

# Prekancerózy v gynekologii – endometrium

## Preinvasive Lesions in Gynaecology – Endometrium

Feranec R., Mouková L., Chovanec J.

Oddělení gynekologické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

### Souhrn

Prekancerózy endometria jsou histopatologicky a molekulárně definované léze, jež s vysokým rizikem mohou vést k rozvoji zhoubného nádoru těla dělohy. Incidence má stoupající tendenci. Prekancerózou I. typu karcinomu endometria je atypická hyperplazie endometria, vznikající na hyperestrinním pozadí. Prekurzorem karcinomu endometria II. typu, ke kterému řadíme i uterinní serózní karcinom, je karcinoma *in situ* endometria. Základní léčebnou modalitou u obou typů prekanceróz je hysterektomie s oboustrannou adnexitomii. U histologicky prokázané atypické hyperplazie endometria lze jako fertilitu zachovávající postup u mladých žen volit hormonální terapii gestageny. I přes znalost jasně popsanych přednádorových lézí jsou možnosti screeningu karcinomu endometria výrazně limitované.

### Klíčová slova

prekanceróza – endometrium – atypická hyperplazie endometria – karcinom *in situ* endometria

### Summary

Preinvasive lesions of the endometrium are histopathological and molecular alterations related to high-risk of uterine carcinoma development. Incidence has increasing tendency. Atypical endometrial hyperplasia is the preinvasive lesion of type I endometrial carcinoma, developing under a hyperestrogenic background. Carcinoma *in situ* of the endometrium is considered to be precursor lesion of type II endometrial carcinoma, first of all uterine serous carcinoma. Hysterectomy and bilateral oophorectomy is the main therapeutical modality in both preinvasive lesions of the endometrium. The hormonal therapy with progestogens is the possibility of fertility sparing approach in treatment of histological findings of atypical endometrial hyperplasia in young women. Even though preinvasive lesions of the endometrium are clearly defined, the possibilities of endometrial cancer screening are markedly limited.

### Key words

preinvasive lesion – endometrium – atypic endometrial hyperplasia – carcinoma *in situ* of the endometrium

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Richard Feranec, Ph.D.

Oddělení gynekologické onkologie  
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: feranec@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 9. 2013

Přijato/Accepted: 9. 10. 2013

## Úvod

Zhoubné nádory těla děložního jsou nejčastější gynekologickou malignitou. Incidence má v České republice stoupající tendenci a v současnosti se pohybuje kolem 34/100 000 žen. Ročně je v naší republice diagnostikováno více než 1 800 nových případů. Mortalita je relativně nízká a udržuje se na hladině cca 7/100 000 žen [1].

Za rizikové faktory se považují věk, obezita, vyšší příjem živočišných tuků a bílkovin, pozdní menopauza, ovariální poruchy s prolongovaným působením estrogenů bez odpovídající hladiny gestagenů. Další uváděné rizikové faktory jsou diabetes mellitus, hormonálně aktivní nádory ovaria, imunodeficitní onemocnění a imunosuprese [2].

Karcinom endometria rozdělujeme na dvě základní skupiny. Přibližně 80 % karcinomů těla dělohy představuje tzv. typ I. Jedná se o hormonálně dependentní tumory vznikající v terénu hyperplazie endometria na hyperestrinním pozadí. Karcinom typu I se vyskytuje převážně u premenopauzálních pacientek a vykazuje zpravidla vyšší diferenciaci. Charakteristická je přítomnost steroidních receptorů. U mladších pacientek tak nacházíme především dobře diferencované tumory (grade 1,2) s povrchovou invazí myometria, vysokou hladinou estrogenů a progesteronových receptorů a s lepší prognózou.

Typ II vzniká v 6.–8. deceniu v terénu atrofického endometria. Klasické rizikové faktory nejsou přítomny a steroidní receptory bývají negativní. Histologicky se častěji jedná o špatně diferencované tumory včetně serózního karcinomu. Karcinom endometria typ II vykazuje obecně horší prognózu [3,4].

## Klasifikace prekanceróz

**Atypická hyperplazie endometria** představuje prekancerózu karcinomu endometria I. typu. Histopatologicky se atypická hyperplazie endometria dělí na simplexní a komplexní. Relativní riziko vzniku karcinomu endometria spojené s komplexní atypickou hyperplazií je 30 %. Rizikovým faktorem vzniku

je absolutní či relativní hyperestrinismus, což odpovídá typu I karcinomu endometria [5,6].

**Karcinoma *in situ* endometria** je prekuzorem vzniku karcinomu endometria II. typu. Je spojován především s rozvojem uterinního serózního karcinomu. Základní molekulární charakteristikou je mutace *p53*. Tumor supresorový gen *p53* je lokalizován na chromozomu 17p13. Mutace v tomto genu jsou identifikovány u serózního papilárního karcinomu endometria v 80–90 %, u prekuzoru v 80 % [7,8].

## Klinický obraz a diagnostika

Nejčastější klinický projev prekancerózy endometria je vaginální krvácení. Zatímco *ca in situ* (CIS) vzniká v terénu atrofického endometria, na atypickou hyperplazii endometria může u asymptomatické postmenopauzální pacientky upozornit nárůst endometria patrný při vaginálním ultrazvukovém vyšetření. Definitivní stanovení diagnózy je založeno na biopsii endometria separovanou abrazi, lépe v kombinaci s hysteroskopií.

## Management a léčba prekanceróz endometria

U pacientek s histologicky verifikovaným CIS nebo atypickou hyperplazií endometria je indikovaná hysterektomie s oboustrannou adnexektomií.

Ženám ve fertilním věku s přáním zachování reprodukčních možností lze u atypické hyperplazie endometria doporučit hormonální léčbu. Aplikujeme medroxyprogesteronacetát v dávce 100–200 mg pro die po dobu šesti měsíců s následnou hysteroskopickou kontrolou a biopsií endometria [9].

## Možnosti screeningu u karcinomu endometria

V současné době neexistuje efektivní screeningová metoda vedoucí ke snížení mortality u karcinomu endometria [10–13]. Publikovaná doporučení pro screening selektovaných skupin s vysokým rizikem karcinomu endometria jsou rovněž kontroverzní [10,13]. Přestože známe rizikové faktory karcinomu

endometria, včetně jasně definovaných prekanceróz a mutací spojených se syndromem hereditárního non-polypózního kolorektálního karcinomu, žádná kontrolovaná studie dosud neprokázala efektivitu screeningu pro redukcí mortality.

## Závěr

Karcinom endometria je nejčastější gynekologická malignita, která má přesně definované prekancerózy. Diagnostika prekanceróz je založena na histopatologickém průkazu a v současné době nelze jejich znalost využít pro screeningové mechanismy.

## Literatura

1. ÚZIS, Národní onkologický registr ČR. Incidence a mortalita vybraných diagnóz ZN. In: Novotvary. Praha: ÚZIS 2009; 30.
2. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P. Carcinoma of the corpus uteri. Int J Gynaecol Obstet 2003; 83 (Suppl 1): 79–118.
3. Bokhmann JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983; 15(1): 7–10.
4. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. Virchows Arch 2004; 444(3): 213–223.
5. Berman JJ, Albores-Saavedra J, Bostwick D et al. Precancer: a conceptual working definition results of a Consensus Conference. Cancer Detect Prev 2006; 30(5): 387–394.
6. Mutter GL. Histopathology of genetically defined endometrial precancers. Int J Gynecol Pathol 2000; 19(4): 301–309.
7. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. Int J Gynecol Pathol 2007; 26(2): 103–114.
8. Zheng W, Schwartz PE. Serous EIC as an early form of uterine papillary serous carcinoma: recent progress in understanding its pathogenesis and current opinions regarding pathologic and clinical management. Gynecol Oncol 2005; 96(3): 579–582.
9. Pluta M. Patogeneze a management prekanceróz endometria. Prakt Gyn 2004; (2): 6–7.
10. Burke W, Petersen G, Lynch P et al. Recommendation for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA 1997; 277(11): 915–919.
11. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA et al. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. N Engl J Med 1997; 337(25): 1792–1798.
12. Gull B, Karlsson B, Milsom I et al. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 2003; 188(2): 401–408.
13. Fung MF, Reid A, Faught W et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. Gynecol Oncol 2003; 91(1): 154–159.