

EMILIA TUPACZ-MOSAKOWSKA, DARIUSZ WYDRA

**RAK BŁONY ŚLIZOWEJ TRZONU MACICY U PACJENTKI
Z KRWAWIENIEM MACICZNYM I SYSTEMEM
WEWNĄTRZMACICZNYM UWALNIAJĄCYM LEWONORGESTREL
– OPIS PRZYPADKU**

**ENDOMETRIAL CANCER IN A PATIENT WITH UTERINE BLEEDING
AND LEVONORGESTREL-RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM
– CASE REPORT**

Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego .
kierownik: dr hab. n. med. D. Wydra

Nowotwory złośliwe trzonu macicy stanowią u kobiet 7% zachorowań i są najczęstszym nowotworem kobiecych narządów płciowych w krajach rozwiniętych. Wg Krajowej Bazy Danych Nowotworowych w Polsce w roku 2011 na ten nowotwór zachorowało 5252 kobiet, a zmarły z tej przyczyny 1085 chore. Ryzyko zachorowania na nowotwór błony śluzowej trzonu macicy wzrasta z wiekiem aż do końca siódmej dekady życia (około 80/105), po czym zmniejsza się. Bezsprzecznie w ponad 80% chorymi na raka błony śluzowej trzonu macicy są kobiety po menopauzie. U około 90% chorych na raka endometrium jedynymi objawami są krwawienie lub nieprawidłowa wydzielina z pochwy.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 56-letniej pacjentki z nieregularnymi, bardzo obfitymi krwawieniami z narządów płciowych i wtórną niedokrwistością w okresie okołomenopauzalnym. Początkowo chorej zaproponowano łagodzenie ww. objawów wkładką wewnątrzmaciczną. Po założeniu wkładki przez około 2 lata obserwowała niewielkie, okresowe plamienia. Po upływie wspomnianego czasu wystąpiło obfite krwawienie z narządów płciowych. Usunięto wkładkę wewnątrzmaciczną podejrzewając jej przesunięcie się. Pomimo obfitych krwawień z narządów płciowych pacjentkę leczono nadal hormonalnie. Po upływie około 9 miesięcy zdecydowano o pobraniu materiału do diagnostyki. Frakcjonowane wyłęczkowanie macicy ujawniło *adenocarcinoma endometrioides* G1 endometrii.

OPIS PRZYPADKU

Do Kliniki Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej w Gdańsku w 2014 r., została przyjęta 56-letnia pacjentka, po wykonanym wyłyżeczkowaniu jamy macicy z powodu obfitych i nieregularnych krwawień macicznych utrzymujących się mimo wieloletniego leczenia hormonalnego i obserwowanej wtórnej niedokrwistości. W przedstawionym przez pacjentkę wyniku badania histopatologicznego wyskrobin z jamy macicy rozpoznano *Adenocarcinoma endometroides G1*.

W wywiadzie ginekologicznym pacjentka podawała wcześniejsze regularne menstruacje co 28 dni, trwające 5 dni od 15. roku życia. Podała 2 porody drogą i siłami natury. Z chorób internistycznych podała nadciśnienie tętnicze od 2011 r. W 5. roku życia przeszła operację z powodu przetrwałego przewodu Botalla. W wywiadzie rodzinnym bez obciążen.

Regularne miesiączki pacjentka zgłaszała do 2010 r., czyli do 54. roku życia. W tym okresie po raz pierwszy zgłosiła się do szpitala z powodu bardzo obfitego krwawienia z narządów płciowych. W powiatowym szpitalu wykonano wyłyżeczkowanie kanału szyjki i jamy macicy oraz przetoczono pacjentce 2 jednostki Koncentratu Krwinek Czerwonych (hgb przy przyjęciu 7,7 g/dl). W badaniu ultrasonograficznym przezpochwowym już wówczas zawarto alarmujące informacje: Trzon macicy niejednorodny o wym. 57 x 52 mm. Endometrium szerokości do 19 mm, niejednorodne. Materiał z wyskrobin ujawnił: *Endometrium in proliferatione atque polypi endometriales vel hyperplasia simplex sine atypia endometrii*. Chorej przepisano 5 zastrzyków octanu medroksyprogesteronu. Po przyjęciu ww. iniekcji ponownie wykonano frakcjonowane wyłyżeczkowanie i uzyskano *Effectus progestagenicus endometrii. Fragmenta cum hyperplasia complex sine atypia endometrii*. Po uzyskaniu ww. wyniku zaproponowano chorej wewnątrzmaciczny system antykoncepcyjny uwalniający levonorgestrel. Po założeniu IUS (*intra uterine system*) przez okres około 2 lat zgłaszała pojedyncze plamienia, parametry morfologii krwi znacznie się poprawiły. W październiku 2013 r. pacjentka po raz drugi zgłosiła się do powiatowego szpitala ponownie z obfitymi krwawieniami z narządów płciowych. Stwierdzono wówczas prawdopodobne „obsunięcie” się IUD i zdecydowano o jego usunięciu. Po usunięciu wkładki nadal obficie krwawiła, hemoglobina utrzymywała się na poziomie 8 g/dl. Przez 9 miesięcy od usunięcia wkładki pacjentka była leczona hormonalnie (początkowo 2 mg walerianianu estradiolu z 0,5 mg Norgestrelu, następnie 0,15 mg Dezogestrelu z 0,02 mg Etynyloestradiolu, po czym 0,03 mg Etynyloestradiolu z 0,15 mg Lewonorgestrelu) bez poprawy. Pacjentka wyczerpana sytuacją udała się na konsultację do innego szpitala, w którym wykonano USG TV oraz wyłyżeczkowanie kanału szyjki i jamy macicy (*excochleatio canalis colli et cavi uteri*). W opisie ultrasonograficznym przezpochwowym czytamy: „Uwidoczniono trzon macicy wielkości AP 43 mm o niejednorodnej echogeniczności i regularnym zarysie ścian. Centralnie w obrębie trzonu struktura normoechogeniczna o średnicy 19 mm, odpowiadająca najpewniej mięśniakowi, który rzutuje się częściowo w jamie macicy – rodzący się mięśniak?”. Po 3 tygodniach pacjentka otrzymała wynik badania histopatologicznego: rak gruczołowy endometroidalny o małym stopniu złośliwości patologicznej błony śluzowej jamy macicy. Pacjentkę skierowano do tutejszej Kliniki celem leczenia operacyjnego. Wykonano MRI jamy brzusznej i miednicy mniejszej, w której opisano pogrubiłe znaczne endometrium (do 1,7 cm) tworzące strukturę o całkowitych wymiarach ok. 3,5 x 3 cm odpowiadającą patologicznemu rozrostowi. Nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych (ryc. 1, ryc. 2, ryc. 3).



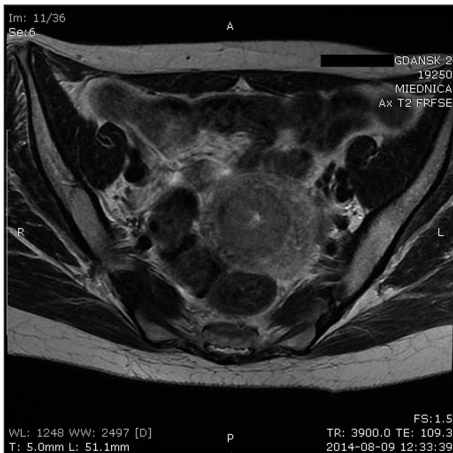
Ryc. 1. Obraz badania MRI miednicy małej bez i z kontrastem

Fig. 1. Image pelvic MRI with and without contrast



Ryc. 2. Obraz badania MRI miednicy małej bez i z kontrastem

Fig. 2. Image pelvic MRI with and without contrast



Ryc. 3. Obraz badania MRI miednicy małej bez i z kontrastem

Fig. 3. Image pelvic MRI with and without contrast



Ryc. 4. Przekrój macicy po usunięciu

Fig. 4. Cross-section after removal of the uterus

W międzyczasie pacjentka wykonała badanie PET, które wykazało zmianę guzową w tylnym dole czaszki po stronie lewej, która może odpowiadać oponiakowi tylnego dołu czaszki. Po konsultacji neurochirurgicznej potwierdzono zasadność zabiegu ginekologicznego z obstawą przeciwozbrękową (dexamethason), a w dalszej kolejności wykonanie operacji neurochirurgicznej.

W czasie pobytu w Klinice Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej w Gdańsku wykonano (w obstawie dexamethasonem) usunięcie macicy z

przydatkami oraz węzłami chłonnymi miednicznymi i przyaortalnymi, a także siecią większą (ryc. 4).

W ostatecznym wyniku badania histopatologicznego uzyskano *Adenocarcinoma endometrioides* G2 oraz informacje szczegółowe tj. „rak nacieka powyżej połowy grubości myometrium macicy, nie stwierdzono naciekania surowicówki. W obrębie guza są obecne cechy inwazji naczyń limfatycznych, nie stwierdza się inwazji nerwów. Ujście wewnętrzne kanału oraz przymacicza są wolne od utkania raka. W materiale oznaczonym jako „guzek zatoki Douglasa” obecne jest utkanie raka. W węzłach chłonnych przerzutów raka nie stwierdzono. Po zabiegu pacjentka w stanie ogólnym dobrym wypisana została do domu w 5. dobie po zabiegu operacyjnym”.

Wewnątrzmaciczny system hormonalny IUS to nowoczesny typ wkładki domacicznej, który łączy działanie typowej spirali i pigułki antykoncepcyjnej. Lek ten stosowany jest w celu zapobiegania ciąży oraz w leczeniu nieprawidłowych krwawień miesięczkowych. Przeciwwskazaniem do IUS są m.in. rak lub podejrzenie raka szyjki lub trzonu macicy, niewyjaśnione, nieprawidłowe krwawienia z narządów płciowych. Nieregularne krwawienia mogą maskować niektóre objawy oraz oznaki raka i w takim przypadku należy rozważyć badania diagnostyczne. Ponieważ system wewnątrzmaciczny zmniejsza objętość krwawień miesięczkowych, nasilenie tych krwawień może być objawem wypadnięcia lub przemieszczenia się systemu. W leczeniu nadmiernych krwawień miesięczkowych już po 3 miesiącach stosowania systemu zmniejsza się nasilenie krwawienia. U niektórych kobiet możliwe jest nawet zatrzymanie miesiączki. Istnieją doniesienia na temat zachowawczego leczenia gruczolowego raka z zastosowaniem wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego gestageny. Leczenie takie przynosi efekty w grupie zarówno pomenopauzalnych pacjentek obciążonych dużym ryzykiem operacyjnym, jak i wśród kobiet przed menopauzą. Okresową lub ciągłą terapię progesteronem uznaje się za skuteczną w leczeniu rozrostu błony śluzowej jamy macicy. Istnieją doniesienia o korzystnym stosowaniu terapii progesteronowej jako metody leczenia zachowawczego u kobiet z wczesnym nowotworem błony śluzowej trzonu macicy [5]. Należy podkreślić, iż IUS uwalniający progestagen może być ważną opcją leczenia nowotworu błony śluzowej trzonu macicy u młodych kobiet pragnących zachować płodność [2, 3, 11].

Mechanizmy kancerogenezy nowotworu błony śluzowej trzonu macicy pozostają nadal niewyjaśnione. Powszechnie funkcjonują informacje, że typ I należy do nowotworów estrogenozależnych, związany jest z mutacjami protoonkogenu *ras* i supresorowego genu dla guzów *PTEN*. Natomiast w typie II stwierdza się mutacje w supresorowym genie *p53*. Błona śluzowa endometrium poddawana jest cyklicznym zmianom zależnym od hormonów. Brak koordynacji komórkowych procesów proliferacji, różnicowania i apoptozy może doprowadzić do rozrostu endometrium a w dalszej kolejności do rozwoju atypii komórkowej [1, 4].

Rozpoznanie patologii endometrium u kobiet w okresie peri- i postmenopauzy w klasycznej ginekologii opiera się na histologicznej analizie mikroskopowej materiału pobranego z jamy macicy. Najczęstszym wskazaniem do wdrożenia tego postępowania jest wystąpienie nieprawidłowego krwawienia z narządów płciowych. W pracy oceniającej przydatność ultrasonograficznego pomiaru grubości endometrium u kobiet w okresie peri- i postmenopauzy z nieprawidłowymi krwawieniami macicznymi w rozpoznaniu patologii błony śluzowej macicy, wartości odcięcia ultrasonograficznie mierzonej grubości endometrium dla raka błony śluzowej macicy wyniosła 9 mm, ale 100% czułość dla raka i hiperplazji endometrium stwierdzono dla grubości endometrium powyżej 16,5 mm [8].

Jednym z celów omówionego przypadku klinicznego była chęć uzyskania odpowiedzi na pytanie, jak często możliwe jest występowanie jednocześnie rozrostu i nowotworu w trzonie macicy, oraz jaką mamy pewność zakładając IUS, że nie zakładamy jej do jamy macicy z już rozwijającym się nowotworem, mimo wyniku z wyłyżeczkowania kanału szyjki i jamy macicy zawierającego rozrost prosty lub złożony bez atypii. Jedno z badań dotyczące częstości jednoczesnego współistnienia raka trzonu macicy, w 86 próbkach z biopsji od pacjentek z rozrostem endometrium, które przeszły histerektomię potwierdziło rozrost u 70 (81,4%), a endometrialnego raka zgłoszono w 16 (18,6%) przypadkach. Raka wykryto u 2 z 61 pacjentek z rozrostem prostym bez atypii (3,2%), u żadnej z 6 pacjentek z rozrostem atypowym prostym nie stwierdzono raka (0%), a u 14 z 19 (73,68%) pacjentek z rozrostem złożonym z atypią został udokumentowany rak trzonu macicy [12].

U wielu kobiet z atypowym rozrostem endometrium rozwija się równocześnie rak endometrium [10]. Inne badanie dotyczące częstości jednoczesnego występowania raka błony śluzowej trzonu macicy u pacjentek z rozpoznanym atypowym rozrostem endometrium wykazało, że u 37% kobiet z diagnozą atypowego rozrostu endometrium w macicy współlistnieje rak endometrium na kolejnej biopsji lub wycięciu macicy. Pacjentki, u których stwierdza się atypowy rozrost błony śluzowej w biopsji, wymagają dalszej oceny i leczenia [9].

W swojej pracy Morelli i wsp. [7] przedstawili skuteczność wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego lewonorgestrel (LNG -IUS) umieszczanego celem zapobiegania atypowemu rozrostowi błony śluzowej macicy i rakowi endometrium w okresie po menopauzie u kobiet z nadwagą lub otyłych. W badaniu wzięło udział 34 kobiety z nadwagą, po menopauzie, prezentujące nieprawidłowe krwawienie z macicy i rozrost błony śluzowej macicy. Histologiczną regresję rozrostu prostego i złożonego bez atypii zaobserwowano u 27 (79,4%) i 33 (97,5%) przypadków na 12 i 36 miesięcy.

Podsumowując, leczenie rozrostu prostego czy złożonego przy użyciu systemu wewnątrzmacicznego uwalniającego lewonorgestrel jest bardzo skuteczną metodą, jednak nie zapewnia w 100% skuteczności regresji zmian [6].

PIŚMIENNICTWO

1. Bonfitto V. L. L., de Angelo Andrade L. A. L.: 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, 4, 163. – 2. Brown A. J., Westin S. N., Broaddus R. R., Schmeler K.: Progestin intrauterine device in an adolescent with grade 2 endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 2012, 119, 2, pt 2, 423. – 3. Cade T. J., Quinn M. A., Rome R. M., Neesham D.: Long-term outcomes after progestogen treatment for early endometrial cancer. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2013, 53, 6, 566. – 4. 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, 1, 115. – 5. Hahn H.-S., Yoon S.-G., Hong J.-S., Hong S.-R., Park S.-J., Lim J.-Y., Kwan Y.-S., Lee J.-H., Lim K.-T., Lee K.-H., Shim J.-U., Mok J.-E., Kim T.-J.: Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009, 19, 6, 1068. – 6. Montz F. J., Bristow R. E., Bovicelli A., Tomacruz R., Kurman R. J.: Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002, 186, 4, 651. – 7. Morelli M., Di Cello A., Venturella R., Mocciano R., D'Alessandro P., Zullo F.: Efficacy of the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) in the prevention of the atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: retrospective data from selected obese menopausal symptomatic women. *Gynecol. Endocrinol.* 2013, 29, 2, 156. – 8. Pięta W.,

Radowski S.: Przydatność ultrasonograficznego pomiaru grubości endometrium w wykrywaniu patologii błony śluzowej macicy u kobiet z nieprawidłowymi krwawieniami macicznymi w okresie peri- i postmenopauzy. *Ginekol. Pol.* 2009, 80, 7, 503. – 9. Rakha E., Wong S. C., Soomro I., Chandry Z., Sharma A., Deen S., Abu J., Nunns D., Williamson K., McGregor A., Hammond R., Brown L.: Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012, 36, 11, 1683. – 10. Trimble C. L., Kauderer J., Zaino R., Silverberg S., Lim P. C., Burke J. J., Alberts D., Curtin J.: Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia : Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006, 106, 4, 812.

11. Ulotka dla pacjenta: Informacja dla użytkownika. Mirena, 20 mikrogramów/24 godziny, system terapeutyczny domaciczny. [Dokument elektroniczny] <https://imeds.pl/mirena-52-mg-20-mcg-24-h> [dostęp: 20.09.2015]. – 12. Zeferino-Toquero M., Bañuelos-Flores J., Maytorena-Córdova G., Reyna-Amaya H., Acevedo-Vega M. F.: Incidencia de cancer de endometrio en pacientes cou biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial. *Ginecol. Obstet. Mex.* 2013, 81, 9, 519. – 13. Krajowy Rejestr Nowotworów [Dokument elektroniczny]. www.onkologia.org.pl [dostęp: 29.03.2015].

E. Tupacz-Mosakowska, D. Wydra

ENDOMETRIAL CANCER IN A PATIENT WITH UTERINE BLEEDING AND LEVONORGESTREL-RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM – CASE REPORT

Summary

Endometrial cancer is the most common cancer of the female genital organs in developed countries. In Poland in 2011, the 5252 women were diagnosed with this cancer, and 1085 died because of it. Over 80% of patients with cancer of the lining of the uterus are postmenopausal women. Approximately 90% of patients with endometrial cancer have only symptomatic bleeding or abnormal vaginal discharge. We presented a case of a 56 year old female patient with irregular, very profuse bleeding from genitals and secondary anemia during perimenopause. Initially, the patient was suggested to mitigate the above-mentioned symptoms with an intrauterine device. After the insertion of the IUD for about two years the patient observed small, temporary staining. After this time, she bled profusely. The IUD was removed as its movement was suspected. In spite of heavy bleeding from genitals the patient was still treated with hormones. After about nine months it was decided to collect some material for diagnosis. Fractionated curettage of the uterus revealed adenocarcinoma endometrioides endometrii G1.

Adres: lek. Emilia Tupacz-Mosakowska
Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej GUMed
ul. Kliniczna 1A, 80-402 Gdańsk,
e-mail: etupacz@uck.gda.pl