

Rak błony śluzowej macicy u kobiet poniżej 40 roku życia

Małgorzata Klimek¹, Sława Szostek², Tomasz Bieda¹,
Krzysztof Urbański¹

W oparciu o dostępną literaturę podjęto próbę oceny skuteczności i bezpieczeństwa hormonalnego leczenia niezaawansowanego raka błony śluzowej macicy u młodych kobiet. Około 1,5 do 15% przypadków raka błony śluzowej macicy dotyczy kobiet w wieku prokreacyjnym. Standardowe leczenie polegające na usunięciu macicy z przydatkami z lub bez węzłów chłonnych jest przez wiele z tych kobiet nie do zaakceptowania z uwagi na życzenie urodzenia dziecka. Leczenie gestagenami, poprzedzone szczegółową diagnostyką, pozwala na uzyskanie całkowitej remisji zmian nowotworowych u większości z tej grupy chorych. Gdy po zakończonej terapii nie dochodzi do spontanicznej ciąży, stosowane są techniki wspomaganego rozrodu. Z uwagi na ryzyko nawrotu nowotworu po zakończeniu prokreacji zalecany jest zabieg operacyjny.

Endometrial carcinoma in women under 40 years of age

We evaluate the efficacy and safety of hormonal treatment of non-advanced endometrial cancer in young women. Approximately 1.5-15% of the cases of endometrial cancer affect women of child-bearing potential. Standard treatment involving hysterectomy with adnexectomy, with or without lymphadenectomy, is not accepted by quite a number of these patients due to their desire to preserve child-bearing potential. Gestagen therapy preceded by thorough diagnostics allows to achieve complete remission of neoplastic lesions in the majority of women in this group. If spontaneous pregnancy cannot be achieved after the completion of the therapy, assisted reproduction techniques are applied. Owing to the risk of neoplastic recurrence surgery is recommended after procreation is finished.

Słowa kluczowe: rak błony śluzowej macicy, młody wiek, prokreacja, gestageny

Key words: endometrial cancer, young age, procreation, gestagens

Wstęp

Rak błony śluzowej macicy jest od kilku lat najczęstszym nowotworem narządów płciowych u kobiet w Polsce. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2007 r. w Polsce na raka błony śluzowej trzonu macicy zachorowało 4 640 kobiet, a 848 zmarło z powodu tego nowotworu. Szczyt zachorowalności przypada na okres po menopauzie. Około 25% przypadków rozpoznawanych jest przed menopauzą, z czego od 1,5 do 15% zachorowań dotyczy kobiet w wieku poniżej 40 lat [1-5].

Wyróżnia się dwa podstawowe mechanizmy prowadzące do rozwoju raka błony śluzowej macicy. W typie I dominuje ekspozycja nabłonka gruczołowego trzonu macicy na estrogeny endogenne lub egzogenne. Transformację nowotworową poprzedza na ogół hiperplazja błony śluzowej macicy. Raki powstałe na drodze tego

mechanizmu występują u kobiet w okresie przed i około-menopauzalnym, charakteryzują się wyższym stopniem zróżnicowania i lepszym rokowaniem. U ponad 50% przypadków występuje mutacja w genie *PTEN*. Typ II rozwija się w atroficznym nabłonku gruczołowym starszych kobiet, charakteryzuje się brakiem fazy hiperplazji błony śluzowej macicy i zależności od estrogenów. Raki powstałe w tym mechanizmie cechują się wyższym odsetkiem postaci niskozróżnicowanych i gorszym rokowaniem. W typie II często występuje mutacja w genie *p53*.

Punkt odcięcia oddzielający młode kobiety chore na raka błony śluzowej macicy najczęściej dotyczy 40 lub 45 roku życia. Opisywane były przypadki raka błony śluzowej macicy u kobiet poniżej 25 roku życia [6, 7]. Rozpoznanie tego nowotworu u młodych kobiet jest trudne, najczęściej przypadkowe, a u kobiet, które nie rodziły, może się wiązać dodatkowo z koniecznością uwzględnienia metod leczenia umożliwiających zachowanie zdolności do rozrodu. W dostępnej literaturze brak jest spójnych poglądów na temat farmakologicznego leczenia niezaawansowanego raka błony śluzowej macicy u kobiet w wieku prokreacyjnym. Celem pracy jest charakterystyka

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie

² Zakład Wirusologii Katedra Mikrobiologii
Collegium Medicum UJ

raka błony śluzowej macicy u młodych kobiet, oraz przegląd dostępnych, farmakologicznych metod leczenia.

Charakterystyka raka błony śluzowej macicy u młodych kobiet

Większość autorów ocenia młody wiek chorych na raka błony śluzowej macicy jako czynnik pozytywny rokowniczo [4, 8, 9]. W pracy Ibaneza i wsp., którą cytuje Chiva [9], dotyczącej około 240 chorych w wieku poniżej 45 lat, operowanych z powodu raka błony śluzowej macicy, większość przypadków charakteryzowała się wysokim stopniem zróżnicowania histologicznego, zajęciem mniej niż połowy grubości mięśniówki trzonu macicy. Przeżycia młodych kobiet w porównaniu ze starszymi były lepsze. W badaniu populacyjnym Lee i wsp. [4] u ponad 2 000 chorych w wieku poniżej 40 lat, operowanych z powodu raka błony śluzowej macicy, stwierdzili w ponad 72% przypadków I stopień zaawansowania i w 47,6% wysoki stopień zróżnicowania histologicznego. Odsetek 5-letnich całkowitych przeżyć młodych chorych był znacząco wyższy (93,2% vs 86,4%). Również młode chore, które przebyły pooperacyjne leczenie napromienianiem miały wyższe 5-letnie przeżycie (94,5% vs 87,6%). U około 20% młodych chorych stwierdzono szerzenie się nowotworu poza macicę.

Z kolei Gitsch i wsp. [10] stwierdzili u młodych chorych częstsze występowanie zaawansowanego raka i przerzutów do węzłów chłonnych.

Tran i wsp. [11] oraz Evans-Metcalf i wsp. [1] nie odnotowali różnic w przeżyciach kobiet do 45 roku życia i starszych.

Szereg autorów zwraca uwagę na częściej występującą u młodych chorych niepłodność, nadwagę, zaburzenia miesiączkowania, objawy zespołu policystycznych jajników, co wskazuje na znaczenie niezrównoważonej, nadmiernej endogennej stymulacji estrogenów w powstawaniu nowotworu [4, 9, 12-16].

U części młodych chorych stwierdza się współwystępowanie raka jajnika [17-20]. Autorzy dwóch ostatnich prac odnotowali 19 i 29% takich przypadków. Być może wysoki poziom gonadotropin, towarzyszący zespołowi policystycznych jajników, predysponuje do rozwoju raka jajnika. Ponadto wysoki poziom gonadotropin zaburza owulację, prowadzi do wysokiego poziomu androgenów i estrogenów, a niskiego progesteronu, co ma powodować niedostateczną ochronę endometrium [21].

Według Crissmana i wsp. [19] głównym objawem u ponad 80% chorych na raka błony śluzowej macicy poniżej 40 roku życia były nieregularne krwawienia z dróg rodnych. Konieczność histologicznej weryfikacji błony śluzowej macicy jest niezbędnym elementem diagnostyki każdego przypadku nieprawidłowego krwawienia, niezależnie od wieku. Być może ocena ekspresji markerów molekularnych, takich jak p53, Her2neu, ocena ploidalności DNA pomoże w identyfikacji grup chorych o dobrym rokowaniu, które być może nie wymagają agresywnych zabiegów operacyjnych ani leczenia pooperacyjnego [22-24]. W pracy Lee i wsp. [4] przeżycia

5-letnie chorych w wieku poniżej 30 lat, operowanych z powodu raka błony śluzowej macicy, wynosiły ponad 99%, co wydaje się wskazywać na podgrupę chorych w wieku reprodukcyjnym, dla których alternatywą może być leczenie farmakologiczne.

Kryteria kwalifikacji do hormonalnego leczenia

Z uwagi na rzadkie występowanie raka błony śluzowej macicy u najmłodszych kobiet zgromadzenie doświadczenia dotyczącego metod leczenia zachowujących płodność i upoważniającego do przedstawienia rekomendacji przez jeden ośrodek jest trudne. W tej sytuacji wartościowe są doniesienia dotyczące nawet pojedynczych przypadków lub niewielkich grup chorych.

Chiva i wsp. [9] wymieniają następujące kryteria przy doborze chorych do leczenia farmakologicznego: wysoko dojrzały rak endometrialny, rozpoznany przez doświadczonego patomorfologa na podstawie materiału pobranego w trakcie abrazji diagnostycznej, naciek ograniczony do błony śluzowej lub powierzchowne zajęcie błony mięśniowej, ocenione w rezonansie magnetycznym, brak podejrzanych węzłów chłonnych w miednicy i okołoaortalnych oraz wykonanie laparoskopii, celem wykluczenia obecności synchronicznych guzów przydatków.

Wśród licznych korzyści laparoskopii należy wymienić poza dokładną oceną jajników włącznie z biopsją podejrzanych miejsc, pobranie rozmazów z otrzewnej i wykluczenie szerzenia się nowotworu poza macicę. W przypadku stwierdzenia zaawansowania dyskwalifikującego od leczenia hormonalnego możliwe jest podjęcie radykalnego zabiegu operacyjnego bez zwłoki [6, 25-28].

Renaud i wsp. [29] sugerują ponadto oznaczenie receptorów progesteronowych: ich brak wskazuje na mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej remisji w trakcie hormonoterapii, a tym samym przemawia przeciwko zachowawczemu leczeniu. Oznaczenie poziomu Ca 125 jest mniej przydatne u młodych chorych, jednak wysoki poziom markeru może wskazywać na większe zaawansowanie nowotworu.

Schneider i wsp. [30] stosowali obok rezonansu magnetycznego kombinację markerów Ca 125 i CA 19-9, co ułatwiło selekcję chorych z bardziej zaawansowanym nowotworem i odstąpienie od zachowawczego leczenia.

Szereg kontrowersji dotyczy histeroskopii. Sardi i wsp. [25], a także inni [9, 31, 32] wskazują na przydatność tego badania zarówno na etapie kwalifikacji do leczenia hormonalnego, jak i w jego trakcie. Przeciwnicy uważają, że histeroskopia pociąga za sobą ryzyko rozsiewu przez jajowody. Nie ma wątpliwości, że w trakcie histeroskopii komórki nowotworowe mogą przedostawać się do jamy otrzewnej, natomiast nie ma zgodnej opinii co do możliwości implantacji takich komórek i ich rokowniczego znaczenia [33-37].

Nieodzowna jest oczywiście zgoda chorej na niestandardowe leczenie, podyktowana planowaną prokreacją. Ryzyko progresji nowotworu w trakcie leczenia farmakologicznego wynosi około 5% [12]. Ważne jest również monitorowanie skutków ubocznych hormonoterapii:

zaburzeń gospodarki lipidowej, przyrostu wagi ciała, powikłań zakrzepowych [29].

Farmakologiczne leczenie

Ze względu na wrażliwość wysokodojrzałego raka endometrialnego na progesteron najczęściej stosuje się jego pochodne [9, 29]. Rzadkie, wyselekcjonowane przypadki farmakologicznego leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy powodują, że brak jest perspektywnych badań klinicznych. Nie ma opracowanych standardów dotyczących drogi podania, rodzaju preparatu, dawki, jak i czasu trwania leczenia.

Mechanizm działania gestagenów polega na hamowaniu funkcji receptorów estrogenowych, hamowaniu mitozy komórek endometrialnych, oraz promocji apoptozy. Gestageny wykazują także działanie antyangiogenne [38].

Randall i wsp. [39] u 12 chorych stosowali przez 3 do 18 miesięcy octan megestrolu (Megace) w dawce od 40 do 400 mg dziennie. Całkowitą regresję zmian nowotworowych uzyskali u 79% chorych, w 3 przypadkach brak było regresji, w 1 doszło do nawrotu nowotworu. Czas obserwacji wynosił od 9 do 78 miesięcy, a leczenie gestagenami prowadzone było nie tylko jako czasowe rozwiązanie pozwalające na urodzenie dziecka, ale u części chorych również jako alternatywa leczenia operacyjnego.

Z podobną intencją leczenie octanem medroksyprogesteronu (Provera) w grupie 12 chorych prowadzili Imai i wsp. [32]. Dzienna dawka gestagenu wynosiła od 400 do 800 mg, leczenie trwało od 4 do 16 miesięcy i dotyczyło też chorych w II stopniu zaawansowania, jak i postaci raka o średnim stopniu zróżnicowania. Odsetek całkowitych remisji wynosił 53%. Dwa na trzy przypadki nawrotu dotyczyły chorych w II stopniu zaawansowania i G2. Czas obserwacji wynosił od 10 do 146 miesięcy.

Chiva i wsp. [9] zebrali na podstawie dostępnej literatury dane o 133 młodych chorych leczonych octanem medroksyprogesteronu. Po 3 miesiącach leczenia (dzienna dawka wynosiła od 200 do 600 mg) u 76% chorych uzyskano całkowitą remisję, potwierdzoną histologicznie. Hormonoterapię na zasadzie konsolidacji prowadzono najczęściej nadal, średni czas leczenia wynosił 6 miesięcy. Brak całkowitej regresji przy drugiej biopsji, wykonanej po 24 tygodniach leczenia gestagenami, wskazywał na brak hormonowrażliwości i był wskazaniem do zabiegu operacyjnego. Dotyczyło to 24% chorych. Autorzy wskazują na celowość powtarzania, średnio co 3-4 miesiące w fazie przedowulacyjnej, abrazji lub biopsji pod kontrolą histeroskopii do czasu zajścia w ciążę. Nawrót raka, średnio po upływie 20 miesięcy, stwierdzili u 25% chorych. U 14% chorych operowanych z powodu braku remisji bądź nawrotu raka stwierdzono III stopień zaawansowania. Spośród kobiet, u których uzyskano całkowitą regresję nowotworu, 88 zaszło w ciążę, w tym 53 spontanicznie. U 70 z nich ciąża zakończyła się porodem. U tych chorych wykonano następnie zabieg operacyjny, w trzech przypadkach stwierdzono przetrwały proces nowotworowy.

Na konieczność powtarzania biopsji endometrium w trakcie leczenia gestagenami (co 2-3 miesiące) i po jego zakończeniu (co 3-6 miesięcy) zwracają uwagę także inni autorzy [29, 39, 40].

Cade i wsp. [41] w grupie 16 chorych leczonych gestagenami odnotowali u 10 chorych (63%) całkowitą remisję, średnio po 5,5 miesiącach leczenia. 6 chorych operowano z powodu braku odpowiedzi na hormonoterapię. U chorych z całkowitą remisją nie odnotowano nawrotu nowotworu. Czas obserwacji wahał się od 3 do 134 miesięcy. Z 10 chorych, które zareagowały na leczenie gestagenami, trzy zaszły w ciążę, jedna urodziła zdrowe dziecko. Gdy po zakończonej terapii nie dochodziło do spontanicznej ciąży, stosowano techniki wspomaganego rozrodu [13, 42-44].

Stanosz [45] ocenił skuteczność sekwencyjnego leczenia zaburzeń cyklu miesiączkowego u 5 młodych chorych na niezaawansowanego raka błony śluzowej macicy. Estriol dopochwowo podawano w 22 dniowych cyklach, progesteron w dawce 50 mg dziennie przez 12 dni w drugiej fazie cyklu. Oprócz tego w sposób ciągły podawano bromokryptynę oraz metforminę. Po 6 miesiącach leczenia farmakologicznego cykle miesiączkowe uległy normalizacji, uzyskano w całej grupie całkowitą remisję nowotworu. 4 kobiety zaszły w ciążę i urodziły zdrowe dzieci. W okresie 15-letniej obserwacji nie doszło do nawrotu nowotworu. Większość ciąż odnotowanych w literaturze po leczeniu gestagenami raka błony śluzowej macicy wymagała indukcji owulacji lub zapłodnienia *in vitro* [33, 46-48].

Na podstawie dostępnej literatury wydaje się, że „manipulacje” hormonalne celem zajścia w ciążę nie powodują wzrostu ryzyka nawrotu nowotworu, co więcej intensywne leczenie niepłodności często zakończone sukcesem pozwala na eliminację nie zrównoważonego działania estrogenów [29].

Rzadko stosowanymi metodami są lokalne wycięcia zmian w obrębie błony śluzowej drogą histeroskopii, poprzedzające leczenie gestagenami i wkładki domaciczne uwalniające lewonogestrel [41, 49, 50].

Leczenie gestagenami według obecnych tendencji traktowane jest jako rozwiązanie czasowe, do urodzenia dziecka, potem najczęściej zaleca się zabieg operacyjny [9, 13, 46]. Czas od porodu do operacji był różny. W dostępnym piśmiennictwie wahał się od 6 do 22 miesięcy [9]. U części chorych operowanych stwierdzono w materiale operacyjnym przetrwałe zmiany nowotworowe, co może świadczyć o niecałkowitej regresji w odpowiedzi na leczenie gestagenami.

Przypadek progresji nowotworu po leczeniu gestagenami opisują Ferrandina i wsp. [51]: młoda kobieta, po leczeniu hormonalnym (3 miesięczna kuracja dihydrogesteronem) urodziła drogą cięcia cesarskiego zdrowe dziecko. W trakcie zabiegu nie stwierdzono zmian świadczących o czynnym nowotworze. Osiem miesięcy później rozpoznano rozsiew niskozróżnicowanego raka endometrium. Inni autorzy również odnotowali przypadki, w których, po różnie długim okresie całkowitej remisji

po leczeniu gestagenami, dochodziło do rozsiewu raka endometrium w obrębie otrzewnej [33, 52-54].

Nie ma zgody co do usuwania bądź nie jajników u młodych chorych operowanych z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy w I stopniu zaawansowania. Powinno to być przedmiotem szczegółowej dyskusji lekarza z chorą przed planowanym zabiegiem.

Inne metody farmakologicznego leczenia, takie jak: zastosowanie agonistów gonadotropin, antyestrogenów czy inhibitorów aromataz, stosowane są sporadycznie [55].

Podsumowanie

1. Leczenie gestagenami przewidziane jest dla kobiet pragnących urodzić dziecko, u których rozpoznano wysokodojrzałego raka błony śluzowej macicy, ograniczonego do błony śluzowej lub powierzchownego zajęcia błony mięśniowej.
2. Na diagnostykę poprzedzającą decyzję o zachowawczym leczeniu składają się: rozpoznanie histologiczne wysoko dojrzałej postaci raka oraz badania obrazowe, markerowe i laparoscopia, mające wykluczyć wyższe zaawansowanie nowotworu.
3. Najczęściej spotykane w literaturze preparaty gestagenów: octan medroksyprogesteronu w dawce dziennej około 500 mg, oraz octan megestrolu w dawce około 160 mg dziennie należy uznać za równoważne.
4. Całkowitej remisji w trakcie hormonalnego leczenia można się spodziewać u 50-80% chorych.
5. Ryzyko progresji raka w trakcie leczenia gestagenami wynosi około 5%.
6. Czas leczenia gestagenami wynosi na ogół od 6 do 9 miesięcy. Biopsje endometrium pozwalają ocenić czas uzyskania całkowitej remisji.
7. Kontrolne biopsje po leczeniu powinny być wykonywane co 3-6 miesięcy do czasu zajścia w ciążę i po jej zakończeniu, gdy odstąpi się od zalecanej operacji (wycięcie macicy z przydatkami lub bez nich).

Dr n. med. Małgorzata Klimek

Klinika Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
e-mail: klimek@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

1. Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR i wsp. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 349-54.
2. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age and younger. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 417.
3. Pastner B. Endometrial cancer in women 45 years of age and younger. *Eur J Gynecol Oncol* 2000; 21: 249-50.
4. Lee NK, Cheung MK, Shin JY i wsp. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 655-62.
5. Altekruse SE, Kosary CL, Krapcho M i wsp. Surveillance Epidemiology and Results Cancer Statistics Review, 1975-2007. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2010. Dostępne na stronie: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/
6. Renard MC, Plante M. Medical treatment of endometrial carcinoma for the premenopausal woman wanting to preserve her ability to have children. *J Obstet Gynecol Can* 2001; 23 (3): 213-219.
7. Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 741-745.
8. Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N i wsp. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer* 2003; 98: 2368-77.
9. Chiva L, Lapuente F, Gonzales-Cortijo L i wsp. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 101-104.
10. Gitsch G, Friedlander ML, Wain GV i wsp. Uterine papillary serous carcinoma: a clinical study. *Cancer* 1995; 75: 2239-43.
11. Tran BN, Connell PP, Waggoner S i wsp. Characteristics and outcome of endometrial carcinoma patients age 45 years and younger. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 476-80.
12. Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K i wsp. Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. *Cancer* 1997; 79: 320-326.
13. Pinto AB, Gopal M, Herzog TJ i wsp. Successful in vitro fertilization pregnancy after conservative management of endometrial cancer. *Fertil Steril* 2001; 76 (4): 826-829.
14. Sardi J, Anchezar HJ, Panicer G i wsp. Primary hormonal treatment for early endometrial carcinoma. *Eur J Gynecol Oncol* 1998; 19: 565-568.
15. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM i wsp. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 575-80.
16. Jayakrishnan K, Anupama R, Koshy A i wsp. Endometrial carcinoma in young subfertile woman with polycystic ovarian syndrome. *J Human Reprod Science* 2010; 3: 38-41.
17. Markowska A, Puacz P, Markowska L i wsp. Two cases of metachronic tumors: cancer of the ovary and endometrium in young women. Case presentation and review. *Eur J Gynecol Oncol* 2009; 30 (5): 572- 74.
18. Rackow BW, Arici A. Endometrial cancer and fertility. *Curr Op Obstet Gynecol* 2006; 18 (3): 245-52.
19. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE i wsp. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1986; 57: 699-708.
20. Gitsch G, Hanzal E, Jensen D i wsp. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 504-508.
21. Schildkraut JM, Schiwing PJ, Bastos E i wsp. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 554-559.
22. Ito K, Sasano H, Matsunaga G i wsp. Correlation between p21 expression and clinicopathological findings, p53 gene and protein alteration and survival in patients with endometrial carcinoma. *J Pathol* 1997; 183: 318-24.
23. Lukes AS, Kohler MF, Pieper CF i wsp. Multivariable analysis of DNA ploidy, p53, and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer. *Cancer* 1994; 73: 2380-85.
24. Zaino RJ, Davis AT, Ohlsson-Wilhelm BV i wsp. DNA content is an independent prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Int j Gynecol Pathol* 1998; 17: 321-19.
25. Sardi J, Anchezar HJ, Panicer G i wsp. Primary hormonal treatment for early endometrial carcinoma. *Eur J Gynecol Oncol* 1998; 19: 565-68.
26. Childers JM, Spirtos NM, Brainard P i wsp. Laparoscopic staging of the patients with incompletely staged early adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 597-600.
27. Dottino PR, Tobias DH, Beddome A i wsp. Laparoscopic lymphadenectomy for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 383-388.
28. Eltabbakh GH, Shamonki MI, Moody JM i wsp. Laparoscopy as the primary modality for the treatment of endometrial carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 378-387.
29. Renaud MC, Plante M, Roy M. Fertility preservation in endometrial carcinoma. *J Gynecol Oncol* 2003; 8: 121-127.
30. Schneider J, Centeno M, Saez F i wsp. Preoperative Ca 125, Ca 19-9 and nuclear resonance in endometrial carcinoma: correlation with surgical stage. *Tumor Biol* 1999; 20: 25-29.
31. Niwa K, Yokoyama Y, Tanaka T i wsp. Successful pregnancy in a patient with endometrial carcinoma treated with medroxyprogesterone acetate. *Arch Gynecol Obstet* 1994; 255: 91-94.
32. Imai M, Jobo T, Sato R i wsp. Medroxyprogesterone acetate therapy for patients with adenocarcinoma of the endometrium who wish to preserve the uterus – usefulness and limitations. *Eur J Gynecol Oncol* 2001; 22: 217-220.

33. Wang CB, Wang CJ, Huang HJ i wsp. Fertility preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2192-2198.
34. Morrow CP, Curtin JP. Synopsis of Gynecologic Oncology. 5th edn. Churchill Livingstone, New York, 1998; 3: 151-185, 560.
35. Hirai Y, Takeshima KT, mHasumi K. Malignant potential of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 725-728.
36. Obermair A, Geramou M, Gucer F i wsp. Does hysteroscopy facilitate tumoe cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early-stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage vs hysteroscopy and curettage. *Cancer* 2000; 88: 139-143.
37. Arikan G, Reich O, Weiss U i wsp. Are endometrial carcinoma cells disseminated at hysteroscopy functionally viable? *Gynecol Oncol* 2001; 83: 221-226.
38. Saegusa M, Okayasu I. Progesteron therapy for endometrial carcinoma reduces cell proliferation but does not alter apoptosis. *Cancer* 1998; 83: 111-121.
39. 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: 434-440.
40. Jobo T, Imai M, Kawaguchi M i wsp. Successful conservative treatment of endometrial carcinoma permitting subsequent pregnancy. *Eur J Gynecol Oncol* 2000; 21: 119-122.
41. Cade TJ, Quinn MA, Rome RM i wsp. Progestogen treatment options for early endometrial cancer. *BJOG* 2010; 117 (7): 879-84.
42. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B i wsp. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Oncol* 2003; 102: 718-25.
43. Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia of endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003; 80: 1315-24.
44. Nakao Y, Nomiya M, Kojima K i wsp. Successful pregnancies in 2 infertile patients with endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 68-71.
45. Stanosz S. Próba postępowania zachowawczego w leczeniu raka błony śluzowej macicy. *Współczesna Onkologia* 2008; 12 (2): 61-64.
46. Lowe MP, Bender D, Sood AK i wsp. Two successful pregnancies after conservative treatment of endometrial cancer and assisted reproduction. *Fertil Steril* 2002; 77: 188-189.
47. Duska LR, Garret A, Rueda BR i wsp. Endometrial cancer In women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 388-393.
48. Kimmig R, Strowizki T, Muller-Hocker J i wsp. Conservative treatment of endometrial cancer permitting subsequent triplet pregnancy. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 255-257.
49. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A i wsp. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 651-7.
50. Fambrini M, Bargelli G, Peruzzi E i wsp. Lewonorgestrel-releasing intrauterine system alone as primary treatment in young women with early endometrial cancer: case report. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 630-3.
51. Ferrandina G, Zannoni GF, Gallota V i wsp. Progression of conservatively treated endometrial carcinoma after full term pregnancy: a case report. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 215-7.
52. Yasuda M, Matsui N, Kajiwara H i wsp. Malignant transformation of atypical endometrial hyperplasia after progesterone therapy showing germ-cell tumor-like differentiation. *Pathol Int* 2004; 54: 451-6.
53. Ota T, Yoshida M, Kimura M i wsp. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 657-62.
54. Cormio G, Martino R, Lozzi V i wsp. A rare case of choroidal metastasis presented after conservative management of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 2044-8.
55. Emons G, Heyl W. Hormonal treatment of endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 619-23.

Otrzymano: 9 września 2010 r.

Przyjęto do druku: 15 listopada 2010 r.