

Kamila Trepka, Piotr Bodzek, Anita Olejek

Received: 25.02.2019

Accepted: 29.03.2019

Published: 31.07.2019

Leczenie oszczędzające raka endometrium – sposoby i wyzwania z uwzględnieniem oceny stopnia zaawansowania i zróżnicowania

Fertility-sparing treatment of endometrial cancer

Klinika Ginekologii, Późnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Bytom, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anita Olejek
Adres do korespondencji: Kamila Trepka, Szpital Specjalistyczny nr 2, ul. Batorego 15, 41-902 Bytom, tel.: +48 661 281 950, faks: +48 32 786 14 00, e-mail: kamilatrepka@gmail.com

Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecologic Oncology, Medical University of Silesia in Katowice, Bytom, Poland. Head of the Department: Professor Anita Olejek, MD, PhD
Correspondence: Kamila Trepka, Specialist Hospital No. 2, Batorego 15, 41-902 Bytom, Poland, tel.: +48 661 281 950, fax: +48 32 786 14 00, e-mail: kamilatrepka@gmail.com

Streszczenie

Rak trzonu macicy jest najczęstszą chorobą nowotworową narządu rodno. Podstawę leczenia chirurgicznego stanowią usunięcie macicy z przydatkami obustronnie oraz limfadenektomia miednicza i okołoaortalna – w wybranych przypadkach. U pacjentek w wieku przedmenopauzalnym (w Polsce 5% przypadków dotyczy chorych przed 40. rokiem życia) możliwe jest rozważenie leczenia oszczędzającego. Celem niniejszego artykułu jest podsumowanie metod, wyników i sposobów kwalifikacji do terapii oszczędzającej z uwzględnieniem oceny stopnia zaawansowania i zróżnicowania choroby. Kwalifikacji do leczenia zachowawczego dokonuje się na podstawie wstępnej diagnostyki mającej na celu określenie stopnia zróżnicowania i próbnego stopnia zaawansowania raka. Stopień zróżnicowania powinno się określać na podstawie wyników badania wyskrobin z kanału szyjki i jamy macicy, które jest trafniejsze niż biopsja endometrium. Natomiast stopień zaawansowania, jeśli nie przeprowadzono operacji, można ocenić jedynie przypuszczalnie – najdokładniejszych informacji dostarcza rezonans magnetyczny. W praktyce klinicznej nie ma taniego i powtarzalnego modelu niechirurgicznego prognozowania stopnia zaawansowania raka endometrium. U chorych zakwalifikowanych do leczenia zachowawczego można zastosować – po wykluczeniu przeciwwskazań – doustnie gestageny, systemy wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel lub wyciąć miejscową zmianę w histeroskopii. Pacjentki wymagają regularnych kontroli ze względu na ryzyko braku odpowiedzi na leczenie lub nawrotu. U młodych chorych po zakończeniu rozrodu możliwe jest też rozważenie operacji usunięcia macicy z jajowodami z pozostawieniem jajników. Istnieje możliwość leczenia zachowawczego raka endometrium, jednak tylko w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach. Największym wyzwaniem pozostają określenie stopnia zaawansowania i zróżnicowania oraz monitorowanie odpowiedzi na leczenie.

Słowa kluczowe: rak endometrium, leczenie zachowawcze, stopień zaawansowania, stopień zróżnicowania, płodność

Abstract

Endometrial carcinoma is the most common gynecologic cancer. Surgical treatment primarily involves hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and, in selected cases, pelvic and periaortic lymphadenectomy. In premenopausal patients (in Poland 5% of cases are women below 40 years of age) it is possible to consider fertility-sparing treatment. The aim of this article is to summarize the methods and outcomes of fertility-sparing treatment and ways of assessing patients for such management taking into account the stage and grade of the disease. A patient is assessed for conservative treatment based on preliminary grading and staging of cancer. Cancer grade should be determined based on cervical and uterine dilation and curettage sample examination, which is more accurate than endometrial biopsy. However, if no surgery has been performed, staging can only be predictive, with magnetic resonance imaging providing the most accurate information. In clinical practice there is no cheap and repeatable non-surgical prognostic model for endometrial cancer staging. In patients treated conservatively, provided that contraindications have been excluded, oral gestagens or levonorgestrel-releasing intrauterine systems may be used or a hysteroscopic excision of the focal abnormal tissue may be performed. Patients require regular follow-up due to the risk of lack of response to treatment or recurrence. In young patients who have had their planned number of children it is also possible to consider hysterectomy with salpingectomy with the ovaries left in place. There is a possibility of conservative endometrial cancer treatment, but only in carefully selected cases. Staging and grading of cancer and treatment response monitoring remain the most significant challenges.

Keywords: endometrial cancer, conservative treatment, staging, grading, fertility

Rak trzonu macicy jest najczęstszą chorobą nowotworową narządu rodno⁽¹⁾. Jak podaje Krajowy Rejestr Nowotworów, chorują głównie kobiety w wieku około- i pomenopauzalnym, jednak około 5% przypadków w Polsce dotyczy kobiet przed 40. rokiem życia, co stawia przed lekarzami nowe wyzwania. Podstawę leczenia chirurgicznego stanowią usunięcie macicy z przydatkami obustronnie oraz – w wybranych przypadkach – limfadenektomia miednicza i okołoaortalna. Usunięcie węzłów chłonnych miedniczych i okołoaortalnych zaleca się u pacjentek z prawdopodobnym stopniem zaawansowania w klasyfikacji FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) II lub wyższym. U chorych z podejrzanym stopniem zaawansowania FIGO I wykonanie limfadenektomii zależy od oceny ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych, której dokonuje się na podstawie analizy typu i stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu oraz grubości naciekania miometriu. Od limfadenektomii można odstąpić w przypadkach o niskim ryzyku, należy ją rozważyć, gdy ryzyko jest pośrednie, natomiast u pacjentek o wysokim ryzyku jej wykonanie jest koniecznością⁽²⁾. U pacjentek z prawdopodobnym stopniem zaawansowania FIGO I, o niskim ryzyku przerzutów do węzłów chłonnych, możliwe jest wykonanie procedury węzła wartowniczego, polegającej na mapowaniu węzłów chłonnych za pomocą podania do podścieliska szyjki macicy radioizotopu technetu oraz błękitu metylenowego lub zieleni indocyjanu⁽³⁾. W zaawansowanej chorobie zastosowanie może mieć radio- i chemioterapia. U chorych w okresie przedmenopauzalnym po spełnieniu odpowiednich kryteriów możliwą do rozważenia opcję stanowi leczenie oszczędzające: zachowawcze dla pacjentek pragnących zachować płodność lub chirurgiczne oszczędzające jajniki. Jest to leczenie stosowane w przypadku choroby o niepotwierdzonym histopatologicznie stopniu zaawansowania, dlatego wymaga właściwej kwalifikacji i monitorowania. W niniejszym artykule podsumowano kryteria kwalifikacji, sposoby, wyniki i ograniczenia leczenia oszczędzającego raka endometrium.

Do najistotniejszych czynników ryzyka wystąpienia raka trzonu macicy u młodych kobiet zalicza się: podwyższony wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI), nieregularne krwawienia miesiączkowe, nierództwo oraz predyspozycje genetyczne⁽⁴⁾. U każdej chorej poniżej 45. roku życia wskazane jest rozważenie konsultacji genetycznej ze względu na ryzyko zespołu Lyncha^(5,6). Należy pamiętać, że podwyższone stężenie estrogenu produkowanego przez nadmierną ilość tkanki tłuszczowej u otyłych kobiet (BMI >35) poniżej 45. roku życia może zwiększyć ryzyko wystąpienia raka endometrium nawet 22-krotnie⁽⁷⁾.

Podstawowe znaczenie ma wstępna diagnostyka, która służy głównie określeniu stopnia zróżnicowania histologicznego oraz wykluczeniu głębokiego naciekania miometriu, naciekania szyjki macicy, występowania guzów (przerzutowych lub pierwotnych) przydatków, zajęcia węzłów chłonnych miedniczych, obecności przerzutów odległych. Dane co do częstości występowania poszczegól-

Endometrial carcinoma is the most common gynecologic cancer⁽¹⁾. According to the National Cancer Registry, it is mainly peri- and postmenopausal women who develop endometrial cancer; however, approximately 5% of cases in Poland are women below 40 years of age, which poses new challenges for physicians. Surgical treatment primarily involves hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and, in selected cases, pelvic and periaortic lymphadenectomy. Pelvic and periaortic lymphadenectomy is recommended in patients with predicted FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) stage II or higher. In patients with suspected FIGO stage I disease lymphadenectomy depends on the assessment of lymph node metastasis risk, which takes into account the type and grade of cancer and the depth of myometrial invasion. Lymphadenectomy need not be performed in low-risk cases; it should be considered in medium-risk cases, while in high-risk patients lymphadenectomy is indispensable⁽²⁾. In patients with a predicted FIGO I stage, with a low risk of lymph node metastasis, it is possible to perform the sentinel node procedure, which involves mapping lymph nodes by administering a technetium radioisotope and methylene blue or indocyanine green into the cervical stroma⁽³⁾. In advanced disease radio- and chemotherapy may be used. In premenopausal patients fertility-sparing treatment is a viable option provided that appropriate criteria are met. Conservative treatment may be offered to women wishing to preserve their fertility or surgical ovary-sparing treatment may be applied. This treatment is used for a disease with an unconfirmed histopathological grade; therefore, it requires appropriate assessment and monitoring. In this paper we summarize assessment criteria, methods, outcomes and limitations of fertility-sparing treatment of endometrial cancer. The most important risk factors for endometrial cancer in young women include increased body mass index (BMI), irregular menstrual bleeding, nulliparity and genetic susceptibility⁽⁴⁾. For every patient below 45 years of age a genetic consultation is recommended due to the risk of Lynch syndrome^(5,6). One needs to bear in mind that increased levels of estrogen produced by excess adipose tissue in obese women (BMI > 35) below 45 years of age may increase the risk of endometrial cancer as much as twenty-two fold⁽⁷⁾.

Preliminary diagnostic investigation is of fundamental importance. It involves mainly histological grading of the disease and the exclusion of deep myometrial invasion, cervical invasion, adnexal tumors (metastatic or primary), pelvic lymph node involvement and distant metastasis. Data on the prevalence of different stages and grades of endometrial cancer in premenopausal women are inconsistent; however, it needs to be emphasized that in a study by Navarria et al. IA G1 cancer was found in only approximately 18% of a group of 1,365 patients below 45 years of age⁽⁸⁾. In a study by Lee et al. including over 2,000 patients below 40 years of age it was found that 75.4% patients had stage I disease, 8.1% stage II, 6.7% stage III and as many as 9.8% had stage IV disease. In addition, uterine sarcoma was twice more

nych stopni zaawansowania i zróżnicowania raka endometrium u kobiet w wieku przedmenopauzalnym są rozbieżne, niemniej należy zaznaczyć, że w badaniu Navarrii i wsp. jedynie u około 18% z grupy badanej liczącej 1365 chorych poniżej 45. roku życia występował rak IA G1⁽⁸⁾. W analizie Lee i wsp. obejmującej ponad 2000 chorych poniżej 40. roku życia stwierdzono, że u 75,4% pacjentek występowała choroba w stopniu I, u 8,1% w stopniu II, u 6,7% w stopniu III i aż u 9,8% w stopniu IV. Ponadto w grupie młodszych pacjentek dwukrotnie częściej niż w grupie chorych starszych występował mięsak macicy⁽⁹⁾. Młodsze pacjentki z rakiem endometrium cechują się również podwyższonym ryzykiem współwystępowania guzów przydatków, co obserwuje się w około 25% przypadków – w większości są to pierwotne guzy jajników⁽¹⁰⁾. U co piątej pacjentki z tej grupy diagnozuje się raka jajnika⁽¹¹⁾.

Jak zatem dokonać kwalifikacji pacjentki pragnącej zachować płodność do leczenia zachowawczego, jednocześnie minimalizując ryzyko przeoczenia choroby zaawansowanej? Kluczową rolę odgrywa określenie próbnego radiologiczno-klinicznego stopnia zaawansowania, gdyż hormonoterapię można zastosować jedynie u chorych, u których podejrzewa się raka w stopniu IA G1/G2⁽¹²⁾. Obecnie w praktyce klinicznej brakuje taniego, łatwego i powtarzalnego modelu niechirurgicznego prognozowania stopnia zaawansowania raka endometrium.

Preferowaną metodą określenia stopnia zróżnicowania jest wyłyżeczkowanie kanału szyjki i jamy macicy, cechujące się większą dokładnością niż biopsja endometrium⁽¹³⁾. Stopień zróżnicowania w badaniu wyskrobin jest niedoszacowany w stosunku do ostatecznego wyniku pooperacyjnego w 10% przypadków, w porównaniu z 26% niedoszacowanych próbek z biopsji endometrium^(14,15). Natomiast w celu badania obecności/grubości naciekania miometrium należy wykonać rezonans magnetyczny miednicy lub eksperckie przezpochwowe badanie ultrasonograficzne⁽¹²⁾. Kim i wsp. twierdzą, że najlepszą metodą oceny naciekania mięśniówki macicy jest rezonans magnetyczny, który przewyższa tomografię komputerową i ultrasonografię przezpochwową pod względem dokładności, czułości i specyficzności⁽¹⁶⁾. Czułość rezonansu magnetycznego w zakresie oceny naciekania miometrium i szyjki macicy jest oceniana na 57–96%^(17,18).

W prognozowaniu zajęcia lokalnych węzłów chłonnych do tychczas najbardziej użyteczne są następujące parametry: obecność podejrzanych węzłów chłonnych w badaniach obrazowych, stężenie antygenu nowotworowego 125 (*carcinoma antigen 125*, CA-125) >21,5 j./ml oraz głębokość naciekania miometrium >50%⁽¹⁹⁾, a więc i w tym przypadku kluczową rolę odgrywa rezonans magnetyczny. W wybranych przypadkach przydatna może się okazać ocena ekspresji receptorów estrogenowych/progesteronowych^(20,21).

Leczenie zachowawcze raka endometrium można rozważyć u pacjentek, które mają podejrzenie raka w stopniu I G1/G2, wyrażają potrzebę zachowania płodności, mają realną szansę na zajście w ciążę i rozumieją ograniczenia

common in younger patients than in older ones⁽⁹⁾. Younger patients with endometrial cancer are also characterized by an increased risk of concomitant adnexal tumors, which is observed in approximately 25% of cases: the majority of them are primary ovarian tumors⁽¹⁰⁾. Ovarian cancer is diagnosed in one in five of patients from this group⁽¹¹⁾.

In this context, how to assess a patient who wishes to preserve her fertility for conservative treatment while minimizing the risk of overlooking advanced disease? Preliminary radiological and clinical staging plays a key role since hormonal therapy can only be used in patients with suspected stage IA G1/G2 cancer⁽¹²⁾. In clinical practice there is currently no cheap, simple and repeatable non-surgical prognostic model for endometrial cancer staging.

The preferred method of disease grading is cervical and uterine dilation and curettage sample examination, which is more accurate than endometrial biopsy⁽¹³⁾. The grade of curettage samples is underestimated compared to the final postoperative result in 10% of cases versus 26% of underestimated samples originating from endometrial biopsy^(14,15). However, in order to examine the presence/depth of myometrial invasion, pelvic magnetic resonance imaging or expert transvaginal ultrasound should be performed⁽¹²⁾. Kim et al. believe that the best method for the assessment of myometrial invasion is magnetic resonance imaging, which surpasses computed tomography and transvaginal ultrasound in terms of accuracy, sensitivity and specificity⁽¹⁶⁾. The sensitivity of magnetic resonance imaging for myometrial and cervical invasion assessment is estimated to be 57–96%^(17,18).

The following parameters have been the most useful to date for the prognosis of local lymph node involvement: the presence of suspicious lymph nodes on diagnostic imaging, carcinoma antigen 125 (CA-125) level of > 21.5 U/mL and the depth of myometrial invasion of >50%⁽¹⁹⁾; therefore, in this case magnetic resonance imaging also plays a key role. In selected cases the assessment of estrogen/progesterone receptor expression may be useful^(20,21).

Conservative treatment of endometrial cancer may be considered in patients with suspected stage I G1/G2 disease who express the need to preserve their fertility, have a good chance of becoming pregnant and understand the limitations and risk associated with this method and do not have contraindications for either treatment or pregnancy. For conservative treatment oral medroxyprogesterone acetate at 500–600 mg daily and megestrol acetate at 160 mg daily are usually prescribed^(22,23). Apart from that, local hysteroscopic excision of the abnormality is possible⁽²⁴⁾, particularly if carcinoma in polyp is suspected. Levonorgestrel-releasing intrauterine systems can also be used⁽²⁵⁾. The contraindications for oral progesterone-derivative therapy include a history of thromboembolism, breast cancer and hepatic impairment, while adverse effects are weight gain, mood instability, breast tenderness, coagulation disorders and hepatic impairment⁽²³⁾. Primary treatment should be continued for 6–9 months⁽²²⁾ and the frequency of follow-up should be individually tailored to the patient. In various studies disease remission

i ryzyko związane z tą metodą oraz nie mają przeciwwskazań zarówno do leczenia, jak i do zajścia w ciążę. W leczeniu zachowawczym najczęściej stosuje się doustnie octan medroksyprogesteronu w dawce 500–600 mg/dobę oraz octan megestrolu w dawce 160 mg/dobę^(22,23). Oprócz tego dopuszczalne jest miejscowe wycięcie zmiany w histeroskopii⁽²⁴⁾ – szczególnie w przypadku podejrzenia raka w polipie – oraz zastosowanie wewnątrzmacicznych systemów uwalniających lewonorgestrel⁽²⁵⁾. Przeciwwskazaniami do doustnej terapii pochodnymi progesteronu są zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie, rak piersi oraz zaburzenia funkcji wątroby, a efekty uboczne stanowią zwiększenie masy ciała, wahania nastroju, tkliwość piersi, zaburzenia układu krzepnięcia i funkcji wątroby⁽²³⁾. Pierwotne leczenie powinno się kontynuować przez 6–9 miesięcy⁽²²⁾, a częstość badań kontrolnych należy dopasować indywidualnie do pacjentki. Remisję choroby uzyskano w różnych badaniach u 68%, 76% i 68% chorych – zwykle po 16 tygodniach, natomiast do nawrotu doszło kolejno u 12%, 24% i 47% pacjentek – po około 19 miesiącach^(23,26,27). Większość przypadków raków wrażliwych na progestageny ulega remisji w czasie 16 tygodni, dlatego w tym okresie zalecana jest kontrola. Ścieńczenie endometrium w ultrasonografii transwaginalnej jest dobrym prognostykiem odpowiedzi na leczenie, jednak nie zwalnia z konieczności wykonania badania histopatologicznego próbki endometrium⁽²³⁾. Chorym, u których nie doszło do remisji lub obserwuje się progresję choroby, zaleca się leczenie operacyjne. Natomiast pacjentki z potwierdzoną remisją powinny bez zwłoki podjąć starania o ciążę i skonsultować się ze specjalistą medycyny rozrodu, gdyż nie zbadano dotychczas, jak długo leczenie hormonalne będzie skuteczne^(28–30).

Rozbieżności danych dotyczących liczby uzyskanych ciąż i żywych urodzeń po leczeniu zachowawczym raka endometrium w różnych badaniach są bardzo duże. Wiadomo, że większość chorych wymaga zastosowania metod rozrodu wspomaganego, w tym zapłodnienia *in vitro*⁽²³⁾. Otyłość mogąca się przyczynić do rozwoju raka endometrium często powoduje zaburzenia cyklu miesięczkowego, łącznie z brakiem owulacji.

Analizując temat leczenia zachowawczego raka endometrium, nie sposób pominąć młode pacjentki, którym nie zależy na zachowaniu płodności i które akceptują leczenie w postaci usunięcia macicy, natomiast pragną zachować jajniki. W takich przypadkach należy rozważyć usunięcie jajowodów. Badacze zwracają uwagę na ryzyko wystąpienia synchronicznych nowotworów przydatków u pacjentek z rakiem endometrium⁽¹⁰⁾, jednak najnowsze badanie, które przeprowadzili Jia i Zhang, udowadnia, że operacja z pozostawieniem jajników jest bezpiecznym sposobem leczenia u chorych, które na podstawie szczegółowej diagnostyki przed- i śródoperacyjnej zaklasyfikowano do grupy niskiego ryzyka. Pozostawienie jajników wiąże się z lepszą przeżywalnością i nie skraca czasu przeżycia bez nawrotu choroby⁽³¹⁾. W sytuacji, gdy u młodych pacjentek wykonano zabieg usunięcia macicy z przydatkami i zastosowano

was achieved in 68%, 76% and 68% of patients, usually after 16 weeks, while recurrence was observed in 12%, 24% and 47% patients, respectively, after approximately 19 months^(23,26,27). For the majority of progestin-sensitive cancers remission occurs within 16 weeks; for this reason, follow-up is recommended during this period. Endometrial thinning on transvaginal ultrasound is a good prognostic indicator for treatment response, but this does not mean that histopathological examination of endometrial sample is not necessary⁽²³⁾. For patients with no remission or in whom the disease progresses surgical treatment is recommended. However, patients with a confirmed remission should immediately try to become pregnant and consult a specialist in reproductive medicine since it has not been investigated yet for how long hormonal treatment is effective^(28–30).

There are very large discrepancies in data on pregnancies and live births following conservative treatment of endometrial cancer between different studies. It is known that the majority of patients require assisted reproduction technologies, including *in vitro* fertilization⁽²³⁾. Obesity, which may contribute to the development of endometrial cancer, often causes menstrual cycle disturbances, including anovulation. When analyzing the topic of conservative endometrial cancer treatment one cannot ignore the young patients who do not need to remain fertile and accept hysterectomy, but wish to preserve their ovaries. In such cases salpingectomy should be considered. Researchers point to the risk of concomitant adnexal neoplasms in patients with endometrial cancer⁽¹⁰⁾; however, the latest study by Jia and Zhang proves that ovary-sparing surgery is a safe method of treatment in patients who were classified as low-risk based on detailed pre- and intraoperative diagnostic assessment. Preserving the ovaries is associated with better overall survival and does not reduce recurrence-free survival⁽³¹⁾. In patients who had hysterectomy with salpingo-oophorectomy and who subsequently received hormone replacement therapy the risk of recurrence and death did not increase either⁽³²⁾. Preventative oophorectomy before 45 years of age increases general female mortality by 67%⁽³³⁾. There is a nearly threefold increase in the risk of cardiovascular disease and as high as a sevenfold increase in the risk of heart attack (if ovaries were removed before 35 years of age)^(34,35). Osteoporosis and neurological disorders are responsible for compromised quality of life and life expectancy.

Follow-up after completed endometrial cancer treatment, both surgical and conservative, should be conducted every 3–6 months for the first 2 years and subsequently every 6–12 months. Follow-up should include speculum examination, bimanual examination, rectal examination and, in the case of any disturbing symptoms, further detailed tests⁽³⁶⁾.

In summary, one may conclude that fertility-sparing treatment of endometrial cancer is possible, but only in selected cases. Staging and grading of cancer and treatment efficacy monitoring remain the most significant challenges. For this reason, there is ongoing research on the development of an effective and easily available prognostic model.

następnie hormonalną terapię zastępczą, ryzyko nawrotu i zgonu również nie wzrosło⁽³²⁾. Profilaktyczne usunięcie jajników przed 45. rokiem życia zwiększa ogólną śmiertelność kobiet o 67%⁽³³⁾. Ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego wzrasta wówczas blisko trzykrotnie, a zawału serca – nawet siedmiokrotnie (gdy jajniki zostały usunięte przed 35. rokiem życia)^(34,35). Za pogorszenie jakości i długości życia odpowiadają również osteoporoza i choroby neurologiczne.

Kontrole po zakończonym leczeniu raka endometrium – zarówno operacyjnym, jak i zachowawczym – powinny się odbywać co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, a następnie co 6–12 miesięcy, i obejmować badanie za pomocą wzorników, badanie dwuręczne i przezodbytnicze oraz w razie jakichkolwiek niepokojących objawów dalsze szczegółowe badania⁽³⁶⁾.

Podsumowując, można stwierdzić, że leczenie oszczędzające raka endometrium jest możliwe, jednak tylko w wybranych przypadkach. Największym wyzwaniem pozostają określenie stopnia zaawansowania i zróżnicowania choroby oraz monitorowanie skuteczności terapii. W tym zakresie trwają badania nad wypracowaniem skutecznego i łatwo dostępnego modelu prognostycznego.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji

Piśmiennictwo / References

1. Banas T, Juszczak G, Pitynski K et al.: Incidence and mortality rates in breast, corpus uteri, and ovarian cancers in Poland (1980–2013): an analysis of population-based data in relation to socioeconomic changes. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 5521–5530.
2. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al.; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group: ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 16–41.
3. Daraï E, Dubernard G, Bats AS et al.: Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 54–59.
4. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM et al.: Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 575–580.
5. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW et al.: Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 296: 1507–1517.
6. Kauff ND: How should women with early-onset endometrial cancer be evaluated for lynch syndrome? *J Clin Oncol* 2007; 25: 5143–5146.
7. Thomas CC, Wingo PA, Dolan MS et al.: Endometrial cancer risk among younger, overweight women. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 22–27.
8. Navarria I, Usel M, Rapiti E et al.: Young patients with endometrial cancer: how many could be eligible for fertility-sparing treatment? *Gynecol Oncol* 2009; 114: 448–451.
9. Lee NK, Cheung MK, Shin JY et al.: Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 655–662.

Conflict of interest

The authors do not declare any financial or personal links with other persons or organizations that might adversely affect the content of the publication or claim any right to the publication.

10. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y et al.: Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 693–699.
11. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR et al.: Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 456–462.
12. Sznurkowski JJ, Knapp P, Bodnar L et al.: Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of endometrial cancer. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15: 34–44.
13. Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR et al.: Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 105–108.
14. Daniel AG, Peters WA 3rd: Accuracy of office and operating room curettage in the grading of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 612–614.
15. Larson DM, Johnson KK, Broste SK et al.: Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 38–42.
16. Kim SH, Kim HD, Song YS et al.: Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: comparison of transvaginal ultrasound, CT, and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 766–772.
17. Sironi S, Taccagni G, Garancini P et al.: Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assessment by MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 565–569.
18. Vasconcelos C, Félix A, Cunha TM: Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging and histopathologic evaluation. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 65–70.
19. Anton C, e Silva AS, Barakat EC et al.: A novel model to estimate lymph node metastasis in endometrial cancer patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2017; 72: 30–35.
20. Shah MM, Wright JD: Management of endometrial cancer in young women. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54: 219–225.
21. Duska LR, Garrett A, Rueda BR et al.: Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 388–393.
22. Kalogera E, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN: Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current perspectives. *Int J Womens Health* 2014; 6: 691–701.
23. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H et al.: Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2798–2803.
24. Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C et al.: Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 43–46.
25. Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Tailor A: Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as a therapy for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 762–764.
26. Erkanli S, Ayhan A: Fertility-sparing therapy in young women with endometrial cancer: 2010 update. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 1170–1187.
27. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC et al.: Hormonal therapy for the management of grade I endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 133–138.
28. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H et al.: Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett* 2001; 167: 39–48.
29. Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K et al.: Progesterin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal

- women. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer* 1997; 79: 320–327.
30. Wang CB, Wang CJ, Huang HJ et al.: Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2192–2198.
 31. Jia P, Zhang Y: Ovarian preservation improves overall survival in young patients with early-stage endometrial cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 59940–59949.
 32. Barakat RR, Bundy BN, Spiratos NM et al.; Gynecologic Oncology Group Study: Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 587–592.
 33. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M et al.: Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 821–828.
 34. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE et al.: Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265–279.
 35. Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B et al.: Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 47–51.
 36. Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum N et al.: Uterine neoplasms. *Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 498–531.