosarcoma, nie wykazała istotnej rokowniczej zależności pomiędzy wycięciem przydatków a ryzykiem nawrotu guza.

Ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych w tym nowotworze jest znikome, chyba że mamy do czynienia z zaawansowanym przypadkiem. W opracowaniu dotyczącym 1396 chorych z rozpoznaniem mięsaka gładkokomórkowego nie potwierdzono, aby usunięcie przydatków czy wycięcie węzłów chłonnych miało znaczenie rokownicze [7]. Zatem limfadenektomia w mięsaku gładkokomórkowym jest zbędna.

W przypadku nawrotowego nowotworu, chirurgiczne leczenie należy rozważać przy wznowie rozpoznanej powyżej 6 miesięcy od daty zakończenia leczenia pierwszej linii. W tych przypadkach resekcja pojedynczych ognisk nowotworu może mieć znaczenie rokownicze [8,9].

Endometrial stromal sarcoma (ESS)

Guzy te najczęściej występują u kobiet przed menopauzą [2]. Mają znaczącą ilość receptorów zarówno estrogenowych jak i progesteronowych co często decyduje o możliwości leczenia hormonalnego tych nowotworów. Nadal jednak chirurgia pozostaje najważniejszym etapem leczenia. Zaleca się wycięcie macicy z przydatkami, gdyż potencjał estrogeny jajników może mieć znaczenie w kontekście nawrotu choroby, choć czynnik ten nie jest jednoznacznie określony. Według Amanta dopuszcza się pozostawienie jajników u kobiet poniżej 35. r.ż. w przypadku guzów o średnicy poniżej 3 cm [8]. Taka sytuacja wymaga jednak przedyskutowania potencjalnego ryzyka nawrotu z chora, szczególnie, że terapia hormonalna po operacji także nie będzie obojętna z punktu widzenia ryzyka nawrotu nowotworu.

Wycięcie węzłów chłonnych może być rozważane w zaawansowanych przypadkach, gdyż jak wykazują niedawno opublikowane dane, ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych w przypadku zaawansowanych stopni może wahać się od 33 do 45% [10,11].

W przypadkach wczesnych stopni klinicznego zaawansowania ryzyko zmian przerzutowych w przestrzeni zaotrzewnowej jest niskie. W pracy analizującej grupę 831 chorych z różnymi typami ESS, w stopniu G1 odsetek przerzutowych węzłów wyniósł 6% a w stopniu G2 nie przekraczał 8,9% [12]. W innym opracowaniu dotyczącym grupy 384 chorych ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych wyniosło 7% [13]. Zatem wycięcie węzłów chłonnych, we wczesnych stopniach zaawansowania ESS, nie jest polecane.

W przypadku nawrotu schorzenia zabieg operacyjny powinien być rozważany ze względu na niski potencjał proliferacyjny guza i dobrą odpowiedź na leczenie gestagenami.

Undifferentiated sarcoma

Ten bardzo agresywnie przebiegający proces nowotworowy, w szeregu przypadkach nie daje szans na skuteczne leczenie. Chirurgiczne leczenie powinno polegać na usunięciu macicy z przydatkami i wszystkimi innymi makroskopowymi zmianami. Znaczenie wycięcia węzłów chłonnych jest niepotwierdzone. Jedynie w opracowaniu Ramondetta, potwierdza się znaczenie wycięcia węzłów chłonnych w tym typie guza [14].

W przypadku nawrotu nowotworu, wg opracowującego ten tekst, rola chirurgii jest ograniczona. W nieopublikowanym materiale 23 niezróżnicowanych mięsaków, kolejne nawroty nowotworu po wtórnej cytoredukcji występowały od 6 do 15 tygodni. Danych kompleksowych na ten temat nie opublikowano.

Adenosarcoma

Leczenie zarówno chirurgiczne jak i uzupełniające powinno być analogiczne jak w przypadku ESS. Znaczącym jest wycięcie macicy z przydatkami. Inne procedury chirurgiczne nie przynoszą korzyści rokowniczych.

Carcinosarcoma

Nowotwór o bardzo agresywnym przebiegu ze względu na złośliwy charakter zarówno komponenty nabłonkowej jak i mezenchymalnej. Część mezenchymalna może mieć zarówno komponenty homologiczne jak i heterologiczne tzn. nie występujące w macicy.

Ze względu na złośliwą komponentę nabłonkową nowotwór ten jest zaliczany do grupy raków. Potencjał przerzutowania do węzłów chłonnych jest znaczący i wynosi w opracowaniu Silverberga 16,7% [15]. W innych opracowaniach odsetek przerzutowych węzłów chłonnych wynosi nawet 60% [16,17]. Zaleca się zatem wycięcie macicy z przydatkami oraz usunięcie węzłów chłonnych zarówno miedniczych jak i okołoaortalnych. W przypadku naciekania przymacicza zaleca się rozszerzone wycięcie macicy.

W przypadku nawrotu nowotworu, rola chirurgii cytoredukcyjnej powinna być każdorazowo rozważona.

Leczenie chirurgiczne mięsaków macicy stanowi zatem bardzo istotny problem medyczny, a zatem dla poprawy wyników leczenia powinno być ono prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach, które dzięki zebranej wiedzy i doświadczeniu mogą poprawiać wyniki terapii.

Piśmiennictwo

1. Nordal RR, Thoresen SO: Uterine sarcomas in Norway 1956–1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997; 33: 907–11.
2. Jemal A, Siegel R, Ward A et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43 – 66.
3. Kanjeekal S, Chambers A, Fung MF, Verma S: Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: a systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 624–37.
4. Gadducci A, Landoni F, Sartori E, Zola P, Maggino T, Lissoni A, et al. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 25–32.
5. Leitao M, Sonoda Y, Brennan M, et al. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus.
6. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 209–12.
7. Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, et al: Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 460–9.
8. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008; 112: 820–30.
9. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1188–98.

10. Giuntoli RL 2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE, Gostout BS. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 82–88.
11. Riopel J, Plante M, Renaud MC, Roy M, Têtu B: Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005; z 96: 402-6.
12. Reich O, Winter R, Regauer S: Should lymphadenectomy be performed in patients with endometrial stromal sarcoma? *Gynecol Oncol* 2005; 97: 982-3.
13. Chan J, Kavar N, Shin J, et al. Endometrial stromal sarcoma: a population-based study. *Br J Cancer* 2008; 99: 1210–15.
14. Shah JP, Bryant CS, Kumar S, Ali-Fehmi R, Malone JM Jr, Morris RT. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1102–08.
15. Ramondetta L, Bodurka D, Deavers M, Jhingran A: Uterine Sarcomas. In M. D. Anderson Cancer Care Series, Gynecologic Cancer. Edited by: Eifel PJ, Gershenson DM, Kavanagh JJ, Silva EG. Springer. New York; 2006:125-147.
16. Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA et al. Carcinosarcoma of the uterus. A GOG pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol*. 1990; 9: 1-19.
17. Temkin SM, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O: Early-stage carcinosarcoma of the uterus: the significance of lymph node count. *Int J Gynecol Cancer* 2007 , 17:215-9.
18. Chen SS. Propensity of retroperitoneal lymph node metastasis in stage I sarcoma of uterus. *Gynecol Oncol*. 1989; 32: 215-219.

VII.III. Leczenie operacyjne raka trzonu macicy

**dr hab. n. med. Krzysztof CENDROWSKI, dr n. med. Beata OSUCH,
prof. dr hab. n. med. Jerzy STELMACHÓW**

W przypadkach schorzeń nowotworowych poprawa wyników przeżyć 5-letnich zależy od wyboru właściwego rodzaju i metody leczenia. Postępowanie w przypadkach raka trzonu macicy jest ciągle dyskutowane a efekty niezadawalające. Poprawie skuteczności leczenia służą badania umożliwiające wykrycie cech biologicznych, molekularnych oraz genetycznych nowotworu. O skali problemu świadczą dane opracowane w 2006 roku dotyczące zachorowań i zgonów kobiet w Polsce na raka endometrium, wynoszące rocznie odpowiednio 4376 i 814 przypadków. Czynniki warunkujące wybór metody są m.in. stan ogólny pacjentki, stopień zaawansowania nowotworu i jego postać histopatologiczna, a także możliwości terapeutyczne ośrodka. W raku endometrium stosowane jest głównie leczenie chirurgiczne. Chirurgia w ginekologii onkologicznej należy do metod leczniczych najmniej podatnych na standaryzację. Wynika to z różnic w technice operacyjnej, niejednorodnej anatomii pacjentek, różnych możliwości technologicznych, trudności w ilościowym opisanu zakresu wykonanego zabiegu i wreszcie z mało precyzyjnych definicji opisujących zakres niektórych operacji. W leczeniu raka endometrium zastosowanie znajdują także, radioterapia- teleterapia z napromieniowaniem śródjamowym (brachyterapią), chirurgia z uzupełniającą radioterapią, leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia z chemioterapią lub hormonoterapią, leczenie skojarzone: pierwotne napromienianie z następowym leczeniem chirurgicznym. Podstawą do zastosowa-

nia leczenia uzupełniającego zabieg operacyjny w raku trzonu macicy są stwierdzone czynniki niekorzystnego rokowania, do których należą, histologiczne utkanie raka mniej dojrzałego lub litego (G2, G3), naciekanie mięśnia macicy, przerzuty do węzłów chłonnych. Dla ustalenia zaawansowania choroby niezbędne jest wykonanie laparotomii lub laparoskopii, a leczenie uzupełniające uzależnione jest od stopnia klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej. Główną wadą stosowania przedoperacyjnej radioterapii (brachyterapii lub teleradioterapii) jest brak wiedzy na temat chirurgicznych i mikroskopowych czynników prognostycznych w chwili rozpoczynania leczenia. Zespół polskich ekspertów opracował w 2009 r. rekomendacje dotyczące zasad postępowania w raku trzonu macicy, które zależne są przede wszystkim od stopnia zaawansowania klinicznego. W stopniu zaawansowania 0 (ein/rozrost atypowy endometrium) stosowane jest proste wycięcie macicy z przydatkami. Podejmowana jest także próba hormonoterapii z weryfikacją histopatologiczną endometrium po 3-6 miesiącach leczenia, a w przypadkach braku pełnej regresji zmian leczenie operacyjne. W I stopniu zaawansowania metodą z wyboru jest pierwotne leczenie chirurgiczne, pozwalające ustalić rzeczywiste zaawansowanie nowotworu i ustalić wskazania do leczenia uzupełniającego. Elementami leczenia chirurgicznego jest pobranie płynu otrzewnowego lub popłuczyn z jamy otrzewnej do badań cytologicznych, proste wycięcie macicy z przydatkami oraz wycięcie węzłów chłonnych miednicznych (biodrowych i zasłonowych). Od usunięcia węzłów chłonnych miednicznych w I stopniu zaawansowania raka trzonu macicy można odstąpić w przypadkach raka trzonu macicy typu endometrioidalnego (typ I) i w przypadkach wysokiego stopnia zróżnicowania histopatologicznego wyniku z wyskrobin (G1). Także przy braku głębokiego naciekania (>50% grubości) mięśnia macicy w badaniach obrazowych przed operacją lub braku głębokiego naciekania mięśnia macicy w śródoperacyjnym badaniu histopatologicznym (potencjalnie stopień IA i IB) oraz w przypadkach braku głębokiego naciekania mięśnia macicy w makroskopowej ocenie w trakcie operacji po przecięciu macicy (preferowana ocena mikroskopowa lub przedoperacyjna) nie ma konieczności biopsji węzłów miednicznych. W tych przypadkach leczeniem rekomendowanym jest proste usunięcie macicy z przydatkami z pobraniem płynu lub popłuczyn do badania cytologicznego (postępowanie podstawowe). Natomiast w przypadkach stwierdzenia badaniem doraźnym przerzutów do węzłów chłonnych miednicznych, stwierdzenia przerzutów raka trzonu macicy do jajników, stwierdzenia palpacyjnie powiększonych węzłów chłonnych okołoaortalnych, rozpoznania raka typu surowiczego, jasnokomórkowego lub mięsakoraka trzonu macicy w wyskrobinach zalecana jest biopsja węzłów okołoaortalnych. W każdym z powyższych przypadków obowiązuje także wycięcie sieci większej. Leczeniem uzupełniającym jest radioterapia, która powinna zostać wdrożona od 3 do 6 tygodni od operacji, nie później niż w ciągu 2 miesięcy. W II stopniu klinicznego zaawansowania stosuje się pierwotne leczenie chirurgiczne w postaci rozszerzonego radykalnego wycięcia macicy z usunięciem węzłów chłonnych miednicy oraz biopsji węzłów chłonnych okołoaortalnych wg wskazań jak w stopniu I. Radykalna histerektomia brzuszna polega na usunięciu macicy, szyjki macicy, 1/3 górnej części pochwy, części lub całości przymaciczy oraz więzadeł maciczno-krzyżowych i pęcherzowo-maciczych. Ponadto również usunięte są węzły chłonne biodrowe wspólne, biodrowe wewnętrzne, biodrowe zewnętrzne, zasłonowe, okolicy przedkrzyżowej, oraz jeśli są odpowiednie warunki, węzły okołoaortalne. Przed operacją, po uprzednim poinformowaniu pacjentki o konieczności przeprowadzenia zabiegu,

wymagana jest świadoma zgoda pacjenta. Zabieg operacyjny przeprowadzany jest w znieczuleniu ogólnym z lub bez znieczulenia zewnątrzoponowego. Znieczulenie regionalne pozwala na lepszą kontrolę bólu po zabiegu i ułatwia operację poprzez zmniejszenie śródoperacyjnej utraty krwi. Po założeniu do pęcherza moczowego cewnika Foley'a, brzuch jest otwierany przez cięcie nadłonowe poprzeczne lub pionowe w linii środkowej. Po otwarciu jamy otrzewnowej przeprowadzamy palpacyjną kontrolę węzłów chłonnych miednicy, węzłów biodrowych wspólnych oraz powyżej rozwidlenia aorty, a także kontrolę powierzchni wątroby. Więzadło obłe podkuwane jest blisko ściany bocznej miednicy, co umożliwia uwidocznienie i odsłonięcie struktur przestrzeni zaotrzewnowej w tym uwidocznienie przebiegu moczowodu. Po podkluciu i przecięciu więzadeł lejkowo-macicznych, przygotowujemy przestrzeń okołopęcherzową. Preparowanie przeprowadzamy częściowo na tępo za pomocą palców i na ostro za pomocą nożyczek rozpoczynając w linii środkowej, a następnie nieznacznie ku dołowi w stosunku do żyły biodrowej zewnętrznej. Przestrzeń okołopęcherzowa jest ograniczona przyśrodkowo przez pęcherz, bocznie przez tętnice biodrowe wewnętrzne, w kierunku ogonowym przez więzadło kardynalne. Boczną granicę tworzy mięsień zasłonowy i dół zasłonowy, który przygotowujemy nieco później. Za pomocą podobnych technik otwiera się następnie przestrzeń okołodbytniczą. Ta przestrzeń jest ograniczona przyśrodkowo przez odbytnicę, kość krzyżową, bocznie przez kości miednicy i naczynia biodrowe a od przodu więzadła kardynalne. Po otwarciu przestrzeni okołopęcherzowej i okołodbytniczej poprzez umieszczenie palców oceniamy przymacicza. Usunięcie węzłów chłonnych przeprowadzamy u pacjentek z powiększonymi węzłami, naciekaniem powyżej 50% grubości myometrium, zajęciem szyjki macicy a także przy zróżnicowaniu histologicznym G3. Limfadenektomię rozpoczyna się w rozwidleniu naczyń biodrowych wspólnych, wycięciem luźnych tkanek pokrywających tętnice i żyły biodrowe wewnętrzne i zewnętrzne. Pomimo że technika limfadenektomii była rozlegle dyskutowana wciąż istnieją rozbieżności w używanej terminologii. Co więcej, nie zostały w precyzyjny sposób wskazane wszystkie anatomiczne punkty odniesienia konieczne do pełnego i prawidłowego wykonania zabiegu, co odzwierciedla brak standardów w zakresie limfadenektomii miedniczej. Całkowita liczba przebadanych przez patomorfologa węzłów chłonnych, chociaż zależna od anatomii, jakości i dokładności samej oceny histopatologicznej oraz umiejętności operatora, wciąż pozostaje jednym z nielicznych kryteriów służących ocenie radykalności i rozległości wykonanego zabiegu. Resekcja węzłów chłonnych miednicy jest integralną częścią chirurgii w ginekologii onkologicznej. Posługiwanie się tą samą terminologią ułatwia komunikację i ocenę wyników leczenia w różnych ośrodkach, a także zwiększa zrozumienie wykonanej procedury. Dzięki coraz szerszemu zastosowaniu procedury oznaczania węzła wartowniczego i pracom poświęconym anatomii, jesteśmy w stanie w dużo bardziej precyzyjny sposób zlokalizować i określić anatomiczne rejony spływu chłonki odpowiadające leczonej chorobie i dokładnie wskazać rejony o największym ryzyku zajęcia węzłów chłonnych. Pomimo toczącej się debaty o „terapeutycznej roli” limfadenektomii, w przypadku niektórych nowotworów ginekologicznych, należy pamiętać, że jest też ważnym narzędziem chirurgicznym w usuwaniu przerzutów nowotworowych oraz ocenie stopnia zaawansowania choroby. O ile technika usuwania węzłów chłonnych zastała w dużej mierze opisana, pomocne w zrozumieniu anatomicznego uwarunkowania spływu limfatycznego jest opracowanie Abu-Rustum i Cibuli. Celem łatwiejszej orientacji podzielono spływ chłonki na 5 ana-

tomicznych rejonów: rejon naczyń biodrowych zewnętrznych, rejon zasłonowy, rejon naczyń biodrowych wewnętrznych, rejon naczyń biodrowych wspólnych i rejon przedkrzyżowy. Wskazują na konieczność dobrej znajomości anatomii układu nerwowego, ponieważ tylko taka pozwoli bowiem wykonać całą procedurę bez uszkodzenia struktur nerwowych. Autorzy proponują nowy system klasyfikacji limfadenektomii. Limfadenektomia typu SLN obejmuje usunięcie jedynie węzła wartowniczego, pierwszego z węzłów chłonnych leżącego na drodze spływu chłonki z miejsca zajętego przez nowotwór. Limfadenektomia typu I w rejonie naczyń biodrowych zewnętrznych usunięte zostają węzły chłonne leżące do przodu i przyśrodkowo w stosunku do naczyń biodrowych zewnętrznych, w kierunku brzuszny od żyły okalającej biodro głębokiej. W rejonie zasłonowym usunięte zostają węzły chłonne zasłonowe leżące nad nerwem zasłonowym. W rejonie naczyń biodrowych wspólnych usunięte zostają węzły chłonne leżące do przodu (powierzchnowa część rejonu naczyń biodrowych wspólnych) od naczyń biodrowych wspólnych. Limfadenektomia typu II obejmuje zakresem limfadenektomię typu I oraz dodatkowo w rejonie naczyń biodrowych zewnętrznych po wcześniejszej mobilizacji naczyń usunięcie węzłów chłonnych pomiędzy naczyniami biodrowymi zewnętrznymi i mięśniem lędźwiowym czy usunięcie węzłów chłonnych leżących dystalnie w kierunku ogonowym do żyły okalającej biodro głębokiej. W rejonie naczyń biodrowych wewnętrznych po uwidocznieniu żyły biodrowej wewnętrznej, usunięcie otaczających ją węzłów chłonnych. W rejonie zasłonowym usunięcie węzłów chłonnych leżących poniżej nerwu zasłonowego. W rejonie przedkrzyżowym całkowite usunięcie węzłów chłonnych przedkrzyżowych. Limfadenektomia typu III obejmuje zakresem limfadenektomię typu II oraz dodatkowo w rejonie naczyń biodrowych wspólnych usunięcie węzłów chłonnych leżących powierzchownie w stosunku do naczyń biodrowych wspólnych aż do poziomu bifurkacji aorty. Usunięcie węzłów chłonnych głębokich towarzyszących naczyniom biodrowym wspólnym pomiędzy boczną powierzchnią żyły biodrowej wspólnej i mięśnia lędźwiowego, odsłaniając pień lędźwiowo-krzyżowy. W trakcie usuwania węzłów chłonnych otworu zasłonowego, dużą ostrożność należy zachować w okolicy nerwu zasłonowego, gdzie preparowanie zawsze staje się znacznie łatwiejsze, gdy struktura ta została zidentyfikowana. Czasami trzeba „poświęcić” tętnicę i żyłę zasłonową, aby umożliwić odpowiednie preparowanie od tyłu i bocznie w stosunku do nerwu. Pod koniec zabiegu dobrze widoczne są wypreparowane naczynia biodrowe, nerwy zasłonowe i moczowody z falą perystaltyczną. W końcowym etapie operacji, jako profilaktyka torbieli limfatycznych znajduje zastosowanie pozostawienie drenażu przymacicz, dołów biodrowych i zasłonowych wyprowadzonego przez pochwę, który utrzymuje się do 48-72 godzin. W stopniu zaawansowania II po przeprowadzeniu zabiegu operacyjnego, integralny element stanowi leczenie uzupełniające. W III stopniu zaawansowania raka trzonu macicy pacjentki wymagają indywidualnej oceny w zależności od rozległości i kierunku szerzenia się nacieku nowotworowego. Można rozważyć pierwotne leczenie chirurgiczne. We wszystkich przypadkach należy wykonać TK celem oceny węzłów chłonnych okołoaortalnych i miednicy a w przypadkach wątpliwych należy przeprowadzić weryfikację histopatologiczną. Przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego są nacieki w przymaciczach związane z kością, rozległe nacieki w pochwie czy też guzowate, nieresekcyjne pakiety węzłów chłonnych. Jako leczenie uzupełniające u chorych po operacji stosuje się napromienianie na obszar miednicy a w przypadku potwierdzonych histopatologicznie przerzutów do węzłów chłon-

nych okołoaortalnych napromieniana jest jednocześnie ta okolica. W ośrodkach z zapleczem do prowadzenia chemioterapii można rozważyć jej zastosowanie. W przypadkach nowotworu wysokozróżnicowanego (G1) można podjąć próbę hormonoterapii. W każdym z przypadków w IV stopniu zaawansowania konieczne jest badanie konsultacyjne i indywidualne kwalifikowanie do leczenia. Pacjentki, u których stwierdza się zajęcie ściany pęcherza moczowego lub odbytnicy bez naciekania ścian miednicy mogą być indywidualnie kwalifikowane do zabiegów chirurgicznych - egzenteracji miednicy mniejszej. Pacjentki w stopniu zaawansowania IV mogą być napromieniane na obszar miednicy z założeniem leczenia paliatywnego celem opanowania krwawienia i bólu. W tych przypadkach stosuje się też hormonoterapię lub chemioterapię lub chemiohormonoterapię w zależności od typu i stopnia zróżnicowania histopatologicznego. Chorym na raka trzonu po usunięciu macicy bez przydatków nie zaleca się ponownej laparotomii w celu usunięcia przydatków. Chore takie powinny pozostać w dalszym nadzorze i ew. leczeniu w ośrodku wysokospecjalistycznym. Przypadki pacjentek po amputacji trzonu macicy, zaleca się przesłanie do ośrodka wysokospecjalistycznego. W leczeniu raka endometrium zastosowanie znajduje także laparoscopia. Zasady określenia i przeprowadzenia stageru operacyjnego są takie jak przy laparotomii. Krótki czas hospitalizacji i tym samym koszty, mniejsza utrata krwi, mniejszy odsetek powikłań, krótki czas gojenia rany pooperacyjnej to powszechnie znane zalety tej metody. Jednak występowanie ograniczeń stosowania laparoskopii jak rozsiew wewnątrztrzewnowy, niewydolność krążeniowo-oddechowa, przebyte operacje, duże rozmiary macicy sprawia, że kwalifikacja do określonego typu musi być poprzedzona szczegółową diagnostyką. Histerektomia przezpochwowa może być stosowana tylko we wczesnych postaciach raka, bez konieczności wykonania limfadenektomii miednicznej. Tylko w wyjątkowych przypadkach, dużego ryzyka śród- i pooperacyjnych powikłań, można rozważyć ten sposób operacji.

Z leczeniem operacyjnym, nierozzerwalnie związane jest występowanie powikłań śródoperacyjnych i pooperacyjnych wczesnych i późnych. Występowanie ich zależy m.in. od stopnia klinicznego zaawansowania choroby, stanu ogólnego pacjentki, współistnienia chorób układu krążenia i oddechowego, zakresu operacji, a więc rozległości pola operacyjnego a także liczby przebytych operacji w obrębie miednicy mniejszej. Wpływ na częstość występowania powikłań ma również czas trwania operacji oraz łączna utrata krwi, a więc elementy, które zależne są od stosowanej techniki oraz doświadczenia operatora i członków zespołu operacyjnego. Ponieważ rozszerzone wycięcie macicy, stosowane w przypadkach raka trzonu macicy, nie należy do operacji nagłych, to w większości przypadków istnieją możliwości starannego przygotowania przedoperacyjnego pacjentki i tym samym zminimalizowanie liczby powikłań. Pierwszą grupę powikłań stanowią rozpoznane w trakcie operacji tzw. śródoperacyjne, do których zalicza się krwotoki w wyniku uszkodzenia dużych naczyń krwionośnych lub spłotów naczyniowych oraz uszkodzenia narządów miednicy mniejszej, takich jak pęcherz moczowy, moczowody czy też jelita. W większości przypadków powikłania śródoperacyjne rozpoznane są i zaopatrywane w czasie zabiegu. Do nich należą uszkodzenia dużych naczyń krwionośnych żylnych i tętniczych, takich jak naczynia biodrowe wspólne, wewnętrzne lub zewnętrzne. W przeważającej większości są one następstwem nacieku nowotworowego z sąsiadującego układu chłonnego. Podczas preparowania zajętych procesem nowotworowym węzłów chłonnych, położonych wzdłuż naczyń krwionośnych, może dojść do uszkodzenia

ciągłości ich ściany. Zaopatrywanie miejsc uszkodzonych wymaga od zespołu operacyjnego poza doskonałą znajomością anatomii miednicy mniejszej, również umiejętności z zakresu technik chirurgii naczyniowej lub skorzystania z pomocy specjalisty w tym zakresie. Tętnica biodrowa wewnętrzna, nazywana także tętnicą podbrzuszną, jest głównym naczyniem zaopatrującym miednicę mniejszą, dzielącym się na dwie gałęzie – pień przedni i tylny. Pień przedni oddaje przede wszystkim gałęzie trzewne, natomiast tylny ścienne. Od pnia przedniego odchodzi tętnica maciczna, następnie tętnica pęcherzowa górna i dolna. Tylna powierzchnia pnia przedniego oddaje tętnicę odbytniczą środkową oraz sromową wewnętrzną. Gałęzie ścienne to: tętnica biodrowo-lędźwiowa, biegnąca do dołu biodrowego, tętnice krzyżowe boczne zaopatrujące miedniczną powierzchnię kości krzyżowej, tętnica pośladkowa górna, tętnica zasłonowa przechodząca przez kanał zasłonowy oraz tętnica pośladkowa dolna. Maszywne krwawienia z okolic zaopatrywanych przez tętnicę biodrową wewnętrzną najczęściej są likwidowane przez założenie na nią podwiązki. W tych przypadkach należy starać się, o ile to możliwe, podwiązać tętnicę biodrową wewnętrzną w odległości około 3-4 cm od rozwidlenia tętnicy biodrowej wspólnej, tak aby podwiązka znalazła się poniżej pnia tylnego. Podwiązanie tętnicy biodrowej wewnętrznej jest również stosowane przy tamowaniu krwotoków z okolicy przymacicz, przypochwia czy też zagłębienia pęcherzowo-macicznego. Przy czym w tych przypadkach skuteczniejsze jest wykonanie powyższego zabiegu obustronnie. Znacznie częściej zdarzają się uszkodzenia naczyń żylnych, co biorąc pod uwagę anatomię układu żylnego (cienka ściana naczyń oraz występowanie spłotów żylnych), sprawia czasami znaczne trudności w ich zaopatrzeniu. Zwykle kilkuminutowy ucisk powoduje skuteczne zahamowanie krwawienia. Jeśli nie jest skuteczny, należy rozważyć możliwość zeszywania uszkodzonego naczynia, także z użyciem protez auto- lub heterogennych. Wobec braku skutecznego efektu takiego postępowania zakłada się podwiązki na naczynie (także poniżej miejsca uszkodzenia). Równie poważne trudności napotykamy przy krwawieniach z okolicy przedniej powierzchni kości krzyżowej. W tych przypadkach częściej skutecznym sposobem okazuje się ucisk czy też koagulacja miejsc krwawiących. Drugą grupą powikłań śródoperacyjnych są uszkodzenia układu moczowego. Częstość ich występowania oceniana jest obecnie na około 0,3-4%. Do tej grupy zaliczamy uszkodzenia ściany pęcherza moczowego oraz moczowodów. Uszkodzenia pęcherza moczowego, z uwagi na bliskie sąsiedztwo z szyjką macicy i pochwą, niewątpliwie częstsze, możemy podzielić na zamierzone i niezamierzone. Do tych pierwszych należą przypadki, w których naciek nowotworowy obejmuje ścianę pęcherza moczowego i chirurg decyduje się na wycięcie zmiany wraz z częścią ściany pęcherza. Do niezamierzonych zaliczamy najczęściej uszkodzenia powstałe w czasie preparowania i oddzielania go od zewnętrznej przedniej części szyjki macicy. Najczęściej do destrukcji ściany pęcherza moczowego dochodzi w dnie i w okolicy trójkąta. W obu tych sytuacjach obowiązuje staranne, szczelne, zwykle trzypiętrowe szycie uszkodzenia. W przebiegu pooperacyjnym (przez okres gojenia) mocz odprowadzany jest z pęcherza moczowego przez założony na stałe cewnik w ciągu 10-14 dni. Nierozpoznane uszkodzenie bądź nieszczelne zaopatrzenie stanowi zagrożenie wystąpienia zacieku moczu i objawia się stanami gorączkowymi nie reagującymi na leczenie farmakologiczne, a w konsekwencji może prowadzić do wytworzenia przetok. Uszkodzenia moczowodów w czasie operacji rozszerzonego wycięcia macicy, których częstość oceniana jest od 0,4% do 10% są łatwe do rozpoznania ze względu na fakt, że stosowane techniki

operacyjne wymagają preparowania i uwidocznienia ich przebiegu w miednicy mniejszej. Do uszkodzeń moczowodu zalicza się jego przecięcie lub wycięcie fragmentu ściany, podwiązanie szwem, zagięcie z całkowitą lub częściową niedrożnością wreszcie zmiany troficzne spowodowane niedokrwieniem. Destrukcję ściany moczowodu można spowodować w miejscu krzyżowania się z naczyniami jajnikowymi, na poziomie przebiegu tętnicy macicznej, przy więzadle krzyżowo-macicznym oraz w okolicy przypęcherzowej. Zaopatrzenie przeciętego moczowodu polega na zbliżeniu jego końców do siebie za pomocą szwów wchłanialnych. Zabieg ten wykonujemy po wprowadzeniu do światła moczowodu cewnika miedniczkowo-pęcherzowego, który zostaje usunięty po około 3 miesiącach. Śródoperacyjna lokalizacja moczowodów i śledzenie ich przebiegu oraz obserwowanie perystaltyki jest elementem zapobiegającym innym powikłaniom, na przykład takim jak omyłkowe podwiązanie lub podkucie. Współczesne techniki operacyjne spowodowały zaniechanie wypreparowywania moczowodu tzw. „szkieletowania” wzdłuż jego całego przebiegu, szczególnie oddzielanie jego tylnej ściany od podłoża zapobiegając tym samym zaburzeniom troficznym w przebiegu pooperacyjnym. Dobra znajomość przez operatora anatomii przebiegu moczowodów powoduje, że w przeważającej większości przypadków rezygnuje się z profilaktycznego wprowadzania cewników do światła moczowodów w celu ułatwienia ich lokalizacji za pomocą badania palpacyjnego w czasie operacji. Odpreparowanie moczowodów od blaszki otrzewnej ściennej zapobiega ewentualnym niezamierzonym zagięciom podczas peritonizacji pola operacyjnego. Takie postępowanie może skutecznie wyeliminować wystąpienie w późniejszym okresie pooperacyjnym przetok moczowodowo-pochwowych, powstałych w zagiętym odcinku moczowodu. Powikłanie to częściej obserwujemy po operacjach prostego wycięcia macicy, ponieważ zabieg ten nie zawsze wymaga od operatora lokalizacji moczowodów i w przypadkach, w których znajdują się one blisko brzegu przeciętej otrzewnej ściennej przy pokrywaniu pola operacyjnego otrzewną może dojść do ich znacznego przemieszczenia lub całkowitego zamknięcia światła. Coraz częściej operatorzy rezygnują z wykonania tzw. „szczelnej” peritonizacji, co między innymi zapobiega temu powikłaniu. Uszkodzenia moczowodu nie zauważone w trakcie trwania zabiegu, powodują burzliwe objawy już w krótkim okresie pooperacyjnym pod postacią stanów gorączkowych, kolki nerkowej, dodatniego objawu Goldflama. Poza symptomami klinicznymi, bardzo istotnym narzędziem rozpoznawczym jest badanie ultrasonograficzne. Pozwala ono, nie tylko na ocenę stopnia poszerzenia dróg moczowych, ale także, w warunkach bezpiecznych dla pacjentki, umożliwia śledzenie dynamiki tego powikłania. Po rozpoznaniu miejsca i rodzaju uszkodzenia dalsze postępowanie odbywa się w ścisłej współpracy z urologiem. Sposób postępowania u chorych z opóźnionym rozpoznaniem uszkodzenia moczowodów jest wśród urologów przedmiotem dyskusji. Klasyczną metodą leczenia jest przeprowadzenie natychmiastowej operacji naprawczej. Jednak zastosowanie nowych technik z zakresu endourologii, takich jak przezskórne nakłucie nerki oraz zabiegi ureterorenoskopowe polegające na wprowadzeniu do moczowodu podwójnie zagiętych cewników (typu JJ) pod kontrolą wzroku w cystoskopie, zmienia sposób postępowania w tej grupie chorych. Możliwość zapewnienia odpływu moczu z nerki poprzez wprowadzony cewnik ogranicza konieczność interwencji chirurgicznych do przypadków jedynie całkowitego zamknięcia światła moczowodu (np. brak możliwości wprowadzenia cewnika w wyniku podwiązania moczowodu). Wprowadzanie i udoskonalanie nowych technik pozwala uniknąć

w wielu przypadkach kolejnej operacji i tym samym poprawia jakość życia tych chorych, zmniejszając dolegliwości wynikające z powstałego powikłania. W chwili obecnej zbiegi endourologiczne są przeprowadzane w pierwszym etapie leczenia naprawczego uszkodzonych moczowodów w większości ośrodków urologicznych na świecie. Inną, rzadką grupę powikłań śródoperacyjnych, których częstość występowania oceniana jest poniżej 0,5% stanowią uszkodzenia jelit, najczęściej odbytnicy lub esicy. Podobnie jak w przypadku destrukcji ściany pęcherza moczowego możemy mówić o uszkodzeniach zamierzonych i przypadkowych. Pierwsze z nich związane są z obecnością nacieków nowotworowych, które operator decyduje usunąć wraz z fragmentem ściany jelita. Drugą grupę tworzą uszkodzenia niezamierzone, powstałe najczęściej na skutek uwalniania masywnych zrostów odcinka jelita z narządem rodym. Rozpoznanie tego powikłania nie stwarza zwykle większych trudności, a postępowanie polega na dokładnym zeszytciu miejsca uszkodzenia. W przypadku rozległych uszkodzeń lub konieczności resekcji fragmentu ściany jelita niezbędne jest wyłonienie czasowego sztucznego odbytu w celu poprawy warunków gojenia oraz uniknięcia późnych powikłań w postaci przetok jelitowych. Warto w tym miejscu wspomnieć o odpowiednim przygotowaniu pacjentki do operacji, jak również uzyskaniu oddzielnej pisemnej zgody chorej na taki zakres leczenia. Jak wspomniano wyżej istotnym elementem operacji rozszerzonego wycięcia macicy jest preparowanie węzłów chłonnych w miednicy mniejszej. Jak wcześniej wspomniano, zabieg ten wymaga między innymi dokładnej identyfikacji i preparowania nerwu zasłonowego, a w wybranych przypadkach także nerwu płciowo-udowego. Uszkodzenie szlaków nerwowych uwarunkowane np. objęciem przez proces nowotworowy okolicznych węzłów chłonnych wymaga ich jednoczasowego zeszytcia. Przeoczenie i brak odpowiedniego zaopatrzenia tego powikłania może powodować zaburzenia ruchu przywodzenia kończyny dolnej w przypadku nerwu zasłonowego lub zaburzenia czucia i parestezje wewnętrznej części uda jeśli uszkodzony został nerw płciowo-udowy.

Drugą dużą grupę powikłań operacji rozszerzonego wycięcia macicy stanowią powikłania pooperacyjne. Najczęściej dotyczą one układu moczowego i stwierdzane są nawet u ponad połowy operowanych pacjentek. Jednym z obserwowanych powikłań jest dysfunkcja pęcherza moczowego, której obecność w znaczący sposób obniża jakość życia chorych po leczeniu operacyjnym. Częstość występowania tego powikłania oceniana jest na 10-80% operowanych kobiet. Szerokie wycięcie więzadła podstawowego oraz więzadeł krzyżowo-maciczych może uszkadzać spłot autonomiczny powodując osłabienie mięśnia wypieracza pęcherza moczowego, co z kolei wpływa na zastój moczu, niecałkowite opróżnianie pęcherza oraz konieczność uruchomienia tłoczni brzusznej podczas mikcji. We wczesnym okresie pooperacyjnym obserwowane są przejściowe zmiany obejmujące zmniejszoną pojemność pęcherza, obniżoną aktywność mięśnia wypieracza oraz wzrost ciśnienia wypełniania. Objawy te u większości pacjentek cofają się samoistnie, lecz w pewnej grupie chorych 10-15% mogą przejść w fazę hipotoniczną i utrzymywać się przez okres 6-12 miesięcy. Obserwuje się wówczas zwiększenie objętości pęcherza, obniżenie ciśnienia wypełniania, które powodują retencję moczu i powtarzające się stany zapalne. Omawiając późne powikłania ze strony układu moczowego należy pamiętać o możliwości powstania przetoki pęcherzowo-pochwowej i moczowodowo-pochwowej. Według danych z piśmiennictwa częstość występowania tych powikłań oceniana jest na 3-8% operowanych. Tego typu powikłania obserwujemy częściej po rozszerzonym wycięciu macicy niż po innych typach operacji. Wydaje się, że przyczyny należy upatrywać w częstszym podwiązaniu tętnic

podbrzusnych, które fizjologicznie zaopatrują również pęcherz moczowy i moczowody. Także zbyt dokładne preparowanie moczowodu i podwiązywanie naczyń odżywczych może prowadzić do zmian troficznych w obrębie jego ściany. Niedokrwienie zaburza procesy gojenia się, a bliska lokalizacja kikuta pochwy sprzyja tworzeniu przetok. Rozpoznanie przetoki pęcherzowo-pochwowej we wczesnym okresie pooperacyjnym stwarza możliwości samoistnego wyleczenia poprzez stałe odprowadzanie moczu przez cewnik wprowadzony przez cewkę moczową lub z wkłucia nadłonowego. Również wczesne rozpoznanie przetoki moczowodowo-pochwowej i wprowadzenie cewnika do moczowodu daje szansę samoistnego zagojenia tego powikłania. Operacje naprawcze, po dokładnym ustaleniu miejsca i rozległości zmiany, są ze względów technicznych wykonywane po około 3 miesiącach, kiedy zakończone są procesy gojenia w miednicy mniejszej. Innym stosunkowo rzadkim powikłaniem pooperacyjnym (2-5%) jest tworzenie się torbieli limfatycznych oraz limfatyczne obrzęki kończyn dolnych. Torbiel limfatyczna (limfocoele) jest to przestrzeń wypełniona chłonką, powstała w miejscach po usuniętych węzłach chłonnych. Próby dokładnego podwiązywania lub koagulowania naczyń chłonnych nie przyniosły spodziewanych rezultatów i nie przyczyniły się do zmniejszenia częstości występowania tej nieprawidłowości. Najczęściej powikłanie to rozwija się 2-3 do 12 miesięcy po przeprowadzonej operacji. Objawy torbieli limfatycznej nie są charakterystyczne, a niewielki stopień ich nasilenia sprawia, że wykrywane są przypadkowo. Rozpoznanie ustala się na podstawie badań obrazowych – ultrasonografii lub tomografii komputerowej. Postępowanie uzależnione jest od wielkości zmiany oraz odczuwanych przez pacjentkę dolegliwości. Większość torbieli ulega samoistnemu wchłanianiu w ciągu kilku lub kilkunastu tygodni. Duże zbiorniki, powodujące dyskomfort chorej lub zmiany nawracające wymagają nakłucia i odbarczenia. W niektórych przypadkach rozważa się możliwość podania środków obliterujących. Zmiany długo nie wchłaniające się lub nawracające wymagają leczenia operacyjnego, które polega na wytworzeniu stałej drogi odpływu chłonki do jamy otrzewnowej. Natychmiastowej interwencji wymagają jedynie powikłania związane z zakażeniem istniejących torbieli limfatycznych. Poza wieloprofilowym leczeniem przeciwbakteryjnym niezbędną metodą postępowania jest drenaż i ewakuacja ropnej wydzieliny z przestrzeni pozaotrzewnowej. Śródoperacyjne działania profilaktyczne mające na celu zapobieganie wystąpieniu torbieli limfatycznych oraz późniejszych powikłań obejmują: drenaż zamknięty przestrzeni zaotrzewnowej w miejscu po usuwanych węzłach chłonnych, odstąpienie od peritonizacji przestrzeni zaotrzewnowych, stosowanie antybiotyków w okresie pooperacyjnym, jak również pozaotrzewnowe usuwanie węzłów chłonnych. Takie postępowanie może w znacznym stopniu ograniczyć występowanie tego powikłania. Powikłaniem związanym z usuwaniem węzłów chłonnych jest limfatyczny obrzęk kończyn dolnych. Istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia tej uciążliwej nieprawidłowości jest następująca po leczeniu operacyjnym radioterapia. Obserwowane obrzęki są zwykle niewielkiego stopnia i najczęściej samoistnie ustępują. W przypadkach przetrwałych zmian niezbędne jest stosowanie zabiegów z zakresu rehabilitacji i fizykoterapii. Należy także pamiętać o powikłaniach zakrzepowo-zatorowych, które są jednym z najczęstszych powikłań i przyczyn zgonów wśród chorych z rozpoznaniem nowotworów złośliwych, szczególnie przy długotrwałych operacjach. Radykalizm leczenia operacyjnego w przypadkach raka trzonu macicy, odgrywa ważną rolę w skutecznej walce z chorobą. Jednak przystępując do operacji musimy uwzględniać czynniki ryzyka operacyjnego, które zwiększają możliwość wystąpienia powikłań.

Piśmiennictwo

1. Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer-revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 2007;104:222-31.
2. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, van Limbergen E, and Vergote I, Endometrial cancer, *Lancet*, 2005;366,484,491–505.
3. Assimos DG, Patterson LC, Taylor CL: Changing incidence and etiology of iatrogenic urethral injuries. *J Urol.* 1994; 152: 2240-2246.
4. Bai SW, Huh EH, Jung da J et al. Urinary tract injuries during pelvic surgery: incidens rates and predisposing factors. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17(4):360-4.
5. Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, Mariani A, and Dowdy SC, “Current issues in the management of endometrial cancer,” *Mayo Clinic Proceedings*, 83,1,97–112, 2008.
6. Benedetti-Panici P, Scambia G, Baiocchi G et al Radical hysterectomy: a randomized study comparing two techniques for resection of the cardinal ligament *Gynecol Oncol* 1993;50(2):226-231.
7. Borkowski T Wpływ rozwoju technik endoskopowych na leczenie chorych z opóźnionym rozpoznaniem uszkodzenia moczowodów. *Rozprawa doktorska.* 2005.
8. Butler-Manuel SA, Buttery LDK, A'Hern RP et al. Pelvic nerve plexus trauma at radical hysterectomy and simple hysterectomy. *Cancer* 2000;89:834-41.
9. Cibula D, Abu-Rustum NR, Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer- surgical anatomy and proposal for a new classification system *Gynecol Oncol* (2009).
10. Doering DL, Barnhill DR, Weiser EB, Burke TW, Woodward JE, Park RC. Intraoperative evaluation of depth of myometrial invasion in stage I endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol.* 1989;74:930-3.
11. Elliott SP, McAninch JW: Urethral injuries from external violence: the 25-year experience at San Francisco General Hospital. *J Urol* 2003;170: 1213-1216.
12. Eltabbakh GH, Shamonki J, Mount SL. Surgical stage, final grade, and survival of women with endometrial carcinoma whose preoperative endometrial biopsy shows well-differentiated tumors. *Gynecol Oncol.* 2005;99:309-12.
13. Franchi M, Ghezzi F, Melpignano M, Cherchi PL, Scarabelli C, Apolloni C, et al. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;76:357-61.
14. Freund AW. Zu Meiner Methode der Totalne Uterus-Exstirpation. *Zentralbl Gynakol* 1878;2:265-9.
15. Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR, Coleman RL, Sood AK, Gershenson DM, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;104:100-3.
16. Gemignani ML, Curtin JP, Zelmanovich J, Patel DA, Venkatraman E, Barakat RR. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial cancer: clinical outcomes and hospital charges. *Gynecol Oncol.* 1999;73:5-11.
17. Ghali AMA, ElMalik EMA, Ibrahim AIA I wsp. Ureteric injuries: diagnosis, management and outcome. *J.Trauma* 1999;46:150-158.
18. Gin-Den Chen, Long-Yau Lin, Po-Hui Wang, Hong-Shen Lee Urinary tract dysfunction after radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85:292-297.
19. Goodno JA, Powers TW, Harris VD: Urethral injury in gynecologic surgery: a ten-year review in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1817-1820.
20. Jakson KS, Naik R Pelvic floor dysfunction and radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:354-363.
21. Kafy S, Huang J, Al-Sunaidi M et al. Audit of morbidity and mortality rates of 1792 hysterectomies. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13(1):55-9.
22. Kenter GG, Ansink AA, Heintz APM et al. Carcinoma of the uterine cervix stages I and IIA. Results of surgical treatment: complications, recurrence and survival. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15:55-60.

23. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004;92:744-51.
24. Kwon JS, Carey MS, Cook EF, Qiu F, Paszat L. Patterns of practice and outcomes in intermediate- and high-risk stage I and II endometrial cancer: a population-based study. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:433-40.
25. Maigs J.V. Radical Hysterectomy with Bilateral pelvic Lymph Node Dissection. A report of 100 patients operated on five or more years ago. *Am J Obstet Gynec* 1951;62:854
26. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margariti PA, Testa A, Zannoni GF, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology.* 2004;231:372-8.
27. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, and Podratz KC, Role of wide/radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection in endometrial cancer with cervical involvement, *Gynecol Oncol,* 2001;83;1;72–80.
28. McAninch JW, Santucci RA, Genitourinary trauma. *Campbell's Urology.* Eighth Ed. Saunders Philadelphia 2002, 3707-3744
29. Ogino K. Modified Okabayashi method by Ogino. *Surgery* 1954;4:4(Japan).
30. Orr J et al. Complication in gynecologic surgery. *JB Lippincott,* Philadelphia 1994.
31. Orr JW. Surgical staging of endometrial cancer: does the patient benefit? *Gynecol Oncol.* 1998;71:335-9.
32. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for woman with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44:265-72.
33. Ralph G, Tamussino K, Lichtenegger W. Urodynamics following radical abdominal hysterectomy for cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 1988;24:215-20.
34. Ralph G, Tamussions K, Lichtengger W Urological complication after radical hysterectomy with or without radiotherapy for cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 1990;246:61-65.
35. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol.* 1997;90:434-40.
36. Samlal RAK, Van de Velde J, Ketting BW et al. Disease free interval and recurrence pattern after the Okabayashi variant of the Wertheims radical hysterectomy for stage IB and IIA cervical carcinoma. *Int Gynecol Cancer* 1996;6:120-7.
37. Shepard JH, Crowther ME Complication of gynaecologic cancer surgery: a review. *JRSocMed* 1986;79(5):290-293.
38. Thompson J.D. Extensive abdominal hysterectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy. *Gynecologic Oncology,* Churchill-Livingstone, 1992.
39. Trimbois JB, Maas CP, Deruiter MC et al. A nerve sparing hysterectomy: guidelines and feasibility in Western patients. *Int J Gynaecol cancer* 2001;11:180-8.
40. Wertheim E. The extended abdominal operation for carcinoma uteri (based on 500 operative cases). *Am J Obstet* 1912;66:169-232.

VIII. Zastosowanie radioterapii u chorych na raka endometrium

prof. dr hab. n. med. Kazimierz KAROLEWSKI

Rys historyczny zastosowania radioterapii w ginekologii onkologicznej



Radioterapia (napromienianie) jest jedną z metod leczenia chorób nowotworowych, stosowaną samodzielnie lub jako element leczenia skojarzonego. Oczekiwanym biologicznym efektem promieniowania jonizującego jest zniszczenie komórek nowotworowych.

Kliniczne zastosowanie promieniowania jonizującego (radioterapii) nastąpiło wkrótce po odkryciach Wilhelma C. Roentgena (promieniowanie X), Henriego Becquerela (promieniotwórczość sztuczna), Marii Skłodowskiej-Curie i Pierre'a Curie (m.in. odkrycie radu i polonu) na przełomie dziewiętnastego i dwudziestego wieku. Nowotwory narządu rodnych kobiet

były jednymi z pierwszych, w leczeniu których zastosowano tę metodę. Już w 1905 roku Abbe w Stanach Zjednoczonych wykorzystał aplikator radowy do leczenia chorej na raka szyjki macicy. Początki napromieniania od zewnątrz (teleradioterapii) to wykorzystanie lamp rentgenowskich, w leczeniu wewnątrzjamowym (brachyterapii, curieterapii) radu. Obecnie stosowanie teleradioterapii to wykorzystanie przyspieszaczy liniowych emitujących fotony i elektrony o energii do 25 MeV. Do leczenia wewnątrzjamowego i śródtkankowego wykorzystuje się m.in. cez i iryd.

Radioterapia jest stosowana u ok. 83% chorych na raka endometrium; z tego u 16% jako samodzielna metoda leczenia i u 67% w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym. Szacuje się, że samodzielną (monoterapią) radioterapią można wyleczyć około 20% nowotworów ginekologicznych. Postęp medycyny dowiódł konieczność łączenia tej metody leczenia z chirurgią, leczeniem systemowym w celu uzyskania optymalnych efektów terapeutycznych.

Podstawowe terminy stosowane w radioterapii

Prawidłowe i bezpieczne wykorzystanie promieniowania jonizującego w ginekologii onkologicznej wymaga znajomości zrozumiałego, wspólnego języka używanego przez osoby biorące udział w złożonym procesie planowania leczenia i jego realizacji. Technicy, pielęgniarki, fizycy medyczni, radioterapeuci używają terminów nieznanymi w potocznym języku medycznym. Postęp radioterapii nieuchronnie wiąże się z coraz bogatszym słownictwem, nowymi terminami. Ginekolog-onkolog zaangażowany w leczenie chorych na nowotwory narządu rodowego powinien znać przynajmniej te podstawowe, przedstawione poniżej.

Promieniotwórczość (radioaktywność naturalna lub sztuczna) to proces fizyczny, podczas którego dokonuje się przemiana nietrwałych izotopów jednego w izotopy na ogół innego pierwiastka. Efektem tego procesu jest emisja promieniowania jonizującego posiadającego określoną energię.

Nośniki energii dzielą się na dwie grupy: korpuskularne (cząsteczki alfa = jądra helu i beta = szybkie elektrony) oraz elektromagnetyczne (fotonowe, promieniowanie gamma).

Energia promieniowania jonizującego przekazywana jest cząsteczkom napromienianej tkanki wywołując zjawisko wzbudzenia lub jonizację. Głównym efektem biologicznym jest uszkodzenie DNA komórki.

W praktyce klinicznej spośród nośników korpuskularnych często wykorzystuje się elektrony. Zaletą promieniowania elektronowego jest gwałtowny spadek dawki po osiągnięciu maksymalnej głębokości (lokalizacja guza nowotworowego), co pozwala zminimalizować ryzyko uszkodzenia tkanek położonych głębiej. Maksymalny zasięg wiązki elektronów związany jest z jej energią.

W przeciwieństwie do charakterystyki wiązki elektronowej promieniowanie fotonowe nie ma określonego zasięgu. W zależności od energii promieniowania najwyższa dawka pochłonięta (definicja poniżej) jest bliżej powierzchni ciała lub głębiej, następnie spada. Niestosowane obecnie promieniowanie rentgenowskie charakteryzujące się niską energią wiązki wiązało się z uzyskiwaniem maksimum dawki na skórze i wysokim ryzykiem odczynów popromiennych. Łagodny spadek dawki przy zastosowaniu napromienianiem wiązkami wysokoenergetycznymi umożliwia dostarczenie zaplanowanej energii do głębiej położonych guzów nowotworowych przy zaoszczędzeniu skóry.

Aktywność to liczba przemian jądrowych zachodzących w źródle promieniotwórczym w jednostce czasu. Obecnie stosowaną jednostką aktywności jest 1 Ci (curie) i równa się $3,7 \times 10^{10}$ rozpadów w czasie jednej sekundy lub 1 mCi (milicurie).

Dawka pochłonięta jest to ilość energii promieniowania jonizującego zaabsorbowana przez jednostkę masy ośrodka (pewną objętość ciała ludzkiego). Jednostką dawki pochłoniętej jest 1 Gy (grej); energia 1 dżula jest pochłonięta przez 1 kg masy napromienianego ośrodka. Centygrej (cGy) jest jedną setną greja.

Moc dawki (dose rate) to dawka pochłonięta w jednostce czasu (1 Gy/min).

Dawka całkowita stanowi całkowitą ilość energii, która została pochłonięta przez zaplanowaną objętość napromienianej tkanki podczas całego procesu napromieniania.

Dawka frakcyjna jest częścią dawki całkowitej jaką zaplanowana objętość leczona (tn. guz nowotworowy wraz z bezpiecznym marginesem otrzymała podczas jednego seansu (frakcji) leczenia. Wielkość dawki całkowitej i frakcyjnej jest kompromisem pomiędzy możliwością zniszczenia guza nowotworowego, a ciężkimi powikłaniami ze strony tkanek zdrowych z konieczności znajdujących się w objętości napromienianej.

Indeks terapeutyczny jest to iloraz dawki, którą tolerują określone tkanki zdrowe i średniej dawki powodującej śmierć określonej komórki nowotworowej (dawka letalna). Im wyższa dawka tolerancyjna i niższa dawka letalna, tym indeks terapeutyczny jest wyższy, w efekcie prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich uszkodzeń tkanek zdrowych jest mniejsze.

Teleradioterapia (napromienianie od zewnątrz, XRT) to leczenie wiązkami promieniowania jonizującego emitowanymi z urządzeń usytuowanych w określonej odległości od leczonej tkanki.

Akcelerator (przyspieszacz liniowy) jest obecnie najczęściej stosowanym w teleterapii aparatem terapeutycznym wytwarzającym promieniowanie jonizujące fotonowe i elektronowe o różnych energiach.

Brachyterapia (curieterapia, leczenie wewnątrzjamowe, śródtkankowe) polega na umieszczeniu źródła promieniowania jonizującego w bezpośredniej styczności z leczoną tkanką. Podział brachyterapii jest zależny od:

a. aktywności źródła promieniowania

LDR (low dose rate) 1 mCi: dawniej rad obecnie cez

MDR (moderate dose rate) 40 – 100 mCi: cez

PDR (pulse dose rate) 1 Ci: iryd

HDR (high dose rate) 10 Ci: iryd, kobalt

b. mocy dawki w wybranych punktach referencyjnych

LDR 50 – 100 cGy/h (napromienianie ciągle)

MDR ~200 cGy/h (napromienianie ciągle)

PDR – 100 cGy/h (czas powtarzającego się pulsu zależy od aktywności źródła)

HDR – >1200 cGy/h (czas jednego seansu trwa kilka minut)

After-loading (następowe ładowanie) jest obecnie najczęściej wykorzystywaną techniką w brachyterapii. Właściwe leczenie odbywa się automatycznie w specjalnych ochronnych pomieszczeniach (boksach). Rozpoczęcie i zakończenie procesu leczenia odbywa się z zewnątrz. Poprzedzone jest umieszczeniem w – zależnie od sytuacji klinicznej – różnego typu aplikatorach tzw. markerów umożliwiających zaplanowanie leczenia przez zespół fizyków medycznych. Jej główną zaletą jest zapewnienie pełnej ochrony radiologicznej zespołowi leczącemu. Obecnie w brachyterapii ginekologicznej najczęściej wykorzystuje się pierwiastki promieniotwórcze cez i iryd.

Napromienianie radykalne. Radioterapia radykalna jest leczeniem długim, w ciągu którego dawka całkowita jest podzielona na dawki frakcyjne zazwyczaj podawane przez pięć dni w tygodniu w odniesieniu do teleradioterapii i zazwyczaj 1 raz w tygodniu przy zastosowaniu brachyterapii HDR. Dawki całkowite w radioterapii radykalnej wynoszą średnio 50-80 Gy. Czas trwania radioterapii radykalnej zwykle wynosi kilka tygodni. Napromienianie radykalne może być stosowane jako samodzielna metoda leczenia przeciwnowotworowego. W celu zwiększenia prawdopodobieństwa zniszczenia tkanki nowotworowej radioterapia radykalna często kojarzona jest z innymi metodami leczenia onkologicznego. Zwiększa to szanse na wyleczenie choroby. Jeżeli napromienianie poprzedza np. leczenie chirurgiczne mówimy o leczeniu neoadiuwantowym (indukcyjnym). Celem takiego postępowania jest najczęściej skuteczne leczenie inną metodą, np. resekcja pierwotnie nieoperacyjnego guza. Należy jednak pamiętać nie tylko o zaletach ale i o wadach takiego postępowania: opóźnieniu leczenia operacyjnego, gorsze gojenie się rany pooperacyjnej. Częściej w leczeniu skojarzonym radioterapia znajduje zastosowanie po leczeniu operacyjnym (terapia adiuwantowa, uzupełniająca).

Napromienianie paliatywne i objawowe. Ten rodzaj leczenia onkologicznego nie ma na celu wyleczenia choroby nowotworowej. Stosowane jest u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową. Celem napromieniania objawowego jest przede wszystkim zmniejszenie dolegliwości związanych z chorobą (np. duszności, bóle) oraz zmniejszenie ryzyka pogorszenia jakości życia (np. zwężenie przełyku, patologiczne złamania, anemia wynikająca z krwawienia). Paliatywne napromienianie znajduje zastosowanie u chorych złym stanie ogólnym, uniemożliwiający przeprowadzenie radioterapii radykalnej. Omawiany rodzaj postępowania powinien być jak najmniej obciążający dla chorego. Stosuje się więc krótkie schematy frakcjonacji od 1 do 10 frakcji z założeniem podania dawki całkowitej od 8 do 20 Gy.

Promienioczułość (promieniowrażliwość) czyli wrażliwość komórek na promieniowanie jonizujące jest zależna od takich czynników jak: rodzaj napromienianej tkanki, stopnia utlenowania i uwodnienia komórek, fazy cyklu komórkowego w trakcie napromieniania.

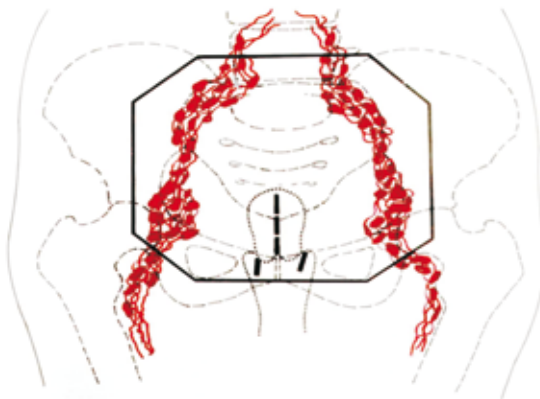
Promieniowyleczalność to możliwość wyleczenia nowotworu przez zastosowanie promieniowania jonizującego.

Rak trzonu macicy należy do nowotworów złośliwych o średniej promienioczułości i promieniowyleczalności.

Techniki napromieniania wiązkami zewnętrznymi

Nowoczesna teleradioterapia wykorzystuje wiązki fotonów X o wysokich energiach, rzadziej promienie gamma kobaltu 60. Napromienianiem objęta jest łoża pooperacyjna z odpowiednim marginesem, węzły chłonne miednicy, a u chorych nie operowanych – cały narząd rodny. Stwierdzenie pozostawionych przerzutów do węzłów chłonnych miednicy i/lub ośrołoaortalnych wymaga napromienienia ich odpowiednio wysoką dawką (tzw. boost).

Klasyczne sposoby napromieniania od zewnątrz to technika dwupolowa (pole przednie i tylne) oraz czteropolowa technika „box” (pole przednie, tylne i dwa pola boczne). Napromienianie techniką dwuwymiarową (2D) (Ryc. 8.1.) nie gwarantuje jednorodnego rozkładu dawki promieniowania w wyznaczonej objętości oraz wiąże się z ryzykiem przekroczenia dopuszczalnych dawek tolerancji w obrębie narządów krytycznych.



Ryc. 8.1. (materiał własny Centrum Onkologii Oddział w Krakowie)

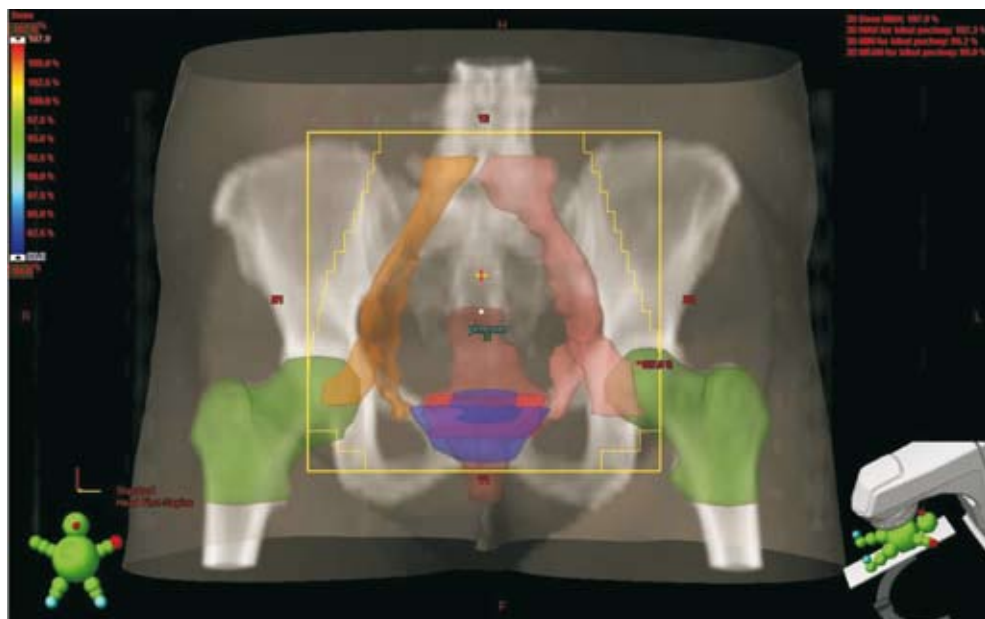
Obecnie planowanie teleradioterapii opiera się na nowoczesnych technikach obrazowania, co umożliwia prowadzenie radioterapii dostosowawczej (konformalnej), realizowanej według indywidualnie przygotowanych planów leczenia. Jest to planowanie przestrzenne, trójwymiarowe (3D), w oparciu o przekroje tomografii komputerowej. Ten system wymaga znajomości podstawowych pojęć wymienionych i przedstawionych na rycinie (Ryc. 2).

Napromieniane obszary

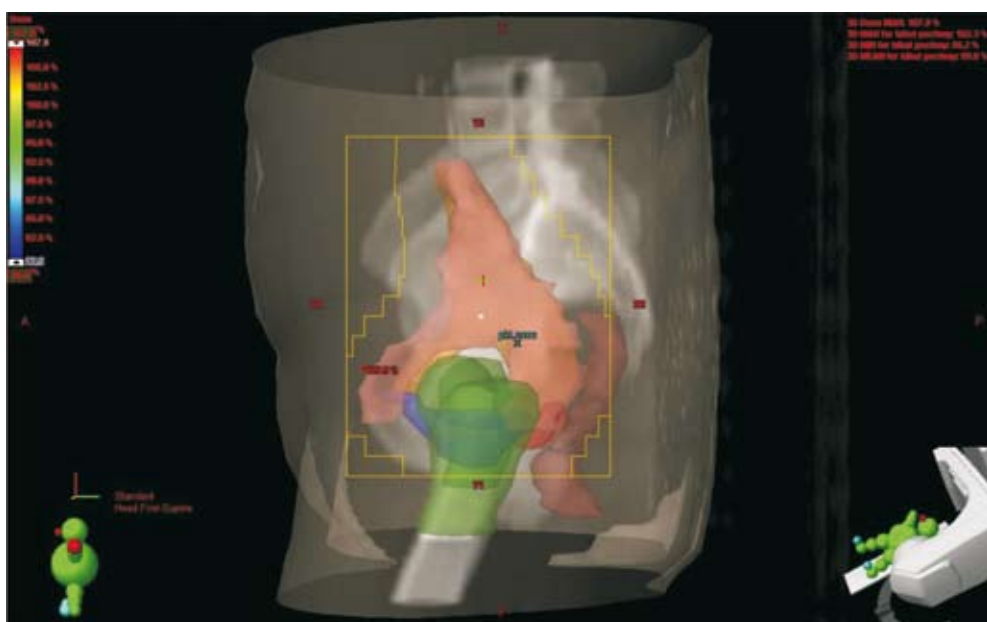
1. **GTV** (gross tumor volume, obszar guza) – zasięg zmiany nowotworowej ustalony na podstawie badań diagnostycznych
2. **CTV** (clinical target volume, kliniczny obszar do napromieniania) – obejmuje GTV oraz obszar, w którym mogą znajdować się mikroprzerzuty
3. **PTV** (planning target volume, zaplanowany obszar do napromieniania) – obszar dobrany tak, aby CTV otrzymał zaplanowaną dawkę



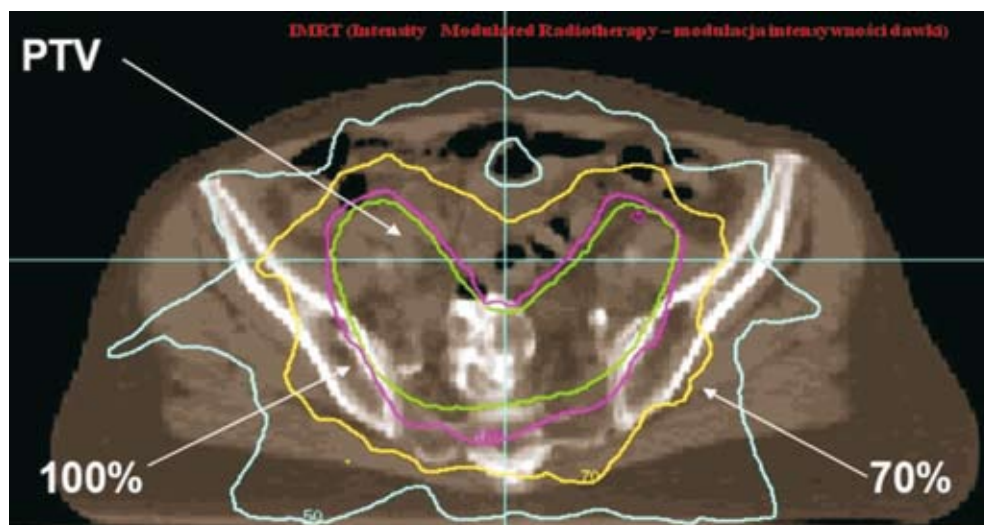
Ryc. 8.2. Dopasowanie kształtu pola napromieniania do konturu planowanej objętości napromienianej osiada się, stosując indywidualne osłony lub kolimatory wielolistkowe o zmiennym kształcie (Ryc. 8.3, 8.4, 8.5).



Ryc. 8.3. (materiał własny Centrum Onkologii Oddział w Krakowie)

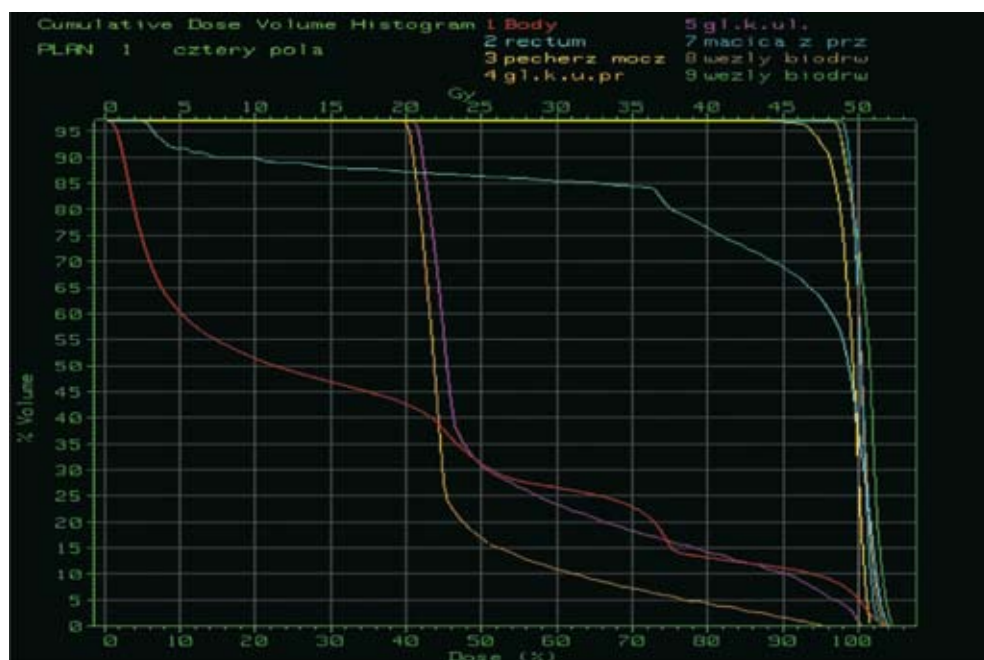


Ryc. 8.4. (materiał własny Centrum Onkologii Oddział w Krakowie)



Ryc. 8.5. (materiał własny Centrum Onkologii Oddział w Krakowie)

Poprawność planowania radioterapii w oparciu o kryteria zebrane zgodnie z zaleceniami zawartymi w raportach 50 i 62 ICRU (International Commission on Radiation Units) dokumentuje się histogramami rozkładu dawki promieniowania w planowanej objętości leczonej i w wybranych narządach krytycznych (np. pęcherz moczowy, odbytnica) (Ryc. 8.6.).



Ryc. 8.6. (materiał własny Centrum Onkologii Oddział w Krakowie)

Dawki całkowite i schematy frakcjonowania teleradioterapii

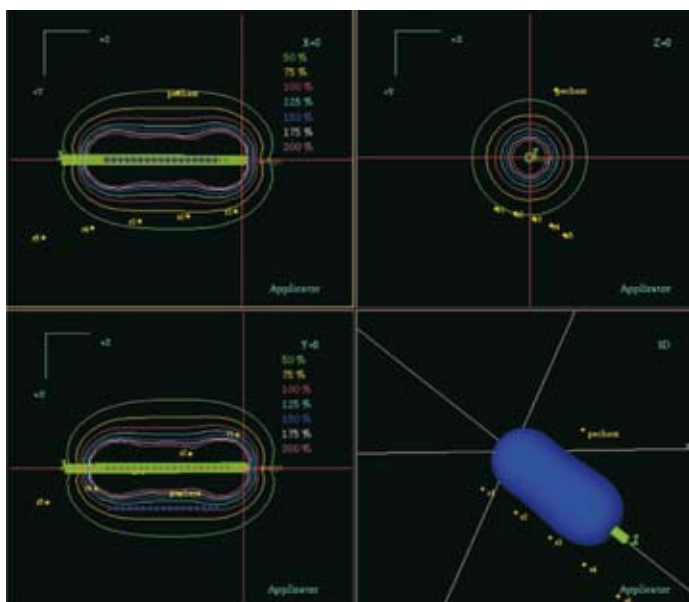
W adiuwantowej teleradioterapii u chorych na raka endometrium po leczeniu operacyjnym stosuje się zwykle dawkę całkowitą 50 Gy frakcjonowaną po 2.0 Gy/dziennie. W przypadku napromieniania obszaru miednicy mniejszej i węzłów chłonnych okołoaortalnych dawka całkowita promieniowania zwykle wynosi 45 Gy z obniżeniem dawki frakcyjnej do 1,7 Gy, a następnie uzupełnia się dawkę na obszar miednicy mniejszej do 50 Gy.

U pacjentek z niepełnym protokołem operacyjnym (tzn. brak w opisie operacyjnym oceny węzłów chłonnych zaotrzewnowych) przed planowaniem uzupełniającej radioterapii konieczne jest wykonanie tomografii komputerowej jamy brzusznej. Powiększone węzły chłonne powyżej 10 mm w krótkiej osi i podejrzanе węzły chłonne wymagają weryfikacji histologicznej. Od wyniku badania zależy obszar wymagający teleradioterapii.

U chorych, u których stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych biodrowych wspólnych na wysokości ich rozwidlenia zaleca się napromienianie węzłów chłonnych okołoaortalnych.

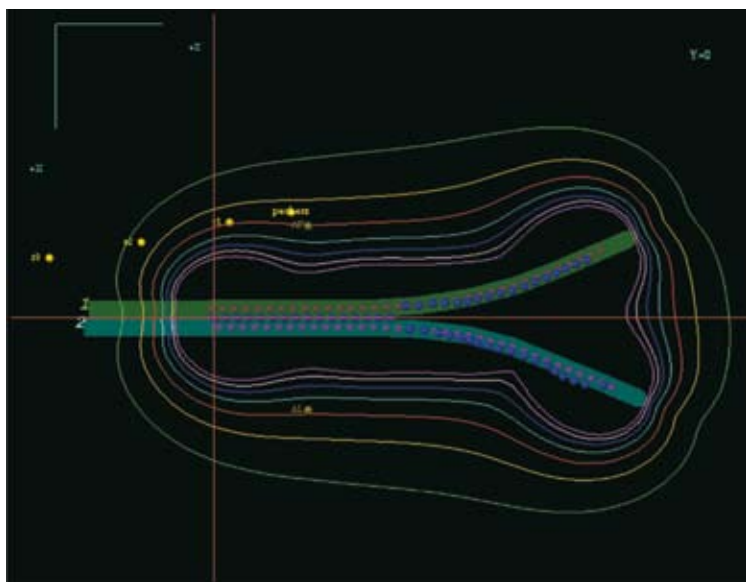
Techniki leczenia wewnątrzjamowego

Brachyterapia pooperacyjna obejmująca bliznę w szczycie i ściany pochwy. Dawka promieniowania obliczana jest w odległości 0,5 cm od powierzchni aplikatora. Wykorzystuje się techniki HDR (3 aplikacje po 7,5 Gy) lub brachyterapię pulsacyjną (PDR, napromienianie dawką całkowitą 21 Gy). Rycina 8.7. obrazuje plan leczenia z zastosowaniem techniki pulsacyjnej.

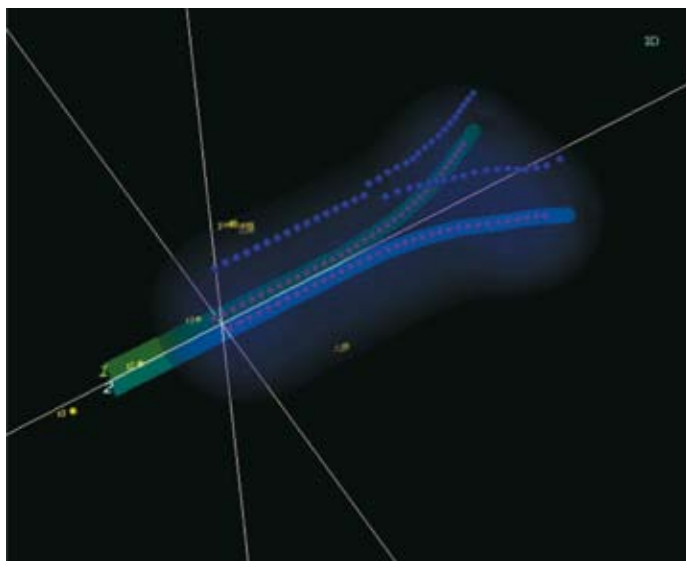


Ryc. 8.7. (materiał własny Centrum Onkologii Oddział w Krakowie)

W III stopniu zaawansowania w przypadku chorych leczonych radykalnie wyłącznie na-
promienianiem stosuje się brachyterapię LDR/MDR (Selectron) w dawce 40-55 Gy na ze-
wnętrznej powierzchni macicy lub części HDR przy użyciu sond domacicznych najczęściej
w kształcie Y. Ryciny 8.8. i 8.9. przedstawiają plan leczenia techniką HDR z wykorzystaniem
takiego aplikatura.



Ryc. 8.8. (materiał własny Centrum Onkologii Oddział w Krakowie)



Ryc. 8.9. (materiał własny Centrum Onkologii Oddział w Krakowie)

W skojarzeniu z teleterapią stosuje się wówczas 4 frakcje po 7,5 Gy. Samodzielna brachyterapia wymaga podania 5 frakcji po 7,5 Gy raz w tygodniu. Dawka określana jest na zewnętrznej powierzchni macicy, w pęcherzu moczowym i w odbytnicy (narządy krytyczne) na podstawie wykonanych zdjęć lokalizacyjnych.

Kontrole chorych po leczeniu wyłącznie napromienianiem

W pierwszych 6 miesiącach po leczeniu zaleca się kontrole co 6-8 tygodni, następnie wykonanie frakcjonowanej abrazji diagnostycznej lub badania histeroskopowego i pobraniem wycinków do badania histologicznego z podejrzanych zmian. W przypadku pozytywnego wyniku któregoś z badań rozważa się ratujące leczenie chirurgiczne. Badanie ginekologiczne u tych chorych powinno być uzupełnione każdorazowo USG TV.

Radioterapia uzupełniająca w zależności od stopnia zaawansowania raka endometrium

(Rozdział opracowany w oparciu o niepublikowane zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej)

I STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA

Wskazania oraz zakres uzupełniającej radioterapii przedstawia Tabela 8.1.

Zaleca się wdrożenie adiuwantowej radioterapii bezpośrednio po wygojeniu ran operacyjnych, nie później niż w ciągu 2 miesięcy od leczenia chirurgicznego.

Tabela 8.1. Rak trzonu macicy w I stopniu zaawansowania

	G 1	G 2	G 3
I A (IA i IB wg FIGO 1988)	obserwacja	obserwacja lub 3 x 7,5 Gy HDR	3 x 7,5 Gy HDR
I B (IB i IC wg FIGO 1988)	3 x 7,5 Gy HDR	3 x 7,5 Gy HDR	3 x 7,5 Gy HDR lub Teleterapia 50 Gy*

*Teleterapia stosowana jest u chorych operowanych z niepełnym protokołem chirurgiczno-patologicznym (brak weryfikacji węzłów chłonnych zaotrzewnowych)

Mogą być stosowane inne schematy frakcjonowania brachyterapii HDR lub leczenie przy użyciu PDR.

Rak surowiczo-brodawkowaty, jasnokomórkowy i mięsakorak

Jedynie w stopniu IA leczenie chirurgiczne uważa się za wystarczające. Proponowane leczenie uzupełniające w stopniu IB i IC (wg FIGO 1988) to chemioterapia wg schematu PP:

Paclitaxel 175 mg/m² we wlewie 3-godz + Karboplatyna wg AUC=6 co 21 dni 6 cykli
lub

Paclitaxel 135 mg/m² we wlewie 24-godz. + Cisplatyna 75 mg/m² co 21 dni 6 cykli.

Zastosowanie radioterapii w tych typach raka wydaje się mniej skuteczne niż w raku endometrioidnym. W zaleceniach National Comprehensive Cancer Network (NCCN) alter-

natywą uzupełniającej chemioterapii jest napromienianie całej jamy brzusznej uzupełnione brachyterapią szczytu pochwy.

Pacjentki w I stopniu zaawansowania z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego lub nie wyrażające zgody na leczenie operacyjne

Samodzielna radioterapia:

teleradioterapia dawką całkowitą 45-50 Gy, frakcjonowana konwencjonalnie (1,8/2 Gy/na frakcję) techniką konformalną i/lub

brachyterapia HDR śródpochwowa i śródmacicza: stosowana w 4-5 frakcjach po 7,5 Gy raz w tygodniu.

Brachyterapię poprzedza obrazowanie kształtu jamy macicy przy pomocy USG, CT lub MR oraz wykonanie zdjęć lokalizacyjnych pozwalających na przestrzenną wizualizację źródeł promieniotwórczych (sondy, aplikatorów sklepieniowych/pochwowych) i punktów referencyjnych w układzie współrzędnych umożliwiającym dokonanie obliczeń dawek w systemie komputerowego planowania leczenia. Zaplanowanie odpowiedniego rozkładu dawki brachyterapii wymaga dopasowania kształtu izodozy referencyjnej do kształtu macicy z uwzględnieniem całkowitych dawek tolerancji tkanek zdrowych.

Chore z guzem w I stopniu klinicznego zaawansowania i stopniem zróżnicowania G1-2 oraz z niewielką objętością nowotworu mogą być kwalifikowane tylko do brachyterapii.

II STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA

Leczenie uzupełniające napromienianiem

Radioterapia stanowi integralny element leczenia skojarzonego w tym stopniu zaawansowania.

Zakres stosowanej uzupełniającej radioterapii przedstawia Tabela 8.2.

Tabela 8.2. Rak endometrium w II stopniu zaawansowania (chore z pełnym i niepełnym protokołem chirurgiczno-patologicznym – brak weryfikacji węzłów chłonnych)

	G 1	G 2	G 3
II (IIB wg FIGO 1988) (pełny protokół)	3 x 7,5 Gy HDR *		
II (IIB wg FIGO 1988) (niepełny protokół)	Teleterapia 50 Gy+3 x 7,5 Gy HDR		

* Po rozpoznaniu czynników wysokiego ryzyka nawrotu nowotworu: niska dojrzałość G3 i/lub inwazja naczyń chłonnych i/lub głębokie naciekanie błony mięśniowej macicy i/lub zaawansowany wiek chorej, należy rozważyć napromienianie terenu miednicy mniejszej dawką całkowitą 50 Gy

Uwzględnia się stosowanie innych schematów frakcjonowania brachyterapii HDR lub leczenie przy użyciu PDR.

Rak surowiczo-brodawkowaty, jasnokomórkowy i mięsakorak

Proponowane leczenie uzupełniające – chemioterapia wg schematu PP:

Paclitaxel 175 mg/m² we wlewie 3-godz + Karboplatyna wg AUC=6 co 21 dni 6 cykli
lub

Paclitaxel 135 mg/m² we wlewie 24-godz. + Cisplatyna 75 mg/m² co 21 dni 6 cykli

Zastosowanie radioterapii w tych typach raka wydaje się mniej skuteczne niż w raku endometrioidnym, ponieważ skutkuje jedynie zwiększonym odsetkiem wyleczeń loko-regionalnych, ale nie wpływa na poprawę odsetka przeżyć odległych. W zaleceniach National Comprehensive Cancer Network (NCCN) alternatywą uzupełniającą chemioterapii jest napromienianie całej jamy brzusznej wraz z napromienianiem szczytu kikutu pochwy.

Chore w II stopniu zaawansowania z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego lub nie wyrażające zgody na leczenie operacyjne

Zaleca się postępowanie jak w stopniu I. Skojarzenie teleradioterapii z brachyterapią u tych chorych statystycznie skutkuje około 60% wyleczeń 5-letnich.

III STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA

U chorych po operacji stosuje się uzupełniające napromienianie na elektywny obszar miednicy, a w przypadku potwierdzonych histopatologicznie przerzutów do węzłów chłonnych okołoaortalnych napromieniana jest jednocześnie ta okolica z odpowiednim marginesem.

Zakres stosowanej uzupełniającej radioterapii przedstawia Tabela 8.3.

Tabela 8.3. Rak endometrium w III st. zaawansowania (chore z pełnym protokołem chirurgiczno-patologicznym)

III A (IIIA wg FIGO 1988)	Naciekanie surowi- cówki macicy lub przydatków	Teleterapia 50 Gy na obszar miednicy mniejszej
III B (IIIA wg FIGO 1988)	Naciekanie przymacicz	Teleterapia 50 Gy na obszar miednicy mniejszej
III B (IIIB wg FIGO 1988)	Przerzuty do pochwy	Teleterapia 46 Gy na obszar miednicy mniejszej* + Brachyterapia HDR 3 x 7,5 Gy
III C1 (IIIC wg FIGO 1988)	Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy bez przerzutów do węzłów okołoaortalnych	Teleterapia wg indywidualnego planu leczenia na podstawie TK. Dawka 45-50 Gy na obszar miednicy + boost na pozostawione, zajęte węzły chłonne do dawki całkowitej 60 – 64 Gy (frakcjonowanie 1,8-2 Gy).**
III C2 (IIIC wg FIGO 1988)	Przerzuty do węzłów chłonnych okołoaortalnych	Teleterapia wg indywidualnego planu leczenia na podstawie TK. Dawka 45-46 Gy na obszar miednicy i okolicę okołoaortalną (frakcjonowanie 1,7-1,8 Gy) + boost na pozostawione, zajęte węzły chłonne do dawki całkowitej 60 – 64 Gy (frakcjonowanie 2 Gy).**

* Obszar napromieniania obejmuje całą pochwę.

** Możliwe jest napromienianie z jednoczasowym boostem, co skraca całkowity czas leczenia napromienianiem do 25-27 frakcji

u chorych w stopniu IIIB (przerzuty w pochwie) nieoperowanych napromienianie obejmuje również pochwę. W brachyterapii śródpochwowej i śródmacicznej stosuje się dawkę 30 Gy w czterech frakcjach 7,5 Gy raz w tygodniu 0,5 cm od powierzchni aplikatura

u chorych z rozpoznaniem nacieku przydatków, jako leczenie pierwotne może być rozważony zabieg operacyjny polegający na usunięciu przydatków, z następową radioterapią

stwierdzenie płynu z komórkami nowotworowymi (dawny stopień IIIA) w oparciu o aktualne zalecenia FIGO nie wpływa na sposób leczenia, powinno być jedynie odnotowane w dokumentacji medycznej

w przypadku potwierdzenia zmian mikroskopowych lub makroskopowych w sieci lub otrzewnej ściennej oraz przy przeciwwskazaniach do radioterapii:

u chorych ze stopniem zróżnicowania histopatologicznego G2 i G3 stosuje się wyłącznie chemioterapię wg schematu/ów:

TAP: 1 d – Adriamycyna 45 mg/m² + Cisplatyna 50 mg/m² + 2 d – Paclitaxel 160 mg/m² z profilaktycznym stosowaniem filgrastimu; 6 cykli co 21 dni

PP: Paclitaxel 175 mg/m² we wlewie 3-godz + Karboplatyna wg AUC=6; 6 cykli co 21 dni

AP: Cisplatyna 50 mg/m² + Adriamycyna 60 mg/m²; 6 cykli co 21 – 28 dni

w nowotworach wysokozróżnicowanych (G1) proponuje się hormonoterapię (np. Octan megestrolu 160 mg/dobę lub Medroksyprogesteron 500 mg/dobę)

Rak surowiczo-brodawkowaty, jasnokomórkowy i mięsakorak

Zalecana jest chemioterapia uzupełniająca wg schematu PP:

Paclitaxel 175 mg/m² we wlewie 3-godz + Karboplatyna wg AUC=6 co 21 dni 6 cykli
lub

Paclitaxel 135 mg/m² we wlewie 24-godz. + Cisplatyna 75 mg/m² co 21 dni 6 cykli

IV STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA

Leczenie chorych zaawansowanych jest indywidualizowane. O jego sposobie decyzję podejmuje konsyliarnie zespół specjalistów chirurgii, chemioterapii i radioterapii.

Chore, u których nowotwór zajmuje błonę śluzową pęcherza moczowego lub odbytnicy bez naciekania ścian miednicy mogą być indywidualnie kwalifikowane do zabiegów chirurgicznych (np. egzenteracji miednicy mniejszej).

Radioterapia ma charakter paliatywny (np. opanowanie krwawień, dolegliwości bólowych).

Stosuje się też również hormonoterapię, chemioterapię lub chemiohormonoterapię w zależności od typu i stopnia zróżnicowania histologicznego.

Postępowanie u chorych z rakiem trzonu macicy po leczeniu chirurgicznym nieoptymalnym

(Dotyczy m.in. chorych z przypadkowo rozpoznany rakiem trzonu macicy w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym)

Chore po usunięciu macicy bez przydatków – nie zaleca się ponownej laparotomii w celu usunięcia przydatków. Pacjentki powinny być kontrolowane i ewentualnie leczone w ośrodku referencyjnym.

Chore po amputacji trzonu macicy – postępowanie indywidualne, zaleca się przesłanie do ośrodka wysokospecjalistycznego w celu konsultacji.

Rak surowiczo-brodawkowaty, jasnokomórkowy i mięsakorak – w przypadkach pierwotnie nieoperacyjnych lub po zabiegach nieoptymalnych zalecana jest chemioterapia neoadiuwantowa lub z następową operacją cytoredukcyjną po 3 cyklach.

Rola napromieniania w leczeniu paliatywnym

Do paliatywnego napromieniania chorych na raka endometrium kwalifikowane są pacjentki w złym stanie ogólnym, u których nie ma możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, a istnieją wskazania do napromieniania (np. ból, zagrażające życiu krwawienia), przypadki w IVA – IVB stopniu klinicznego zaawansowania w zależności od indywidualnych wskazań oraz z izolowanymi przerzutami odległymi.

U chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem trzonu macicy, u których występuje krwawienie lub bóle stosowane jest hipofrakcjonowane napromienianie techniką (2D) z objęciem jedynie narządu rodного w dawkach frakcyjnych po 4 Gy do dawki całkowitej 20 Gy.

W paliatywnym leczeniu przerzutów odległych stosowane jest hipofrakcjonowane (1x8 Gy, 5x 4 Gy lub 10x3 Gy) z wykorzystaniem techniki 2D, lub radioterapia konformalna (3D), w zależności od indywidualnych wskazań i stanu ogólnego chorej.

Postępowanie u chorych z nawrotem choroby

Chore po leczeniu chirurgicznym

Napromienianie (brachyterapia, i/lub teleradioterapia) ma charakter indywidualny, jego zakres ustalany jest zespołowo.

Chore po leczeniu chirurgicznym z następową brachyterapią

Chore te mogą być kwalifikowane do leczenia chirurgicznego lub teleradioterapii w zależności od indywidualnych wskazań i lokalizacji oraz rozległości zmian.

Chore po leczeniu skojarzonym (chirurgia + napromienianie)

Indywidualizacja postępowania wynika z zaawansowania choroby i lokalizacji nawrotu.

Klasyfikacja, profilaktyka i leczenie powikłań popromiennych

Zastosowanie promieniowania jonizującego w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe, tak więc również raka endometrium, jest konsensusem pomiędzy zyskiem, to znaczy wyleczeniem chorej lub zmniejszeniem ryzyka wznowy lokoregionalnej, a stratą której wymiernym efektem są skutki uboczne. Definiujemy je jako reakcje popromienne występujące już w trakcie leczenia, powikłania wczesne (zwykle do 6 miesięcy po zakończeniu radioterapii) i późne, mogące ujawnić się po wielu latach od zakończenia napromieniania. Dotyczą one zdrowych tkanek i narządów z konieczności będących w objętości napromienianej. Dotyczy to przede wszystkim tzw. narządów krytycznych. W radioterapii nowotworów narządu rodного należą do nich pęcherz moczowy i fragmenty przewodu pokarmowego zlokalizowane w miednicy mniejszej lub – w przypadku konieczności napromieniania okolicy okołoaortalnej – innych jego fragmentów. Mimo rozwoju nauk podstawowych, m.in. radiobiologii w chwili obecnej brak wyznaczników określających osobniczą wykładnię narażenia na efekty promieniowania jonizującego.

Brak jest jednolitej koncepcji i definicji powstawania odczynów popromiennych. Etiologia naczyniowa sugeruje uszkodzenie w wyniku oddziaływania promieniowania jonizującego drobnych naczyń krwionośnych. Kolejna koncepcja wskazuje na obecność dwóch typów tkanek: hierarchicznego (typ H) i elastycznego (typ F). Uszkodzenie tkanek typu H (m.in. błona śluzowa odbytnicy, pę-

cherza moczowego) prowadzi do odczynów wczesnych. Uszkodzenie takich komórek, jak miocyty, fibrocyty (tkanki typu F) może skutkować ujawnieniem się późnych powikłań popromiennych.

Inna teoria tłumaczy powstawanie późnego odczynu popromiennego uszkodzeniem charakterystycznych dla każdej tkanki tzw. komórek tarczowych (np. mioblastów, fibroblastów w odbytnicy). Czas wystąpienia i nasilenie powikłania uwarunkowane jest osobniczą zmiennością wrażliwości wspomnianych komórek.

Reakcje występujące w trakcie napromieniania umożliwiają jego modyfikację (zmniejszenie dawki frakcyjnej, przerwa w napromienianiu), w efekcie aktywację procesów naprawczych (repopulacja komórek klonogennych) i tym samym zmniejszenie ryzyka powikłań.

Najczęściej w trakcie napromieniania i we wczesnym okresie po jego zakończeniu chore skarżą się na częste i bolesne oddawanie moczu oraz biegunki, rzadko krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (*cystitis et proctitis in tractu vel post radiotherapiam*). Te objawy zazwyczaj nie mają wpływu na przebieg planowanego leczenia i wymagają jedynie leczenia zachowawczego.

Późne odczyny popromienne mają trudny do przewidzenia okres wystąpienia (nawet po 2-4 latach). Mogą dotyczyć wspomnianych narządów krytycznych jak również dolnych odcinków moczowodów, naczyń krwionośnych, pochwy. Przyjmuje się, że w odniesieniu do zdrowych narządów w terenie miednicy mniejszej akceptowane jest pięcioprocentowe ryzyko późnych reakcji popromiennych. Dawka całkowita, dawka frakcyjna, moc dawki, objętość napromienianych tkanek jak również technika napromieniania, poza czynnikami osobniczymi (m.in. wiek, stan układu odpornościowego, waga, choroby współistniejące, przebyte leczenie operacyjne, kojarzenie z innymi metodami leczenia przeciwnowotworowego) mają istotny wpływ na wystąpienie powikłań popromiennych. Najbardziej spektakularnym powikłaniem jest wystąpienie po latach indukowanego promieniowaniem jonizującym nowotworu wtórnego.

Poniżej przedstawiono najczęściej stosowaną klasyfikację skutków ubocznych radioterapii, profilaktykę powikłań oraz podstawowe metody ich leczenia.

OCENA WCZESNYCH I PÓŻNYCH ODCZYNÓW POPROMIENNYCH WEDŁUG EORTC/RTOG:

Jelito cienkie i grube, odbytnica

Odczyny wczesne:

0 – bez zmian

1- zwiększona częstość lub zmiana konsystencji wypróżnień, bóle odbytnicy niewymagające leczenia

2 – biegunka ze stolcami śluzowymi, bóle odbytnicze lub brzuszne wymagające leczenia

3 – śluzowa biegunka, krwawienia wymagające leczenia, odwodnienie, konieczność żywienia pozajelitowego

4 – przetoki, perforacje, krwawienia żołądkowo-jelitowe wymagające przetoczeń krwi

Odczyny późne:

0 – bez zmian

1 – niewielkie biegunki (do 5 razy na dobę), mierne krwawienie i dolegliwości bólowe odbytnicy

2 – nasilona biegunka i stolce śluzowe (>5 razy na dobę), stałe krwawienia

3 – krwawienia lub niedrożność jelit wymagające leczenia chirurgicznego

4 – martwica, perforacje, przetoki

Pęcherz moczowy

Odczyny wczesne:

0 – bez zmian

1 – częstsze oddawanie moczu (x 2), lub nykturia, dolegliwości dyzuryczne (bez leczenia)

2 – częstomocz lub nykturia (>1/godz.), dolegliwości dyzuryczne wymagające leczenia

3 – częstomocz i nykturia z dolegliwościami bólowymi wymagającymi narkotycznych leków przeciwbólowych, krwiomocz

4 – krwiomocz z wtórną niedokrwistością, ostre bóle skurczowe, owrzodzenie, martwica

Odczyny późne:

0 – bez zmian

1 – małe zmiany zanikowe nabłonka, nieznaczne teleangiektazje, krwiomocz mikroskopowy

2 – częstomocz, krwiomocz, znaczne teleangiektazje

3 – częstomocz z dolegliwościami dyzurycznymi, uogólnione teleangiektazje, pojemność pęcherza <150 ml

4 – martwica, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, pojemność pęcherza <100 ml

Skóra

Odczyny wczesne / późne:

0 – bez zmian

1 – zmiana zabarwienia, częściowa utrata włosów

2 – całkowita utrata włosów, ograniczony zanik

3 – rozległy zanik, silne teleangiektazje

4 – owrzodzenie

Profilaktyka reakcji popromiennych w terenie miednicy mniejszej

1. wyleczenie stanów zapalnych w terenie miednicy mniejszej przed rozpoczęciem radio-terapii (celowane antybiotyki, leki przeciwzapalne, leczenie operacyjne)

2. wyleczenie infekcji w układzie moczowym (celowane antybiotyki) przed rozpoczęciem radioterapii

3. wyleczenie stanów zapalnych dróg rodnych przed rozpoczęciem radioterapii

Leczenie reakcji popromiennej w dolnym odcinku przewodu pokarmowego (w zależności od stopnia jej nasilenia)

1. dieta bezresztkowa, niskotłuszczowa, bezglutenowa

2. leki przeciwbiegunkowe, przeciwwymiotne, rozkurczowe, przeciwbólowe, Sulfasalazy-na, sterydy (jako składnik np. czopków doodbytniczych), wlewki doodbytnicze z Balsamu Szostakowskiego, wlewki z oliwy, antybiotyki

3. wlewy kroplowe, przetoczenia krwi, żywienie pozajelitowe, zabiegi operacyjne

Leczenie reakcji popromiennej w dolnym odcinku układu moczowego (w zależności od stopnia jej nasilenia)

1. leki rozkurczowe, przeciwbólowe, witaminy ułatwiające odnowę nabłonka (A, C, PP)

2. leki przeciwkrwotoczne (kwas aminokapronowy, cyklonamina)

3. koagulacja krwawiących naczyń w pęcherzu moczowym

4. przetoczenia krwi

5. zabiegi urologiczne

IX. Leczenie cytostatykami nowotworów trzonu macicy

dr n. med. Anna DAŃSKA-BIDZIŃSKA

Chemioterapia raka trzonu macicy

Wstęp

Skuteczność leczenia uzupełniającego we wczesnych stopniach zaawansowania raka trzonu macicy nie została jak dotąd potwierdzona jednoznacznymi wynikami badań. Podstawą jest trend w kierunku selekcji bardziej agresywnych metod leczenia uzupełniającego chorych z niekorzystną dojrzałością nowotworu i inwazją mięśniówki i/lub szyjki. Inne czynniki patologiczne, które mogą wpływać na decyzję dotyczącą terapii uzupełniającej w stopniu I lub II to inwazja przestrzeni naczyniowych, objętość guza, zajęcie dolnych segmentów szyjki, oraz wiek chorych.

Istnieje zgodność co do faktu, iż chore z udokumentowaną chorobą poza macicą mają podwyższone ryzyko nawrotu choroby i wymagają leczenia uzupełniającego; jednakże optymalna metoda terapii wymaga ustalenia. Korzyści z zastosowania chemioterapii uzupełniającej w stopniach zaawansowania I i II stanowią przedmiot obecnie prowadzonych badań. W przedwcześnie zakończonym badaniu Nordic nie wykazano różnic w całkowitych przeżyciach pomiędzy grupą otrzymującą chemioterapię i radioterapię versus grupa z samą RT. W opublikowanym w roku 2006 badaniu włoskim zrandomizowano 345 kobiet z RTM w stopniach I i II, grade 3 oraz III; chore włączano do dwóch grup – leczonych RT lub CHT opartej na schemacie PAC. Nie stwierdzono różnic w przeżyciach całkowitych, natomiast RT opóźniała wystąpienie nawrotu lokalnego, a CHT przerzutów odległych. Satysfakcjonujące wyniki badania II fazy prowadzone w USA, oceniające chemioradioterapię wraz z uzupełniającą CHT z cisplatyną i paklitaksellem stanowiło podstawę do rozpoczęcia badania PORTEC-3. Badanie to obejmuje chore z RTM w stopniach od IB G3 do IIIC, oraz wszystkie typy histologiczne. Chore randomizowane są do grup leczonych tylko radioterapią miedniczą versus chemioradioterapią z następową chemioterapią konsolidacyjną (4 kursy karboplatyny (AUC 5) i paklitakselu (175 mg/m²). Głównym celem tego trwającego badania jest ocena przeżycia całkowitego w obu grupach.

Obecnie, w leczeniu uzupełniającym typów histologicznych raka trzonu macicy gorzej rokujących – surowiczym brodawkowatym i jasnokomórkowym – chemioterapia znajduje coraz szersze zastosowanie.

Terapia celowana to nowy etap w leczeniu RTM, szczególnie w odniesieniu do inhibitorów mTOR nad którymi prowadzone są obecnie badania II fazy.

Chemioterapia

Począwszy od drugiej połowy lat 70., w ciągu 25 lat, GOG przeprowadziła badania nad 29 lekami; większość stanowiły badania II fazy. Najwyższą skuteczność w raku trzonu macicy uzyskano w przypadku stosowania antracyklin, pochodnych platyny oraz paklitakselu, którego aktywność w RTM określono w połowie lat 90. Odsetek odpowiedzi wahał się od 21 do 36%. W ciągu ostatnich lat opublikowano wyniki szeregu badań, które wprowadziły chemioterapię do leczenia zaawansowanych postaci RTM. W badaniu GOG 107 wykazano wyższą skuteczność CHT opartej na cis platynie i doksorubicynie w porównaniu z samą doksorubicyną – stwierdzono wyższy odsetek odpowiedzi oraz PFS. Badanie GOG 177 (III faza, Fleming) porównywało skuteczność połączenia dwóch leków – doksorubicyny i cis platyny – (AP) vs trzech leków z dodatkiem paklitakselu (TAP) u 273 chorych z zaawansowanym lub nawrotowym RTM. Stwierdzono większy odsetek odpowiedzi, dłuższy *progesion free survival* oraz *overal survival* dla grupy leczonej kombinacją 3 leków. Wyniki badań II fazy nad paklitaksellem i pochodnymi platyny wykazały skuteczność podobną do uzyskanej w badaniu Fleming. Obecnie prowadzone jest badanie GOG 209 III fazy oceniające skuteczność schematu TAP w porównaniu ze schematem paklitaksel i pochodne platyny w III i IV stopniu zaawansowania RTM; wyeliminowanie antracyklin powinno zmniejszyć toksyczność terapii. Karboplatyna i paklitaksel są coraz szerzej stosowane w pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym raku trzonu macicy; odsetek odpowiedzi wynosi około 40%, a OS 13 miesięcy. W innej opublikowanej w 2008 roku pracy odsetek odpowiedzi wynosił 67%: *complete remission* – 29%, *partial response* 38%, PFS 14 miesięcy. Podobne wyniki uzyskano dla wszystkich typów histologicznych. W 2006 roku opublikowano wyniki badania GOG 122, w którym wykazano wyższą skuteczność chemioterapii w porównaniu z radioterapią całej jamy brzusznej u chorych z RTM w stopniu III i wielkością pozostawionych resztek <2 cm. Korzyści wynikające z CHT stwierdzono zarówno dla całkowitego odsetka odpowiedzi, PFS i OS. Przedstawione wyżej wyniki badań wskazują istotną rolę jaką odgrywa obecnie chemioterapia w leczeniu pierwotnie zaawansowanego oraz nawrotowego raka trzonu macicy; z pewnością może być również alternatywą dla RT jako leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym. Optymalny schemat chemioterapii nie został jeszcze określony; schematem najbardziej skutecznym jest TAP, co udowodniono w badaniach, jednakże standardem pozostaje kombinacja Paclitaxel i Karboplatyna ze względu na dużą toksyczność TAP. Chemioterapia wielolekowa jest preferowaną w stosunku do monoterapii.

Chemioterapia w raku błony śluzowej trzonu macicy jest stosowana według zaleceń NCCN w następujących przypadkach:

- w pierwotnie zaawansowanych RTM – w rakach endometrioidalnych stopień III lub IV, po leczeniu chirurgicznym lub jako metoda I rzutu
- w leczeniu nawrotów, oraz progresji choroby po leczeniu hormonalnym
- w leczeniu przerzutów dających objawy
- w leczeniu wznów miejscowych po zastosowaniu RT
- w leczeniu raka surowiczego lub jasnokomórkowego

Typy histologiczne surowiczy brodawkowaty (UPSC) oraz jasnokomórkowy są uważane za bardziej agresywne warianty nowotworu z częstszym występowaniem stopni zaawansowanych w momencie rozpoznania. Przebieg kliniczny jak również „wzorzec” niepowodzeń przypomina raka jajnika. Pierwotne leczenie chirurgiczne obejmuje pełen staging wg FIGO lub operację cytoredukcyjną tak jak w raku jajnika. Leczenie uzupełniające jest zindywidualizowane. Chemioterapia wg. zaleceń NCCN w tych dwóch typach histologicznych stosowana może być już od stopnia IA, w którym zalecają obserwację vs CHT. Stopnie IB – II – chemioterapia z/lub bez RT celowanej, podobnie w stopniach III i IV po optymalnym leczeniu chirurgicznym. Chemioterapię rekomenduje się w stopniach III i IV po operacji nieoptymalnej. Zalecany schemat CHT to kombinacja paklitakselu i pochodne platyny. W MD Anderson natomiast, raka jasnokomórkowego leczy się wg protokołu dla endometrioidalnego, UPSC od stopnia I do IIIA chemioradioterapią z następową CHT paklitaksem, a nawrotowego UPSC – paklitaksem i karboplatiną.

Podsumowując, rak trzonu macicy jest chorobą chemiowrażliwą i w zaawansowanych stopniach uzasadnionym jest stosowanie cytostatyków. W raku endometrioidalnym chemioterapię stosuje się od stopnia zaawansowania III wg. FIGO 2009, w przypadku przeciwwskazań do radioterapii, stwierdzenia zmian mikro- lub makroskopowych w sieci i otrzewnej ściennej – zawsze w nowotworach ze stopniem zróżnicowania G2 i G3, oraz w stopniu IV. Preferowanym obecnie schematem chemioterapii jest kombinacja paklitaxelu i karboplatyny 6 cykli co 3 tygodnie; coraz rzadziej stosowany jest schemat AP, kombinacja TAP nie jest stosowana ze względu na toksyczność.

W leczeniu uzupełniającym raka trzonu macicy o typie surowiczym brodawkowatym i jasnokomórkowym stosuje się obecnie głównie chemioterapię i to już od stopnia zaawansowania IA do IV. Preferowany schemat chemioterapii to kombinacja paklitaxelu i karboplatyny w dawkach standardowych 6 cykli co 3 tygodnie.

Terapia celowana

Typ 1 raka trzonu macicy (endometrioidalny) charakteryzuje się utratą genu supresorowego PTEN, aktywacją mutacji w obrębie PI3K, mutacją K-ras mutacją genu MLH1/6, aktywacją B-kateniny. Typ 2 (nie-endometrioidalny) cechuje się aneuploidią, mutacją p53. Dla typu 1 punktami uchwytu dla terapii celowanej mogą być komponenty ścieżki PI3K, B-katenina, rodzina receptora EGFR, receptory E i P oraz cele antyangiogenne.

Utrata genu supresorowego PTEN występuje w około 80% przypadków RTM. Utrata aktywności tego genu powoduje aktywację szlaku mTOR i co za tym idzie nasilenie angiogenezy i progresję choroby. W związku z powyższym faktem prowadzono badania nad skutecznością inhibitorów mTOR w zaawansowanym lub nawrotowym raku trzonu macicy.

Badania II fazy: temsirolimus w zaawansowanym lub przerzutowym RTM – łącznie CR i PR u 27% leczonych, SD u 67% – 2006 rok, deferolimus w RTM – odsetek odpowiedzi – 33%. Obecnie trwa opracowanie projektów badań łączących inhibitory mTOR z chemioterapią w nawrotowym raku trzonu macicy. Ekspresję receptora EGFR i Her-2 stwierdza się odpowiednio w 50 i 60% RTM, w związku z czym prowadzone są badania nad skutecznością trastuzumabu, erlotinibu oraz cetuximabu.

Chemioterapia mięsaków macicy

Wstęp

Nowotwory mezenchymalne macicy obejmują mięsaka endometrialnego wywodzącego się z podścieliska (ESS), mięsaka gładkokomórkowego (LMS), oraz mięsaka niezróżnicowanego. Wyróżnia się ponadto guzy mieszane takie jak adenosarcoma (zawierający element nabłonkowy niezłośliwy oraz mezenchymalny złośliwy) i carcinosarcoma składający się z dwóch elementów złośliwych. Pomimo ewolucji poglądów dotyczących carcinosarcoma, i prób traktowania tej choroby jako odrębną jednostkę – raka metaplastycznego, nadal często omawia się mięsakoraka łącznie z innymi mięsakami macicy.

Podstawową metodą leczenia mięsaków macicy jest leczenie chirurgiczne; jego zakres uzależniony jest od typu histologicznego mięsaka oraz od stopnia klinicznego zaawansowania.

Leczenie uzupełniające również jest odmienne dla każdego z typów mięsaka ze względu na fakt iż nowotwory te są wywołane przez odmienne mechanizmy, co skutkuje odmiennym przebiegiem klinicznym. Konieczna jest w przypadkach mięsaków indywidualizacja leczenia ponieważ nie istnieją duże badania randomizowane ze względu na stosunkowo rzadkie występowanie mięsaków. Radioterapia obecnie ma ograniczoną rolę w leczeniu uzupełniającym mięsaków macicy. Podstawową metodą leczenia uzupełniającego jest chemioterapia, której korzyść kliniczna również często jest ograniczona.

Hormonoterapię stosuje się w leczeniu uzupełniającym mięsaków podścieliskowych oraz w leczeniu nawrotów mięsaków podścieliskowych (LG), a także nawrotów mięsaków gładkokomórkowych (wysokodojrzałych) o wolnym przebiegu klinicznym.

W przyszłości dużą rolę może odgrywać leczenie celowane, które obecnie znajduje się w trakcie badań klinicznych.

W 2009 roku FIGO wprowadziło zmiany w klasyfikacji klinicznej mięsaków macicy, które do tej pory podlegały klasyfikacji FIGO dla raka trzonu macicy. Uważa się iż obecna klasyfikacja bardziej odpowiada obrazowi i przebiegowi klinicznemu mięsaków macicy, a także jest bardziej przydatna w ocenie rokowania dla poszczególnych grup chorych. W tabeli poniżej przedstawiono nową klasyfikację FIGO dla mięsaków gładkokomórkowych, podścieliskowych oraz dla adenosarcoma. W przypadku mięsakoraków nadal stosuje się klasyfikację jak dla raka trzonu macicy, oczywiście zmodyfikowaną w roku 2009.

Tabela 9.1. Klasyfikacja FIGO 2009 dla mięsaków macicy

Stopień I*		Nowotwór ściśle ograniczony do macicy	
LMS/ESS		Adenosarcoma	
IA	≤5 cm	IA	Nowotwór ograniczony do endometrium/endocervix (bez naciekania mięśniówki)
IB	>5cm	IB	Nowotwór nacieka <50%
		IC	Nowotwór nacieka ≥50% mięśniówki
Stopień II		Nowotwór nacieka poza macicę z zajęciem miednicy	
	IIA	Z zajęciem przydatków	
	IIB	Nowotwór nacieka poza macicę zajmując inne tkanki miednicy mniejszej	

Stopień III	Nowotwór nacieka tkanki jamy brzusznej (nie tylko wystając do jamy brzusznej)
IIIA	W jednej lokalizacji
IIIB	Więcej niż w jednej lokalizacji
IIIC	Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy i/lub okołoaortalnych
Stopień IV	Nowotwór nacieka pęcherz moczowy i/lub odbytnicę i/lub przerzuty odległe
IVA	Nowotwór nacieka pęcherz moczowy i/lub odbytnicę
IVB	Przerzuty odległe

Mięsaki gładkokomórkowe (LMS)

Standardowym postępowaniem chirurgicznym jest usunięcie macicy z przydatkami bez usunięcia węzłów chłonnych ze względu na fakt iż przerzuty LMS do węzłów chłonnych stwierdzano tylko w 3% we wczesnych stopniach zaawansowania.

Cytostatykiem, który wykazuje największą aktywność w LMS jest doxorubicyna, która wykazuje najlepszą równowagę pomiędzy skutecznością a toksycznością, i pozostaje opcją I wyboru z 25% odsetkiem odpowiedzi. Leczenie uzupełniające we wczesnych stopniach zaawansowania nadal budzi kontrowersje; w nielicznych badaniach, jak dotąd, nie stwierdzono korzyści w przeżyciach całkowitych w grupach chorych, u których stosowano zarówno chemioterapię opartą na doxorubicynie, jak i radioterapię (metoda ta obecnie nie znajduje zastosowania w leczeniu LMS). Pomimo to, w niektórych ośrodkach zaleca się chemioterapię uzupełniającą w stopniu I i II zaawansowania po ocenie czynników ryzyka nawrotu do których należą wiek chorej, wielkość guza oraz dojrzałość nowotworu. Doxorubicyna wciąż wykazuje najlepszą równowagę między skutecznością a efektami toksycznymi i pozostaje opcją leczenia pierwszego wyboru z 25% odpowiedzią na leczenie. We wczesnych stopniach zaawansowania zaleca się Adriamycynę w monoterapii lub rzadziej w kombinacji z Ifosfamidem. W zaawansowanych stadiach choroby, gdzie celem jest wydłużenie życia, obowiązuje leczenie uzupełniające oparte na Adriamycynie i Ifosfamidzie w I linii.

W chorobie nawrotowej, w przypadku nawrotów po 6 miesiącach rozważamy leczenie chirurgiczne. Prospektywne badanie randomizowane II fazy wykazało, że Gemcytabina z Docetaxelem jest skuteczniejsza niż w monoterapii pod względem całkowitych przeżyć i czasu do progresji choroby w leczeniu mięsaków gładkokomórkowych tkanek miękkich. Również w chemioterapii nawrotu LMS macicy aktywną okazała się gemcytabina w skojarzeniu z docetaxelem, i taki też schemat zaleca się obecnie w leczeniu systemowym nawrotu mięsaka gładkokomórkowego (Gemcytabina 900 mg/m² – dzień 1, Gemcytabina 900 mg/m², Taxotere 100 mg/m² – dzień 8). W kolejnych nawrotach opcją może być obiecujący ET-743 (Yondelis) w monoterapii, ale jego opisywana aktywność odnosi się do stosunkowo małych grup chorych. W przypadku mięsaków gładkokomórkowych o wolnym przebiegu, z późnymi nawrotami zaleca się hormonoterapię opartą na gestagenach (np. octan megestrolu 160 mg/dobę) lub inhibitorach aromatazy ze względu na fakt, iż guzy te zazwyczaj wykazują ekspresję receptorów progesteronowych i estrogenowych. Optymalną opcją byłoby oznaczanie PR i ER już w tkance guza pierwotnego, szczególnie w LMS wysokodojrzałych, ponieważ nie zawsze istnieje możliwość chirurgicznego leczenia nawrotu LMS, i tym samym uzyskania tkanki nowotworowej do badań receptorowych.

Leczenie celowane

Udowodnione leczenie celowane w LMS to leczenie hormonalne z punktem uchwytu w postaci receptorów estrogenowych i progesteronowych, które jest skuteczne w mięsakach gładkokomórkowych o powolnym wzroście. Są dane dotyczące odpowiedzi na leczenie medroksyprogesteronem, inhibitorami aromatazy (blokują przemianę androgenów do estrogenów w obwodowej tkance tłuszczowej), i mifepristonem. Obecnie trwa badanie II fazy (NCT00414076) oceniające skuteczność letrozolu versus obserwacja w mięsakach gładkokomórkowych macicy.

Przyszłością mogą być działania przeciwdziałające efektom utraty PTEN czyli leczenie inhibitorami P13K, AKT i mTOR. Korzyści może przynieść sposób leczenia łączący w sobie takie terapie w kombinacji z konwencjonalną chemioterapią. Inhibitory P13K, AKT i mTOR są obecnie w badaniach klinicznych. Deferolimus będący inhibitorem mTOR, jest obecnie testowany w badaniu klinicznym III fazy SUCCEED.

WT1 zlokalizowane na chromosomie 11p13 ulega nadekspresji w mięsakach gładkokomórkowych; białko WT1 jest immunogenne, ograniczone do komórek guza, i może, na poziomie mRNA, być potencjalnym celem terapeutycznym.

Mięsaki endometrialne podścieliskowe

Większość ESS rozpoznawane jest w I i II stopniu zaawansowania klinicznego, niemniej przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie diagnostyki obrazowej, bowiem nowotwór ten ma tendencje do szerzenia się do płuc i otrzewnej. Podstawowym sposobem leczenia jest usunięcie macicy z przydatkami z jednoczasową dokładną kontrolą jamy otrzewnowej. Przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono w 6% w I stopniu, a 8,9% w II stopniu zaawansowania, jednakże nie stwierdzono aby limfadenektomia poprawiała przeżycie w EES, w związku z czym nie zaleca się wykonywania tej procedury. Standardowym postępowaniem w ESS jest wycięcie macicy wraz z przydatkami ze względu na hormonowrażliwość tego nowotworu. U chorych młodych jednak, poniżej 35. roku życia, z guzem średnicy poniżej 3 cm, można zdecydować się na operację bez kastracji chirurgicznej, ze względu na fakt iż HTZ jest przeciwwskazana, a konieczność radzenia sobie z objawami menopauzy może być dużym problemem u kobiet tak młodych.

Mięsaki endometrialne podścieliskowe są hormonozależne, wykazują ekspresję receptorów zarówno progesteronowych, jak i estrogenowych. W związku z tym powinno się rozważyć hormonalne leczenie uzupełniające w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu. Obecnie zaleca się hormonoterapię adjuwantową nawet w I i II stopniu zaawansowania ze względu na fakt iż czas do nawrotu choroby w I i II stopniu bez HTH adjuwantowej ocenia się na taki sam jak w przypadku ESS w stopniu III i IV z HTH adjuwantową. Z tego faktu wynika, iż hormonoterapia uzupełniająca powinna wydłużyć PFS w stopniach I i II. Korzyść kliniczną przynosi stosowanie octanu megestrolu 160 mg/dzień po, lub MPA 250 mg/dzień codziennie przez 2 lata. Do wyboru pozostają również inhibitory aromatazy; wybór leku zależy od stanu chorej, wywiadu i profilu działań niepożądanych leczenia.

W przypadku nawrotów należy zawsze rozważyć chirurgię, a następnie leczenie hormonalne kolejnego rzutu. W przypadku oporności na leczenie hormonalne, lub wyczerpaniu wszystkich dostępnych leków hormonalnych, lub gdy nastąpi transformacja komórkowa nowotworu złośliwego, mniej zróżnicowanego, warto zastosować chemioterapię; jedyne aktywne leki to ifosfamid i adriamycyna stosowane w kombinacji.

Terapia celowana

Receptor progesteronowy, którego ekspresję stwierdza się w ponad 95% przypadków ESS, jest najważniejszym celem terapii; najwięcej danych dotyczy progestagenów. Inhibitory aromatazy obniżają stężenia estrogenu poprzez zahamowanie syntezy estrogenu w tkance guza i w tkankach obwodowych, i w konsekwencji hamują proliferację guza.

Konieczne są dalsze badania dotyczące leków zapobiegających skutkom działania na poziomie białek fuzji specyficznych genów (JAZF1/JJAZ1). Potencjalnym celem immunoterapii może też być WT1.

Mięsaki niezróżnicowane

Mięsaki niezróżnicowane to grupa nowotworów słabo poznana ze względu na rzadkie występowanie. Powstają w innym mechanizmie niż ESS i charakteryzują się bardzo agresywnym przebiegiem. Po leczeniu chirurgicznym w postaci usunięcia macicy z przydatkami zaleca się chemioterapię uzupełniającą. Brak jest standardowej chemioterapii, ale najczęściej stosowane cytostatyki to adriamycyna, ifosfamid. Ze względu na duży potencjał złośliwości i krótki PFS zaleca się chemioterapię uzupełniającą we wszystkich stopniach zaawansowania. Rola radioterapii nie została dokładnie określona. Nowotwory te zazwyczaj nie wykazują ekspresji receptorów, w związku z tym terapia hormonalna nie znajduje zastosowania. Na podstawie nielicznych przypadków wydaje się, że w mięsakach niezróżnicowanych dodatnie są receptory PGFR- α , receptor androgenowy i WT1.

Mięsakoraki

Przebieg kliniczny i drogi szerzenia się mięsakoraków zbliżony jest do raka jajnika, czy też raka trzonu macicy surowiczego brodawkowatego lub endometrialnego G3. Dlatego też, oraz ze względu na pochodzenie, coraz częściej proponuje się aby ten nowotwór traktować jako odrębną jednostkę.

Leczenie chirurgiczne carcinosarcoma oparte jest na takich samych zasadach jak w raku jajnika czy też w surowiczym brodawkowatym raku trzonu macicy ze względu na podobny profil szerzenia się tych nowotworów. Zaleca się usunięcie macicy z przydatkami i pełen staging chirurgiczny, a w przypadkach zaawansowanych cytoredukcję.

Warto podkreślić iż od roku 2009 panel ekspertów NCCN włączył zalecenia dotyczące mięsakoraka (carcinosarcoma) do grupy zaleceń w nowotworach nabłonkowych ze względu na klasyfikowanie tego nowotworu przez patologów jako raka metaplastycznego. Po leczeniu chirurgicznym (pełen staging), w terapii uzupełniającej zaleca się chemioterapię; obecnie standardem jest chemioterapia oparta na paclitakselu i karboplatynie ze względu na dominujący i determinujący rokowanie element nabłonkowy w tkance guza. W badaniach wykazano również dużą aktywność ifosfamidu w monoterapii oraz w połączeniu z paklitaksem; kombinacja ta jest mniej toksyczna niż cisplatyny z ifosfamidem. Leczenie uzupełniające stosujemy od stopnia IA ze względu na agresywny charakter tego nowotworu. NCCN zaleca również dodatkowo radioterapię celowaną w przypadku stopnia III z pozytywnymi węzłami chłonnymi okołoaortalnymi. Zdarzają się nieliczne przypadki w których elementem dominującym guza mieszanego jest tkanka mezenchymalna, niskozróżnicowana; w takiej sytuacji warto rozważyć dostosowanie chemioterapii do elementu dominującego.

W sytuacji nawrotu choroby stosujemy leczenie operacyjne, jeśli jest to możliwe, ponadto chemioterapię II linii opartą na ifosfamidzie i cisplatynie. Możliwa jest również z radioterapią uzupełniająca na teren miednicy po chirurgicznym usunięciu nawrotu zlokalizowanego wyłącznie w miednicy, lub jako metoda samodzielna w leczeniu nawrotu miejscowego. W kolejnych nawrotach stosujemy leczenie paliatywne.

Gruźlakomięsak – adenosarcoma

Gruźlakomięsaki mają niezłośliwy element nabłonkowy, podczas gdy komponent podścieliska jest typowy dla mięsaka ESS wykazującego ekspresję receptorów P i E. Opcje terapeutyczne takie same jak w przypadku ESS, czyli oparte na hormonoterapii głównie gestagenami. Ze względu na dobre rokowanie u kobiet młodych można nawet rozważyć pozostawienie macicy. Opisywane są przypadki adenosarcoma z „sarcomatous overgrowth” co wg definicji WHO stanowi sytuację, w której element podścieliskowy zajmuje ponad 20% tkanki guza i jest niskoróżnicowany. Te przypadki rokują bardzo źle, traktujemy i leczymy jak mięsaki podścieliskowe niezróżnicowane, czyli chirurgia i chemioterapia uzupełniająca oparta na ifosfamidzie i adriamycynie.

Piśmiennictwo

1. Amant F, Moerman P, Neven P, et al.: Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491.
2. Amant F, Coosemans A., Debiec-Rychter M., et al., Clinical management of uterine sarcoma: *Lancet Oncol* 2009; 10, 12:1188-98.
3. Amant F, Coosemans F, Renard V, et al; Clinical outcome of ET-747 (Trabectedin, Yondelis) in high grade uterine sarcomas. *Int J Gynecol* 2009;19: 245-48.
4. Coosemans A, Nik SA, caluwaerts S, et al. Upregulation of Wilms tumor gene 1 (WT1) in uterine sarcoma. *Eur J cancer* 2001;43: 1630-37.
5. Dimonopoulos MA, Papadimitriou CA, Georgoulas V et al.: Paclitaxel and cisplatin in advanced or recurrent carcinoma of the endometrium: Long-term results of a phase II study multicenter study. *Gynecol Oncol* 2000;78:52-57.
6. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al.: Phase III trial of doxorubicin and cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004; 22:2159-2166.
7. Gadducci A., Cosio S., romanini A., et al. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev oncol Hematol* 2008;65:129-142.
8. Goff BA, Kato D, schmidt RA, et al.: Uterine papillary serous carcinoma: Patterns of spread. *Gynecol Oncol* 1994;53:264-268.
9. Greven K, Winter K, Underhill K, et al.: Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin /paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;103:155-159.
10. Hendrickson MR, Longacre TA, Kempson RL. Uterine papillary serous carcinoma revisited. *Gynecol Oncol* 1994;54:261-263.
11. Hensley M, Blessing JA, Degeest K, et al. Fixed-dose gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) phase II study. *Gynecol Oncol* 2008;109: 323-28.
12. Hensley M, Blessing JA, Mannel R, et al. Fixed-dose gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) phase II study. *Gynecol Oncol* 2008;109: 329-34.

13. Hensley M, Ishill N, Soslow R, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: results of prospective study. *Gynecol Oncol* 2009;112: 563-67.
14. Hernando E., Charytonowicz E, dadas ME, et al. The AKT-mTOR pathway plays critical role in teh development of leiomyosarcomas. *Nat Med* 2007;13: 748-53.
15. Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, et al.: A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/eortc 55991) [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25:5503.
16. Homesley HD, Filiaci V, Marklmann M, et al.: Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin oncol* 2007;25(5):526-531.
17. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA et al.: Paclitaxel and Carboplatin, alone or with irradiation in advanced or reccurent endometrial cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:4048-4053.
18. http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/PDF/uterine.pdf
19. Kelly MG, O'Malley DM, Hui P, et al.: Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2005;98(3):353-359.
20. Kitchener HC, Trimble EL, et al.: Endometrial Cancer State of the Science Meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(1):134-140.
21. Koontz JI, Soreng AL, Nucci M, et al. Frequent fusion of the JAZF1 and JJAZ1 genes in the endometrial stromal tumors. *PNAS* 2001;98: 6349-53.
22. Leitao MM, Soslow RA, nonaka D, et al. Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma. *Cancer* 2004;101: 1455-62.
23. Maggi R, Lissoni A, Spina F, et al.: Adjuvant chemotherapy vs. radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomized trial. *Br J Cancer*. 2006;95:266-271.
24. McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12(6):687-690.
25. Omura G., blessing J, Major F, A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1985;3:1240-45.
26. Podsypanina K, Lee RT, Politis C, et al.: An inhibitor of mTOR reduces neoplasia and normalizes p70/S6 kinase activity in Pten ± mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(18):10320-10325.
27. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al.: randomized Phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006;24:36-44.
28. Sorbe H, Andersson H, BonenK, et al.: treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel – long-term follow –up. In *J Gynecol Cancer* 2008;18:803-808.
29. Sovak MA, Dupont J, Hensley ML, et al.: Paclitaxel and Carboplatin in the treatment of advanced or reccurent endometrial cancer: a large retrospective study. *Int J gynecol cancer* 2007;17(1):31-36.
30. Sutton G, Kauderer J, Carson LF, et al.: Adjuvant ifosfamide and cisplatin with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):630-634.
31. Thigpen JT, Brady ME, Homesley HD, Maltefano J, et al.: Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22:3902-3908.

32. Thigpen JT, Vance R, Khansur T.: The platinum compounds and paclitaxel in the management of carcinomas of the endometrium and uterine cervix. *Semin Oncol* 1995;22:67-75.
33. Thomas MB, Mariani A, ClibyWA, et al.: Role of systematic lymphadenectomy and adjuvant therapy in stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;107(2):186-189.
34. Thomas B, Keeney G, Podratz K et al. Endometrial stromal sarcoma: treatment and pattern of recurrence. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19: 253-56.

X. Rak trzonu macicy – leczenie hormonalne

dr hab. n. med. Grzegorz PANEK

Rak trzonu macicy (RTM) od dawna uznany jest za nowotwór hormonozależny rozwijający się w tkance podlegającej nieustannemu wpływowi hormonów: estrogenów, progesteronu i androgenów. W ostatnich latach znacznie zwiększyła się nasza wiedza o wpływie hormonów na mechanizmy indukowania i progresji nowotworów w tym RTM. Znajomość powyższych mechanizmów pozwoliła wyróżnić dwa podstawowe typy RTM. Ich wyróżnienie ma istotne znaczenie zarówno dla prewencji jak i leczenia tego nowotworu. Typ II reprezentuje przypadki RTM nie estrogeno-zależne o obrazie histologicznym raka surowiczego, jasnokomórkowego lub typu adenosquamous [1]. Fenotyp molekularny RTM typu II charakteryzuje się znacznego stopnia aneuploidią oraz mutacjami p53.

W przeciwieństwie do typu I raki typu II nie powstają z powodu nadmiaru estrogenów i we wczesnych fazach rozwoju nie towarzyszy im hiperplazja błony śluzowej macicy. Powstają one najczęściej w atroficznym endometrium. Ekspresja receptorów ER i PR jest zwykle słabo zaznaczona [2].

Typ I RTM to klasyczny nowotwór estrogenozależny, którego rozwój poprzedzony jest fazą hiperplazji błony śluzowej macicy lub raka śródnabłonkowego (EIN). Profil genetyczny tej odmiany RTM wykazuje najczęściej mutacje genu supresorowego PTEN w ok. 80% raków i 50% EIN i 0% w prawidłowym endometrium [3]. Profil genetyczny i molekularny charakteryzuje się mutacją genu supresorowego *PTEN*, mutacje genów naprawczych a także K-ras i β -catenin.

Zespół Lynch i rak trzonu macicy

Rak endometrium jako część zespołu Lynch stanowi zaledwie 2-3% ogółu przypadków RTM. Kobiety z zespołem Lynch mają 60% ryzyko zachorowania na RTM. Rozpoznanie zespołu Lynch ma istotne znaczenie, ponieważ możliwym jest podjęcie terapii prewencyjnej [4].

Profilaktyka hormonalna RTM

Rosnąca zapadalność na RTM w Polsce zgodna jest z trendem obserwowanym w innych krajach uprzemysłowionych. W ciągu ostatniej dekady nowotwór ten stał się najczęstszym nowotworem narządów płciowych kobiecych w kraju. Obecna sytuacja epidemiologiczna i perspektywa dalszego wzrostu liczby zachorowań wskazuje na potrzebę wzmożenia wysiłków na rzecz profilaktyki i prewencji tego nowotworu. Od lat udowodniony fakt wpływu zarówno endogennych jak i egzogennych hormonów w rozwoju wielu nowotworów w tym RTM stworzył nadzieję na skuteczniejsze wykorzystanie hormonów również do zapobiegania występowania tego nowotworu. W przypadku RTM wiedza na temat molekularnych podstaw funkcjonowania procesów transkrypcji poprzez działania receptorów estrogenowych (podtypów α i β) oraz progesteronowych (podtypy I i II) pozwoliła wejść głębiej zarówno w procesy promocji rozwoju nowotworów jak i zapobieganiu ich powstawaniu. W ostatnim czasie zainicjowano wiele badań nad zastosowaniem terapii hormonalnej do prewencji tego nowotworu – szczególnie typu I [5].

Badania kliniczne z zastosowaniem doustnej antykoncepcji wykazały spadek zapadalności na RTM typ I, największy współczynnik redukcji zachorowań stwierdzono w grupie chorych przyjmujących doustną antykoncepcję przez okres powyżej jednego roku. Współczynnik ten wynosi ok. 20% po jednym roku i 80% powyżej 10 lat. Efekt protekcyjny jest szczególnie wyraźny u kobiet nieródek i u będących w ciąży do dwóch razy. Zaniechanie doustnej antykoncepcji powoduje utrzymywanie się obniżonego ryzyka zachorowania nawet przez okres do 20 lat. W badaniu kohortowym przeprowadzonym przez The Royal College of General Practitioners – Oral Contraceptive Study porównano częstość zachorowania na nowotwory w grupach po 23 000 kobiet przyjmujących i nieprzyjmujących doustnie antykoncepcji. Po 36-letniej obserwacji obejmującej ponad milion osobo-lat względne ryzyko zachorowania na RTM wynosiło 0,58 w stosunku do kobiet, które nigdy nie stosowały doustnej antykoncepcji [6].

Hiperplazja błony śluzowej macicy

Stany rozrostowe błony śluzowej macicy zwłaszcza hiperplazja złożona są typowym prekursorem RTM typu I, jest więc rzeczą logiczną, że podjęcie leczenia stanów rozrostowych może zmniejszyć ryzyko zachorowania na RTM. Klasycznym leczeniem hiperplazji błony śluzowej macicy jest zastosowanie gestagenów najczęściej doustnych, wadą tego leczenia jest wysoki odsetek nieprzestrzegania zasad przewlekłej terapii gestagenowej przez pacjentki, a także objawy uboczne leczenia, które wpływają na obniżenie skuteczności takiego postępowania. W ostatniej dekadzie rozpowszechniło się wykorzystanie spirali domacicznej uwalniającej gestagen (levonorgestrel). Wynik badania klinicznego obejmującego ponad 100 kobiet z potwierdzoną mikroskopowo hiperplazją błony śluzowej macicy leczonych wkładką domaciczną uwalniającą levonorgestrel wykazała regresję zmian u 90% leczonych przez 2 lata. Skuteczność tej metody jest bardzo dobra. Stopień regresji wynosił 92% dla hiperplazji bez cech atypii, 67% dla hiperplazji z atypią i 100% w przypadku hiperplazji związanej z prowadzoną hormonalną terapią zastępczą. U 23 kobiet (22%) przeprowadzono operację wycięcia macicy z przydatkami. Wskazaniem do operacji w 13 przypadkach był nawrót hiperplazji

lub inne stany patologiczne macicy bądź przydatków. U 10 kobiet operację przeprowadzono na ich prośbę, mimo całkowitej regresji zmian. W przypadkach operowanych rozpoznano 2 przypadki nowotworów – 1 jajnika i 1 RTM. Przedstawione wyniki są bardzo obiecujące choć niewątpliwie powinny być potwierdzone prospektywnymi badaniami klinicznymi szczególnie w grupie kobiet z otyłością [7].

Leczenie hormonalne kobiet z zespołem Lynch (HNPCC) i śródnabłonkową neoplazją błony śluzowej macicy (EIN)

Zaledwie ok. 2-3% RTM to raki będące składową zespołu dziedzicznego Lynch. Jednakże z uwagi na wysokie skumulowane ryzyko zachorowania na RTM wynoszące nawet do 60% w tej rzadkiej grupie chorych zaleca się stosowanie działań, które przyczyniłoby się do szybszego wykrycia nowotworu (coroczna biopsja rysowa endometrium, ultrasonografia dopochwowa). Działania te powinny być rozpoczęte od 30.-35. roku życia. Obecnie prowadzone są również badania kliniczne, których celem jest ocena hemoprofilaktyki w tej grupie kobiet. Prowadzonych jest kilka badań klinicznych, celem ich jest ocena skuteczności gestagenów w leczeniu EIN. W badaniu GOG-0224 kobiety z potwierdzonym mikroskopowo EIN randomizowano na następujące grupy megestrol 40 mg 2 razy dziennie przez 12 tygodni lub cyklicznie megestrol 80 mg 2 razy dziennie przez 12 tygodni, 2 tygodnie z lekiem 2 tygodnie bez na 3 miesiące przed planowaną histerektomią. Ostatecznym celem badania była obecność lub brak obecności EIN w usuniętej macicy. Rozwinięciem tego badania ma być porównanie spirali uwalniającej levonorgestrel (Mirena) z ramieniem badania GOG-0224 o najlepszym wyniku. Inne badanie zainicjowane w Wielkiej Brytanii (POET) ma porównać skuteczność Mireny jako czynnika chemoprewencyjnego u kobiet z zespołem Lynch. Kobiety biorące udział w badaniu randomizowane są do grup z Mireną lub bez. Punktem docelowym badania jest rozpoznanie hiperplazji atypowej błony śluzowej macicy lub RTM [7].

Hormonoterapia raka trzonu macicy

Pierwsze naukowe doniesienie opisujące skuteczność progestagenów w leczeniu RTM datuje się na rok 1961. Wówczas to Kelly i Baker stwierdzili i opisali wynik zastosowania wysokiej dawki progesteronu lub octanu 17- α -hydroksyprogesteronu u chorych na RTM z przerzutami. Obiektywną regresję zmian stwierdzono u 6 z 21 leczonych, a czas remisji wynosił od 9 do 54 miesięcy. Co było istotne klinicznie opisywanej regresji zmian towarzyszyła poprawa stanu ogólnego i jakości życia, a także obserwowano wzrost apetytu i przyrost wagi ciała [8]. To pionierskie doniesienie spowodowało znaczny wzrost zainteresowania zastosowaniem gestagenów do leczenia chorych na RTM [9].

Doniesienia z lat 80. dotyczące zastosowania głównie octanu medroksyprogesteronu i/lub megestrolu w wysokich dawkach wskazywały, na odsetek odpowiedzi wynoszący od 20 do 40%. Późniejsze doświadczenia i wyniki badań klinicznych różnych grup badawczych wskazywały na znacznie niższy odsetek odpowiedzi wynoszący od 7 do 20% [10,11].

Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami nie obserwowano różnic w skuteczności klinicznej najczęściej stosowanych gestagenów w zalecanych dawkach wynoszących 100 mg octanu medroksyprogesteronu/dobę/p.o. lub 500-1000 mg/7 dni/i.m. Stopień odpowiedzi klinicznej wykazywał korelację ze stopniem dojrzałości histopatologicznej i wynosił od ponad 90% dla

raka G1 i zaledwie 1,5-2% w przypadku raka G2. Istotnym czynnikiem wpływającym również na skuteczność leczenia był czas od zakończenia leczenia pierwotnego. Znamienne wyższy odsetek odpowiedzi obserwowano po upływie więcej niż 36 miesięcy. Oczywiście ekspresja receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR) ma kluczowe znaczenie dla odsetka odpowiedzi. W przypadku współistnienia wysokiego miana ER i PR prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenia wynosi 75%, zaś w przypadku niskiego miana bądź braku ekspresji ER i PR prawdopodobieństwo odpowiedzi jest mniejsze niż 5%. Ocena ekspresji ER i PR ma więc istotne znaczenie praktyczne przekładające się na postępowanie kliniczne. Podsumowaniem wysiłków oceniających skuteczności gestagenów leczenia zaawansowane lub nawrotowe RTM były wyniki badania GOG-48 i GOG-81. Odsetek odpowiedzi wynosił średnio 20% i był wyższy w grupie chorych z pozytywną ekspresją PR a także w guzach o wysokim stopniu dojrzałości histopatologicznej. Badania GOG 119 i GOG 153 oceniły skuteczność hormonoterapii skojarzonej – progesterony i tamoksyfen (który poprzez zwiększenie ekspresji PR mógł się przyczynić do zmniejszenia odporności na progesterony). Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił odpowiednio 33 i 27%, a czas przeżyć do progresji 3 i 2,7 miesiąca a przeżyć całkowitych 13 i 14 miesięcy [11].

Poza gestagenami zainteresowania kliniczne skierowane również były na wykorzystanie inhibitorów aromatazy do leczenia zaawansowanego lub nawrotowego RTM. Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem letrozolu i anastrozolu potwierdziły znikomą skuteczność terapeutyczną tych leków [12,13]. Niską skuteczność kliniczną stwierdzono również po zastosowaniu analogów GnRH a odsetek odpowiedzi obiektywnych w grupie chorych z nawrotowym lub rozsiałym RTM nie przekraczał 10% [13].

Leczenie oszczędzające hiperplazji złożonej z atypią błony śluzowej macicy i raka trzonu macicy

Hiperplazja złożona z atypią błony śluzowej macicy jest patologią predysponującą do powstania raka trzonu macicy. Współczesne dane potwierdzają, że u około 30% kobiet z potwierdzoną hiperplazją z atypią dochodzi do transformacji w raka [14]. Stwierdzono również, że u 25% kobiet operowanych z powodu hiperplazji złożonej z atypią badanie mikroskopowe usuniętej macicy wykazało obecność raka [15]. U kobiet w wieku rozrodczym czynnikami predysponującymi do wystąpienia patologicznego przerostu błony śluzowej macicy są pierwotne zaburzenia owulacji, guzy hormonalnie czynne, czy też efekty uboczne zastosowanej hormonoterapii (np. stymulacja owulacji) [15].

Wybór metody leczenia hiperplazji z atypią zależy w dużym stopniu od wieku chorej i współistnienia innych patologii macicy lub przydatków. U chorych w wieku około- i pomenopauzalnym zalecaną metodą leczenia jest wycięcie macicy z przydatkami. U kobiet w wieku przedmenopauzalnym pragnącym zachować potencjał do rozrodu możliwym jest zastosowanie hormonoterapii.

W tym celu najczęściej stosowane programy hormonoterapii to octan medroksyprogesteronu w dawce 20-40 mg/dobę, octan megestrolu 80-160 mg/dobę czy też analogi GnRH [16,17]. Dla oceny skuteczności hormonoterapii zaleca się wykonanie biopsji endometrium. W przypadku braku skuteczności hormonoterapii – utrzymywanie się lub progresja zmian w biopsji kontrolnej, zaleca się przeprowadzenie operacji wycięcia macicy.

Mimo że szczyt zachorowań na ten nowotwór przypada na 7. dekadę życia to w około 5% przypadków rozpoznawanych jest u kobiet młodszych niż 40 lat.

Standardowym postępowaniem leczniczym u kobiet z rozpoznaniem raka błony śluzowej macicy jest operacja wycięcia macicy z przydatkami z rozszerzeniem o staging chirurgiczny (najczęściej węzłowy).

Lokalizacja anatomiczna raka endometrium i budowa macicy uniemożliwiają przeprowadzenie operacji oszczędzającej zdolność do rozrodu.

Dodatkowym czynnikiem obciążającym młode chore na raka błony śluzowej macicy jest rozpoznana już najczęściej niepłodność.

Terapia hormonalna z zastosowaniem gestagenów jest praktycznie jedyną metodą postępowania zachowawczego stosowanego u chorych na raka endometrium. Wybór leków oraz stosowane dawki nie różnią się od tych stosowanych w przypadku atypowej hiperplazji złożonej.

Optymalne kandydatki do leczenia zachowawczego to kobiety w wieku rozrodczym, które nie zrealizowały planów macierzyńskich, nie obciążone wieloletnim wywiadem niepłodności, u których rozpoznano nowotwór endometrium o wysokim stopniu dojrzałości histologicznej (G1), w stopniu klinicznego zaawansowania IA.

W ocenie przed leczeniem niezbędnym jest przeprowadzenie niezwykle starannej diagnostyki z zastosowaniem histeroskopowej biopsji celowanej i badania MR miednicy dla wykluczenia naciekania błony mięśniowej macicy.

Stwierdzenie przetrwałego nowotworu po 3-miesięcznej terapii gestagenowej lub wcześniejsze objawy progresji procesu nowotworowego stanowią wskazanie do natychmiastowego wszczęcia leczenia radykalnego [16,17].

Dotychczas w piśmiennictwie światowym opisano ponad 100 przypadków młodych kobiet (mediana wieku 29 lat) leczonych gestagenami z powodu raka endometrium. W okresie obserwacji po leczeniu stwierdzono 56 żywych urodzeń przy braku progresji nowotworu [16].

Jednym z ostatnich doniesień opisujących wyniki leczenia zachowawczego z zastosowaniem gestagenów raka błony śluzowej macicy jest publikacja z 2009 roku. Analizowaną grupę stanowiło 35 kobiet z endometrialnym RTM G1 leczone były octanem medroprogesteronu lub megestrolu. Mediana czasu obserwacji 39 miesięcy. Całkowitą remisję (brak utkania raka lub hiperplazji w badaniu mikroskopowym) stwierdzono u 22 chorych (62,9%), a u 12 (34,3%) stwierdzono przetrwały proces nowotworowy. Spośród 22 chorych z całkowitą remisją 9 (40,9%) miało wznowę procesu nowotworowego. Mediana czasu do wznowy wyniosła 12 miesięcy (zakres od 8 do 48 miesięcy) [18].

Analizując wyniki autorzy podkreślają wysoką skuteczność prokreacyjną zastosowanego leczenia. Spośród 12 chorych, które podjęły próbę zajścia w ciążę 10 kobiet (83,3%) osiągnęło sukces, zaszło w ciążę i urodziło 8 dzieci. Nie stwierdzono wad wrodzonych u dzieci, których matki przebyły leczenie hormonalne [18].

W najnowszym doniesieniu grupa włoskich badaczy opisała wyniki leczenia zachowawczego z zastosowaniem gestagenów 14 chorych na RTM w stopniu IA (postać wyłączenie ograniczona do błony śluzowej). Autorzy badania ściśle zdefiniowali kryteria kwalifikacji do leczenia oszczędzającego. Najważniejsze z nich to: wiek <40 lat, wykluczenie zespołu Lynch, rak wysokodojrzały endometrioidalny, pozytywna ekspresja ER i PR, w badaniach obrazowych brak cech inwazji myometrium, wieloogniskowości zmian, przerzutów do węzłów chłonnych miednicy

i patologicznych zmian w jajnikach. Leczenie polegało na histeroskopowej ablacji endometrium z następową terapią octanem megestrolu w dawce 160 mg/dobę przez 6 miesięcy (6 chorych) lub spirala domaciczna IUD z lewonorgestrellem przez 12 miesięcy (8 chorych). Po okresie obserwacji wynoszącym minimum 13 miesięcy (mediana 40 miesięcy) u 1 chorej stwierdzono wznowę nowotworu w 5. miesiącu obserwacji. U chorej tej zastosowano leczenie definitywne polegające na wycięciu macicy z przydatkami. W obserwowanej grupie 3 pacjentki podjęły próbę zajścia w ciążę. Jedna z nich zaszła w ciążę i urodziła zdrowe dziecko [19].

Z uwagi na warunki anatomiczne, a także swą biologię rak błony śluzowej macicy nie jest optymalnym modelem ilustrującym współczesne możliwości oszczędzającego leczenia onkologicznego zapewniającego dobry wynik onkologiczny i czynnościowy.

Mimo tych ograniczeń w indywidualnych przypadkach możliwym jest zastosowanie terapii hormonalnej umożliwiającej opanowanie procesu nowotworowego z jednoczesnym oszczędzeniem zdolności do rozrodu. Warunkiem sukcesu jest prawidłowa kwalifikacja uwzględniająca zarówno parametry prognostyczne onkologiczne jak i prokreacyjne.

W przypadku nowotworów o wyższym stopniu zaawansowania nowe możliwości uzyskania potomstwa stwarzają techniki krioprezervacji oocytów i embrionów z następową implantacją u matek zastępczych [20,21]. Ta nowatorska technika ma nadal charakter eksperymentalny i wymaga rozwiązania wielu problemów medycznych, etycznych i prawnych zanim znajdzie szersze zastosowanie.

Ogromny postęp ostatniej dekady w dziedzinie biologii i onkologii molekularnej stworzył podstawy do wprowadzenia terapii celowanej, która ma szansę zwiększyć skuteczność dotychczas stosowanej hormonoterapii, której podstawą są progestageny. Leczenie gestagenami działa hamująco na procesy inwazyjności komórek raka błony śluzowej macicy poprzez obniżenie aktywności wielu genów – integryn i K-kadherin. W przypadku raka błony śluzowej macicy typu I targetem terapii celowanej mogą być elementy szlaku PI3K, β -kateniny, a także kaskady angiogenezy. Nowym elementem terapii RTM może być skojarzenie terapii hormonalnej z analogami rapamycyny a także inhibitorami m-TOR [4,22,23].

Piśmiennictwo

1. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, i wsp. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer*. 2005;103:2304-12.
2. Young EF, Cheung TH, Lo KW, i wsp. Identification of molecular markers and signalling pathway in endometrial cancer in Hong Kong Chinese women by genome-wide gene expression profiling. *Oncogene*. 2007;26:1971-78.
3. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol*. 2006;24:4783-91.
4. Kitchener HC, Trimble EL; Endometrial Cancer Working Group of the Gynecologic Cancer Intergroup. Endometrial cancer state of the science meeting. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:134-140.
5. Rice LW. Hormone prevention strategies for breast, endometrial and ovarian cancers. *Gynecol Oncol*. 2010;118:202-7.
6. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, i wsp. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007;335:651.

7. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, i wsp. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2006;296:1507-17.
8. Kelly RM, Baker WH. Progestational agents In the treatment of carcinoma of the endometrium. *N Engl J Med*. 1961;264:216-22.
9. Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian GD Jr, i wsp. Effects of progestational agents of treatment of endometria carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1985;66:106-10.
10. Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, i wsp. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92:4-9.
11. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, i wsp. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92:10-4.
12. Rose PG, Brunetto VL, VanLe L, i wsp. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2000;78:212-16.
13. Ma BB, Oza A, Eisenhauer E, i wsp. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers--a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14:650-658.
14. Panek G, Kamińska G, Zieliński J. Wpływ wybranych czynników prognostycznych na wyniki leczenia skojarzonego raka inwazyjnego szyjki macicy w stopniu IB i IIA. *Gin Pol* 1999;70:481-9.
15. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
16. Tavassoli FA, Kraus FT. Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;70:770-9.
17. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B i wsp. Obstet Gynecol 2003;102:718-25. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2003;102:718-25.
18. Hahn HS, Yoon SG, Hong JS, i wsp. Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:1068-73.
19. Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, i wsp. Conservative treatment of early endometrial cancer: Preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol*. 2011 Jan;120(1):43-6. Epub 2010 Oct 30.
20. Gershenson DM. Fertility-Sparing Surgery for Malignancies in Women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:43-7
21. Juretzka MM, O'Hanlan KA, Katz SL i wsp. Embryo cryopreservation after diagnosis of stage IIB endometrial kancer and subsequent pregnancy In a gestational carrier. *Fertil Steril*. 2005;83:1041.e5-e7.
22. Chen ML, Xu PZ, Peng XD, i wsp. The deficiency of Akt1 is sufficient to suppress tumor development in Pten+/- mice. *Genes Dev*. 2006;20:1569-74.
23. Podsypanina K, Lee RT, Politis C, i wsp. An inhibitor of mTOR reduces neoplasia and normalizes p70/S6 kinase activity in Pten+/- mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10320-5.

XI. Opieka paliatywna i leczenie bólu

dr n. med. Jerzy JAROSZ

Każdy chory na nowotwór ma prawo oczekiwać i domagać się, aby bóle towarzyszące jego chorobie były starannie leczone i aby jego problemy zmagania się z chorobą spotykały się ze zrozumieniem ze strony najbliższych, pracowników medycznych jak i całego społeczeństwa Polska Unia Onkologii. Opiekowanie się chorymi niezależnie od stopnia zaawansowania choroby nowotworowej jest powinnością onkologów, a także lekarzy innych specjalności. Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO) podkreśla, że onkolodzy ponosząc główny ciężar leczenia chorych na nowotwory złośliwe mają moralny i kliniczny obowiązek koordynowania leczenia we wszystkich jego fazach.

W ostatnim trzydziestoleciu obserwuje się dynamiczny rozwój medycyny paliatywnej stanowiącej praktyczną odpowiedź na wymienione wyżej potrzeby. Medycyna paliatywna, która stanowi obecnie odrębną specjalizację lekarską i pielęgniarzką coraz częściej rozpoznawana jest, jako integralna część onkologii, a w szczególności, jako element leczenia wspomagającego.

Szkolenie z zakresu medycyny paliatywnej jest obowiązkowym elementem szkolenia onkologów. Dla chorych na nowotwory oznacza to prowadzenie racjonalnego leczenia bólu i innych objawów na wszystkich etapach leczenia onkologicznego, a przede wszystkim niepozostawienie chorych bez opieki niezależnie od tego jak zaawansowana jest choroba i jakie są rokowania, co do możliwości wyleczenia lub przedłużenia życia.

Opieka paliatywna jest działaniem zmierzającym do poprawy jakości życia chorych na nieuleczalne, prowadzące do śmierci choroby oraz ich rodzin. Obejmuje zapobieganie i zwalczanie cierpień, wczesne stawianie rozpoznań, staranne badanie i leczenie bólu oraz rozwiązywanie innych problemów – fizycznych, psychicznych i duchowych. Opieka paliatywna afirmuje życie, szanując śmierć, jako proces naturalny. Nie przyśpiesza ani też nie opóźnia zgonu. Dąży do uwolnienia chorego od bólu i innych dokuczliwych objawów [WHO 2002].

Opieka paliatywna jest specyficznym rozumieniem obowiązków medycyny wobec chorych i ludzkiego cierpienia. Koncepcja medycyny paliatywnej przeciwstawia się eutanazji, jako złej i niepotrzebnej, ale także uporczywej terapii, kiedy ta, przedłużając agonię, staje się źródłem dodatkowych cierpień.

W opiece paliatywnej kluczowym zagadnieniem jest indywidualizowanie opieki stosownie do oczekiwań i potrzeb każdego chorego. Jak to wyraziła C. Sanders, pionierka współczesnej medycyny paliatywnej: „opieka paliatywna zaczyna się od zrozumienia, że każdy chory ma swoją własną historię, swoje miejsce w społeczeństwie, swoją kulturę i jest godny szacunku jako niepowtarzalna, jednostka”. Definicja podana przez amerykańską sieć ośrodków onkologicznych [NCCN 2007] ujmuje to jeszcze inaczej: „...opieka paliatywna skierowana na pomoc choremu i jego rodzinie skupia się na leczeniu bólu i innych dokuczliwych objawów jednocześnie włączając opiekę psychologiczną i duchową stosownie do chorego/rodziny potrzeb, wartości, wierzeń i kultury”.

Z praktycznego punktu widzenia, dla spełnienia takich oczekiwań, od lekarza należy oczekiwać umiejętności komunikowania się z pacjentami, empatii, a dalej – umiejętności leczenia objawowego oraz współpracy ze specjalistami innych dziedzin (pielęgniarstwa, pomocy psycho-socjalnej, duchowej itp.). Skuteczne zwalczanie bólu i innych dokuczliwych objawów wymaga znajomości patogenezы tych objawów, zasad rozpoznawania i różnicowania, a wreszcie opartych na faktach zasad leczenia objawowego. Trzeba podkreślić, że w ostatnich latach, leczenie objawowe jest przedmiotem intensywnych badań naukowych.

Leczenie objawowe

Zaawansowana choroba nowotworowa jest zazwyczaj okresem występowania różnorodnych objawów, które istotnie pogarszają jakość życia pacjentów. Niezależnie od pierwotnego umiejscowienia nowotworu, końcowy okres życia i umieranie przebiegają podobnie. Objawy choroby występujące w tym okresie, zazwyczaj można pogrupować w charakterystyczne grupy objawów (klastery). U chorych z nowotworami z zakresu onkologii ginekologicznej, najczęściej występują następujące grupy objawów:

Znużenie, anoreksja, kacheksja (zmęczenie, brak energii, osłabienie, suchość w ustach, szybkie nasycenie, zmiany smaku, utrata wagi)

Neuropsychologiczne (depresja, lęk, zaburzenia snu)

Nudności/wymioty

Oslabienie (obrzęki, splątanie)

Ból (ból, zaparcia)

Dysponujemy stosunkowo dobrymi sposobami leczenia bólu, nudności, wymiotów, zaparć, a także objawów neuropsychologicznych. W odniesieniu do znużenia (zmęczenia), zaburzeń metabolicznych (kacheksja), osłabienia nie ma skutecznych metod leczenia. Niezależnie od tego, działanie kompleksowe, wielokierunkowe i prowadzone w sposób racjonalny, w istotny sposób może ułatwić chorym i ich najbliższym przeżywanie tego niezwykle trudnego okresu życia.

Dla lekarzy medycyny paliatywnej jest to istota ich działania. Onkolodzy opiekując się swoimi chorym powinni zwracać się o pomoc do lekarzy medycyny paliatywnej, niezależnie od swojego własnego doświadczenia i umiejętności. Współpraca z medycyną paliatywną jest niezbędna podczas leczenia chorych w ich własnych domach.

Poniżej przedstawiono zasady leczenia przeciwbólowego jako przykład racjonalizacji leczenia objawowego. Na zakończenie, opisano organizację opieki paliatywnej w Polsce i sposób kierowania chorych do takiej opieki.

Ból

Leczenie przeciwbólowe należy do kluczowych zagadnień w medycynie paliatywnej. Nieopanowany ból staje się źródłem cierpienia, istotnie pogarsza jakość życia, ogranicza kontakty rodzinne i społeczne. Istniejące metody terapeutyczne, a przede wszystkim farmakoterapia bólu pozwalają uzyskiwać znaczącą poprawę u 80-90% chorych.

Podstawą planowania i prowadzenia leczenia przeciwbólowego jest ustalenie rozpoznania. Rozpoznanie to musi zawierać opis bólu oraz zidentyfikować patologie wywołujące ból. Innym aspektem rozpoznania jest określenie wpływu bólu na możliwości funkcjonowania chorej, a także stosunku chorej i jej najbliższych do bólu i leczenia przeciwbólowego.

Najczęściej spotykane zespoły bólowe w ginekologii onkologicznej:

U chorych z rakiem szyjki macicy:

- Bóle receptorowe i neuropatyczne spowodowane naciekaniem tkanek miednicy z uciskiem na spłot lędźwiowo-krzyżowy
- Bóle okolicy lędźwiowej spowodowane powiększeniem węzłów chłonnych okołoaortalnych i miednicznych. Bólom tym towarzyszą obrzęki limfatyczne kończyn dolnych
- Bóle kostne wywołane przerzutami nowotworowymi
- Bóle spowodowane upośledzeniem drożności moczowodów
- Bóle i parcie na mocz w przypadkach naciekania przedniej ściany pochwy i szerzeniem się nacieku na cewkę i pęcherz moczowy

Rak jajnika:

- Bóle i uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej jako wczesny objaw. Bóle te nasilają się wraz z postępem choroby
- Bóle trzewne, kolkowe związane z niedrożnością jelit
- Bóle pleców i w miednicy spowodowane zajęciem węzłów chłonnych miednicy i okołoaortalnych

Rak sromu:

- Bóle miejscowe, zazwyczaj o umiarkowanym nasileniu
- Bóle i obrzęki kończyn dolnych w przypadku naciekania węzłów chłonnych

Rak macicy:

- Bóle receptorowe odczuwane w miednicy
- Bóle neuropatyczne w przypadkach rozległego naciekania i ucisku na spłot lędźwiowo-krzyżowy

Diagnostyka bólu

Ból jest zawsze odczuciem subiektywnym. Podstawową metodą diagnostyczną jest badanie podmiotowe. Chora powinna wskazać lokalizację bólu (bólów), opisać natężenie oraz sposób odczuwania bólu. Dla określenia natężenia powinno się używać skal pomiarowych. Wielokrotnie wystarczające jest użycie skali opisowej (brak bólu, ból słaby, umiarkowany, silny, bardzo silny) oraz skali numerycznej (zero – brak bólu, 10 – najsilniejszy ból, jaki można sobie wyobrazić).

Prześledzenie historii przebiegu choroby i stosowanych metod leczenia pozwala ustalić czynnik(i) etiologiczny odpowiedzialny za powstawanie bólu (nowotwór, skutki leczenia, dodatkowe patologie). Opis sposobu odczuwania bólu pozwala odróżnić bóle receptorowe (drażnienie receptorów bólowych w miejscu uszkodzenia tkanek) od neuropatycznych (spo-

wodowanych uszkodzeniami nerwów). Dla bólów neuropatycznych charakterystyczne są współistniejące zaburzenia czucia skórno, zmiany troficzne, przeczulica, alodynia, promieniowanie, palenie, pieczenie, uczucie rażenia prądem itp.

Można oczekiwać, że bóle receptorowe stosunkowo łatwo ustępują pod wpływem analgetyków (opiodów), bóle neuropatyczne będą wymagały leczenia uzupełniającego.

Dynamika bólów – bóle podstawowe i bóle przebijające.

W klinice bólów nowotworowych spotyka się zarówno bóle o charakterze przewlekłym jak i bóle ostre.

Bóle podstawowe:

W okresie zaawansowania choroby, największym problemem stają się bóle przewlekłe. Jako zasadę należy przyjąć, że stały ból wymaga stałego leczenia. Większość chorych odczuwających bóle w okresie znacznego zaawansowanej choroby nowotworowej wymaga podawania stałych dawek leków opiodowych, tak by stale utrzymać stężenie terapeutyczne leku. Najbardziej przydatne stają się preparaty o przedłużonym, kontrolowanym uwalnianiu substancji czynnej – tabletki morfiny, oksykodonu, tramadolu podawane co 12 godzin lub co 24 godziny lub plastry z fentanylem, działające 72 godziny.

Bóle przebijające:

U większości chorych leczonych opiodami z powodu bólów przewlekłych, pojawiają się napady krótkotrwałych bólów o znacznym nasileniu – tzw. bóle przebijające. Bóle te mogą pojawiać się samoistnie lub być wywoływane przez różnorodne czynniki (ruch, defekacja, kaszel itp.). W zwalczaniu bólów przebijających podaje się doraźnie dawki leków opiodowych o natychmiastowym i krótkotrwałym działaniu – tzw. dawki ratunkowe. Jako lek ratunkowy stosowane są tabletki morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, a lepiej – przezśluzówkowe formy fentanylu (tabletki podjęzykowe, podjęzykowe, spray donosowy).

Leczenie bólu:

Leczenie przeciwbólowe zawsze powinno zawierać dwa, uzupełniające się, stosowane równoległe elementy:

1. Podawanie leków przeciwbólowych (leczenie ukierunkowane na objaw)
2. Stosowanie leków i metod uzupełniających (leczenie ukierunkowane na przyczynę i mechanizm powstawania bólu).

Podawanie leków przeciwbólowych (leczenie ukierunkowane na objaw):

Podstawą leczenia przeciwbólowego w onkologii jest farmakoterapia. Współczesne zasady farmakoterapii bólów nowotworowych bazują na podziale leków przeciwbólowych na 3 grupy: analgetyki nieopiodowe, słabe opioidy i silne opioidy. Podział ten nazywany „trójstopniową drabiną analgetyczną” zaproponowała w 1986 r. WHO.

Umownie przyjęto, że każdy kolejny stopień przedstawia wyższy potencjał działania przeciwbólowego. Rodzaj i dawki leków dobierane są indywidualnie dla każdego chorego, stosownie do nasilenia bólu według zasady” słaby ból – słaby lek, silny ból – silny lek”. Inaczej mówiąc, „jeśli ból nie ustępuje” po zastosowaniu pełnych dawek terapeutycznych leku niższego stopnia, należy zastosować leki stopnia wyższego.

Analgetyki nieopiodowe

Stopień pierwszy – „analgetyki nieopiodowe”, do tej grupy zaliczane są leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i paracetamol. Podczas leczenia lekami

tej grupy należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa odnoszących się do toksyczności leków w stosunku do żołądka, nerek, zaburzeń krzepnięcia, interakcji z lekami. Analgetyki nieopiodowe są szczególnie niebezpieczne u osób w podeszłym wieku, odwodnionych i z niewydolnością krążenia.

Analgetyki opioidowe

Tradycyjnie, leki opioidowe dzielone są na tzw. „słabe” i „silne opioidy”. Podział ten należy traktować umownie. Słabe opioidy wykazują efekt pułapowy i ich dawkowanie jest ograniczone. W przypadku silnych opioidów, nie określa się dawek maksymalnych.

Grupa tzw. „słabych opioidów”

Kodeina

Kodeina w leczeniu przeciwbólowym znajduje zastosowanie przede wszystkim, jako składnik gotowych leków złożonych. Jest łączona z paracetamolem lub/i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Nie wydaje się celowe przekraczanie dawki 300 mg kodeiny na dobę (efekt pułapowy). Typowym działaniem ubocznym stosowania kodeiny są zaparcia.

Dihydrokodeina (DHC)

Dihydrokodeina jest dostępna w Polsce w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu do podawania co 12 godzin. Tabletki zawierają 60, 90 lub 120 mg substancji czynnej. Lek ten, podobnie jak kodeina wyróżnia się silnym działaniem przeciwdziałowym.

Tramadol

Tramadol posiada podwójny mechanizm działania składający się na sumaryczny efekt przeciwbólowy. Lek ten może być szczególnie użyteczny w leczeniu bólów neuropatycznych.

Formy krótkodziałającego tramadolu – czopki, krople, kapsułki podaje się co 6 – 8 godzin, tabletki o przedłużonym działaniu – co 12 lub 24 godziny.

W przypadkach bólów ostrych, jednorazową dawką analgetyczną jest 50 lub 100 mg. W przypadkach bólów przewlekłych najlepiej jest rozpoczynać leczenie od dawek niższych np. 3 x 25 mg (10 kropli) lub 2 x 50 mg tabletki o przedłużonym działaniu. Następnie dawki się zwiększa, stosownie do uzyskiwanych efektów. Nie należy przekraczać dawki dobowej 400 mg (np. 2 x 200 mg). Wyjątkowo, stosuje się dawki 600 mg/dobę.

Tramadol nie powinien być stosowany jednocześnie z innymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (wiele leków przeciwdepresyjnych) z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Ostrożności wymaga stosowanie tramadolu z lekami hamującymi aktywność enzymów wątrobowych.

Grupa tzw. „silnych opioidów” – opioidy stosowane w leczeniu bólu umiarkowanego i silnego

Morfina

W leczeniu przewlekłym zastosowanie znajdują preparaty morfiny o przedłużonym, kontrolowanym uwalnianiu. Na rynku dostępne są tabletki działające 12 godzin w dawkach 10, 30, 60, 100 i 200 mg morfiny. Tabletki podaje się co 12 godzin. Dostępne są też preparaty o działaniu utrzymującym się 24 godziny – podawane 1 raz dziennie.

Korzystne jest rozpoczynanie leczenia od niskich dawek morfiny o przedłużonym działaniu np. 2 x 10 lub 2 x 20 mg i stopniowe zwiększanie dawek stosownie do uzyskiwanych efektów.

Dostępne są także tabletki morfiny o natychmiastowym uwalnianiu. Działanie przeciwbólowe pojawia się po ok. 30 minutach od podania i utrzymuje się ok. 4 godzin. Tabletki te są stosowane w leczeniu bólów przebijających.

Morfina może być podawana także w postaci iniekcji podskórnych (1/2 dawki doustnej, dożylnych (1/3 dawki doustnej) oraz przez cewniki zewnątrzoponowe (1/10 dawki doustnej) lub podpajęczynówkowe (1/100 dawki doustnej).

Oxycodon

Oksykodon dostępny jest w Polsce w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu, zawierających 5,10,20, 40 i 80 mg. Wskazania i właściwości oksykodonu są podobne do morfiny. Dawki są 1,5-2 razy niższe niż morfiny.

Fentanyl

Fentanyl podaje się w 100 krotnie mniejszych dawkach niż morfinę. W porównaniu z morfiną, rzadziej wywołuje zaparcia. Inne działania uboczne są podobne jak w całej grupie opioidów.

Fentanyl stosowany w postaci plastrów (przezskórna droga podawania) zalecany jest w przewlekłym leczeniu bólów o stabilnym nasileniu. Leczenie można rozpoczynać od zastosowania plastra o szybkości uwalniania 12 µg/godz. (może to być 1/2 plastra 25 µg/godz.) lub od 25 µg/godz. W przypadku stosowania fentanylu zamiast innego, wcześniej podawanego opioidu (tzw. „rotacja opioidów”) należy rozpoczynać od 25 µg/godz. lub też wyliczyć dawkę według przeliczników podawanych przez producenta.

Odczuwalny efekt analgetyczny pojawia się nie wcześniej niż po 8, a najczęściej po 12 godzinach od naklejenia. Plastry zmienia się co 3 dni (72 godziny). W wyjątkowych przypadkach plastry trzeba zmieniać co 48 godzin.

Fentanyl podawany przezśluzówkowo (tabletki podjęzykowe, podjęzykowe, spray donosowy). Takie formy podawania pozwalają uzyskiwać szybki początek (5 - 10 minut) i szybki szczyt działania (10-30 minut). Odpowiada to dynamice bólów przebijających. Przezśluzówkowe formy fentanylu zarejestrowane są do zwalczania bólów przebijających u chorych na nowotwory, otrzymujących stałe dawki opioidów z powodu bólu podstawowego.

Fentanyl przezśluzówkowy dostępny jest w postaci tabletek o zawartości 100,200,400,600 i 800 µg oraz aerozolu donosowego w dawkach 50,100 i 200 µg /dawkę.

Lek podaje się „w razie bólu”. Dawkę należy ustalić indywidualnie dla każdego chorego w drodze miareczkowania (stopniowe zwiększanie dawek leku, aż uzyska się pożądaný efekt kliniczny).

Buprenorfina

W Polsce, buprenorfina dostępna jest w postaci tabletek podjęzykowych 0,2 i 0,4 mg, które należy podawać, co 6-8 godzin oraz w postaci plastrów o szybkości uwalniania 35,52,5 oraz 70 µg/godz. Plastry zmienia się co 4 dni.

Przydatność buprenorfiny w leczeniu bólów nowotworowych nie została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych. Dane literaturowe są niewystarczające by zalecać przezskórną buprenorfinę jako opioid pierwszej linii w leczeniu umiarkowanych i silnych bólów nowotworowych, ograniczając jej rolę do sytuacji wyjątkowych. Częstym objawem na początku leczenia są nudności i wymioty. Można też liczyć się z podrażnieniem skóry przez plaster.

Farmakoterapia uzupełniająca

Leczenie opioidami może wykazywać ograniczoną skuteczność w przypadku leczenia bólów neuropatycznych (inicjowanych uszkodzeniem nerwów). W takich przypadkach, zazwyczaj konieczne jest podawanie leków, które nie wywierają samoistnego działania analgetycznego, ale modyfikują sposób przewodzenia bólu i przeciwdziałają niekorzystnym zjawiskom nasilania się bólu przewlekłego (sensytyzacja obwodowa i ośrodkowa).

Najczęściej wykorzystywane są leki przeciwdepresyjne i/lub leki przeciwdrgawkowe:

Amitrypylina podawana doustnie rozpoczynając od 10 lub 25 mg do dawki 75 – 100 mg jest skuteczna w leczeniu bólów połączonych z alodynią, szczególnie piekących, palących.

Gabapentyna – doustnie w dawkach wzrastających od 2 x 100 mg do 1200 – 2400 mg na dobę w 3 dawkach podzielonych lub **Pregabalina** rozpoczynając od 2 x 75 mg do 600 mg/dobę.

W leczeniu przeciwbólowym zastosowanie znajduje **dexamethason** (lub inne leki z grupy glikokortykoidów). Stosowany jest w przypadkach ucisku rdzenia, ciasnoty śródczaszkowej, ucisku nerwów obwodowych. Dawkowanie, w zależności od okoliczności - od kilkudziesięciu do kilku miligramów dziennie.

Leczenie uzupełniające

Wybór leków analgetycznych warunkowany jest przede wszystkim natężeniem bólu. Leczenie uzupełniające dobierane jest pod kątem tych elementów rozpoznania, które wskazują etiologię i patomechanizm bólu u konkretnych chorych.

Jako przeciwbólowe leczenie „uzupełniające” można zakwalifikować napromieniania paliatywne przerzutów do kości, guzów uciskających rdzeń kręgowy itp. Podawanie bisfosfonianów w przypadku zmian osteolitycznych, chirurgiczne stabilizacje patologicznych złamań kości długich lub kręgosłupa, cementoplastyki trzonów kręgowych, chirurgiczne obarczenia w przypadkach zaburzeń drożności przewodu pokarmowego, dróg moczowych itp. to typowe przykłady metod i zabiegów paliatywnych stosowanych w onkologii z zamiarem zmniejszenia bólu i innych dokuczliwych objawów.

Inną grupą metod stosowaną w leczeniu przeciwbólowym są różnego rodzaju zabiegi o minimalnej inwazyjności wykonywane przez anestezjologów, a popularnie nazywane „blokadami”. W klinice bólów nowotworowych wykorzystywane są przede wszystkim blokady układu współczulnego. W przypadkach bólów zlokalizowanych w miednicy bardzo przydatna okazuje się neuroliza zwoju podbrzusznego górnego. Podając alkohol na przednią powierzchnię kręgu L5 można uzyskać znaczne i długotrwałe złagodzenie bólów wywołanych patologiami narządów zlokalizowanych w obrębie miednicy.

Świadczenia z zakresu opieki paliatywnej w Polsce

W Polsce opieka paliatywna dla chorych na nowotwory złośliwe jest refundowana przez NFZ i całkowicie bezpłatna dla pacjentów.

Świadczenia opieki paliatywnej udzielane są w warunkach:

- 1) stacjonarnych;
- 2) domowych;
- 3) ambulatoryjnych.

W ramach kontraktów z NFZ, jednostki opieki paliatywnej zobowiązane są do realizacji następujących świadczeń:

Zapewnienie całodobowego dostępu do świadczeń przez 7 dni w tygodniu (także w święta) – w warunkach stacjonarnych i domowych;

Świadczenia te obejmują m.in. takie aspekty jak:

Leczenie bólu i innych objawów somatycznych

Pomoc w rozwiązywaniu problemów społecznych, pomoc psychologiczną i rehabilitację

Zaspokajanie potrzeb duchowych

Bezpłatne wypożyczenie sprzętu do pielęgnacji chorego oraz sprzętu rehabilitacyjnego i aparatury medycznej (dotyczy hospicjum domowego)

Opiekę nad osieroconymi

Kierowanie chorych do opieki paliatywnej.

W celu objęcia pacjenta opieką paliatywną konieczne jest:

- 1) skierowanie lekarza ubezpieczenia zdrowotnego;
- 2) zgoda pacjenta lub jego rodziny na objęcie opieką paliatywno-hospicyjną wyrażona na piśmie;
- 3) wskazanie medyczne, które określa lekarz ubezpieczenia zdrowotnego.

W praktyce, oznacza to, że do opieki paliatywnej kierować może lekarz każdej specjalności. Najlepiej, jeśli jest to lekarz posiadający dostateczne informacje dotyczące stanu zdrowia chorego jak też jego sytuacji bytowej. Pozwala to już na wstępie wybrać najbardziej odpowiednią formą opieki (domowa – stacjonarna).

Formularze skierowań jak i formularze zgody chorego na leczenie dostępne są w szpitalach, miejscowych hospicjach, jak na stronach internetowych hospicjów i NFZ.

Piśmiennictwo

1. Jarosz J. Opieka paliatywna w: Ginekologia Onkologiczna Red. Zieliński J. Wyd. BORGIS 2008.
2. Jarosz J, Hilgier M, Kaczmarek Z, DeWalden-Gałaszko K. Leczenie bólów nowotworowych. w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Red. Krzakowski i wsp. Polska Unia Onkologii 2009.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. www.nccn.org
4. WHO. Cancer Pain Relief and Palliative Care. Geneva 2002.

XII. Rehabilitacja

dr n. o kult. fiz. Hanna TCHÓRZEWSKA-KORBA

Rozpoznanie nowotworu trzonu macicy i jego leczenie, mimo że nie przedstawia widocznego zewnętrznego kalectwa u kobiety może powodować wiele dysfunkcji, które mają ogromny wpływ na ogólny stan pacjentki – zarówno fizyczny jak i psychiczny.

Do zmian w zakresie fizycznym należą: obniżenie ogólnej sprawności fizycznej, nietrzymanie moczu, wtórny obrzęk limfatyczny kończyn dolnych, okolic podbrzusza lub warg sromowych.

W zakresie zmian emocjonalnych – kobiety przejawiają nie tylko wspólne wszystkim pacjentom onkologicznym objawy nasilonego lęku, zmienności nastrojów, przygnębienia ale wiele specyficznych zmian w sferze inter- i intrapersonalnego zachowania, wynikającego z faktu, że choroba i leczenie dotyczą obszarów ciała związanych z tożsamością płciową i funkcjonowaniem psychoseksualnym. Najczęściej obserwowane u chorych zmiany w sferze psychicznej to: obniżenie samooceny dotyczącej atrakcyjności i kobiecości – syndrom „pustej kobiety”, poczucie krzywdy i winy, generalizowane obniżenie własnej wartości, nierzadko wrogość lub uzależnienie emocjonalne od otoczenia.

Do najważniejszych czynników mających wpływ na stan chorej zalicza się: – wiek chorej, – rozpoznanie, – rodzaj i rozległość operacji, – ogólny stan zdrowia – w dalszym etapie leczenia – wybór leczenia uzupełniającego.

W celu wsparcia leczenia podstawowego, a w następnym okresie również uzupełniającego integralną częścią opieki onkologicznej powinna być rehabilitacja.

Z definicji wynika, że celem rehabilitacji, jest zmniejszenie skutków leczenia, niedostawiania społecznego, poradzenia sobie z problemami niepełnosprawności, często kalectwa i niedogodności wynikających z ciężkiej choroby i leczenia. Fizjoterapia jako część rehabilitacji obejmuje działania zapobiegawcze (np. profilaktyka obrzęku limfatycznego, profilaktyka przeciwzakrzepowa) jak i zabiegi przywracające sprawność.

Rehabilitacja to również proces mający na celu przystosowanie pacjenta do życia w zakresie możliwości narzuconych przez rodzaj leczenia (np. utrata włosów w trakcie chemioterapii – możliwość refundowanej peruki).

Proces rehabilitacji powinien być realizowany jednocześnie z podstawowym leczeniem ponieważ z jednej strony wsparcie psychologiczne od postawienia rozpoznania przez okres leczenia a z drugiej strony – usprawnianie fizyczne – wspomagają a niejednokrotnie ułatwiają leczenie podstawowe.

W warunkach szpitalnych, postępowanie usprawniające powinno rozpoczynać się przed operacją- nauką ćwiczeń pooperacyjnych, wyjaśnieniem celowości usprawniania i czynnego uczestnictwa w procesie. Celowa rozmowa z psychologiem może pomóc pacjentce w przezwyciężeniu barier i ukierunkować na otwartość w rozmowie z lekarzem.

Główne cele rehabilitacji w okresie szpitalnym to zapobieganie możliwym powikłaniom pooperacyjnym, głównie płucnym oraz zakrzepom żylnym.

W przypadku przecięć powłok brzusznych podczas operacji, należy nauczyć pacjentkę oddychania torem piersiowym, polecając asekurację miejsca cięcia. Ćwiczenia oddechowe powinny być wykonywane jak najwcześniej po operacji. Jako sprzęt pomocniczy może służyć butelka wypełniona wodą (ćwiczenia wydechu) lub sprzęt specjalistyczny do ćwiczeń wdechu.

- profilaktyka przeciwzakrzepowa w celu zmniejszenia ryzyka powikłań krążenia obwodowego oraz zapobieganie stanom zatorowo-zakrzepowym, szczególnie u kobiet otyłych. W tym celu zalecamy do operacji pończochy uciskowe z odpowiednią kompresją, po operacji – wysokie układanie oraz ćwiczenia dystalnych części kończyn dolnych, wczesna pionizacja.
- zapobieganie zaburzeniom układu oddechowego: gimnastyka oddechowa z zaznaczeniem fazy wydechu, wczesne sadzanie pacjentki po operacji (siad bierny, siad czynny) i wczesna pionizacja. Zanim pacjentka stanie na nogi musimy nauczyć ją prawidłowo siadać. Nie powinno się wykorzystywać do tego popularnych w szpitalach drabinek. Przechodzenie z pozycji leżącej do siedzącej za pomocą drabinek powoduje napięcie mięśni brzucha, a tym samym do napinania rany pooperacyjnej, co powoduje ból, może grozić wystąpieniem uwypuklenia lub w późniejszym okresie przepukliny. Przechodząc do siadu należy obrócić się na bok i oprzeć na łokciu, powoli opuszczać kończyny dolne poza łóżko i usiąść.
- u pacjentek, u których usunięto węzły chłonne – nauka zasad profilaktyki przeciwobrzękowej. Do najważniejszych zasad zapobiegania wtórnym obrzękom limfatycznym kończyn dolnych zaliczamy:
 - unikanie wykonywania iniekcji w kończynę po stronie usuniętych węzłów
 - unikanie obcisłych skarpet, pończoch czy bielizny z ciasnymi opaskami gumowymi
 - unikanie krańcowych zmian temperatury (sauna, gorąca kąpiel, nasłonecznianie)
 - unikanie urazów. W wypadku zranień – należy zwracać bacznie uwagę na wystąpienie zaczerwień, opuchlizny i bólu. Każdy z tych stanów może prowadzić do przewlekłej niewydolności w postaci obrzęku limfatycznego.
 - zakładanie rajstop przeciwobrzękowych na długi okres podróży samolotem
 - utrzymywanie prawidłowej wagi
 - dbanie o ogólną kondycję fizyczną.

Często niekorzystnym skutkiem leczenia kobiet może być nietrzymanie moczu. W celu poprawy tego stanu uczy się pacjentki ćwiczeń poprawiających wydolność mięśni przepony moczowo-płciowej. Ćwiczenia mają na celu wzmocnienie mięśni dna miednicy, a przez to poprawę trzymania moczu. Warunkiem poprawy nie gubienia moczu jest odpowiednie wykonywanie tych ćwiczeń, bowiem ćwiczenie niewłaściwych grup mięśniowych nie tylko nie przynosi oczekiwa-

nego skutku, ale może przyczynić się do zwiększenia nietrzymania moczu. Ćwiczenia dna miednicy definiowane są jako „powtarzalne, wybiórcze, wolicjonalne skurcze i rozkurcze określonych mięśni dna miednicy”. Wymaga to wyczuwania pracy mięśni tak, aby być pewnym, że używa się właściwych mięśni i aby uniknąć niepożądanych skurczy przylegających grup mięśniowych.

Istnieje kilka technik nauczania napinania i rozluźniania mięśni dna miednicy. Zazwyczaj wszystkie te metody w początkowym etapie wymagają pomocy i współpracy lekarza lub rehabilitanta. Jedną z najstarszych metod są tzw. ćwiczenia Kegela, ćwiczenia mięśni przepony moczowo-płciowej. Należy nauczyć pacjentkę napinania mięśni krocza poprzez uruchomienie tych mięśni, których skurcz izometryczny jest możliwy do stwierdzenia przez chorą. Przyjęcie odpowiedniej pozycji i właściwe napinanie mięśni pośladków, ud czy brzucha uruchamia również mięśnie dna miednicy.

Wczesna rehabilitacja fizyczna pozwala na uchronienie chorej od powikłań ogólnoustrojowych a połączona z rozsądną psychoedukacją i różnymi formami psychoterapii pozwala na szybszy powrót do zdrowia.

W odległym okresie po leczeniu, w przypadku dysfunkcji ogólnoustrojowej lub wystąpienia wtórnego obrzęku limfatycznego jednej lub obu kończyn dolnych pacjentka powinna być kierowana do specjalistycznych placówek rehabilitacyjnych.

Wtórny obrzęk limfatyczny powstaje w wyniku zaburzeń transportu chłonki oraz zablokowania naczyń. U pacjentek leczonych z powodu raka trzonu macicy – w wyniku usunięcia węzłów chłonnych lub radioterapii okolicy dna miednicy. W okolicy kończyn dolnych obrzęk ma najczęściej powolny i skryty początek choroby. Objawy rozwijają się miesiącami, co sprawia, że chora nie potrafi wskazać czasu wystąpienia pierwszych objawów. W pierwszym stopniu klasyfikacji obrzęku – obrzęk cofa się po odpoczynku z uniesioną kończyną. Kolejną cechą jest zaostrenie obrzęku pod wpływem wysokich temperatur oraz długotrwałej pozycji siedzącej. Dodatkowo nasilenie obrzęku zależy od pory dnia, aktywności fizycznej. Zbyt duża aktywność fizyczna i długotrwały wysiłek zwiększają obrzęk, natomiast dobrze dobrany rodzaj aktywności fizycznej – ma znaczenie profilaktyczne. W drugim stopniu obrzęku dochodzi do zmian w tkance podskórnej, ujawnia się masywny obrzęk ze zmienioną na twardą konsystencją. Poszerza się obwód kończyn oraz występują cechy zwłóknienia limfostatycznego. Tego rodzaju obrzęk nie ustępuje samoistnie. Jeżeli na tym etapie pacjentka nie podejmie odpowiedniej terapii, wzrost bogato białkowego płynu uaktywni dalsze procesy prowadzące do włóknienia i stwardnienia tkanek. Ten okres charakteryzuje się nieodwracalnymi zmianami prowadzącymi do słoniowacizny, często powikłanej zmianami grzybiczymi, rogowaceniem naskórka, przetokami chłonnymi. Stan taki prowadzi do bólu i dysfunkcji w obrębie stawów kończyny dolnej, a co za tym idzie do kalectwa.

Metody stosowane w fizjoterapeutycznym leczeniu obrzęków opierają się na fizjologicznych mechanizmach odpływu chłonki. Kompleksowa zachowawcza terapia obrzęku to manualny drenaż limfatyczny, terapia uciskowa – bandażowanie, pielęgnacja skóry oraz kinezyterapia. Do tych metod dołącza się różne formy masażu (masaż podwodny, masaż pneumatyczny czy masaż akwawibron). Po zastosowaniu kompleksowej zachowawczej terapii obrzęku, w celu utrzymania wyników terapii i utrzymania zmniejszonej objętości kończyny należy stosować ucisk kompresyjny w postaci odpowiednio dobranych pończoch.

Kobiety leczone z powodu nowotworów narządu rodowego przejawiają nie tylko wspólne wszystkim pacjentom onkologicznym objawy nasilonego lęku, przygnębienia, zmienności na-

strojów ale również wiele specyficznych zmian w sferze intra- i interpersonalnego zachowania, wynikającego z faktu, że choroba i metody leczenia ingerują w obszary ciała bezpośrednio związane z tożsamością płciową i funkcjonowaniem psychoseksualnym. Najczęściej obserwowane u pacjentek zmiany w sferze psychicznej to: obniżenie samooceny dotyczącej własnej atrakcyjności i kobiecości (syndrom „pustej kobiety”), poczucie krzywdy i winy, obniżenie własnej wartości, nierzadko również wrogość lub zbytne uzależnienie emocjonalne od otoczenia.

Większość problemów w sferze relacji społecznych obejmuje trzy obszary zaburzeń: – komunikacji interpersonalnej, współżycia seksualnego i więzi emocjonalnych. Większość pacjentek po operacjach ginekologicznych i/lub radioterapii w późniejszym okresie demonstruje lęk przed bólem i krwawieniem podczas stosunku, zaburzenia lubrykacji, obniżenie libido, dyspareunie.

Problemy te rzadko są zgłaszane lekarzowi między innymi dlatego, że kobiety są przekonane – że są to skutki leczenia – że tak musi być i nie wypada o tym rozmawiać. O problemach tych często wspomina się w trakcie rozmowy z fizjoterapeutą czy psychologiem. Otwartość w komunikowaniu się tych grup z chorymi pozwala na łatwiejszy kontakt i możliwość rozpoznania w celu terapeutycznego oddziaływania. Należy podkreślić, że jakość relacji lekarz, zespół leczący – pacjent oraz skuteczne i oparte na zaufaniu komunikowanie się z pacjentem stanowią podstawowe elementy właściwej opieki i wsparcia psychicznego, sprzyjające dobrej adaptacji w trakcie i po leczeniu choroby.

Celem terapii psychologicznej jest: odbudowanie i wsparcie poczucia własnej wartości kobiety; wzmocnienie jej zdolności odzyskania kontroli nad własnym życiem i zdrowiem, co wiąże się z zaakceptowaniem własnego ciała i uznaniem możliwości realizacji potrzeb.

Terapia trudności w przystosowaniu psychoseksualnym obejmuje edukację w zakresie zachowań w sytuacjach kontaktu intymnego oraz zachowań umożliwiających uzyskanie satysfakcji seksualnej z uwzględnieniem ewentualnych zmian anatomicznych i funkcjonalnych w następstwie operacji i napromieniania.

Szczególne nasilenie trudności występuje po rozległych operacjach ginekologicznych, w odróżnieniu od łagodniejszych, krócej trwających i łatwiej poddających się terapii problemów psycho-społecznych kobiet po operacjach oszczędzających. Zaangażowanie partnera pacjentki w proces rehabilitacji psychicznej i edukacji psychoseksualnej przynosi najlepsze efekty terapeutyczne.

Należy podkreślić, że każdy chory na raka może być atrakcyjnym i wartościowym partnerem w miłości mimo uszkodzeń spowodowanych przez chorobę. Dlatego szeroko pojęta rehabilitacja – sprawność fizyczna, psychoedukacja, psychoterapia i rehabilitacja seksualna jest istotną sprawą dla wszystkich chorujących na nowotwory i ich partnerów, niezależnie od rozpoznania, zaawansowania i zastosowanego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Herman C.D., Jr., Greenberg R.: Rehabilitacja. W: D.K.Hossefeld (red); Podręcznik onkologii klinicznej Warszawa-Kraków; Wyd Naukowe PWN, 1994, 179.
2. H. Tchórzewska Rehabilitacja w chirurgii onkologicznej W: A. Jeziorski; A. Szawłowski; E. Topik, (red): Chirurgia onkologiczna, Wyd. lek PZWL 2008 t 2 str 503-508.
4. K. Krzemieniecki: Obrzęk limfatyczny; W: K. Krzemieniecki (red) :Leczenie wspomagające w onkologii wyd. Termedia 2008; 223-229.
5. H. Tchórzewska: Choroby układu chłonnego. W: J. Domaniecki; K. Klukowski: Rehabilitacja w chorobach naczyń obwodowych. Wydawnictwo Dydaktyczne 2009; 91-110.
6. H. Tchórzewska: Rehabilitacja psychofizyczna w ginekologii onkologicznej. W: J.Zieliński (red): Ginekologia onkologiczna – wiedza i humanizm. Wydawnictwo Medyczne Borgis 2008.

XIII. Ciężowa choroba trofoblastyczna

prof. dr hab. n. med. Marek SPACZYŃSKI,
prof. dr hab. n.med. Ewa NOWAK-MARKWITZ

Definicje

Rozrosty i nowotwory trofoblastu stanowią klinicznie bardzo niehomogenną grupę patologii, które posiadają wspólną cechę histologiczną jaką jest różnego stopnia proliferacja komórek trofoblastu. Do rozrostów trofoblastu należą zaśniad groniasty całkowity (*mola hydatidosa completa*) oraz zaśniad groniasty częściowy (*mola hydatidosa incompleta vel partialis*). Ich transformacja nowotworowa prowadzi do powstania zmian nowotworowych: zaśniadu inwazyjnego (*mola invasiva*) lub raka kosmówki (*choriocarcinoma*). Jako nowotwory trofoblastu kwalifikowane są także inne, rzadko występujące patologie takie jak: guz miejsca łożyskowego (ang. *placental site trophoblastic tumor*) oraz epithelioid trophoblastic tumor. Są to nowotwory o nieco innych cechach biologicznych w porównaniu do pozostałych, ale histologicznie również charakteryzują się nadmierną proliferacją trofoblastu [1]. Do nowotworów trofoblastu należy także przetrwała choroba trofoblastyczna (*morbus trophoblasticus persistens*). Jest to wyłącznie jednostka kliniczna, którą rozpoznaje się na podstawie wzrastających wartości stężeń gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia chemioterapią nie jest konieczne histologiczne uzyskanie rozpoznania nowotworu.

Epidemiologia

Rozrosty i nowotwory trofoblastu występują rzadko. Powstają częściej w krajach azjatyckich w porównaniu do Ameryki Północnej i Europy, choć różnice w zachorowalności mogą być wynikiem niespójności raportowanych danych. W krajach rozwiniętych obserwujemy go raz na około 1000 do 1500 żywych urodzeń [2,3]. Ocenia się, że liczba ta jest niedoszacowana ze względu na to, że nie zawsze materiał po poronieniu jest poddawany badaniu patologicznemu. W Wielkopolsce obserwowano w latach 1988-1990 jeden zaśniad groniasty na 1315 żywych urodzeń [4]. Obserwuje się także niewielką zależność pomiędzy rasą kobiet a zachorowaniem na zaśniad groniasty. Kobiety rasy żółtej niezależnie od miejsca zamieszkania na świecie chorują nieznacznie częściej. Wzrost ryzyka zachorowania obserwuje się

u kobiet starszych, konsumujących małe ilości karotenu i tłuszczów zwierzęcych. Ryzyko powtórnego zaśnięcia po jednokrotnym zachorowaniu wynosi 1-2%, po dwukrotnym – 15-20% i jest niezależne od płci [5,6,7].

Rak kosmówki jest jednym z najrzadziej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u kobiet, ale może rozwinąć się po zaśnięciu całkowitym, częściowym, ciąży zakończonej porodem i po ciąży ekotopowej. W Ameryce Północnej i w Europie rak kosmówki rozpoznaje się raz na pięćdziesiąt tysięcy ciąż [2]. W Polsce, w regionie wielkopolskim nowotwór ten występował raz na 26 315 żywych urodzeń [4]. Wśród czynników zwiększających narażenie na zachorowanie na raka kosmówki należy wymienić: późną menarche, skąpe miesiączki i stosowanie hormonalnej antykoncepcji [8,9]. W opublikowanym w 2002 roku randomizowanym badaniu wykazano, że stosowanie hormonalnej antykoncepcji zwiększa ryzyko zachorowania na rozrosty i nowotwory trofoblastu. Im dłuższy czas trwania antykoncepcji, tym ryzyko jest większe. Nie ma znaczenia natomiast czas, jaki upływa od zaprzestania stosowania leków do momentu koncepcji [10,11].

Etiopatogeneza

Rozrosty i nowotwory trofoblastu są wynikiem nieprawidłowości chromosomalnych w komórce jajowej i plemniku. Zaśniad groniasty całkowity posiada diploidalną liczbę chromosomów a zaśniad częściowy jest poliploidalny, najczęściej triploidalny. Analiza materiału genetycznego całkowitego zaśniadu groniastego wykazuje w 90-98% kariotyp 46XX a w pozostałych sytuacjach 46XY [12]. Badania chromosomalne, antygenów HLA, analiza polimorfizmu fragmentów restrykcyjnych oraz polimorfizmu alloenzymów dowiodły, że jądrowe DNA jest w całości pochodzenia ojcowskiego – łącznie z obydwojoma chromosomami X, natomiast DNA mitochondrialne jest pochodzenia matczynego [13]. Uzyskanie diploidalnej homozygoty jest możliwe po wnikięciu do oocyty plemnika o haploidalnej liczbie chromosomów (23X lub 23Y) i replikacji jego materiału genetycznego bez dokonania podziału komórki. Jeśli powstanie diploidalny kariotyp 46YY, komórka obumiera, ponieważ jest niezdolna do dalszego podziału. Możliwe jest też wnikięcie do oocyty plemnika o diploidalnej liczbie chromosomów (46XX) na skutek wcześniej dokonanego podziału materiału genetycznego bez podziału komórki. Ten sposób jest prawdopodobnie rzadko spotykany. Obserwuje się także zaśniady groniaste i raki kosmówki z kariotypem 46XY. Są trzy możliwości uzyskania takiej kombinacji: normalna koncepcja (nie rozpoznano dotychczas takiego zaśniadu), zaplemnienia oocyty pozbawionego materiału genetycznego przez plemnik, w którym nie doszło do rozdzielenia chromatyd w I podziale meiotycznym (powstanie heterozygota) lub wnikięcie do komórki jajowej dwóch plemników – jeden z chromosomem X i jeden z chromosomem Y, co też prowadzi do heterozygoty. W ten sam sposób może powstać heterozygotyczny kariotyp 46XX pochodzenia ojcowskiego. Uważa się, że zaśniad groniasty o heterozygotycznym kariotypie częściej ma złośliwe następstwa [14]. Kariotyp 46XY występuje w 9% zaśniadów groniastych, połowie zaśniadów inwazyjnych i w 74% rakach kosmówki. Dwie trzecie heterozygotycznych zaśniadów groniastych wymaga leczenia chemioterapią [15]. Nawracający zaśniad groniasty może być także uwarunkowany mutacją punktową na chromosomie 19q13.3-13.4, lecz rola białka tam kodowanego nie jest znana [16].

Kariotyp zaśniadu groniastego częściowego jest najczęściej triploidalny (69XXX, 69XXY), dyandryczny (z podwójnym materiałem ojcowskim) lub znacznie rzadziej dygyniczny, czyli

z podwójnym garniturem chromosomów maczynych [17]. Rozpoznaje się także zaśniady groniaste częściowe z prawidłowym garniturem chromosomów oraz z trisomią 16. Triploidalny kariotyp związany jest z licznymi wadami płodu ośrodkowego układu nerwowego, twarzoczaszki, płuc, jajników, nadnerczy oraz z opóźnieniem wewnątrzmacicznego wzrostu płodu. Płody obumierają zwykle pomiędzy 8 i 9 tygodniem ciąży. Płody z podwójnym kariotypem maczynym wykazują lepszy wzrost i możliwy jest ich rozwój do połowy ciąży. Obumieranie związane jest z niedorozwojem łożyska.

W ciągu ostatnich kilku lat przeprowadzono badania ekspresji genów w tkankach zaśniadu groniastego i raka kosmówki. W zaśniadzie groniastym wykazano zmniejszoną ekspresję genów *IGFBPs*, interleukiny I, receptora dla TNF, *CD44* oraz genu *RAD 52* a wzrost ekspresji obserwowano w grupie genów antyapoptotycznych [18,19]. W raku kosmówki wykazano brak ekspresji genu supresorowego *NECCI* (*Not Expressed in Choriocarcinoma Clone 1*), który znajduje się na chromosomie 4q11-q12 [20]. Linia komórkowa raka kosmówki transfekowana genem *NECCI* wykazywała supresję procesu karcynogenezy. W komórkach raka kosmówki obserwuje się także nadekspresję genu *H19* i oraz obniżoną ekspresję genów *P57* i *IGF2* [21,22]. Związane jest to ze zjawiskiem imprintingu genów pochodzenia ojcowskiego lub maczynego [23].

Patologia

Obraz makroskopowy zaśniadu groniastego całkowitego jest bardzo charakterystyczny, co często sugeruje rozpoznanie przed badaniem mikroskopowym. Kosmki tworzą różnej wielkości różowe pęcherzyki zebrane w grona i połączonymi szypułkami. Mezenchyma rozdętych kosmków jest ubogokomórkowa z małą ilością kolagenu i brakiem naczyń krwionośnych. Nabłonek pokrywający wykazuje zmiany hiperplastyczne lub anaplastyczne, ale może być też prawidłowy. Uważa się, że powyższy obraz morfologiczny jest wynikiem niedorozwoju naczyń w krążeniu płodowym przy zachowanym transporcie z krążenia maczynego. W zaśniadzie groniastym całkowitym nigdy nie znajduje się elementów płodu i błon płodowych pozałożyskowych. Jest to podstawowe kryterium morfologiczne różnicujące zaśniad całkowity od częściowego. W obrazie histologicznym zaśniadu częściowego opisane zmiany są bardziej dyskretne i znajduje się elementy płodu lub błon płodowych. W badaniu morfologicznym stwierdza się obrzęk kosmków o mniejszym nasileniu niż to ma miejsce w zaśniadzie całkowitym. Część kosmków jest prawidłowa i są w nich obecne naczynia krwionośne. Nasilenie zmian obrzękowych w kosmkach oraz objawy kliniczne zależą od rodzaju zaburzenia chromosomalnego oraz od czasu trwania ciąży. Duża masa tkanki ewakuowanej z macicy wymaga szczególnie wnikliwej oceny makroskopowej i pobrania do dalszej diagnostyki mikroskopowej wielu fragmentów zaśniadu. W przypadkach częściowo samoistnie dokonanych poronień, resztki wyskrobane z macicy mogą także nie zawierać elementów płodu, co także utrudnia właściwą diagnozę. Obecnie klasyczna diagnostyka patomorfologiczna uważana jest za niewystarczającą do różnicowania poszczególnych form zaśniadów [24]. Należy wykonać diagnostykę cytogenetyczną i na podstawie oceny kariotypu różnicuje się zaśniad groniasty całkowity od częściowego.

Zaśniad inwazyjny w badaniu histologicznym makroskopowo stanowi krwiste ognisko ze zmianami martwiczymi umiejscowione w macicy. Nowotwór rozrasta się najczęściej do jamy macicy, może jednak przerastać przez całą ścianę. Obraz histologiczny cechuje się różnego stopnia inwazją trofoblastu do mięśnia macicy i naczyń krwionośnych. Stwierdza się hiperpl-

azję trofoblastu i patologiczną strukturę kosmka. Nie obserwuje się płynu obrzękowego i rozdętych kosmków. Mogą współistnieć ogniska przerzutowe w innych narządach.

Makroskopowo rak kosmówki występuje, jako sinoczerwone, bardzo kruche, krwawiące przy dotyku guzki z ogniskami martwicy. W badaniu mikroskopowym nie ma struktury kosmka. Jest to cecha różnicująca raka kosmówki od zaśniadu inwazyjnego.

Klasyfikacja

Klasyfikacja klinicznego zaawansowania choroby trofoblastycznej jest przedmiotem kontrowersji od wielu lat. O ile obraz histologiczny pozwala w sposób satysfakcjonujący wskazać na dany rodzaj patologii trofoblastu, to zbudowanie systemu kliniczno-histologicznego pozwalającego na prognozowanie przebiegu choroby nie zostało dotychczas dokonane. Żadna z proponowanych dotychczas klasyfikacji nie zawiera jednostki klinicznej, jaką jest przetrwała choroba trofoblastyczna. Obecnie obowiązuje klasyfikacja FIGO 2000. Klasyfikacja FIGO 2000 [25]:

I⁰ – Choroba trofoblastyczna ograniczona do macicy

II⁰ – Choroba trofoblastyczna ograniczona do narządów płciowych

III⁰ – Obecność przerzutów w płucach niezależnie od zajęcia lub nie narządów płciowych

IV⁰ – Obecność przerzutów w innych narządach.

Czynniki ryzyka będące integralną częścią systemu klasyfikacji pokazano w tab. 13.1.

Tabela 13.1. Punktowy system oceny czynników ryzyka choroby trofoblastycznej

Cechy kliniczne	Punkty			
	0	1	2	4
Zakończenie poprzedzającej ciąży	Zaśniad	Poronienie	Poród	-
Wiek	<40	>40	-	-
Czas od ostatniej ciąży	<4	4-<7	7-<13	>13
Stężenia hCG	<10 ³	10 ³ - <10 ⁴	10 ⁴ - <10 ⁵	>10 ⁵
Rozmiar największego guza {cm}	<3	3 - <5	>5	
Miejsce przerzutów	Płuco	Śledziona, nerka	Przewód pokarmowy	Wątroba, OUN
Liczba przerzutów	-	1 - 4	5 - 8	>8
Niepowodzenia chemioterapii	-	-	Monochemioterapia	Polichemioterapia

Do grupy o małym ryzyku zaliczamy chore, które uzyskują wartość mniejszą lub równą 6 punktów. Uzyskanie powyżej 6 punktów kwalifikuje chorą do grupy o dużym ryzyku.

Klasyfikacja ta może być stosowana tylko dla nowotworów trofoblastu związanych z ciążą z wyjątkiem guza miejsca łóżyskowego. Pacjentki z pierwotnym rakiem kosmówki w jajniku kwalifikuje się zgodnie z systemem FIGO dla raka jajnika. Zaśniad groniasty, który nie jest nowotworem złośliwym nie podlega tej klasyfikacji.

Rejestracja chorych i nadzór nad oznaczaniem hCG

Wszystkie chore z ciążową chorobą trofoblastyczną powinny być rejestrowane w jednej centralnej bazie danych. Najbardziej właściwe jest, aby taki rejestr był prowadzony na

podstawie rozpoznań histologicznych. Pozwala to na jednolite postępowanie terapeutyczne i monitorujące w tej rzadkiej chorobie, która może mieć poważne następstwa. W wielu krajach europejskich istnieją takie bazy (Wielka Brytania, Dania, Finlandia) w innych są w fazie tworzenia. Wskazane jest także stworzenie jednego centralnego laboratorium, które w przypadkach wątpliwych ocenia stężenie hCG.

Gonadotropina kosmówkowa

Markerem wykorzystywanym w rozpoznawaniu i monitorowaniu rozrostów i nowotworów trofoblastu jest gonadotropina kosmówkowa a szczególnie jej podjednostka β .

Gonadotropina kosmówkowa zbudowana jest z dwóch podjednostek α i β . Podjednostka β (hCH β) jest swoista dla hormonu i odpowiada za jego biologiczną aktywność. W ciąży i w rozrostach i nowotworach trofoblastu w surowicy i moczu są obecne różne formy hormonu oraz produkty jego częściowej degradacji. W surowicy ciężarnych jest obecna cała cząsteczka hormonu a w pierwszych tygodniach także jego forma hiperglikosylowana. W chorobie trofoblastycznej w surowicy i moczu obecne są ponadto inne formy hCG: wolna podjednostka β , odkryta podjednostka β , fragment rdzeniowy β oraz białko C-terminalne [26,27]. Testy wykorzystywane do monitorowania choroby trofoblastycznej muszą wykrywać wszystkie cząsteczki hormonu. Większość komercyjnie dostępnych testów nie nadaje się do monitorowania pacjentek z chorobą trofoblastyczną, ponieważ wykazują zbyt dużą liczbę wyników fałszywie negatywnych. Ostatnio opublikowane badania wskazują na niezwykłą przydatność oznaczeń hiperglikosylowanej hCG (hCGH) w stosunku do całej cząsteczki u chorych na nowotwory trofoblastu [28,29]. Produkcja hCGH jest związana z inwazyjnym fenotypem komórek trofoblastu i jej obecność pozwala na różnicowanie pomiędzy złośliwą i niezłośliwą formą zaśniadu. Niestety, nie ma dotychczas komercyjnego testu oznaczającego hCGH. Wykrywana jest ona tylko metodą radioimmunologiczną z zastosowaniem przeciwciał stworzonych specjalnie do tego celu.

Metody zastosowane do oznaczania gonadotropiny kosmówkowej w surowicy lub w moczu kobiet chorych na rozrosty i nowotwory trofoblastu mają podstawowe znaczenie w prawidłowym monitorowaniu leczenia oraz rozpoznawaniu chemiooporności nawrotów choroby. Niezwykle ważne jest, aby chora była monitorowana zawsze przez to samo laboratorium, ponieważ wyniki uzyskiwane przy pomocy różnych komercyjnych zestawów są nieporównywalne. Na podstawie badań porównujących testy diagnostyczne, wykorzystywane do oznaczeń hCG w rozrostach i nowotworach trofoblastu, kryteria wysokiej czułości, specyficzności i powtarzalności spełnia tylko test Siemens Immulite i jako jedyny jest obecnie rekomendowany do oznaczeń podjednostki hCG β i jej form u chorych na rozrosty i nowotwory trofoblastu [30].

Gonadotropina kosmówkowa przechodzi przez barierę krew – mózg. Jej stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym jest 60 razy niższe niż w surowicy. Wyższe proporcje sugerują obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym.

Diagnostyka ultrasonograficzna

Na obraz ultrasonograficzny klasycznego, kompletnego zaśniadu groniastego składają się wypełnienie macicy przez heterogenną masę, brak echa zarodka i obecność torbieli tekaluteinowych. [31,32]. Tak charakterystyczny obraz można zobaczyć dopiero około 10-11 tygodnia ciąży. We wcześniejszej ciąży obraz może sugerować obecność pustego jaja płodowego. W dziewiątym tygodniu ciąży

możliwe staje się uwidocznienie grup małych gronek obecnych w macicy [33]. Jeśli dochodzi do samoistnego obumarcia ciąży zanim rozwiną się gronka, rozpoznanie zaśniadu można postawić tylko na podstawie badania histopatologicznego. Ocenia się, że do 10 tygodnia ciąży na podstawie badania ultrasonograficznego można rozpoznać zaśniad groniasty u 50-80% a w 13 tygodniu ciąży u 100% chorych [34, 35]. Około 10% ciąż podejrzanych w USG o zaśniad groniasty po ocenie histologicznej okazują się być inną patologią – najczęściej zwyrodnieniem zasadowym kosmków [36].

Za pomocą techniki power angio Doppler można uwidocznić przestrzenie beznaczyniowe w macicy już w początkowym okresie po zagnieżdżeniu zarodka i w ten sposób rozpoznanie zaśniadu może nastąpić we wcześniejszej ciąży [37,38].

Diagnostyka zaśniadu częściowego jest trudna i tylko około 30% jest rozpoznawanych prenatalnie za pomocą ultrasonografii. Większość jest rozpoznawana tylko na podstawie badania morfologicznego. Prawdopodobieństwo prawidłowego rozpoznania jest większe wraz ze wzrostem ciąży [35]. Obraz ultrasonograficzny ulega zmianie wraz ze wzrostem ciąży, lecz nie jest on charakterystyczny i trudny do interpretacji. Właściwe rozpoznanie jest możliwe dopiero około 13-15 tygodnia ciąży [39]. Przy obecności płodu o kariotypie 69XXY tylko w połowie przypadków widoczne są obrzęknięte kosmki. Płody z podwójnym kariotypem maczynym wykazują lepszy wzrost i możliwy jest ich dalszy rozwój w drugim trymestrze ciąży. Obserwuje się cechy opóźnionego wewnątrzmacicznego wzrostu płodu oraz nadmierny lub upośledzony rozwój łożyska. Prenatalne postawienie rozpoznania jest trudne.

Najnowsze doniesienia wskazują, że badanie ultrasonograficzne może spełniać rolę predykcyjną w prognozowaniu rozwoju procesu złośliwego [39,2,38,35]. Trofoblast ulegając przemianie złośliwej wykazuje szereg nieprawidłowości anatomicznych w budowie i przebiegu naczyń krwionośnych oraz dochodzi do zmian w unaczynieniu mięśnia macicy [40]. W konwencjonalnej ultrasonografii 2D wykrycie niewielkich ognisk procesu nowotworowego jest trudne. W prezentacji 3D można stwierdzić liczne anastomozy tętniczko-żylne oraz zmienny przebieg naczyń, zależny od procesu neoangiogenezy. Udowodniono, że istnieje ścisła korelacja pomiędzy indeksem pulsacji (PI), indeksem oporu (RI) i stosunkiem fali skurczowej do rozkurczowej (S/DR) w tętnicach macicznych a stężeniem hCGβ u chorych w czasie obserwacji po ewakuacji zaśniadu [41]. U chorych, u których po ewakuacji zaśniadu obserwuje się stałe zmniejszanie się objętości przepływów i wzrost oporu naczyniowego rokowanie jest dobre. Brak regresji wskazuje na transformację nowotworową w macicy [42]. Korelacja ta jest silniej wyrażona u chorych ze spontaniczną remisją choroby [32]. Seryjna obserwacja wartości S/DR, RI i PI jest badaniem nieinwazyjnym i może być powtarzana, co kilka dni.

Ultrasonografia jest jedyną metodą, która pozwala rozpoznać zaśniad groniasty w ciąży wielopłodowej z obecnością w jednym worku owodniowym żywego płodu a w drugim zaśniadu [43,44]. Ciąże takie występują ekstremalnie rzadko i w piśmiennictwie brak jest doniesień na ten temat. Oznaczanie stężenia hCGβ w takiej sytuacji jest nieprzydatne.

Z zaśniadem groniastym często współistnieją torbiele tekaluteinowe. Częstość ich występowania ocenia się według różnych autorów na 5-50% [34,35,2]. Wzrost torbieli tekaluteinowych koreluje z czasem trwania ciąży. We wczesnej ciąży mogą nie występować, choć w doświadczeniu własnym wielokrotnie obserwowaliśmy duże torbiele tekaluteinowe współistniejące z zaśniadem groniastym w 10-12 tygodniu ciąży. Regresja torbieli po opróżnieniu macicy następuje bardzo wolno i koreluje ze spadkiem stężenia gonadotropiny kosmówko-

wej, które też zmniejsza się powoli. Obecność torbieli tekaluteinowych i tempo ich regresji nie są czynnikami ryzyka rozwinęcia się przetrwałej choroby trofoblastycznej.

Badanie ultrasonograficzne u chorych na raka kosmówki powinno być przeprowadzone przy pomocy sondy dopochwowej i brzusznej. Ocenie podlegają narządy płciowe oraz wszystkie narządy jamy brzusznej łącznie z węzłami zaotrzewnowymi. Zaleca się przeprowadzanie oceny ultrasonograficznej przed każdym kursem chemioterapii stosując prezentację 2D i 3D. W przypadkach, gdy choroba jest ograniczona do macicy obserwuje się ogniska neowaskularyzacji w myometrium oraz zmienione przepływy w tętnicach macicznych, tętnicach łukowatych i nawet spiralnych [45]. Wykazują one przepływ o niskim oporze i wysokiej amplitudzie przepływu [39,46,47]. Parametry przepływów ulegają zmianie podczas leczenia i są czynnikiem predykcyjnym uzyskania remisji [48]. Normalizacja przepływów w tętnicach macicznych koreluje ze spadkiem stężenia hCGβ [42]. Negatywny wynik badania kolorowym Dopplerem jest czynnikiem prognostycznym u chorych na raka kosmówki. U tych kobiet uzyskuje się remisję po mniejszej liczbie kursów chemioterapii [48]. Ma to znaczenie w praktyce klinicznej, ponieważ istotnym problemem w leczeniu nowotworów trofoblastu jest narastająca chemiooporność. Wybór optymalnego momentu zmiany schematu leczenia ma decydujące znaczenie dla powodzenia całej terapii i wyleczenia chorego. Niedawno udowodniono, że chore z niskim stężeniem hCGβ oraz nieznaczną inwazją trofoblastu w myometrium i wysokim indeksem oporu w tętnicach macicznych mogą być leczone za pomocą wyłącznie monochemioterapii. Przepływ niskooporowy przy przetrwałym niskim stężeniu markera powinien być wskazaniem do zastosowania polichemioterapii [49].

Objawy kliniczne

Najczęściej zaśniad groniasty całkowity rozpoznaje się i ewakuuje w pierwszych dziesięciu tygodniach ciąży, przy macicy większej o około 2 tygodnie i średnim stężeniu hCG od 200-300 tysięcy IU/mL. Krwawienie obserwuje się tylko u 30% chorych, anemię u 4%, nadmierne wymioty u 8% a torbiele tekaluteinowe u 10%. Inne objawy spotyka się sporadycznie i najczęściej u licznych wieloródek, które nie zgłaszają się do ginekologa we wczesnej ciąży. Wiele ciąż zaśniadowych (9-41%) może nie dawać żadnych objawów [43,50]. Torbiele tekaluteinowe w przeszłości często osiągały znaczne rozmiary i były przyczyną dolegliwości bólowych. Mogą być jedynym objawem sugerującym rozpoznanie zaśniadu częściowego, który poza tym, przebiega asymptomatycznie. Rozpoznanie zaśniadu częściowego w porównaniu do zaśniadu całkowitego następuje najczęściej w późniejszej ciąży – około 14 tygodnia. Obserwowane objawy wskazują raczej na poronienie zatrzymane lub resztki po poronieniu. Częściej obserwuje się trzon macicy mniejszy niż wskazuje czas trwania ciąży (u 50% chorych), krwawienie obserwuje się u około 70%, ból brzucha u 20% a nadmierne wymioty u 20% chorych [35].

Ciąża zaśniadowa może występować także ekotopowo, najczęściej w jajowodzie. Rozpoznanie w tym przypadku jest trudne i klasyfikowane jako guz przydatków ze wszystkimi objawami klinicznymi, które spotyka się przy tej lokalizacji. O rozpoznaniu rozstrzyga badanie mikroskopowe.

Zaśniad inwazyjny rozpoznaje się mikroskopowo po wycięciu macicy. Krwawienie z macicy jest najczęstszym jego objawem.

Rak kosmówki może rozwinąć się po zaśniadzie groniastym (50% raków kosmówki), po poronieniu (25%), po porodzie (20%) oraz po ciąży ektopowej.

Objawy kliniczne raka kosmówki mogą być bardzo różnorodne. Jeśli zmiana nowotworowa jest ograniczona do trzonu macicy, obserwuje się krwawienie. Przerzuty do płuc powodują duszność, krwioplucie i kaszel. Jednak, gdy obejmują niewielki obszar płuca, mogą nie dawać żadnych objawów klinicznych. Ogniska w ośrodkowym układzie nerwowym, w zależności od umiejscowienia mogą przebiegać pod postacią różnorodnych zespołów neurologicznych, choć szybko na pierwszy plan wysuwają się objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Przerzuty do układu pokarmowego, czy nerek manifestują początkowo dyskretne objawy i mogą być łatwo przeoczone. Warto podkreślić, że nieoczekiwane, niezwykłe i dziwne dolegliwości u kobiety w wieku rozrodczym zawsze powinny być rozważane jako możliwe objawy raka kosmówki. Zdarza się, że chora jest leczona przez pulmonologów, neurologów a nawet laryngologów i oni rozpoznają raka kosmówki [51].

Postępowanie chirurgiczne

Zaśniad groniasty powinien zostać ewakuowany z macicy jak najszybciej po rozpoznaniu. Rekomenduje się ewakuację zaśniadu groniastego całkowitego za pomocą ssaka po mechanicznym rozszerzeniu kanału szyjki macicy. Zabieg ten, opisany po raz pierwszy w 1966 roku jest obecnie powszechnie stosowany w wielu krajach [2]. Skrobanie macicy ostrą łyżką nie jest zalecane ze względu na niebezpieczeństwo perforacji i możliwość powstania zespołu Ashermana. Nie powinno się stosować oksytocyny i prostaglandyn przed lub w czasie trwania zabiegu opróżniania macicy, jeśli nie ma ku temu bezwzględnych wskazań. Preparaty rozszerzające ujście i kurczące mięsień macicy mogą powodować zator płuc komórkami trofoblastu [52]. Jeśli w badaniu ultrasonograficznym widoczne są większe elementy płodu, należy zakończyć ciążę przy pomocy środków farmakologicznych, a więc stosując oksytocynę lub prostaglandyny. Zaśniad częściowy wiąże się z minimalnym ryzykiem rozwinięcia się przetrwałej choroby trofoblastycznej, co powoduje, że użycie leków kurczących macicę jest bezpieczniejsze.

Niezwykle istotnym w postępowaniu zabiegowym przy opróżnianiu macicy jest doszczętność wykonanej operacji. Pozostawienie resztek zaśniadu w macicy wiąże się ze znacznie zwiększonym ryzykiem rozwinięcia się przetrwałej choroby trofoblastycznej. Obserwuje się także znacznie wolniejszy spadek stężenia gonadotropiny kosmówkowej, co może być przyczyną zbyt wczesnego zastosowania chemioterapii. Jeżeli dwa tygodnie po zabiegu stężenie hCG nie obniżyło się o połowę i w macicy, w badaniu ultrasonograficznym, widoczne są echa mogące odpowiadać resztkom po poronieniu, obecnie rekomenduje się wykonanie powtórnego skrobania macicy. Pozwala to w wielu przypadkach uchronić chorą przed stosowaniem chemioterapii.

Ryzyko rozwinięcia się przetrwałej choroby trofoblastycznej jest o połowę mniejsze u kobiet, u których wykonano wycięcie macicy z zaśniadem groniastym. Takie postępowanie jest możliwe u starszych chorych, które nie planują już rozrodu i akceptują ten sposób antykoncepcji [4].

Jeden raz na dwieście zaśniadów groniastych obserwuje się ciążę wielopłodową. Najczęściej jest to prawidłowa ciąża w jednym worku owodniowym i zaśniad groniasty w drugim. Są to niezwykle rzadkie przypadki i dlatego postępowanie w każdym z nich powinno być rozważane indywidualnie. Lekarze brytyjscy rekomendują postawę wyczekującą, jeśli prawidłowej ciąży towarzyszy zaśniad całkowity [53]. Natomiast współistnienie zaśniadu częściowego, który samoistnie ulega poronieniu zwykle w II trymestrze ciąży, powinno skłonić do zakończenia obu ciąży. Nie odnotowano dotychczas sytuacji utrzymania się prawidłowej ciąży, jeśli ciąża z zaśniadem częściowym uległa samoistnemu poronieniu. Natomiast około

40% ciąż prawidłowych współistniejących z zaśnadem całkowitym zakończyło się pomyślnym urodzeniem dziecka. Jednak częściej obserwowano rozwinięcie się przetrwałej choroby trofoblastycznej (około 42% przypadków) [54].

Zaśniad groniasty w około 1% rozwija się, jako ciąża ektopowa. Postępowanie jest takie samo jak przy niezaśniadowej ciąży ekotopowej. Jednak prawie wszystkie takie chore wymagają chemioterapii na skutek rozwinięcia się procesu nowotworowego.

Wykonanie histerektomii u kobiet z rakiem kosmówki o małym ryzyku skraca czas koniecznego stosowania chemioterapii [55]. U chorych z chorobą trofoblastyczną o wysokim ryzyku z przerzutami wykonanie histerektomii nie poprawia wyników leczenia zarówno w aspekcie uzyskania remisji jak również całkowitego czasu przeżycia [56]. Interwencja operacyjna jest zarezerwowana jedynie w ostrych stanach zagrażających życiu, głównie w przypadkach krwotoków z macicy lub płuc. Zaleca się także operacyjne wycięcie pojedynczych ognisk przerzutowych w płucach lub wątrobie.

Chemioterapia

Chemioterapia powinna być prowadzona w ośrodkach referencyjnych, które mają odpowiednie doświadczenie w leczeniu tej choroby oraz dysponują możliwością wykonania zabiegu chirurgicznego. Musi być zapewniony dostęp do laboratorium w celu monitorowania leczenia przy pomocy wolej podjednostki β oraz innych parametrów biochemicznych ocenianych u chorych poddawanych intensywnej chemioterapii. Choroba trofoblastyczna bez przerzutów jest uleczalna w 100%, jednak w przypadku rozsiania procesu i istnienia czynników dużego ryzyka wyleczalność sięga tylko około 80%. U chorych z przerzutami, źle rozpoczęte, zbyt mało agresywne leczenie powoduje chemiooporność i zmniejsza szanse wyleczenia.

Przed podjęciem decyzji o podjęciu leczenia cytostatykami należy zawsze staranie rozważyć kryteria włączenia takiego leczenia. Brytyjskie rekomendacje do rozpoczęcia leczenia choroby trofoblastycznej są następujące:

- plateau lub wzrost stężenia hCG po ewakuacji zaśniadu
- silne krwawienie z macicy lub do jamy otrzewnowej
- histologicznie potwierdzony rak kosmówki
- obecność przerzutów w mózgu, wątrobie, układzie pokarmowym lub obecność przerzutów w płucach większych niż 2 cm na klasycznym radiogramie
- stężenie hCG większe niż 20 000 IU/mL po 4 tygodniach od ewakuacji zaśniadu
- podwyższone stężenie hCG 6 miesięcy po ewakuacji zaśniadu, nawet jeśli stale opada [3].

Szczególnie wnikliwie należy rozpatrywać sytuacje utrzymującego się niewielkiego stężenia hCG. Zdarza się, że w kolejnych trzech, czterech oznaczeniach stężenia hormonu mamy do czynienia z podobnymi wartościami, lecz wykazującymi niewielki wzrost. W takiej sytuacji należy raczej poczekać i nie podejmować decyzji o leczeniu cytostatykami [57]. W 2000 roku na konferencji FIGO ustalono, że wskazaniami biochemicznymi do podjęcia chemioterapii po są:

brak spadku stężenia hCG przez 3 tygodnie (dzień 1,7,14 i 21)

wzrost stężenia hCG o 10% lub więcej w dwóch kolejnych oznaczeniach w ciągu dwóch tygodni (dzień 1,7 i 14)

utrzymujące się podwyższone stężenie hCG ponad 6 miesięcy od ewakuacji zaśniadu z macicy [58].

Przed rozpoczęciem leczenia nowotworów trofoblastu wykonujemy szereg badań mających na celu ocenę rozprzestrzenienia procesu nowotworowego i czynników ryzyka co pozwala zakwalifikować chorą do odpowiedniego schematu leczenia (Tab.1). Uzyskanie 7 lub mniej punktów w przedstawionej wyżej skali klasyfikuje chorą do grupy o małym ryzyku, gdzie prowadzi się leczenie chemioterapią monolekową. Uzyskanie siedmiu lub więcej punktów umieszcza chorą w grupie dużego ryzyka i konieczne jest prowadzenie leczenia schematami wielolekowymi.

Ustalono, że badaniem wystarczającym do oceny obecności przerzutów w wątrobie i nerkach jest ultrasonografia. Celem oceny obecności ognisk przerzutowych w płucach należy zrobić zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. Akceptuje się także wykonanie tomografii komputerowej płuc. Jednak należy pamiętać, że możliwe jest wtedy uwidocznienie mikroprzerzutów, niewidocznych na klasycznym zdjęciu, co zmienia liczbę punktów FIGO (np. na rtg – 3 przerzuty a na KT – 9) i kwalifikuje chorą do polichemioterapii, nie zawsze koniecznej. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego identyfikujemy za pomocą tomografii komputerowej lub tomografii rezonansu magnetycznego.

U chorych, u których choroba jest ograniczona do macicy stosuje się monoterapię przy pomocy metotrexatu lub aktynomycyny D. Chore z przerzutami o małym ryzyku leczymy także za pomocą monochemioterapii. Do tej grupy kwalifikują się najczęściej pacjentki z pojedynczymi przerzutami do płuc, u których choroba rozwinęła się w krótkim czasie po zaściadzie goniastym. Brak spadku stężenia hCGß po kolejnym kursie chemioterapii wymaga zastosowania u tych chorych chemioterapii wielolekowej. W tej sytuacji zaleca się także rozważenie przeprowadzenia histerektomii, co często jest postępowaniem całkowicie wystarczającym, aby uzyskać normalizację stężenia hCGß.

Chore zakwalifikowane do grupy o wysokim ryzyku z przerzutami powinny być leczone chemioterapią wielolekową. Do lat siedemdziesiątych stosowano schemat trójlekowy MAC (metotrexat, aktynomycyna, cyklofosfamid) lub schemat CHAMICA według Bashawe. W randomizowanych prospektywnych badaniach wykazano jednak wyższą skuteczność terapii MAC przy jej mniejszej toksyczności. Po odkryciu etopozydu i uzyskaniu danych o jego dużej skuteczności w leczeniu choroby trofoblastycznej, Newlands sformułował nowy protokół chemioterapii, nazywany EMA-CO. W skład niego wchodzi: etopozyd, wysokie dawki metotrexatu z kwasem folinowym, aktynomycyna D, cyklofosfamid i winkrystyna. Przy pomocy tej chemioterapii udaje się wyleczyć około 80% chorych o wysokim ryzyku, które nie otrzymywały wcześniej cytostatyków. Ostatnio w randomizowanych badaniach wykazano prawie taką samą skuteczność EMA (etopozyd, metotrexat i aktynomycyna D) przy mniejszej toksyczności [3,59]. Chemioterapia choroby trofoblastycznej jest zwykle długotrwała. Obejmuje kilkanaście kursów leczenia. Nasilenie toksycznych objawów ubocznych wzrasta wraz z sumarycznymi dawkami leków, co stwarza trudności w kontynuacji leczenia. Jednym z warunków powodzenia leczenia jest utrzymanie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi kursami chemioterapii. Zachodzi, zatem, często konieczność stosowania leków stymulujących wzrost kolonii granulocytów [76]. Uzyskanie trzech prawidłowych wyników stężenia hCGß obliuguje do zastosowania jeszcze dwóch do trzech kursów chemioterapii. Zapobiega to wczesnym nawrotom choroby.

Niepowodzenia chemioterapii dotyczą najczęściej chorych, u których:
choroba trwa dłużej niż cztery miesiące

stężenie hCG przed leczeniem było wyższe niż 100000IU/24 h w moczu lub wyższe niż 40000mIU/mL w surowicy

obserwuje się przerzuty o innej lokalizacji niż płuca i pochwa poprzedzająca ciąża zakończyła się porodem o czasie stosowano wcześniej nieskutecznie chemioterapię [36].

Chemiooporność lub nawrót choroby obserwuje się u około 20-30% chorych o wysokim ryzyku. Większość z tych chorych ma zwykle nieznacznie podwyższone stężenia hCGβ, jednak dalsze podawanie EMA-CO nie doprowadza do jego obniżenia. W tej sytuacji proponuje się leczenie chirurgiczne ognisk choroby oraz zastosowanie innych schematów chemioterapii. Wykorzystuje się kombinacje EMA-EP (etopozyd, metotrexat, aktynomycyny D, etopozyd, cisplatyna) lub inne z bleomycyną i winblastyną (PUB, BEP) [47]. Objawy toksyczne przy stosowaniu tych schematów są jednak znaczne, co czasem ogranicza ich użycie. Ostatnio u chorych z nawrotową chorobą podjęto próby leczenia schematem EMA-CO z użyciem wysokich dawek leków (etopozyd: 4200 mg/m², cyklofosfamid 60 mg/kg). Warto zwrócić uwagę, że 70% niepowodzeń w leczeniu raka kosmówki dotyczy kobiet po przebytym porodzie [3,60].

Radioterapia

W przypadku przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego zaleca się napromienianie w dawce 2000 – 4000 cGy we frakcjach po 200 cGy z jednoczesnym podawaniem metotretksatu dokanałowo [61].

Kontrola po leczeniu

Po ewakuacji zaśniadu groniastego z macicy seryjne oznaczanie hCG – zawsze w tym samym laboratorium – powinno być prowadzone, co 7 dni aż do momentu spadku stężenia poniżej czułości analitycznej testu. W ciągu pierwszych 5 tygodni obserwacji hCG powinno spontanicznie osiągnąć wartości poniżej 1000 mIU/mL. U chorych, u których w ciągu tego czasu nie uzyskano spadku hCG poniżej tej wartości rozwija się przetrwała choroba trofoblastyczna [50]. Po normalizacji stężenia hCG oznaczenia prowadzi się w odstępach miesięcznych. Oznaczenia należy koniecznie powtórzyć w 8 i 20 tygodniu po opróżnieniu zaśniadu. Takie postępowanie jest zalecane, ponieważ u około 2% chorych obserwuje się rozwinięcie przetrwałej choroby po pierwotnym spadku hCG do normy [62].

U wszystkich chorych zalecana jest antykoncepcja hormonalna. Takie postępowanie nie zwiększa ryzyka rozwinięcia się przetrwałego procesu nowotworowego [63]. Powtórna koncepcja jest zalecana nie wcześniej niż po 6 miesiącach od normalizacji stężenia hCG [64].

Jedna piąta chorych po przebytej ewakuacji zaśniadu groniastego całkowitego i 0,5% kobiet po przebyciu zaśniadu częściowego wymaga leczenia systemowego z powodu przetrwałego procesu chorobowego [65,66].

Monitorowanie chorych na nowotwór trofoblastu po zakończeniu chemioterapii winno być kontynuowane przez dwa lata w odstępach miesięcznych a następnie co 6 miesięcy do końca życia. Polega ono na comiesięcznym oznaczaniu stężenia hCG. Chore nie powinny w tym czasie zachodzić w ciążę. Zalecana jest hormonalna antykoncepcja. Przebiec chemioterapii systemowej wielolekowej i długotrwałej nie ma wpływu na późniejsze zajście w ciążę i urodzenie zdrowego dziecka [67,68].

Guz miejsca łożyskowego

Guz miejsca łożyskowego jest najrzadziej spotykanym nowotworem trofoblastu. Powstaje na skutek transformacji nowotworowej komórek tzw. pośredniego trofoblastu, który odgrywa podstawową rolę w procesie implantacji zarodka. Guz miejsca łożyskowego może rozwinąć się w ciągu miesięcy lub lat po prawidłowej ciąży (najczęściej), po poronieniu samoistnym, po ciąży ekotopowej lub po zaśnięciu groniastym [69]. Epidemiologia guza miejsca łożyskowego jest mało poznana. Chorują kobiety w wieku rozrodczym, ale także znane są przypadki rozwinięcia się choroby u kobiet po menopauzie [70]. Ze względu na bardzo rzadkie występowanie, niewiele wiadomo o jego biologii. Dopiero w 1981 roku po raz pierwszy oceniono, że jest to guz złośliwy, dający przerzuty podobnie jak rak kosmówki. Powstaje w miejscu implantacji blastocysty do doczesnej. Inwazja komórkowa naśladuje fizjologiczny proces spotykany w czasie prawidłowej ciąży. W obrazie mikroskopowym obserwuje się inwazję komórek trofoblastu pomiędzy włókna mięśniowe myometrium. Komórki trofoblastu są zwykle jednojądrzaste. Wysoki indeks mitotyczny tych komórek świadczy o agresywności procesu. Nacieka wzdłuż naczyń krwionośnych, lecz ich ściana jest zachowana. Guz zawiera mało komórek syncytiotrofoblastu, co limituje ilości produkowanej gonadotropiny kosmówkowej. W badaniach immunohistochemicznych zwraca uwagę duża zawartość laktogenu łożyskowego, fibronektyny, fosfatazy alkalicznej, α -inhibiny i cytokeratyn oraz tylko śladowe ilości gonadotropiny kosmówkowej [71]. W dostępnych badaniach tkankach guza wykazano, że w większości przypadków karyotyp jest diploidalny, heterozygotyczny, jeśli guz rozwinął się po prawidłowej ciąży i diploidalny, homozygotyczny, – jeśli po zaśnięciu groniastym [72]. Obraz kliniczny jest mało charakterystyczny. Spotyka się nieregularne krwawienia przez kilka miesięcy po porodzie lub wtórny brak miesiączki. Opisuje się także kłębkową niewydolność nerek, która powstaje wskutek stymulacji przez guz kompleksów immunologicznych. Inne objawy są zależne od miejsca powstania przerzutów nowotworowych. Przerzuty obserwuje się u około 30-50% a nawrót choroby u 10% do 30% chorych [73,74]. Czynnikiem predykcyjnym nawrotu jest wysoki indeks mitotyczny komórek, powyżej 5 mitoz/10 HPFs [73]. Ogniska przerzutowe najczęściej powstają w płucach, miednicy, i w węzłach chłonnych. Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest czas jaki upłynął od przebytej ciąży do rozwinięcia się PSTT. Guz rozpoznany powyżej dwóch lat charakteryzuje się złym rokowaniem. Ponad trzy czwarte chorych umiera, mimo stosowanego leczenia [74]. Stężenie hCG jest niskie i jej oznaczanie ma znacznie mniejsze znaczenie w porównaniu do innych form choroby trofoblastycznej. Postępowanie terapeutyczne musi być znacznie bardziej radykalne niż w innych formach choroby trofoblastycznej. Konieczne jest wykonanie histerektomii [75]. W chorobie z przerzutami stosuje się chemioterapię wielolekową (EMA-EP), ponieważ nowotwór ten jest mało wrażliwy na cytostatyki [73]. Pojedyncze ogniska przerzutowe można też leczyć radioterapią. Monitorowanie leczenia sprawia dużo trudności. Ze względu na niskie stężenia hCG marker ten nie powinien być używany do kontroli chorych po leczeniu. Zaleca się wykonywanie rezonansu magnetycznego jamy brzusznej, co rok od momentu zakończenia terapii. Wystąpienie nawrotu choroby przed upływem dwóch lat rokuje źle. Udaje się wyleczyć tylko połowę chorych z nawrotowym guzem miejsca łożyskowego.

Písmiennictwo

1. Cheung A.: Pathology of gestational trophoblastic disease. *Best Practice&Res Clin Obstet Gynecol* 2003;17:849.
2. Sasaki S. The management of gestational trophoblastic disease in Japan- a review. *Placenta* 2003;24:S28.
3. Seckl M, Sebire N, Berkowitz R, Gestational trophoblastic disease. *Lancet*, 2010, 376,717-729.
4. Nowak-Markwitz E, Drews K, Spaczyński M. Rozrosty i nowotwory trofoblastu - analiza epidemiologiczna 342 chorych. *Ginek Pol* 2000; 71: 767.
5. Bagshawe K, Dent J, Webb J, Hydatidiform mole in England and Wales. *Lancet* 1986, 328, 763-667.
6. Garrett LA, Garner EI, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz R, Subsequent pregnancy outcomes in patient with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod med* 2008, 53, 481-486.
7. Sebire N, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES, Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOC* 2003,110,22-26.
8. Buckel JD, Henderson BE, Morrow CP, Hammond CB, Kohorn EI, Austin DE, Case-control study of gestational choriocarcinoma. *Cancer Res* 1988,48,1004-1010.
9. Palmer JR, Driscoll SG, Rosenberg et al. Oral contraceptive use and risk of gestational trophoblastic tumor. *J Natl Cancer Inst* 1999,91,635- 640.
10. Palmer J. Oral contraceptive use and gestational choriocarcinoma. *Cancer Det Preven* 1991;15:45.
11. Parazzini F, Cipriani S, Mangili G et al. Oral contraceptives and risk of gestational trophoblastic disease. *Contraception* 2002;65:425.
12. Pattillo RA, Sasaki S, Katayama KP, Roesler M, Mattingly RF, Genesis of 46, XY hydatidiform mole. *Am J Obstet gynecol* 1981, 141,1004-105.
13. Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977;268:633.
14. Li H, Tsao S, Cheung A. Current understanding of the molecular genetics of gestational trophoblastic diseases. *Placenta* 2001;23:20.
15. Wake N, Fujino T, Hoshi S et al. The propensity to malignancy of dispermic heterozygous moles. *Placenta* 1987;8:319.
16. Moglabey YB, Kircheisen R, Seoud M et al. Genetic mapping of a maternal locus responsible for familial hydatidiform mole. *Hum Mol Genet* 1999,8,667-671.
17. Vassilakos P, Riotton G, Kajii T. Hydatidiform mole: two entities. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:167.
18. Fulop V, Mok S, Gati I, Berkowitz R.: Recent advances in molecular biology of gestational trophoblastic diseases. *J Reprod Med* 2002;47:369.
19. Kato H, Terao Y, Ogawa M et al. Growth-associated gene expression profiles by microarray analysis of trophoblast of molar pregnancies and normal villi. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:255.
20. Asanoma K, Matsuda T, Konda H et al. NECCI, a candidate choriocarcinoma suppressor gene that encodes homeodomain consensus motif. *Genomics* 2003;81:15.
21. Chilosi M, Paizzola E, Lestani M et al. Differential expression of p57kip2, a maternally imprinted cdk inhibitor, in normal human placenta and gestational trophoblastic disease. *Lab Invest* 1998;78:269.
22. Matsuda T, Wake N. Genetics and molecular markers in gestational trophoblastic diseases with special reference to their clinical application. *Best Practice&Res Clin Obstet Gynecol* 2003;17:827.
23. Fisher R., Hodges M.: Genomic imprinting in gestational trophoblastic disease. *Placenta* 2003;24:Suppl A;17:111.

24. Sasaki S. Clinical presentation and management of molar pregnancy. *Best Practice & Res Clin Obstet Gynecol* 2003;17:885.
25. FIGO Oncology Committee Report, FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia. 2000. *Int J Gynecol Obstet* 2002;77:285.
26. Mitchell H, Seckl M. Discrepancies between commercially available immunoassay in the detection of tumor-derived hCG. *Mol Cell Endocrinol* 2007;260,310-313.
27. Cole LA, Shahabi S, Butler SA et al. Utility of commonly used commercial human chorionic gonadotropin immunoassays in the diagnosis and management of trophoblastic diseases. *Clin Chem* 2001;47,308-315.
28. Cole LA, Butler SA et al. Gestational trophoblastic diseases: 2. Hyperglycosylated hCG as a reliable marker of active neoplasia. *Gynecol Oncol* 2006;102,151-159.
29. Palmieri C, Dhillon T, Fisher RA et al. Management and outcome of healthy women with a persistently elevated beta-hCG. *Gynecol Oncol* 2007, 106, 35-43.
30. Cole L., Butler S.: Detection of hCG in trophoblastic diseases. *J Reprod Med* 2002;47:433.
31. Benson C, Genest D, Bernstein M, et al. Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:188.
32. Yalcin O, Ozalp S, Tanir M. Assessment of gestational trophoblastic disease by Doppler ultrasonography. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2002;103:83.
33. Shioji M, Shimoya K, Koyama M. et al. Serial transvaginal sonography of a case of complete hydatidiform mole. *Gynecol Obstet Invest* 2003;55:241.
34. Lazarus E, Hulka C, Siewert B, Levine D.: Sonographic appearance of early complete molar pregnancies. *J Ultrasound Med* 1999;18:589.
35. Lindholm H, Flam F. The diagnosis of molar pregnancy by sonography and gross morphology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:6.
36. Johns J, Greenwold N, Buckley S, Launiaux E, A prospective study of ultrasound screening for molar pregnancy in missed miscarriages. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25,493-497.
37. Park Y-W, Kim D-K, Cho J-S. et al. The utilization of Doppler ultrasonography with color flow mapping in the diagnosis and evaluation of malignant trophoblastic tumors. *Yonsei Med J* 1994;35:329.
38. Xie H, Hata K, Lu M. et al. Color Doppler energy and related quantitative analysis of gestational trophoblastic tumors. *Int J Gynecol Obstet* 1999;65:281.
39. Flam F.: Colour flow Doppler for gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Gynecol Oncol* 1994;15:443.
40. Spaczyński M, Nowak-Markwitz E. The use of ultrasound in diagnosis and therapy of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 1991, Suppl., 459 (abstract).
41. Chan F, Pun T, Chau M. et al. The role of Doppler sonography in assessment of malignant trophoblastic disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;68:123.
42. Abd El Aal E, Senosy E, Kamel M, Atwa M. Uterine artery Doppler blood flow in cases of hydatidiform mole and its correlation with β -hCG. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2003;111:129.
43. Gerner O, Segal S, Kopmar A, Sassoon E.: The current clinical presentation of complete molar pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2000;26:33.
44. Steller M, Genest D, Bernstein M. et al. Natural history of twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting fetus. *Obstet gynecol* 1994;83:35.
45. Develioui O, Bilgin T, Bilgin T, et al. Adjunctive use of the uterine artery resistance index in the preoperative prediction of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;72:26.
46. Hsieh F, Wu C, Lee C. Vascular patterns of gestational trophoblastic tumor by color Doppler ultrasound. *Cancer* 1994;74:2361.
47. Kurjak A, Zalud I, Predanic M. Transvaginal color Doppler in the early pregnancy: rational and clinical potential. *J Perinat Med* 1994;22:475.

48. Tepper R, Shulman A, Altaras M. et al. The role of color Doppler flow in the management of non metastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:14.
49. Oguz S, Sargin A, Aytan H. et al. Doppler study of myometrium in invasive gestational trophoblastic disease. *Int J Cancer* 2004;14:972.
50. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein D, Berkowitz R.: The changing of clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:775. *Ginek Pol.*
51. Tidy JA, Hancock BW, Newlands ES, The management of gestational trophoblastic neoplasia. Clinical guideline 38. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004.
52. Fishaman D, Padilla L, Keh P et al. Management of twin pregnancies consisting of complete hydatidiform mole and normal fetus. *Obstet Gynecol* 1998;91:546.
53. Forum. Twin gestational comprising mole in concert with normal fetus: Test, treat, abort or let do to term. *Trophoblastic Dis Update* 1999;3:3.
54. Suzuka K, Matsui H, Iitsuka T et al. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2001;97:431.
55. Soper J. Surgical treatment for gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1996;39:168.
56. Khanlian S, Smith H, Cole L. Persistent low levels of human chorionic gonadotropin: A pre-malignant gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1254.
57. Kohorn E.: Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2002;47:445.
58. Lurain J. Advances in management of high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002;47:451.
59. Kendall A, Gillmore R, Newlands E. Chemotherapy for trophoblastic disease: current standards. *Obstet Gynecol* 2002;14:33.
60. Soper J. Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Best Practice&Res Clin Obstet Gynecol* 2003;17:943.
61. Batorfi J, Vegh G, Szepesi J et al. How long patients should be followed after molar pregnancy? Analysis of serum hCG follow-up data. *Eur J Obstet Gynecol* 2004;112:95.
62. Berkowitz R, Goldstein D, Marean A et al. Oral contraceptives and postmolar trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1981;58:474.
62. Garner E, Lipson E, Bernstein M. et al. Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2002;47:380-386.
64. Cheung A, Khoo U, Lai C et al. Metastatic trophoblastic disease after an initial diagnosis of partial hydatidiform mole. *Cancer* 2004;100:1411.
65. Hancock B, Tidy J. Current management of molar pregnancy. *J Reprod Med* 2002;47:347.
66. Kim J, Park D, Bae S. et al. Subsequent reproductive experience after treatment for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1998;71:108.
67. Nowak-Markwitz E, Magnowski P, Spaczyński M. Pregnancies after chemotherapy of gestational trophoblastic disease. *Arch Perinat Med.* 2002; 8: 40.
68. Moore-Maxwell C, Robboy S. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 2004;92:708.
69. McLellan R, Buscema J, Currie JL et al. Placental site trophoblastic tumor in postmenopausal women. *Am J Clin Pathol* 1991;95:670.
70. Shih I, Seideman J, Kurman RJ. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermedia trophoblast. *Hum Pathol* 1999;30:687.
71. Newlands E, Holden L, Seckl M. et al. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002;47:465.

72. Feltmate C, Genest D, Goldstein D, Berkowitz R. Advances in the understanding of placental site trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2003;47:337.
73. Hassadia A, Gillespie A, Tidy J. et al. Placental site trophoblastic tumor: Clinical features and management. *Gynecol Oncol* 2005;99:603.
74. Papadopoulos A., Foskett M., Seckl M. et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002;47:460.
75. Okamoto T, Nawa A, Nakanishi T. et al. Usefulness of colony-stimulating factor on neutropenia in patients with invasive mole and choriocarcinoma. *Oncology* 1995;52:159.

Projekt współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Społecznego
„Kształcenie w ramach procesu specjalizacji lekarzy deficytowych specjalności
tj. onkologów, kardiologów i lekarzy medycyny pracy”

ISBN 978-83-62110-21-6

EGZEMPLARZ BEZPŁATNY



KAPITAŁ LUDZKI
CZŁOWIEK – NAJLEPSZA INWESTYCJA!