

Rak trzonu macicy u kobiet po 65. roku życia. Analiza kliniczna i patomorfologiczna

Endometrial carcinoma in women aged 65 and older. Clinical and pathological analysis

Jerzy Korczyński, Leszek Gottwald, Ewa Góra, Andrzej Bieńkiewicz

Klinika Ginekologii Onkologicznej Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Bieńkiewicz

Przeгляд Menopauzalny 2006; 4: 213–217

Streszczenie

Przeprowadzono badania porównawcze, dotyczące raka endometrium w grupie chorych po 65. roku życia oraz kobiet młodszych. Wykazano istotne, zależne od wieku różnice w postaciach morfologicznych tego nowotworu. Rak endometrioidalny dotyczył 80% badanych przed 65. rokiem życia. Naciekanie ponad 50% grubości myometrium oraz szyjki macicy występowało istotnie częściej u kobiet starszych. Nie wykazano różnic w częstości występowania przerzutów węzłowych oraz współwystępowania innych zmian w analizowanym materiale pooperacyjnym.

Słowa kluczowe: rak endometrium, histologia, radykalne wycięcie macicy

Summary

Study objective: A retrospective analysis of 49 patients with endometrial carcinoma undergoing radical hysterectomy was done. A review of pathology findings and clinical data was performed.

Materials and methods: 21 cases of hysterectomy in women aged 65 or older were analyzed and compared to a group of 28 younger patients. Cancer morphology, myometrium infiltration, nodal metastases and presence of endometrial polyps were discussed.

Results: Endometrioid carcinoma was noticed in 82.1% of cases of hysterectomy in younger women. Myometrial layer infiltration of more than 50% thickness was noticed in 52.4% of patients aged 65 and older. Histologically, 13 (62%) older patients had carcinoma involving the cervix. 8 patients had pelvic node metastases. Of the 49 patients, 18 (36.7%) had endometrial polyps. No differences were observed in frequency of cancer lesions in the polyps group of patients.

Conclusions: Endometrioid carcinoma as well as G1 grade of cancer are typical in women aged 65 or younger. Cervix involvement is significant in older women. No differences in additional pathology of the genital tract were found between the two groups of patients with endometrial cancer.

Key words: endometrial carcinoma, histology, radical hysterectomy

Wstęp

Każdego roku notuje się 142 tys. zachorowań na raka endometrium oraz 42 tys. zgonów z tego powodu na świecie [1]. Europa należy do regionów o najwyższym wskaźniku zachorowań. W Polsce rak endometrium zajmuje 5. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe kobiet [2] i jest najczęściej rozpoznawanym

nowotworem złośliwym narządu rodnych kobiet po 70. roku życia [3].

W Niemczech najwyższy wskaźnik zachorowań notuje się w przedziale wieku 76–80 lat [4]. Wraz z wydłużeniem życia, przy jednoczesnym dążeniu do poprawy jego jakości, diagnostyka i leczenie raka błony śluzowej trzonu macicy nabierają szczególnego znaczenia.

Adres do korespondencji:

dr. n. med. **Jerzy Korczyński**, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź, tel. +48 42 689 54 41, faks +48 42 689 54 22

Cel pracy

Celem pracy jest retrospektywna analiza nowotworów złośliwych błony śluzowej trzonu macicy w ocenie patomorfologicznej materiału pooperacyjnego uzyskanego od kobiet, które ukończyły 65. rok życia, w porównaniu z grupą kobiet młodszych, operowanych z tego samego powodu.

Materiał i metody

Badaniami o charakterze retrospektywnym objęto 49 pacjentek z rakiem błony śluzowej trzonu macicy. W grupie pierwszej znalazło się 21 chorych w wieku od 66 do 82 lat (średnia wieku 72 lata, SD=5,6), operowanych od 1 stycznia 2004 r. do 31 grudnia 2005 r. w Klinice Ginekologii Onkologicznej Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. 5 chorych poddano przedoperacyjnej radioterapii, zgodnie z kwalifikacją Oddziału Radioterapii Ginekologicznej Regionalnego Centrum Onkologii w Łodzi. Analizie poddano również przypadek chorej po operacji nieradykalnej, radio- oraz chemioterapii wykonanej z powodu raka jasnokomórkowego jajników, u której w wykrobinach z jamy macicy pobranych po zakończeniu chemioterapii stwierdzono obecność raka jasnokomórkowego. Do celów analizy porównawczej (grupa druga) wyłoniono 28 chorych z rakiem endometrium, operowanych przed 66. rokiem życia. Najmłodsza operowana miała 29 lat, średnia wieku wynosiła 56 lat (SD=8,57). W grupie tej znajdowały się 3 chore po przedoperacyjnej radioterapii. W analizie statystycznej zastosowano test χ^2 a w przypadku niespełnienia założeń test dokładny Fishera.

Omówienie wyników i dyskusja

Wśród chorych w okresie pomenopauzalnym rak endometrioidalny stwierdzony został w 43% przypadków, natomiast raki typu mieszanego oraz tzw. raki typu 2. łącznie z rakiem litym oraz jasnokomórkowym stanowiły niemal 43% nowotworów złośliwych trzonu macicy. W badanej grupie kobiet młodszych zdecydowanie do-

minują nowotwory typu endometrioidalnego, stanowiąc ponad 80% przypadków (tab. I). Różnice w częstości występowania poszczególnych typów nowotworów są statystycznie istotne ($p < 0,01$). Podobnie Münstedt i wsp. w analizie zbiorczej literatury obejmującej 139 pozycji piśmiennictwa zawartych w bazie Medline, dotyczącej raka endometrium, określili częstość raka endometrioidalnego na 60–80% we wszystkich grupach wiekowych [4].

Porównanie stopnia złośliwości histologicznej raka w obu grupach wykazała znaczną, statystycznie znamieną przewagę odsetka chorych ze stopniem G1 (46,4%) u pacjentek młodszych, w porównaniu do chorych po 65. roku życia, u których stwierdzono tylko 1 przypadek G1 (4,8%), $p < 0,01$ (tab. II). Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano dla częstości występowania stopnia G2 oraz G3 ($p = 0,7$). Cytowani wcześniej autorzy podają, na podstawie analizy piśmiennictwa, następującą częstość poszczególnych stopni złośliwości histologicznej: G1: do 5%, G2: 5–50%, G3: powyżej 50%.

W grupie chorych powyżej 65. roku życia, naciekanie myometrium przekraczające połowę jego grubości stwierdzono w 11 przypadkach (52,4%), w tym u 3 chorych nowotwór naciekał całą grubość mięśniówki. W grupie kontrolnej naciekanie ponad połowę grubości endometrium stwierdzono u 4 chorych (14,3%). Różnice są statystycznie istotne. Nie stwierdzono przypadku naciekania całej grubości mięśnia macicy u żadnej chorej w tej grupie wiekowej, (tab. III). Podobne, istotne statystycznie różnice stwierdzono w ocenie naciekania szyjki macicy: 62 vs 25%, $p < 0,01$, przymacicz: 14,3 vs 0%, $p < 0,04$ oraz przydatków (9,5 vs 0%, różnica statystycznie nieistotna) (tab. IV).

Tamussino i wsp. stwierdzili naciekanie szyjki macicy w 67% przypadków, naciekanie przymacicz w 9% oraz przerzuty do węzłów chłonnych miednicy w 25% przypadków raka endometrium [5]. Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy mniejszej stwierdzono w materiale własnym łącznie u 19,5% spośród 41 badanych. W 8 przypadkach porównywanych grup chorych nie wykonano limfadenektomii biodrowo-zaślonowej. Dotyczyło to chorych operowanych z powodu stanów przedrakowych endometrium w badaniu przedoperacyjnym, reoperacji raka

Tab. I. Obraz patomorfologiczny endometrium

Obraz patomorfologiczny endometrium	Do 65. roku życia n=28 (%)	Powyżej 65. roku życia n=21 (%)	p
<i>Adenocarcinoma endometrioidale</i>	23 (82,1)	9 (42,8)	$p < 0,01$
zmiany popromienne	3 (10,7)	3 (14,3)	NS
<i>Adenocarcinoma endometrioidale partim papillare cum metaplasia planoepitheliale</i>	2 (7,1)	0	NS
<i>Adenocarcinoma endometrioidale partim solidum, papillare, serosum</i>	0	5 (23,8)	$p < 0,01$
inne (<i>ca mixtum, clarocellulare, solidum, undifferentiated carcinoma</i>)	0	4 (19,1)	$p < 0,01$

NS – nieistotne statystycznie

Tab. II. Stopień złośliwości histologicznej nowotworów w badanych grupach wiekowych

Stopień złośliwości histologicznej	Do 65. roku życia n=28	Powyżej 65. roku życia n=21	p
G1	13	1	p<0,02
G2	10	9	NS
G3	1	5	NS
Gx	3	5	NS
nie określono	1	1	

jajników po radiochemioterapii, przypadku operacji, do której wskazanie stanowił wynik biopsji chirurgicznej pakietu zmienionych nowotworowo węzłów pachwinowych, operacji chorej z łagodnym guzem jajnika po przebytym leczeniu skojarzonym z powodu raka piersi oraz 3 przypadków operacji chorych obarczonych znacznego stopnia otyłością. Średnia liczba wyseparowanych węzłów chłonnych u kobiet młodszych i starszych wynosiła odpowiednio: 10,7 (SD=5,02) oraz 9,4 (SD=4,9). Otyłość jest wymieniana zarówno jako podstawowy czynnik ograniczający możliwość wykonania limfadenektomii miedniczej, jak i przyczyna niemal 25% niepowodzeń procedur laparoskopowych w chirurgii raka endometrium [6]. Niektórzy autorzy jednak traktują otyłość jako przyczynę niepowodzeń jedynie w zakresie limfadenektomii okołoaortalnej [7]. W doniesieniu Pavelki i wsp. [7], częstość występowania przerzutów węzłowych była o przeszło 8% niższa w porównaniu z badaniami własnymi.

Obecność przerzutów w węzłach miednicy, zdaniem niektórych autorów, nie ma związku z głębokością naciekania myometrium, stopniem złośliwości histologicznej, naciekaniami szyjki oraz wielkością guza pierwotnego. Jedynie zajęcie przez nowotwór układu naczyń limfatycznych (*lymphovascular space involvement*) koreluje statystycznie znamienne z przerzutami węzłowymi w raku endometrium [8, 9].

Tab. III. Naciekanie myometrium w badanych grupach

Naciekanie myometrium	Do 65. roku życia n=28	Powyżej 65. roku życia n=21	p
bez naciekania	3	2	NS
powierzchnowe	8	4	NS
do 50%	11	3	NS
powyżej 50%	4	8	P<0,01
naciekanie całej grubości myometrium	0	3	P<0,01
naciekanie niemożliwe do oceny lub nieocenione	3	1	NS

Zajęcie procesem nowotworowym szyjki macicy oraz przymacicz stwierdzano w materiale pooperacyjnym istotnie częściej w grupie kobiet starszych niż u kobiet przed 65. rokiem życia (p<0,01). Różnic takich nie wykazano dla układu chłonnego oraz przydatków (tab. IV).

Z kolei analiza częstości występowania innych nieprawidłowości w obrębie macicy i przydatków u kobiet operowanych z powodu raka endometrium wykazała brak istotnych różnic występowania rozsiaanej gruczolistości wewnętrznej (p=0,06), zewnętrznej (p=0,8) i mięśniaków macicy (p=0,5) (tab. V). Koshiyama i wsp. w materiale 179 przypadków raka endometrium stwierdzili występowanie *adenomyosis* i mięśniaków odpowiednio w 16 i 28% przypadków [10]. W materiale własnym odsetki te wynosiły odpowiednio: 32,2 oraz 42,8% dla grupy kobiet młodszych oraz 9,5 i 33,3% dla grupy po 65. roku życia. W przedstawionym materiale, ogniska endometriozы wewnętrznej, podobnie jak mięśniaki macicy, towarzyszyły częściej omawianym nowotworom w grupie chorych młodszych, jednak różnice te nie są statystycznie znamienne. Cytowani autorzy zanotowali współwystępowanie ognisk endometriozы i raka endometrium u 7% chorych. W badaniach własnych odsetek ten wynosił odpowiednio 7,2% u kobiet młodszych oraz 9,5% po 65. roku życia. Reinhold i wsp.

Tab. IV. Ocena zaawansowania raka endometrium w poszczególnych grupach wiekowych

Obraz histopatologiczny naciekania nowotworu	Rak endometrium	
	do 65. roku życia (n=28)	powyżej 65. roku życia (n=21)
węzły chłonne biodrowe i/lub zastonowe	3*	5# (NS)
szyjka macicy	7	13 (p<0,01)
przymacicza	0	3 (p<0,04)
jajniki i/lub jajowody	0	2 (NS)
wyrostek robaczkowy	0	0

*u 4 chorych nie oceniono węzłów
u 4 chorych nie oceniono węzłów

Tab. V. Rak endometrium i towarzyszące nieprawidłowości

Obraz histopatologiczny	Do 65. roku życia		Powyżej 65. roku życia	
	liczba (n=28)	%	liczba (n=21)	%
<i>Adenomyosis</i>	9	32,2	2	9,5 (NS)
<i>Endometriosis genitalis externa</i>	2	7,2	2	9,5 (NS)
mięśniaki macicy	12	42,8	7	33,3 (NS)
brak towarzyszących nieprawidłowości	5	17,8	10	47,7

Tab. VI. Polipy endometrialne w poszczególnych grupach wiekowych (z uwzględnieniem obecności raka w polipie)

Obraz histopatologiczny	Do 65. roku życia		Powyżej 65. roku życia	
	liczba (n=28)	%	liczba (n=21)	%
polip bez ognisk raka	2	7,1	3	14,3 (NS)
rak ograniczony do polipa	4	14,3	1	4,8 (NS)
rak w polipie i poza	4	14,3	4	19,0 (NS)

w materiale operowanych z różnych wskazań 100 chorych stwierdzili obecność ognisk endometriozы wewnętrznej w 29% przypadków. Badana grupa obejmowała zarówno przypadki raka endometrium, raka szyjki macicy, jak i nowotworowe i nienowotworowe guzy jajnika. Autorzy wykryli znamiennej statystycznie korelację między występowaniem raka błony śluzowej macicy a endometriozą wewnętrzną [11]. W badaniach własnych współwystępowanie obu chorób stwierdzono u 11 spośród 49 pacjentek (22,5%) z obu grup wiekowych. Kompleksowe opracowanie dotyczące cech wspólnych rozwoju endometriozы i procesu nowotworowego przedstawili Varma i wsp. Autorzy wykazali, że zarówno w obrazie histopatologicznym, badaniach morfometrycznych, jak i diagnostyce molekularnej występuje wiele podobieństw między rakiem błony śluzowej trzonu macicy a endometriozą. Dodatkowo zostały przedstawione wyniki badań epidemiologicznych, potwierdzających podwyższone ryzyko zachorowania na raka jajnika i endometrium w przypadkach endometriozы [12].

Polipy endometrialne stwierdzono łącznie u 18 z 49 analizowanych przez nas chorych (36,7%). Wśród nich nacieki raka błony śluzowej obejmowały endometrium bez zajmowania regionu polipów w 5 przypadkach. Polipy występowały u 35,7% chorych młodszych oraz u 38% chorych po 65. roku życia. Obecność raka rozwijającego się wyłącznie w polipie stwierdzono łącznie w 10% przypadków. Przypadki raka obejmującego polip endometrialny oraz endometrium poza polipem stanowiły 16,3% badanych. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w obecności lub braku ognisk raka w polipach endometrialnych, jak i częstości rozpoznawania polipów w badanych grupach wiekowych (tab. VI).

Podobne wyniki uzyskali Martin-Ondarza i wsp. analizując 27 chorych z rakiem endometrium rozwijającym się w polipie (co stanowiło 13,2% badanych) [13]. Polipy endometrialne dotyczą 31% kobiet ze średnią wieku 63 lata, diagnozowanych za pomocą wytyżeczkowania jamy macicy. Polipy są częstą przyczyną nieprawidłowych krwawień z jamy macicy w przedziale wieku 30–60 lat i szacuje się, że występują u 1/4 wszystkich kobiet w omawianym przedziale wiekowym [14].

Wszyscy autorzy są zgodni, że przypadki raka ograniczonego do polipa endometrialnego charakteryzują się lepszym, w porównaniu z innymi przypadkami raka rokowaniem.

Wnioski

1. Dominującą postacią raka endometrium u kobiet, które nie ukończyły 65. roku życia jest *adenocarcinoma endometrioidale* w stopniu złośliwości histologicznej G1. Inne postacie raka są charakterystyczne dla kobiet starszych.
2. Naciekanie powyżej 50% grubości myometrium dotyczy przeszło połowy kobiet z rakiem trzonu macicy, które ukończyły 65. rok życia. Nie wykazano istotnych różnic w stopniu złośliwości histologicznej G2 oraz G3 tego nowotworu w poszczególnych grupach wiekowych.
3. Naciekanie szyjki macicy w raku endometrium występuje istotnie częściej u kobiet po 65. roku życia.
4. Nieprawidłowości w obrębie narządu rodowego (mięśniaki, ogniska endometriozы, polipy endometrialne) występują z podobną częstością u kobiet przed 65. rokiem życia, jak i u kobiet starszych.

Piśmiennictwo

1. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491-505.
2. Jesionek-Kupnicka D, Bieńkiewicz A. Rak trzonu macicy W: *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Medical Press, Gdańsk 2004; 160-1.
3. Gottwald L, Akoel K, Wójcik-Krowiranda K i wsp. Nowotwory złośliwe narządów płciowych u kobiet w okresie senium. *Gin Pol* 2003; 74; 9: 714-7.
4. Münsted K, Grant P, Woenckhaus J, et al. Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. *World J Surg Oncol* 2004; 2: 24.
5. Hanson M, van Nagell J, Powell D, et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985; 55: 1753-57.
6. Tamussino K, Reich O, Gucer F, et al. Parametrial spread in patients with endometrial carcinoma undergoing radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 313-17.
7. Scribner D, Walker J, Johnson G, et al. Laparoscopic pelvic and paraaortic lymph node dissection in the obese. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 426-30.
8. Pavelka J, Ben-Schahar I, Fowler J, et al. Morbid obesity and endometrial cancer: surgical, clinical, and pathologic outcomes in surgically managed patients. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 588-92.
9. Hanson M, van Nagell J, Powell D, et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985; 55: 1753-7.
10. Watanabe M, Aoki Y, Kase H, et al. Low risk endometrial cancer: A study of pelvic lymph node metastasis. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 38-41.
11. Koshiyama M, Okamoto T, Ueta M. The relationship between endometrial carcinoma and coexistent adenomyosis uteri, endometriosis externa and myoma uteri. *Cancer Detect Prev* 2004; 28: 94-98.
12. Reinhold C, Tafazoli F, Wang L. Imaging features of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 337-49.
13. Varma R, Rollason T, Gupta J, Maher E. Endometriosis and the neoplastic process *Reproduction* 2004; 127: 293-304.
14. Martin-Ondarza C, Gil-Moreno A, Torres-Cuesta L, et al. Endometrial cancer in polyps: a clinical study of 27 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 55-8.
15. Orvieto R, Bar Hava I, Dicker D, et al. Endometrial polyps during menopause: characterization and significance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 883-6.