

Rak endometrium występuje nie tylko w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym, obserwuje się również wzrost zachorowań u młodych kobiet.

Cel pracy: Ocena skuteczności sekwencyjnego leczenia zaburzeń cyklu miesiączkowego u młodych kobiet chorych na pierwotnego raka macicy stopnia 0.

Materiał i metody: Badaniem objęto 5 kobiet w wieku $30,8 \pm 4,2$ roku z zaburzeniami cyklu miesiączkowego, niepłodnością pierwotną i zróżnicowanym gruczolakorakiem błony śluzowej macicy. Pod kontrolą badań stężeń hormonów płciowych i badań histopatologicznych w leczeniu zaburzeń cyklu miesiączkowego zastosowano estriol, progesteron, bromokryptynę i metforminę. Badania biochemiczne stężeń hormonów płciowych i histopatologiczne frakcjonowanych wyskrobów błony śluzowej macicy przeprowadzono co 6 mies. przez 2 lata.

Wyniki: Po 6 mies. skojarzonego leczenia farmakologicznego, cykle miesiączkowe uległy normalizacji, z prawidłową błoną śluzową macicy bez utkania nowotworowego. Podczas 15-letniej obserwacji stan zdrowia kobiet oceniano jako dobry, 4 z nich zaszły w ciążę, rodząc zdrowe dzieci.

Wnioski:

1. U młodych kobiet rak stopnia 0 może być wskazaniem do leczenia farmakologicznego.
2. Leczenie farmakologiczne powinno być monitorowane oceną stężeń hormonów płciowych i badań histopatologicznych frakcjonowanych wyskrobów błony śluzowej macicy co 6 mies. przez 2 lata.

Słowa kluczowe: hormony płciowe, błona śluzowa macicy, rak.

Próba postępowania zachowawczego w leczeniu raka błony śluzowej macicy*

Attempted conservative treatment in endometrial carcinoma

Stanisław Stanosz

Pracownia Menopauzy i Andropauzy, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

Wstęp

Rak endometrium jest czwartym pod względem częstości nowotworów złośliwych u kobiet. Występuje najczęściej w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym, chociaż w ostatnich latach obserwuje się również wzrost zachorowań wśród młodych kobiet. Wskaźnik zachorowalności na raka błony śluzowej macicy jest 10-krotnie wyższy w Europie i USA aniżeli w regionach Azji i Afryki [1]. Czynniki ryzyka rozwoju tego nowotworu są wczesny wiek pierwszej miesiączki, niepłodność, późny wiek menopauzy, otyłość, zaburzenia cykli miesiączkowych, długotrwała ekspozycja na egzogenne estrogeny [2, 3]. Istnieją 2 typy raka gruczolowego – typ 0, łagodniejszy, stanowiący 80% przypadków, który rozwija się z rozrostowo zmienionego nabłonka endometrium [4, 5], oraz typ I – nieendometrioidalny, wywodzący się z endometrium atroficznego [5]. Gruczolakoraki powstałe z rozrostu endometrium są estrogenozależne i często towarzyszą im zaburzenia metaboliczne lipidów oraz brak owulacji i niepłodność. Typ 0 raka gruczolowego endometrium jest związany z mutacjami w protoonkogenie *ras* i genie supresorowym dla guzów *P TEN* (ang. *phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten*), natomiast w rakach nieendometrioidalnych występują mutacje w obrębie genu supresorowego dla genów *p53* [6, 7]. Hormony regulują procesy proliferacji, różnicowania i apoptozy komórek. Wzrost współczynnika proliferacji zwiększa ryzyko powstawania mutacji i nowotworzenia [8, 9].

Inspiracją do podjęcia badań nad zachowawczym sposobem leczenia raka błony śluzowej macicy była retrospektywna ocena wyników badań histopatologicznych wyskrobów z jamy macicy z wynikami histopatologicznymi skrawków pooperacyjnych macicy, która wykazała zgodność tylko w 15%. Natomiast u 85% kobiet, mimo wielokrotnych badań histopatologicznych pooperacyjnych skrawków macicy, ocena była ujemna, co może sugerować, że pierwotna zmiana nowotworowa została całkowicie usunięta w czasie wstępnej abrazji jamy macicy.

Cel pracy

Ocena skuteczności sekwencyjnego leczenia hormonalnego zaburzeń cykli miesiączkowych u młodych kobiet chorych na pierwotnego raka błony śluzowej macicy, na podstawie monitorowania stężeń hormonów płciowych i badań histopatologicznych frakcjonowanych wyskrobów błony śluzowej macicy.

Materiał i metody

Badaniem objęto 5 młodych kobiet w wieku 24–38 lat (średnia wieku $30,8 \pm 4,2$ roku), szczupłych, o wskaźniku masy ciała $23,2 \pm 1,4$, z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, z nieregularnymi cyklami miesiączkowymi, które uskar-

* Niniejsza praca oryginalna jest uzupełnioną wersją artykułu zamieszczonego w 2. zeszytzie „Współczesnej Onkologii” 2008.

Endometrial carcinoma appears not only in the early postmenopausal and menopausal period, but also in young women.

Aim of the study: To assess the effectiveness of sequential treatment of menstrual cycle disorders in young women with primary uterus carcinoma zero degree.

Material and methods: The exam included 5 women, aged 30.8 ± 4.2 , with menstrual cycle disorders, primary infertility and ductal carcinoma of mucous membrane of uterus. After assessment of sex hormone concentration and histopathological exams in menstrual disorders of women, supplement of oestriol, progesterone, bromocriptine and metformin was applied. Biochemical and histopathological exams were performed every 6 months for 2 years.

Results: After 6 months of pharmacological treatment, menstrual cycles were normalized with physiological mucous membrane of uterus, without carcinoma structure. During 15 years of observation the health status of women was good. Four became pregnant and gave birth to healthy children.

Conclusions:

1. In young women carcinoma of 0 degree could be an indication for pharmacological treatment.
2. Pharmacological treatment should be monitored via sex hormone concentration and histopathological exams of mucous membrane of uterus every 6 months for 2 years.

Key words: sex hormone, mucous membrane of uterus, carcinoma.

zały się na występowanie 3–5 lat nieprawidłowych krwawień między cyklami miesięczkowymi oraz niepłodność pierwotną. Po wstępnym badaniu klinicznym i pobraniu krwi do badań hormonalnych, wykonaniu badań ultrasonograficznych aparatem Siemens-Adara z głowicą 7 mHz, w celu oceny grubości błony śluzowej macicy w wymiarze przednio-tylnym i podłużnym oraz określeniu wielkości macicy i jajników w wymiarze podłużnym, szerokości, grubości i masy przystąpiono w pierwszym dniu wystąpienia nieprawidłowych krwawień do wyłyżeczkowania szyjki i jamy macicy w znieczuleniu ogólnym.

Badania biochemiczne w celu oznaczenia stężeń hormonów płciowych w surowicy: estronu (E_1), estradiolu (E_2), progesteronu (P), prolaktyny (PRL) i stężenie prolaktyny po teście z metoklopramidem (PRL/MCP) przeprowadzono metodą immunoenzymatyczną zestawami firmy IBL.

W celu odtworzenia zaburzonych cykli miesięczkowych zastosowano w 22-dniowych cyklach terapeutycznych estriol ze względu na niski wskaźnik estriolowo-estrogenowy w moczu wynoszący $6,1 \pm 1,3$ w porównaniu z wartościami pracownianymi wynoszącymi 1,2–1,4 w cyklach miesięczkowych prawidłowych. Estriol podawano douchowo w globulkach, w dawce 0,03 mg/dobę firmy Kade, progesteron w tabletkach podjęzykowo, firmy Polfa w dawce 50 mg/dobę przez 12 dni w drugiej fazie cyklu, z przerwami 7 dni w celu wystąpienia krwawienia z odstawienia. Ponadto metodą ciągłą stosowano doustnie preparaty bromokryptyny firmy Polfa w dawce 50 mg/dobę i metforminę doustnie w tabletkach firmy Polfa w dawce 1000 mg/dobę. Okres leczenia farmakologicznego był uzależniony od wyników kontrolnych badań histopatologicznych biopsji frakcjonowanych śluzówki macicy, cykli miesięczkowych i stężeń hormonów płciowych. Badania kontrolne w pierwszym roku obserwacji były przeprowadzane początkowo co 3 mies., a następnie co 6 mies. W czasie sekwencyjnej hormonoterapii frakcjonowany materiał biopsyjny pobierano 2 dni przed spodziewaną menstruacją, oznaczając materiał uzyskany z szyjki macicy numerem 1, z cieśni macicy numerem 2.

Natomiast z biopsji frakcyjnej z prawego rogu macicy oznaczono numerem 3A, a z lewego 3B. Wyskrobinę frakcyjną z przedniej ściany macicy oznaczono numerem 4A, a z tylnej 4B. Występowanie komórek nowotworowych w materiale biopsyjnym oznaczonym numerem 1, 2 przemawia za lokalizacją nowotworu w szyjce macicy, natomiast w próbkach oznaczonych numerami 3A, 3B oraz 4A i 4B przemawia za nowotworem trzonu macicy.

Oceny badań histopatologicznych wyskrobin z kanału szyjki i jamy macicy były przeprowadzane w Zakładzie Patomorfologii i Genetyki Pomorskiej Akademii Medycznej.

Obliczeń statystycznych dokonano za pomocą pakietu statystycznego Statistica PL, wersja 5 firmy StatSoft (USA). Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie nr BN-001/71/00.

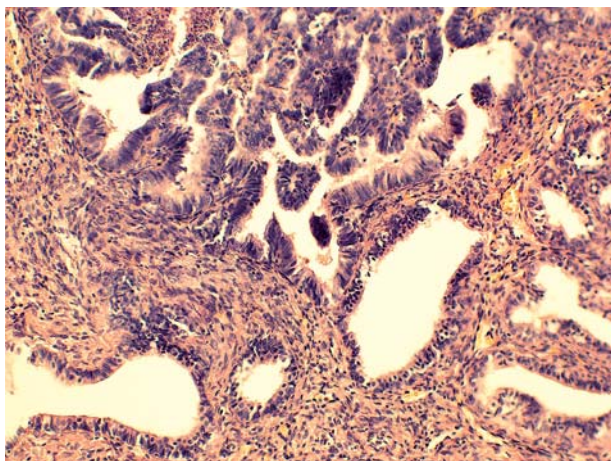
Wyniki

Wyniki badań biochemicznych przedstawiono w tab. 1. Wstępne badania ultrasonograficzne narządu rodnego wykazały powiększenie długości trzonu macicy $8,5 \pm 1,4$ cm, wzrost grubości błony śluzowej macicy u 3 kobiet $12,1 \pm 1,8$ mm, natomiast u 2 kobiet $16,2 \pm 2,4$ mm oraz nieregularne przebiegi granicy błony śluzowej macicy. Wymiary jajników obustronnie wykazywały w zakresie długości $4 \pm 0,6$ cm, szerokości $1,9 \pm 0,3$ cm, grubości $0,95 \pm 0,3$ cm oraz masie $6,5 \pm 1,1$. Wstępne badania histopatologiczne z wyskrobin błony śluzowej macicy u 5 kobiet wykazały przerost gruczołowy błony śluzowej macicy z komórkami wysoko dojrzatego i zróżnicowanego gruczolakoraka (ryc. 1). Kontrolne badania histopatologiczne z wyskrobin frakcjonowanych z kanału szyjki i jamy macicy przeprowadzone po 3 mies. leczenia hormonalnego wykazały w wyskrobinach z tylnej ściany jamy macicy jedynie kilka cewek rakowych z niewielką ilością podścieliska (ryc. 2.). Natomiast po 6-miesięcznym leczeniu i w toku 2-letniej obserwacji w badaniach histopatologicznych frakcjonowanych wyskrobin

Tabela 1. Stężenie gonadotropin, estrogenów, prolaktyny, testosteronu całkowitego przed leczeniem farmakologicznym i po nim raka błony śluzowej macicy u młodych kobiet

Table 1. Concentration of gonadotropins, estrogens, progesterone, prolactin and total testosterone in serum of young women with endometrial cancer

Hormony	Okresy badań biochemicznych										
	wstępne	po 3 mies.	p	po 6 mies.	p	po 12 mies.	p	po 18 mies.	p	po 24 mies.	p
FSH [U/l]	1,2±0,3	1,9±0,5	NS	5,1±1,2	0,001	6,2±1,3	0,001	6,5±1,7	0,001	5±2,1	0,001
LH [U/l]	1,1±0,2	1,5±0,5	NS	3,2±1,6	0,001	4,3±1,5	0,001	5,4±1,4	0,001	5,3±1,7	0,001
E ₁ [pg/ml]	101±7,1	112±14,1	NS	115±24,1	0,001	110±12,1	NS	114,1±9,7	0,01	119,3±11,1	0,01
E ₂ [pg/ml]	103±9,1	117±8,7	NS	160±2,3	0,001	171,4±18,4	0,001	150,3±17,4	0,001	107±14,1	NS
P [ng/ml]	1,6±0,8	4,7±1,3	0,05	11,7±2,7	0,001	12,3±2,9	0,001	9,7±1,4	0,001	11,3±3,1	0,01
PRL [ng/ml]	41,7±8,3	30,1±0,1	0,05	25,1±4,3	0,01	20,6±4,9	0,001	21,3±2,4	0,001	18,7±4,1	0,001
PRL/MCP [ng/ml]	360,7±1,1	250±97	0,05	220,7±5,1	0,01	241,7±19,7	0,05	201,7±15,6	0,01	210,4±14,2	0,01
T _{całkowity} [ng/ml]	1,61±0,7	1,55±0,53	NS	1,32±0,53	NS	1,12±0,45	0,01	1,1±0,83	0,01	1,05±0,27	0,01



Ryc. 1. Wynik badania histopatologicznego przed zastosowaniem leczenia. W środkowej części ryciny widoczny przerost gruczołowy błony śluzowej macicy z komórkami wysoko dojrzałego i zróżnicowanego gruczolakoraka (powiększenie 200 ×, barwienie HE)

Fig. 1. Hyperplasia of endometrium with well-differentiated cancer cells before treatment (magnification 200 ×, hematoxylin – eosine staining)

wykazywano prawidłową błonę śluzową macicy bez utkania nowotworowego (ryc. 3.).

Cykle miesięczkowe u objętych badaniem po 6 mies. leczenia były 28-dniowe, regularne i dwufazowe. Ocenę stężeń w fazie lutealnej gonadotropin, estronów, progesteronu i prolaktyny u młodych kobiet chorych na raka błony śluzowej macicy przedstawiono w tab. 1. Wynika z niej, że u leczonych hormonalnie, stężenia FSH i LH w badaniu wstępnym były małe i wykazywały tendencje wzrostowe w czasie obserwacji, ze znamiennością ($p < 0,001$) dopiero po 6 mies. leczenia. Stężenia testosteronu całkowitego po 12 mies. leczenia uległy znamiennemu zmniejszeniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p < 0,01$). Również stężenia prolaktyny podstawowej i po teście z metoklopramidem uległy

znamiennemu zmniejszeniu po 3 mies. leczenia ($p < 0,05$), uzyskując prawidłowe stężenie po 12 mies. obserwacji. Natomiast stężenia estronu ($p < 0,001$), estradiolu ($p < 0,001$) i progesteronu po 6 mies. stosowania leczenia ($p < 0,001$) były znamienne większe w porównaniu z wartościami wstępnymi. W 15-letniej obserwacji kobiet objętych badaniami stan ich zdrowia był dobry, 4 zaszły w ciążę – cykl ciążowy i poród przebiegały prawidłowo. Jedna kobieta w okresie pomenopauzalnym, stosuje niskodawkową, przeskórną terapię hormonalną.

Omówienie wyników

Z analizy wstępnych badań biochemicznych z zakresu stężeń hormonów wynika, że u kobiet chorych na raka błony śluzowej macicy występuje hiperprolaktynemia, hiperandrogenemia, względny hiperestrogenizm z powodu małych stężeń progesteronu oraz hipogonadotropizm. Duże stężenia testosteronu i prolaktyny zaburzają przebieg cyklu miesięczkowego i syntezę progesteronu będącego czynnikiem ochronnym dla endometrium [8].

Niski wskaźnik estriolowo-estrogenowy wynoszący w badaniach wstępnych $6,1 \pm 1,3$ u kobiet z rakiem endometrium w porównaniu z wartościami pracownianymi wynoszącymi $1,2-1,4$ w cyklach miesięczkowych prawidłowych, związany jest z zaburzeniami metabolizmu estrogenów z powodu obniżenia aktywności hydroksylazy 17-estradiolu, enzymu konwertującego estradiol do estronu oraz estronu i estradiolu do estriolu. Również obniżenie aktywności sulfotransferazy estrogenowej, enzymu katalizującego estryfikację estrogenów, która w cyklach jednofazowych jest niska, co zaburza proces sprzęgania estrogenów z kwasem glikuronowym wydalanych z moczem. Zastosowanie u kobiet z rakiem endometrium i względnym hiperestrogenizmem estriolu jako antyestrogenu hamuje proliferacyjne działanie estronu i progesteronu na błonę śluzową macicy. Estriol i estradiol zwiększają liczbę receptorów progesteronowych w komórkach nowotworowych oraz ich wrażliwości na progestageny [10]. Progestageny zwiększa-

ją konwersję estronu i estradiolu do estriolu oraz hamują syntezę DNA i RNA. Ponadto w pierwszym etapie atypii komórkowej wywierają wpływ na dojrzewanie komórek błony śluzowej macicy oraz podejmowanie przez komórki czynności wydzielniczej [11–13]. Prolaktyna jest hormonem mamotropowym i laktotropowym, wpływającym na występowanie cykli jednofazowych i niepłodności. Duże stężenie prolaktyny jawnej w badaniu wstępnym, jak i po 6 mies. leczenia skojarzonego, stanowiło wskazanie do stosowania wstawek terapeutycznych z bromokryptyny do 18. mies. okresu obserwacyjnego. Prolaktyna hamuje wydzielanie GnRh, FSH i LH, zaburza rozwój błony śluzowej macicy i normalizację stężeń hormonów oraz wystąpienia regularnych cykli dwufazowych [14, 15]. Zastosowanie metforminy u chorych na raka błony śluzowej macicy spowodowało normalizację zaburzeń metabolicznych i hormonalnych, zmniejszenie stężeń testosteronu całkowitego i prolaktyny oraz występowanie cykli owulacyjnych. Uzyskane wyniki pozwalają dokonać zmiany w dotychczasowym, konwencjonalnym leczeniu operacyjnym na postępowanie zachowawcze raka macicy. Wskazania do zachowawczego leczenia raka endometrium powinno być ustalone na podstawie wyników badań histopatologicznych materiału biopsyjnego z kanału szyjki i błony śluzowej jamy macicy.

Zastosowane skojarzone leczenie farmakologiczne w raku endometrium typu 0 wywarło korzystny wpływ na efekty badań histopatologicznych raka endometrium, które wg Freunda od 1878 r. do dziś było wskazaniem do radykalnego zabiegu usunięcia macicy z przydatkami. Zabieg radykalny jest nieodwracalnym okaleczeniem kobiet, pozbawia je zdolności rodzenia, prowadzi również do rozwoju wielu niekorzystnych zjawisk psychologicznych, socjospołecznych i biologicznych.

Wnioski:

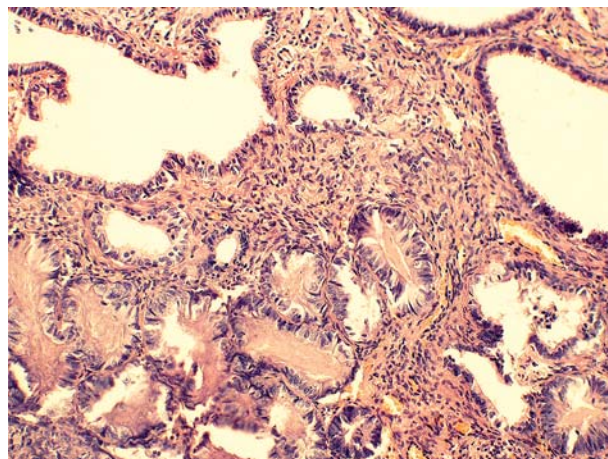
1. U młodych kobiet rak stopnia 0 może być wskazaniem do leczenia farmakologicznego.
2. Leczenie farmakologiczne powinno być monitorowane za pomocą oznaczania stężeń hormonów płciowych i badań histopatologicznych frakcjonowanych wyskrobin błony śluzowej macicy co 6 mies. przez 2 lata.

Podziękowanie

Autor pracy składa podziękowanie prof. Wenancjusowi Domagale, kierownikowi Zakładu Patomorfologii i Genetyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie za wykonanie badań histopatologicznych.

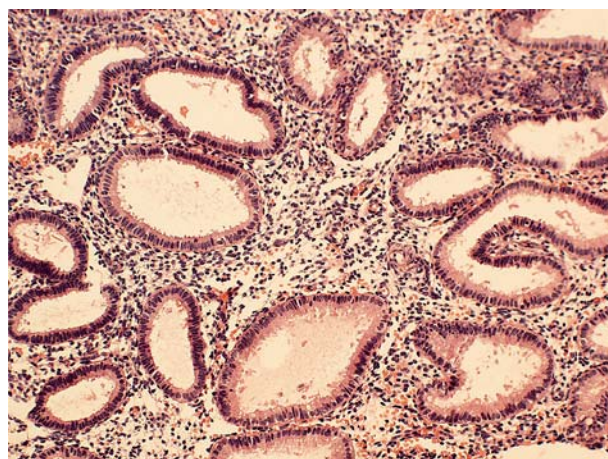
Piśmiennictwo

1. Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 1997; 6: 387-400.
2. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91: 421-30.
3. Hill HA, Austin H. Nutrition and endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 19-32.
4. Emons G, Fleckenstein G, Hinney B, Huschmand A, Heyl W. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7: 227-42.
5. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000; 13: 295-8.



Ryc. 2. Wynik badania histopatologicznego błony śluzowej macicy po 3 mies. leczenia. W dolnej części ryciny widać kilka cewek rakowych z niewielką ilością podścieliska (powiększenie 200 ×, barwienie HE)

Fig. 2. A few cancer foci (at the bottom of the figure) with scant stroma after 3 months of treatment (magnification 200 ×, hematoxylin – eosine staining)



Ryc. 3. Wynik badania histopatologicznego po 6 mies. leczenia i 2-letniej obserwacji. Prawidłowa błona śluzowa macicy z cechami sekrecji bez utkania nowotworowego (powiększenie 200 ×, barwienie HE)

Fig. 3. Secretory endometrium without cancer cells after 6 months of treatment (magnification 200 ×, hematoxylin – eosine staining)

6. Bonfitto VL, de Angelo Andrade LA. p53, estrogen and progesterone receptors in diagnostic curettage for endometrial adenocarcinoma and their correlation with morphological data and disease stage at hysterectomy. *Sao Paulo Med J* 2003; 121: 169-72.
7. Dahmoun M, Bäckström T, Boman K, Cajander S. Apoptosis, proliferation, and hormone receptors in endometrial carcinoma: results depending on methods of analysis. *Int J Oncol* 2003; 22: 115-22.
8. 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.
9. Cerezo L, Cárdenas H, Michael H. Molecular alterations in the pathogenesis of endometrial adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol* 2006; 8: 231-41.
10. Iida K, Imai A, Tamaya T. Estriol binding in uterine corpus cancer and normal uterine tissues. *Gen Pharmacol* 1991; 22: 491-3.
11. 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.

12. Kauppila A. Progestin therapy of endometrial, breast and ovarian carcinoma. A review of clinical observations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 63: 441-50.
13. de Araújo NL Jr, Athanazio DA. Hormone replacement therapy and endometrial cancer. *Cad Saude Publica* 2004; 23: 2613-22.
14. Doren M. Hormonal replacement regimens and bleeding. *Maturitas* 2000; 34: 17-23.
15. Kauppila A, Isotalo H, Kirkinen P, Mäkilä UM, Orava M, Vihko R. Metoclopramide-induced hyperprolactinaemia: effects on corpus luteum function, endometrial steroid receptor concentrations and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Clin Endocrinol* 1994; 26: 145-54.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Stanisław Stanosz**
Pracownia Menopauzy i Andropauzy
Pomorska Akademia Medyczna
ul. Unii Lubelskiej 1
71-256 Szczecin
e-mail: magnum@med.pam.szczecin.pl