

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav ošetřovatelství

Eva Antoníčková

**Karcinom endometria a prevence nádorového onemocnění
v gynekologii**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Štěpánka Bubeníková, Ph.D.

Olomouc 2022

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. června 2022

.....

Podpis autora

Děkuji vážené Mgr. Štěpánce Bubeníkové Ph.D. za odborné vedení a cenné rady při zpracování bakalářské práce, ochotu i trpělivost. Děkuji také rodině a všem blízkým za jejich podporu i pomoc.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Gynekologické vyšetřovací metody a prevence

Název práce: Karcinom endometria a prevence nádorového onemocnění v gynekologii

Název práce v AJ: Endometrial cancer and cancer prevention in gynecology

Datum zadání: 27.11.2020

Datum odevzdání: 30.6.2022

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav ošetrovatelství

Autor práce: Eva Antoníčková

Vedoucí práce: Mgr. Štěpánka Bubeníková, Ph.D.

Oponent práce:

Abstrakt v ČJ: Přehledová bakalářská práce poskytuje odborné poznatky o problematice nádorového onemocnění endometria. V práci jsou sumarizovány dohledané poznatky o celosvětovém výskytu karcinomu endometria spolu s nejvýznamnějšími rizikovými faktory, které ovlivňují vznik tohoto onemocnění. Bakalářská práce se dále zaměřuje na gynekologickou diagnostiku a možnosti léčby karcinomu endometria. Současně jsou v práci uvedeny aktuální poznatky, které se vztahují k prevenci gynekologického nádorového onemocnění.

Abstrakt v AJ: The overview bachelor thesis provides professional knowledge of endometrial cancer diagnosis. In this thesis there are summarize the findings on the worldwide incidence of endometrial cancer with the most important risk factors that affect this disease. The bachelor thesis also focuses on gynecological diagnostics and treatment options for endometrial cancer. At the same time, the work presents current knowledge related to the prevention of gynecological cancer.

Klíčová slova v ČJ: karcinom endometria, epidemiologie, prognóza, gynekologické vyšetření, diagnostika, rizikové faktory, léčba, screening, prevence, edukace

Klíčová slova v AJ: endometrial cancer, epidemiology, prognosis, gynekology examination, diagnostics, risk factors, therapy, screening, prevention, education

Rozsah: 41 stran / 0 příloh

OBSAH

ÚVOD	7
1 POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI.....	8
2 EPIDEMIOLOGIE	10
3 KARCINOM ENDOMETRIA	12
4 PROGNÓZA ONEMOCNĚNÍ.....	14
5 RIZIKOVÉ FAKTORY.....	17
6 DIAGNOSTICKÉ POSTUPY	21
7 LÉČEBNÉ POSTUPY	27
8 PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ	31
ZÁVĚR	35
REFERENČNÍ SEZNAM.....	37

ÚVOD

Karcinom endometria je nejčastějším gynekologickým zhoubným nádorem v zemích s vysokým lidským rozvojem. Celosvětově je v poslední době pozorován zvýšený výskyt i úmrtnost v souvislosti s diagnózou karcinomu endometria (Wang et al., 2022). Celkově mají ženy s onemocněním v časném stádiu dobrou šanci na přežití. U žen s recidivujícím karcinomem či pozdní detekci nádorového onemocnění je šance na přežití špatná (Rundle-Thiele et al., 2021). Karcinomy endometria tvoří více než polovinu všech diagnóz gynekologických nádorů. Vyšetření patologické léze je důležitým prvkem léčby žen s tímto onemocněním. Přestože se přístupy k léčbě nadále vyvíjejí v důsledku hlášených údajů z klinicko-patologických a molekulárně genetických studií, patologie bude i nadále hrát hlavní roli v diagnostice, prognostickém hodnocení a plánování léčby (Murali et al., 2019). Stárnutí populace a vysoká prevalence obezity se řadí mezi hlavní příčiny stále rostoucí incidence nádorového onemocnění endometria (Crosbie et al., 2022). Historicky byl věk nástupu typicky u postmenopauzálních žen. V posledním desetiletí se však výskyt u mladších žen dramaticky zvýšil pravděpodobně v důsledku dřívějšího nástupu obezity (Moore a Brewer, 2017).

Všeobecné sestry hrají důležitou roli v prevenci a včasné detekci karcinomu endometria, stejně jako při identifikaci možných recidiv a rozpoznání dlouhodobých vedlejších účinků léčby. Sestry by měly být schopny edukovat ženy o symptomech karcinomu endometria a aktivně připomínat, že jakékoli postmenopauzální krvácení by mělo být hlášeno a zhodnoceno pro vyloučení nádorového onemocnění dělohy. Klíčovou roli hrají sestry také při vzdělávání pacientek o ovlivnitelných rizikových faktorech a podpoře hubnutí prostřednictvím zdravé výživy a cvičení (Passarello et al., 2019).

Hlavním cílem bakalářské práce bylo předložit dohledané publikované poznatky o výskytu karcinomu endometria a vysvětlit jeho problematiku. Dále byl cíl práce specifikován ve dvou dílčích cílech:

- 1) Sumarizovat dohledané odborné aktuální informace vztahující se k diagnostice a léčbě karcinomu endometria.
- 2) Předložit doporučená preventivní opatření v souvislosti s diagnózou gynekologického nádoru.

1 POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI

ALGORITMUS REŠERŠNÍ ČINNOSTI



VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA

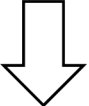
Klíčová slova v ČJ: karcinom endometria, epidemiologie, prognóza, gynekologické vyšetření, diagnostika, rizikové faktory, léčba, screening, prevence, edukace

Klíčová slova v AJ: endometrial cancer, epidemiology, prognosis, gynecology examination, diagnostics, risk factors, therapy, screening, prevention, education

Jazyk: český, anglický

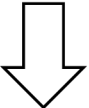
Období: 2012-2022

Další kritéria: odborné články, časopisy, elektronické knihy, studie



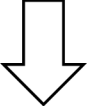
DATABÁZE

EBSCO, ProQuest, PubMed, Google Scholar, Solen, Science Direct



NALEZENO

207 článků



VYŘAZOVACÍ KRITÉRIA

články netýkající se tématu, články nedostupné v plném textu, kvalifikační práce

**SUMARIZACE VYUŽITÝCH DATABÁZÍ A
DOHLEDANÝCH POZNATKŮ**

EBSCO - 5

ProQuest - 4

PubMed - 13

Google Scholar - 5

Solen - 1

Science Direct - 9

Pro tvorbu přehledové bakalářské práce bylo použito **37** článků.

2 EPIDEMIOLOGIE

Karcinom endometria patří mezi nejčastější gynekologické nádory ve vyspělých zemích. Předpokládá se, že jeho roční incidence poroste v důsledku vysoké prevalence obezity, která je silným rizikovým faktorem pro vznik karcinomu. Karcinomy endometria se vyvíjejí z vnitřní výstelky děložního těla a tvoří podstatnou většinu nádorů postihující děložní tělo. Dle údajů se celosvětově vyskytuje 319 500 případů rakoviny dělohy ročně, přičemž míra výskytu se značně liší podle věku. Věkově standardizovaná míra incidence je vyšší v Severní Americe a Evropských zemích než v jiných částech světa. Ve Spojených státech byla nejvyšší incidence v roce 1975 v souvislosti se zvýšeným užíváním neoponovaných estrogenů. Poté se jejich užívání snížilo v důsledku karcinogenního účinku na endometrium a míra incidence klesla. V letech 2006-2011 výskyt stoupl o 2, 3 % ročně. Odhaduje se, že je karcinom endometria čtvrtou nejčastější diagnostikovanou rakovinou mezi americkými ženami. Převyšuje pouze výskyt rakoviny prsu, plic, tlustého střeva a konečníku. Studie předpokládají, že vzhledem k nárůstu celkové populace USA, a především starších žen, bude incidence rakoviny endometria nadále stoupat. (Ellenson, 2017). V 70. letech 20. století míra incidence rostla v důsledku užívání estrogenové terapie u postmenopauzálních žen. Po zveřejnění této informace přestalo mnoho žen hormonální terapii užívat a míra výskytu se počátkem 80. let snížila (Tzur et al., 2017). Již v roce 2012 bylo diagnostikováno přibližně 320 000 nových případů celosvětově a karcinom endometria se uvádí jako pátá nejčastější malignita u žen. Nejvyšší incidence byla sledována v USA, Kanadě, severní a západní Evropě. Přestože je karcinom endometria převážně onemocnění postmenopauzálního období, 14 % případů je diagnostikováno již v premenopauzálním období ženy, z nichž 5 % je mladší 40 let. V těchto zemích je vyšší výskyt pravděpodobně spojený s větší prevalencí obezity, metabolických syndromů, ale také se stárnutím populace (Morice et. al, 2016). Také v České republice se nádory endometria řadí mezi nejčastější maligní onemocnění u žen v postmenopauzálním období. Přesto bylo maligní onemocnění endometria v roce 2015 diagnostikováno u 70 žen mladších 45 let. Až 70 % pacientek mladšího věku s diagnózou karcinomu endometria tvoří ženy, které doposud nerodily nebo jsou neplodné (Svobodová, 2018). Ve spojených státech je karcinom endometria čtvrtou hlavní příčinou maligního onemocnění a šestou hlavní příčinou smrti u žen ve Spojených státech. Průměrný věk žen s diagnózou karcinomu endometria je 62 let, přičemž většina z nich je diagnostikována v raném stádiu. Přibližně 21 % tvoří případy

s rozšířením karcinomu do lymfatických uzlin a okolních struktur. Zhruba 8 % jsou případy, kde jsou detekovány vzdálené metastázy (Passarello et al., 2019).

Bylo zjištěno, že se incidence také liší mezi městským a venkovským typem obyvatelstva napříč všemi státy. Lze tedy říct, že životní styl obyvatel má vliv na vznik karcinomu endometria. Také se odhaduje, že samotná nadváha způsobuje 50 % všech případů rakoviny endometria v Evropě i USA. Maximální incidence je kolem 65 let u postmenopauzálních žen, které vyhledají lékařskou péči kvůli postmenopauzálnímu krvácení (Epstein a Blomqvist, 2014). Výskyt karcinomu endometria se během posledního desetiletí zvýšil o 21 %. Nárůst je z velké části přisuzován zvýšenému výskytu obezity a také rostoucí délce života. Americké projekce předpovídají nárůst incidence o 40 až 50 % do roku 2030. Ačkoliv je tato nemoc typická pro průmyslové země s vyššími příjmy, zvýšený výskyt byl zaznamenán také v méně vyspělých zemích jako je Jižní Afrika, Thajsko a Brazílie. Současně se za poslední desetiletí zvýšila také míra úmrtnosti, především u žen starších 70 let. Tato skutečnost souvisí se zvýšeným stárnutím populace. Přestože se karcinom endometria vyskytuje především u postmenopauzálních žen, rostoucí míra obezity může vést ke zvýšenému výskytu onemocnění také u mladších žen (Gentry-Maharaj a Karpinskyj, 2019, s. 80). V posledních 10 letech dramaticky vzrostl také výskyt rakoviny endometria u mladých žen v důsledku dřívějšího nástupu obezity (Moore a Brewer, 2017). Je zřejmé, že počet případů rakoviny endometria ve světě narůstá, a s tím i potřeba zkoumat její příčiny, zlepšit prevenci, včasnou diagnostiku a léčbu (Binder et. al, 2014). Karcinom endometria je po karcinomu prsu druhý nejčastější gynekologický zhoubný nádor postihující ženské reprodukční orgány. Pokračující nárůst incidence především v ekonomicky vyspělých zemích evidentně souvisí s komplexním vlivem civilizačním faktorů jako je prodloužená délka života, reprodukční chování a životní úroveň současné populace. Navzdory relativně nízké úmrtnosti umírá v České republice na karcinom endometria téměř tolik žen jako na karcinom děložního čípku, a to z důvodu nižšího výskytu tohoto karcinomu (Kudela et al., 2012, s. 159). Karcinom endometria je pouze zřídka diagnostikován u dospívajících adolescentů, ale v průběhu posledních dvou desetiletí je pozorován nárůst mladších postižených tímto onemocněním. Částečně to může souviset s nárůstem dětské a adolescentní obezity a jejími endokrinními a metabolickými důsledky. Bylo hlášeno, že celosvětově bylo nejmladším pacientům s onemocněním karcinomu endometria 14 a 15 let (Gałczyński et al., 2016).

3 KARCINOM ENDOMETRIA

Rakovina dělohy je definována jako vyskytující se v těle dělohy (corpus), přičemž může vzniknout z vnitřní výstelky dělohy (endometria) nebo ze svalové vrstvy dělohy (myometria). Existují dva hlavní typy rakoviny dělohy, a to adenokarcinomy vycházející z endometria a sarkomy vznikající v myometriu. Endometriální adenokarcinomy tvoří asi 75 % až 80 % karcinomů dělohy a léčí se jinak než sarkomy dělohy (Passarello et al., 2019). Karcinom endometria vzniká z epitelální výstelky dutiny děložní. Na základě klinických a hormonálních znaků se klasifikuje do 2 podtypů s odlišným klinickým, patologickým a histologickým chováním. Karcinomy typu I jsou převážně adenokarcinomy nízkého stupně, estrogen – dependentní, hormonálně pozitivní adenokarcinomy s endometrioidní morfologií. Představují přibližně 85 % všech karcinomů obvykle diagnostikovaných v časném stádiu a vyznačují se relativně dobrou prognózou. Karcinomy typu II jsou neendometrioidní podtypy, jako jsou serózní, jasnobuněčné a nediferencované karcinomy. Obvykle bývají vysokého stupně, negativní na hormonální receptory a mají špatnou prognózu. Histologicky jsou karcinomy hodnoceny dle klasifikačního systému Světové zdravotnické organizace a jsou rozděleny do podskupin. Endometrioidní karcinomy tvoří asi 80 % případů, serózní karcinomy tvoří asi 10 % případů, světlouněčné zahrnují asi 6 % případů, smíšený buněčný adenokarcinom a další vzácné typy (Faria et al., 2019). Přestože je většina případů karcinomu endometria diagnostikována v časném stádiu, rozdíly v histopatologických rysech onemocnění ovlivňují prognózu i doporučený léčebný postup (Colombo et. al, 2015). Karcinomy endometria se rozlišují také na základě rozdílů endokrinních a metabolických funkcí. Nádory typu I zahrnují velkou většinu rakoviny endometria a jsou většinou dobře diferencované. Tento typ nádoru je spojen s estrogení stimulací a často mu předchází hyperplazie endometria. Nádory typu II jsou popisovány jako estrogen nezávislé a vznikají v atrofickém endometriu nebo z endometriálních polypů. Tento typ tvoří asi 10-20 % karcinomů endometria. Obecně bývají méně diferencované a mají špatnou prognózu s úmrtím až 40 % (Tzur et al., 2017). Nádory I typu jsou obecně méně rizikové s dobrou prognózou. Naopak nádory II typu jsou často odhaleny v pokročilém stádiu a tvoří až 70 % všech úmrtí na rakovinu endometria (Sobel, 2021). Typ I obvykle souvisí s estrogeny či obezitou. Vyskytuje se spíše u mladších žen v menopauze, případně u perimenopauzálních žen. Jsou obvykle nízkého stupně a vznikají na pozadí hyperplazie. Nádory II typu jsou rizikovější a obecně představují tumory vysokého stupně, které se častěji vyskytují u starších žen. Tento typ se také častěji vyskytuje u žen negroidní rasy (Sorosky, 2012). Také Buhtoiarova et. al (2016, s. 9) v americké článku uvádí, že se první patogenetický typ nádoru

vyvíjí spíše u žen, které mají stavy spojené s hyperestrogenismem jako je obezita, anovulační děložní krvácení, neplodnost, polycystický ovariální syndrom, pozdní menopauza nebo hyperplazie endometria. Vyznačuje středně diferencovanou morfologií karcinomu a invaze do myometria je pouze povrchová. Druhý typ nádoru s hyperplazií endometria nesouvisí. Vyvíjí se v přítomnosti atrofie a bývá špatně diferencovaný s tendencí k hluboké invazi do myometria. Má také vysokou frekvenci metastatického šíření. Tento typ má špatnou prognózu a vyskytuje se spíše u starších žen. Nádory II typu jsou častěji diagnostikovány u nebělošských žen, které mají v anamnéze multiparita, kouření tabáku a karcinom prsu léčený tamoxifenem. Tamoxifen je selektivní modulátor estrogenových receptorů, který se používá k léčbě rakoviny prsu. Má však za následek dvojnásobné až trojnásobné zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria z důvodu agonistického účinku na endometrium. Toto riziko je z velké části omezeno na ženy po menopauze a je závislé na dávce i délce expozice (Njoku et al., 2019).

4 PROGNOZA ONEMOCNĚNÍ

V roce 2009 byl Mezinárodní federací pro gynekologii a porodnictví aktualizován systém stagingu metastáz v nádorových uzlinách pro karcinom endometria, který lépe předpovídá prognózu onemocnění (Braun et al., 2016). Účelem stagingu u malignit je klasifikovat nádory na základě velikosti a šíření onemocnění za účelem přesného posouzení prognózy. Před rokem 1988 byl karcinom endometria klasifikován na základě velikosti dělohy a klinického rozsahu onemocnění. Vzhledem k tomu, že zprávy ze 70. let minulého století ukázaly, že přežití klinicky raného stádia onemocnění nebylo tak vysoké, jak se očekávalo, bylo provedeno několik studií zaměřených na patologické prognostické faktory pro recidivu a přežití. Tyto studie zaznamenaly podstatný rozpor mezi predikcí klinického stádia a skutečným rozsahem onemocnění na základě patologického přehledu vzorků z chirurgického stagingu. Klasifikace stagingu byla revidována Mezinárodní federací pro gynekologii a porodnictví v roce 2009. Jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů souvisejících s recidivou u pacientek s časným stádiem karcinomu endometria byl stupeň myometrální invaze (Binder et al., 2014). Vzhledem k časným příznakům je většina žen s karcinomem endometria diagnostikována již v raném stádiu onemocnění, kdy je nádor ohraničený na dělohu, tudíž má lepší prognózu. I přes celkově příznivou prognózu mají některé ženy agresivní novotvary. Mezi nejdůležitější prognostické faktory v diagnostice karcinomu endometria patří grade tumoru určující stupeň diferencovanosti, histologický typ nádoru, hloubka myometrální invaze, velikost tumoru, lymfovaskulární invaze a stav lymfatických uzlin. Karcinom endometria se typicky šíří invazí myometria do děložního čípku nebo přes vejcovody do vaječnicků. Může se také šířit do okolí močového měchýře nebo střev. Staging karcinomu endometria se provádí dle klasifikačního systému Mezinárodní federace pro gynekologii a porodnictví. Zde je karcinom endometria rozdělen do několika stádií. I stádium zahrnuje karcinomy, které jsou omezené na tělo dělohy. Nádory, které pronikají do cervikálního stromatu, ale nepřesahují dělohu jsou definovány jako stádium II Stádium III představují nádory, které se šíří mimo dělohu, ale ne mimo pánev. Zde se dále hodnotí, zda napadají děložní serózu nebo adnexa, dále postižení závěsného aparátu dělohy a pochvy, postižení pánevních uzlin a paraaortálních lymfatických uzlin. Stádium IVA zahrnuje tumory s rozšířením do močového měchýře nebo střeva a stádium IVB představuje stavy, kdy jsou kde jsou detekovány vzdálené metastázy. Jedním z nejdůležitějších aspektů stagingu karcinomu endometria je hloubka myometriální invaze. Stádium IA označuje nádory s žádnou nebo méně než 50 % invaze tloušťky myometria. Stádium IB představuje nádory

s více než 50 % invaze tloušťky myometria. Přítomnost myometriální invaze je naznačena nepravidelným rozhraním a/nebo ztrátou normálního rozhraní myometria endometria. Míra pětiletého přežití se u karcinomu endometria liší podle stádia při diagnóze. U pacientek s nádory lokalizovanými pouze v děloze je pětiletá míra přežití až 95 %, ale snižuje se, jestliže se onemocnění rozšíří i mimo dělohu. Míra přežití 69 % je u žen, kterým jsou diagnostikovány také regionální metastázy a 17 % se uvádí u vzdáleného metastatického onemocnění (Faria et al., 2019). Většina žen je diagnostikována v I stádiu, kdy je prognóza obecně dobrá a pětileté přežití je 88 %. Prognóza je horší u žen s vysoce rizikovou rakovinou (tj. hloubka invaze myometria, invaze cervikálního stromatu nebo onemocnění vysokého stupně), protože je zde zvýšené riziko metastáz do lymfatických uzlin. Neendometroidní nádory a endometroidní nádory III stupně jsou klasifikovány jako nádory vysokého stupně, protože mají agresivnější biologické chování s vyšším rizikem lokálně pokročilého onemocnění v době diagnózy. Na základě histologického typu a lokálního rozšíření onemocnění lze také karcinom endometria rozdělit do dvou skupin, a to jako nízkorizikový nebo vysoce rizikový karcinom endometria (Epstein et al. 2014). Celkově mají starší ženy horší prognózu a nižší pětileté přežití než mladší ženy. Je však důležité vyhodnotit, zda je tento rozdíl založen čistě na věku nebo na jiných špatných prognostických rysech spojených s věkem. Studie ukázaly, že ženy starší 40 let měly nižší pravděpodobnost onemocnění I stádia a nádorů I stupně, ale vyšší pravděpodobnost výskytu děložní papilární serózní histologie než ženy ve věku 40 let a mladší. Zvyšující se věk byl také označen jako faktor spojený se zvýšeným rizikem recidivy u pacientů v raném stádiu (Binder et al., 2014). Diagnóza karcinomu endometria u mladších žen ve fertilním věku je vzácná. Pouze 4 % pacientek je ve věku pod 40 let (Trojano et al., 2019). Přežití je založeno na stádiu a histologii diagnózy. Většina pacientek s karcinomem I a II stádia má příznivou prognózu, zatímco pacientky ve III či IV stádiu onemocnění mají pravděpodobnost přežití horší. Pro detekci rekurentního onemocnění se doporučuje sledování po léčbě. Společnost gynekologické onkologie doporučuje následné sledování symptomů a vyšetření pánve každé tři až šest měsíců po dobu dvou let po léčbě. Poté každých šest měsíců po dobu tří let a poté každoročně (Braun et al., 2016). Asi u 18 % pacientek s diagnózou karcinomu endometria dochází k recidivě onemocnění, a to většinou během prvních dvou let po primární chirurgické léčbě. U těchto pacientek jsou možnosti léčby omezené a mortalita zůstává vysoká. Vzdálené recidivy představují nejběžnější cestu šíření a přežití zřídka přesahuje dva roky. Několik předchozích studií zkoumalo vztah mezi vzorcem recidivy a klinicko-patologickými charakteristikami primárního onemocnění. Současné studie ukazují, že vzorec recidivy je jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů u recidivujícího karcinomu endometria.

Nicméně existuje pouze málo důkazů o sledování po primární léčbě a zdůvodnění pooperačního sledování při standardní léčbě karcinomu zůstává tématem pokračující debaty. Je zapotřebí podrobnější pochopení mechanismů recidivy a její prognózy, aby bylo možné přizpůsobit adjuvantní léčbu a sledování, jakož i léčbu v případě recidivy (Siegenthaler et. al, 2022). Autor Morice et. al, (2016, s. 387) uvádí, že přibližně 20 % karcinomů I typu recidivuje, zatímco 50 % karcinomů II typu nikoli.

Prognózu ovlivňuje věk pacientky, typ a velikost tumoru, hloubka myometrální invaze a rozšíření karcinomu do lymfatických uzlin či jiné metastáze. Většina žen je diagnostikována v ranném stádiu, kdy je prognóza obecně příznivá. Horší prognóza je u vysoce rizikových žen, které jsou vystaveny zvýšenému riziku vzniku metastáz do lymfatických uzlin a jiných orgánů (Epstein, 2014). Šíření do regionálních lymfatických uzlin je nejdůležitější prognostický faktor u žen s karcinomem endometria. Řada chirurgicko-patologických studií spojovala několik rizikových faktorů včetně stupně tumoru, myometrální invaze, postižení lymfatického prostoru a cervikální stromální invaze se zvýšeným rizikem uzlinových metastáz a sníženým přežitím. Riziko metastáz do lymfatických uzlin je pětikrát vyšší u žen s hluboce myoinvazivními tumory než u žen s povrchově invazivními novotvary. Špatně diferencované nádory mají také vyšší pravděpodobnost rozšíření do regionálních lymfatických cest než dobře diferencované léze. Přítomnost nebo absence onemocnění uzlin a rizikových faktorů dělohy ovlivňuje volbu adjuvantní léčby. Důležitost rizikových faktorů dělohy a uzlinových metastáz byla uznána v roce 1988, kdy bylo kritérium stagingu karcinomu endometria změněno z klinického na chirurgický systém stagingu a v roce 2009 byl tento klasifikační systém dále upraven (Wright et al., 2012). Přestože je celková prognóza pacientek s karcinomem endometria relativně dobrá, po chirurgické léčbě se mohou objevit lokální i vzdálené recidivy, a to zejména u vysoce rizikových pacientek. Recidivující onemocnění je definováno jako opětovný růst nádoru a/nebo objevení se vzdáleného onemocnění po léčbě. Včasná detekce recidivujícího onemocnění je zásadní pro stanovení terapeutické strategie s kurativním záměrem. Celková střední doba do recidivy onemocnění je 13 měsíců, přičemž k většině případů dojde do 24 měsíců po primární operaci. Nejčastěji pozorovanými místy relapsu jsou pánevní a paraaortální lymfatické uzliny, pochva, pobřišnice a plíce. Nejčastějším místem pro recidivující karcinom uvnitř pochvy je vaginální vrchol (Faria, et. al., 2019).

5 RIZIKOVÉ FAKTORY

Rizikové faktory jsou atributy a charakteristiky, které zvyšují pravděpodobnost vzniku onemocnění. V případě karcinomu endometria jsou nejvýznamnějšími rizikovými faktory věk, rasa, metabolický syndrom, neoponovaná expozice estrogenům a genetické predispozice ke vzniku onemocnění. Karcinom endometria je onemocnění, které primárně postihuje ženy po menopauze, s průměrným věkem 60 let v době diagnózy. Vrchol věkově specifického výskytu je od 75 do 79 let, přičemž 85 % případů se vyskytuje po 50. roce věku a pouze 5 % případů zahrnují ženy mladší 40 let. Zdá se, že ženská rasa hraje důležitou roli ve vývoji karcinomu endometria, protože nejvyšší výskyt je detekován v severní Americe a severní Evropě. Nižší incidence je ve východní Evropě a latinské Americe a nejnižší v Asii a Africe. Mezi faktory, které se mohou podílet na této míře patří kromě všeobecného stárnutí populace také prevalence obezity, metabolických syndromů a hormonální substituční terapie. Ve Spojených státech mají bílé ženy celoživotně vyšší riziko rozvoje karcinomu endometria než afroamerické ženy, které však mají ve srovnání s bílými ženami větší pravděpodobnost vzniku nádorů typu II a pokročilé stádium v době diagnózy. Dlouhodobá expozice estrogenů bez opozice progestinů je dalším rizikovým faktorem pro vznik karcinomu endometria I typu. Expozice estrogenů může pocházet z exogenní i endogenní formy. Exogenní expozice estrogenů zahrnuje hormonální substituční terapii. Endogenní expozice estrogenů může nastat při chronické anovulaci, nádorech produkujících estrogen a obezitě. Právě obezita je nejvýznamnějším rizikovým faktorem hyperplazie přecházející v maligní karcinom endometria. Předpokládá se, že obezita přispívá k riziku karcinomu endometria kvůli nadměrné periferní přeměně androgenů na estron v tukových buňkách. Tento dodatečný estrogen způsobuje zvýšenou proliferaci endometriální výstelky a často vede ke karcinogenezi. Navíc obézní premenopauzální ženy častěji trpí chronickou anovulací, což je další rizikový faktor pro vznik karcinomu endometria. Hormonální substituční terapie je příkladem exogenní formy expozice estrogenů, kdy se jedná o náhradu estrogenů medikací a užívá se ke kontrole symptomů menopauzy. Neoponovaná substituce estrogenů může zvýšit riziko rozvoje karcinomu endometria až dvacetkrát, přičemž délka užívání riziko zvyšuje. Toto riziko se významně snižuje při současném užívání progestinů. Mezi reprodukční rizikové faktory spojené se zvýšenou expozicí estrogenů se řadí časný nástup menarché (<12 let), nuliparita, neplodnost, pozdní menopauza a chronická anovulace. Mezi rizikové faktory se řadí také léčba tamoxifenem. Zatímco tamoxifen výrazně snižuje riziko rakoviny prsu a recidivy rakoviny prsu, použití této léčby je také spojeno se

zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu endometria. Tamoxifen je selektivní modulátor estrogenového receptoru a působí jako estrogení antagonist v prsních tkáních, ale jako estrogenový agonista v kostní a endometriální tkáni. Většina studií zjistila, že zvýšené relativní riziko rozvoje karcinomu endometria u žen užívajících tamoxifen je dvakrát až třikrát vyšší než u běžné populace. Ženy užívající tamoxifen by měly být vyzvány, aby hlásily jakékoliv abnormální vaginální příznaky, nicméně není doporučeno žádné další sledování kromě běžné gynekologické péče (Passarello et al., 2019). Riziko spojené s užíváním tamoxifenu se liší v závislosti na stavu menopauzy. Premenopauzální pacientky léčené tamoxifenem nemají žádné známé zvýšené riziko vzniku karcinomu endometria a nepotřebují další sledování nad rámec běžné gynekologické péče. U pacientek, které užívají léčbu tamoxifenem bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku karcinomu endometria. Tyto pacientky by měly být informovány o příznacích endometriální hyperplazie nebo rakoviny (Colombo et al., 2015). Rozvoj karcinomu endometria je u žen spojen s obezitou silněji než jakýkoli jiný typ rakoviny. Přibližně 57 % karcinomů endometria lze ve Spojených státech připsat nadváze. Endometrioidní karcinom endometria je histologickým podtypem převážně spojeným s obezitou. Nedávno však bylo zjištěno, že výskyt agresivnějších neendometrioidních podtypů (jako je serózní, světlobuněčný a karcinosarkom) roste se zvyšujícím se BMI. Kromě toho má obezita negativní dopad na úmrtnost ze všech příčin. V retrospektivní studii žen s časným karcinomem endometria měly morbidně obézní ženy vyšší úmrtnost ve srovnání s ženami s normálním BMI a 67 % těchto úmrtí bylo důsledkem nezhoubných příčin souvisejících s obezitou. Navzdory jasným důkazům spojujícím rakovinu endometria a obezitu je povědomí veřejnosti o tomto vztahu omezené. V průzkumu mezi 1545 zdravými ženami si 58 % účastníků neuvědomovalo, že obezita zvyšuje riziko vzniku rakoviny endometria. Přestože souvislost není tak silná jako u karcinomu endometria, je zajímavé poznamenat, že riziko rozvoje dalších gynekologických malignit může být ovlivněno také obezitou. U premenopauzálních žen řídí cyklická exprese estrogenu ve vaječnicích proliferaci endometria. Po menopauze se hlavním místem syntézy estrogenů stávají periferní tkáně, zejména tkáň tuková. Jakmile je diagnostikována rakovina endometria, účinky obezity mohou komplikovat strategii klinického managementu. Primární léčba raného stádia karcinomu endometria zahrnuje totální hysterektomii s bilaterální salpingo-ooforektomií a často zahrnuje vyšetření lymfatických uzlin. Pacientky trpící obezitou jsou často obtížněji operovatelné než pacienti s normální hmotností a je také větší pravděpodobnost, že budou mít s obezitou také další související zdravotní komorbidity, což zvyšuje riziko perioperačních komplikací. V nedávném systematickém přehledu žen podstupujících operaci pro karcinom endometria bylo zvýšené BMI spojeno s delší operační dobou a zvýšeným rizikem pooperační

morbidity. Vzhledem k tomu, že obezita mezi mladými ženami stále narůstá, onkologové se setkávají s rakovinou endometria i u mladších žen, které si však chtějí zachovat plodnost. Četné studie naznačují, že mladé ženy s onemocněním v raném klinickém stádiu mohou být bezpečně léčeny terapií šetřící plodnost (Onstad et al., 2016). Léčba šetřící plodnost může být pouze u diagnózy karcinomu I typu (Trojano et al., 2019). Snížené riziko vzniku karcinomu se prokázalo u obézních žen, kterým se podařilo zhubnout. Obezita je tedy potencionálně ovlivnitelným rizikovým faktorem. U obézních žen, které podstoupily bariatrickou operaci a poté byly po dobu 24 let sledovány bylo prokázáno snížené riziko vzniku karcinomu endometria až o 78 %. Také hypertenze zvyšuje riziko vzniku karcinomu nezávisle na BMI spolu s dalšími kardiovaskulárními rizikovými faktory jako je náhodná hyperglykémie či vysoký HDL cholesterol, u kterých se nedávno ukázalo, že riziko vzniku karcinomu taktéž zvyšují (Gentry-Maharaj a Karpinskyj, 2020). Dle studií, je mírná fyzická aktivita spojena s 20–30 % snížením rizika vzniku karcinomu. Fyzická aktivita pravděpodobně ovlivňuje riziko vzniku karcinomu tím, že umožňuje kontrolu hmotnosti a snížení tukových zásob, což je hlavní místo postmenopauzální syntézy estrogenu. Také zlepšuje citlivost na inzulín. Dále také parita a gravidita, které označují počet živě narozených dětí a počet těhotenství, jsou spojeny se sníženým rizikem vzniku karcinomu endometria. Většina studií uvádí 20-50 % nižší riziko ve srovnání s nuliparitou. Některé studie ukázaly, že vyšší věk při prvním porodu vede ke snížení rizika (Ellenson, 2017). Čínská autorka Chu et al., (2018, st. 2) uvádí diabetes mellitus II. typu jako rizikový faktor pro rozvoj karcinomu endometria. Inzulínová rezistence byla také navržena jako jeden z kritických biologických procesů, které přispívají ke karcinomu endometria. Přibližně 30 % pacientů s karcinomem dělohy má diabetes mellitus II. typu a až 36 % má nedagnostikovanou inzulínovou rezistenci. Uvádí se, že užívání metforminu by mohlo riziko diabetu snížit a oddálit jeho progresi. V souvislosti se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu endometria u žen, které mají vyšší hladinu endogenních estrogenů bylo také hlášeno, že metformin brání proliferaci endometria zprostředkované estrogenem.

Rodinná anamnéza karcinomu endometria je spojena s vyšším rizikem vzniku karcinomu ve srovnání s jedinci, kteří toto nádorové onemocnění v rodinné anamnéze nemají. Rodinná anamnéza může odrážet sdílené prostředí nebo zděděné genetické podmínky (Ellenson, 2017). Několik studií uvádí zvýšené riziko rakoviny endometria u žen alespoň s jedním příbuzným prvního stupně (matka, sestra, dcera) postiženým rakovinou endometria (Win et al., 2015). Dědičné nebo genetické onemocnění může mít familiární souvislost nebo může být součástí Lynchova syndromu, dědičného nepolypózního kolorektálního karcinomu (HNPCC).

Genetické onemocnění může představovat až 10 % případů, z nichž až 5 % tvoří Lynchův syndrom. U všech žen s karcinomem endometria by měla být odebrána anamnéza, aby se zjistilo, zda existuje dědičná složka. Pokud je žena ohrožena dědičným onemocněním, doporučuje se genetické poradenství a je třeba zvážit genetické testování (Sorosky, 2012). Syndrom je charakterizován vrozenou genetickou mutací genů, které jsou důležité pro opravu chybného párování DNA. Hromadění chyb na DNA pak vede k rozvoji rakoviny. V pořadí podle četnosti mají ženy s Lynchovým syndromem vysoké riziko rozvoje kolorektálního, endometriálního, ovariálního, urologického, žaludečního karcinomu, dále nádoru slinivky břišní a mozku (Ellenson, 2017). Pacientky s diagnózou Lynchova syndromu mají 27 až 57% celoživotní riziko rozvoje karcinomu endometria. Je u nich také pravděpodobnější, že onemocní v mladém věku a jsou náchylné k dalším malignitám včetně kolorektálního karcinomu či rakoviny vaječníků. Není však jasné, zda je riziko karcinomu endometria zvýšeno u ženských nositelek patogenních variant BRCA 1 a BRCA 2 (Njoku et al., 2020).

Autoři Lheureux a Oza (2016, s. 100) v kanadském článku uvádí, že užívání perorální antikoncepce poskytuje dlouhodobou ochranu proti rakovině endometria. Dále také zmiňují, že diabetes II typu a obezita zvyšují riziko vzniku karcinomu endometria trojnásobně až čtyřnásobně. Přibližně 5 % případů karcinomu endometria je spojeno se zárodečnými mutacemi. Bylo také zjištěno, že 40 až 60 % pacientek s diagnostikovaným Lynchovým syndromem často vykazují karcinom endometria jako první diagnózu spojenou s maligním onemocněním. Cowdenův syndrom je vzácné autosomálně dominantní onemocnění způsobené patogenní mutací tumor supresorového genu PTEN. Tento syndrom je známým rizikovým faktorem pro karcinom endometria. Identifikace žen s dědičnou predispozicí je pro pacientky důležitá nejen z hlediska potenciální cílené léčby a sledování souvisejícího rizika rakoviny, ale také pro identifikaci rizikových členů rodiny, pro které mohou být včasné screeningové a preventivní strategie prospěšné.

Studie hodnotící dietu, alkohol, nesteroidní protizánětlivé léky, endometriózu, děložní myomy, zánětlivé onemocnění pánve a sexuálně přenosné infekce jako možné rizikové faktory karcinomu endometria přinesly nejisté závěry (Ellenson, 2017).

6 DIAGNOSTICKÉ POSTUPY

Vyšetření začíná důkladnou anamnézou, která určí rizikové faktory a související symptomy. Komplexní lékařská a chirurgická anamnéza také identifikuje komorbidity, které mohou ovlivnit doporučení chirurgické či adjuvantní léčby. Rodinná anamnéza může pomoci při screeningu potenciální dědičné náchylnosti ke karcinomu endometria (Passarello et al., 2019). Abnormální děložní krvácení včetně postmenopauzálního krvácení, menoragie nebo metroragie jsou nejčastějšími příznaky u žen s endometriální hyperplazií nebo karcinomem endometria (Sorosky, 2012). V důsledku abnormálního děložního krvácení je karcinom endometria nejčastěji diagnostikován a vyskytuje se přibližně u 75-90 % žen s karcinomem. Množství krvácení nesouvisí s rizikem rakoviny, ale věk v době krvácení ano. Proto je důležité definovat podle věku typ krvácení, což vyžaduje biopsii endometria. Ve srovnání s pacientkami staršími 44 let, mají mladší ženy nižší míru pokročilého stádia onemocnění, vyšší stupeň diferenciacie nádoru a lepší prognózu. Proto by všechny ženy starší 44 let, které mají abnormální děložní krvácení, včetně intermenstruačního krvácení, časně menstruace (interval mezi nástupem krvácivých epizod je méně než 21 dní), silné menstruační krvácení nebo prodloužené menstruační krvácení (déle než 7 dnů) měly být vyšetřeny biopsií endometria. Ženy po menopauze by měly být vyšetřovány pro jakékoli vaginální krvácení, včetně špinění (Tzur et al., 2017). Nicméně pouze 10-20 % postmenopauzálních žen, u kterých je vyšetřeno děložní krvácení, je diagnostikováno s karcinomem endometria, protože nejčastější příčinou krvácení po menopauze je atrofie endometria. Mělo by být vyšetřeno veškeré krvácení po menopauze, zvláště jsou-li přítomny rizikové faktory hyperplazie endometria nebo rakoviny (Braun et al., 2016). Současně se někdy s abnormálním děložním krvácením vyskytuje také vaginální výtok či pyometra, tedy zánět dělohy s hnisavým výpotkem. Jsou to nejčastější příznaky karcinomu endometria a vyskytují se u 90 % pacientek. Pacientky s pokročilým stádiem onemocnění mohou mít také příznaky podobné symptomům karcinomu vaječníků jako je bolest břicha nebo pánve a distenze břicha (Morice et al., 2016). Také autoři Passarello et al., (2019) uvádí, že se krvácení a zvýšený vaginální výtok v postmenopauzálním období řadí mezi nejčastější příznaky. Pacientky s pokročilým intraperitoneálním onemocněním si mohou stěžovat na abdominální či pelvickou bolest, časnou sytost, změny ve funkci střev nebo močového měchýře, bolest při pohlavním styku a dušnost kvůli pleurálnímu výpotku. Až 5 % diagnóz karcinomu endometria se vyskytuje u asymptomatických žen. Autorka Crosbie et al., (2022) zase uvádí, že se karcinom endometria obvykle projevuje v raném stádiu postmenopauzálním krvácením, ale pouze 5-10 % žen těchto má závažnou základní patologii. Pravděpodobnost

karcinomu endometria jako příčiny postmenopauzálního krvácení je menší než 1 % u žen mladších 50 let, přičemž stoupá na 3 % u žen ve věku 55 let a na 24 % u žen starších 80 let. Britský národní institut pro zdraví proto doporučuje naléhavé vyšetření u žen s postmenopauzálním krvácením, které jsou starší 55 let. Přibližně 15 % diagnóz je u žen stanoveno ještě před menopauzou, kdy se objevuje časté, těžké a prodloužené menstruační krvácení nebo intermenstruační krvácení, které nejčastěji předpovídá rakovinu endometria. Takové příznaky jsou extrémně časté a nesprávné přiřazení symptomů k benigním příčinám je zodpovědné za zpoždění diagnózy. Rozhodnutí vyšetřovat mladší ženy se musí řídit rizikovými faktory, zejména přítomností indikativní rodinné anamnézy, obezitou či syndromu polycystických ovarií. Lokálně pokročilé onemocnění se může příležitostně projevit distenzí břicha a bolestí nebo dysfunkcí střevního či močového systému.

Všechny ženy s postmenopauzálním krvácením by měly být zpočátku vyšetřeny endometriální biopsií bez ohledu na rizikové faktory nebo užívání hormonů. U premenopauzálních nebo perimenopauzálních žen se vyšetření doporučuje na základě rizikových faktorů pro malignitu jako je obezita, PCOS, anovulace, neoponovaná léčba estrogenem či pozitivní rodinná anamnéza (Ellenson, 2017). Vyhodnocení abnormálního děložního krvácení u žen nad 40 let nebo u žen v menopauze má zásadní význam pro potvrzení benigní povahy problému a vyloučení karcinomu endometria, aby bylo možné nabídnout medikamentózní nebo konzervativní léčbu a vyhnout se zbytečné radikální operaci. Dilatace a kyretáž jsou zlatým standardem pro odběr vzorků endometria, ale v 60 % případů je kyretována méně než polovina děložní dutiny s případným rizikem celkové anestezie, infekce a perforace. Tato skutečnost vedla k nástupu nových a jednoduchých metod k odběru endometria. V současné době jsou na trhu různá zařízení, včetně pipetového odběru, kdy je vzorek děložní sliznice odebraný pomocí tenké plastové trubičky. Tento postup může být používán ambulantně a je nákladově efektivnější ve srovnání s dilatací či kyretáží. Stále však existují obavy týkající se adekvátnosti odebraného vzorku. V praxi se používají různé metody odběru vzorku endometria, včetně invazivních a neinvazivních na ústavní nebo ambulantní bázi. Dilatace a kyretáž je invazivní výkon prováděný v celkové anestezii. Pipetový odběr se používá jako ambulantní neinvazivní metoda a poskytuje adekvátní vzorek endometria v 98 % případů, přičemž pravděpodobnost odebrání adekvátního vzorku se zvyšuje, pokud je tloušťka endometria větší než 5 milimetrů. Mnoho autorů prováděných studií dospělo k závěru, že odběr pipetou je přesná a přijatelná ambulantní odběrová technika ve srovnání s kyretáží (Abdelazim et al., 2013). Pokud nelze získat adekvátní vzorek, je třeba zvážit doporučení k dilataci a

kyretáži. Jestliže symptomy přetrvávají i přes benigní výsledek biopsie, je nutné další vyšetření (Braun et al., 2016). Bylo zjištěno, že je klasifikace nádorů endometria do rizikových skupin pouze na základě odběru histologického vzorku nedostačující. Až 42-47 % novotvarů bylo takto chybně označeno jako nádory nízkého rizika. Pokud se však diagnostické vyšetření doplní zobrazovací metodou, jako je například transvaginální ultrasonografie či magnetická rezonance, výrazně se sníží počet chybně zhodnocených vysoce rizikových nádorů. Zobrazovací techniky totiž umožní také zhodnocení hloubky myometrální invaze a infiltraci cervikálního stromatu. V současnosti však není jednoznačně určen či doporučen výběr zobrazovací metody. Jestliže existuje podezření na postižení děložního hrdla, je vhodné doplnit vyšetření magnetickou rezonancí (MR) a počítačovou tomografií (CT), přičemž pozitronová emisní tomografie s kombinací s CT je účelná při extrauterinním šíření nádoru (Frühauf et al., 2014).

Rutinně se provádí měření tloušťky endometria jako součást sledování u premenopauzálních i postmenopauzálních žen a je vstupním testem při hodnocení abnormálního děložního krvácení. Stále existuje kontroverze ohledně vhodného omezení tloušťky endometria a pro vyšetření karcinomu endometria byly navrženy různé limity. Autoři provedené studie zjistili, že riziko rakoviny u postmenopauzálních žen s vaginálním krvácením se zvyšuje, jestliže je tloušťka endometria větší než 5 milimetrů (Tzur et al., 2017). Nedávné stanovisko sdružení lékařů specializujících se na porodnictví a gynekologii ve Spojených státech však uvádí, že hraniční hodnota pro normální výsledek transvaginální ultrasonografie by měla být 4 milimetry a méně. Postmenopauzální pacientky s tloušťkou endometria větší než 5 milimetrů by měly být vyšetřeny vzorkem tkáně, zvláště ultrasonografie, je nutná biopsie tkáně u všech pacientek (Braun et al., 2016). Dříve byla biopsie tkáně endometria indikována při nálezů výšky endometria >4 milimetry. Po rozsáhlejší metaanalýze v roce 2010 byla doporučena nižší hranice, a to >3 milimetry (Frühauf et al., 2014). Podezření na endometriální polyp je dalším sonografickým nálezem, který vyžaduje další vyšetření v souvislosti s karcinomem endometria. Polypy mohou být diagnostikovány u 10-40 % žen s postmenopauzálním krvácením. Méně častěji potom u asymptomatických žen při rutinním gynekologickém vyšetření, které zahrnuje transvaginální ultrazvukové vyšetření. Endometriální polypy jsou obvykle benigní, ale mohou obsahovat premaligní nebo maligní tkáňové změny. Ačkoliv předchozí studie naznačují, že transvaginální dopplerovské vyšetření vyživovacích cév polypů může být užitečné při predikci atypií a malignity, je stále nutné histopatologické vyšetření polypů. Většina publikací ukazuje, že prevalence malignity u

endometriálních polypů se liší podle věku a menopauzálního stavu. Postmenopauzální ženy s abnormálním děložním krvácením nesou nejvyšší riziko premaligních nebo maligních tkáňových změn. Podle dostupných důkazů se riziko malignity u premenopauzálních žen s polypy endometria zdá být nízké (Tzur et al., 2017).

Neexistují žádné specifické laboratorní testy pro hodnocení karcinomu endometria. Laboratorní testy by měly zahrnovat těhotenský test u pacientek ve fertilním věku. U žen se silným krvácením lze také zvážit kompletní krevní obraz, protrombinový čas a parciální tromboplastinový čas. Papanicolaouovy stěry nejsou povinnou součástí hodnocení, ale občas může výsledek Pap stěru naznačovat rakovinu endometria například pokud jsou přítomny atypické žlázkové buňky (Braun et al., 2016). Adenokarcinom je někdy vidět na cervikální cytologii. Testování Pap stěru je nástroj pro screening rakoviny děložního čípku a není určen k identifikaci hyperplazie nebo karcinomu endometria. Existují však případy, kdy se u postmenopauzálních pacientek objeví abnormální cytologie, která si vyžádá další vyšetření. Abnormální cytologie může zahrnovat přítomnost endometriálních buněk, atypických glandulárních buněk nejistého významu nebo adenokarcinomu in situ (Passarello et al., 2019). Endometriální hyperplazie s nebo bez atypie je společný histologický znak a je známým předchůdcem karcinomu endometria typu I. Incidence hyperplazie se značně liší v závislosti na věku a symptomech. Během posledních 50 let byla diagnóza hyperplazie endometria ztížena používáním histologických klasifikačních systémů. V praxi je přítomnost cytologických atypií nejdůležitějším histologickým kritériem používaným ke stratifikaci rizika progresu do malignity a přítomnost nebo nepřítomnost atypie se rutinně používá ke stanovení terapie endometriální hyperplazie (Lheureux a Oza, 2016). Vzhledem k tomu, že maligní buňky mohou pocházet z děložního čípku nebo endometria, je zapotřebí další vyšetření pomocí biopsií děložního hrdla a endometria. Papanicolaouův test neboli Pap test není vhodnou metodou pro detekci karcinomu endometria kvůli relativně nízké senzitivitě. Nicméně některé nedávné studie ukazují významné souvislosti mezi endometriální patologií a atypickými žlázkovými buňkami endometria. Výsledek atypických glandulárních buněk na Pap testu je spojen s rizikem karcinomu endometria. V nedávné studii bylo zjištěno, že 38 % Pap testů u pacientek s rakovinou endometria prokázalo abnormální žlázkové buňky. Přítomnost glandulární abnormality v Pap testu významně souvisela s velikostí a typem nádoru, hloubkou invaze, přítomností cervikálního postižení a přítomností lymfovaskulární invaze. Zdá se tedy, že Pap test může příležitostně pomoci při diagnostice karcinomu endometria. Pokud jsou atypické glandulární buňky detekovány cervikální cytologií u pacientek starších 35 let, je nutná

endometriální biopsie, aby se zjistilo, zda je příčinou endometriální novotvar. Výskyt normálních endometriálních buněk na cytologii u asymptomatických premenopauzálních žen je zřídka spojen s patologií a není nutné žádné další vyšetření (Tzur et al., 2017). Pap stěr by měl být proveden k odlišení od cervikální patologie (Gałczyński et al., 2016).

Při krvácení v postmenopauzálním období se mezi první využívané možnosti diagnostických metod řadí transvaginální ultrasonografie (Frühauf et al., 2014). Také většina směrnic doporučuje transvaginální ultrasonografii nebo biopsii endometria jako počáteční studii pro hodnocení karcinomu endometria. Je tedy často první diagnostickou volbou kvůli její dostupnosti a vysoké citlivosti. Lze také využít k měření tloušťky endometria (Braun et al., 2016). U premenopauzálních i postmenopauzálních žen je průkaz intrauterinních polypů indikací pro ultrazvukové vyšetření a možnou dilataci s kyretáží či hysteroskopií (Ellenson, 2017). Hysteroskopie je přímá vizualizace děložní dutiny pomocí mikroskopu s jemným otvorem pro identifikaci patologie, odebírání biopsií a provádění terapeutických postupů, jako je polypektomie. Hysteroskopie je indikována u žen se zesíleným a nepravidelným endometriem. Pro detekci karcinomu endometria má 99 % senzitivitu. Lze ji provádět jako ambulantní zákrok a patří mezi nejúčinnější a nákladově nejefektivnější způsoby vyšetření nevysvětlitelného postmenopauzálního krvácení (Jones et al., 2020). I když je transvaginální ultrasonografie obecně považována za primární zobrazovací modalitu pro počáteční hodnocení suspektní patologie endometria, klíčové sonografické nálezy jsou nespecifické a překrývají se mezi benigními a maligními poruchami. Rychlý vývoj technologie kontrastní ultrasonografie v posledních letech obohatil prameny hodnocení ultrazvukových snímků a výrazně zlepšil kvalitu ultrazvukových diagnóz. Kontrastní ultrasonografie dokáže posoudit i kapilární mikroperfúzi v režimu dynamického kontrastního zobrazování, což má zvláštní význam, protože angiogeneze je základním faktorem pro růst nádorů a metastáz u řady lidských nádorů, včetně karcinomu endometria. Konvekční MRI je další důležitá zobrazovací metoda s vynikajícím rozlišením kontrastu měkkých tkání. Pro hodnocení lézí v dutině děložní je citlivější než ultrasonografie. Existuje však několik zpráv o překrývajících se rysech benigních a maligních lézí (Tzur et al., 2017) Nicméně použití MRI a CT jsou užitečné pro předoperační posouzení stádia onemocnění (Gałczyński et al., 2016). Zobrazování prováděné odborníky pomocí MRI nebo transvaginálního ultrazvuku pomáhá detekovat možnou myometrální invazi a vyloučit synchronní nádor vaječnicků nebo podezřelou lymfadenopatii. Magnetická rezonance je pro hodnocení myometrální invaze o něco citlivější než ultrasonografie, ale realizace obou technik zvyšuje citlivost (Trojano et al., 2019). Transvaginální ultrazvuk i MRI jsou

zobrazovací modality, které lze použít k identifikaci žen s vysoce rizikovým karcinomem. Umožňuje tedy ženám s karcinomem endometria podstoupit radikálnější operaci, pokud jsou považovány za vysoce rizikové, a tím se vyhnout nadměrné léčbě v případech s nízkým rizikem. Výhodou ultrazvuku je široká dostupnost, nízká cena, krátká doba vyšetření, žádné ionizující záření a žádná potřeba použití kontrastní látky.

Počítačová tomografie je široce dostupná a levnější než magnetická rezonance. Jednoznačnou výhodou CT je také možnost kompletního průzkumu celé pánve, břišní dutiny a hrudníku pro lokální i vzdálené určení stádia nádoru. Intravenózní kontrast zlepšuje hodnocení vaskularizovaných struktur a detekci lézí v parenchymatózních orgánech. Pozitronová emisní tomografie (PET-CT) je další využívanou zobrazovací diagnostickou metodou, která využívá nitrožilně podaného radionuklidu a počítačové tomografie v jednom systému. Nejčastěji se jako marker metabolické aktivity u nádorů používá 18 F-fluorodeoxyglukóza. Toto vyšetření však vyžaduje lačnost, je méně dostupné, časově náročnější a nákladnější (Epstein a Blomqvist, 2014). Použití transvaginální ultrasonografie nenahrazuje tkáňovou diagnostiku, ale může být užitečným doplňkem u zdravotně oslabených žen (Sorosky, 2012). Sonohysterografie s infuzí fyziologického roztoku lze také použít k hodnocení dutiny endometria. Tato studijní technika využívá infuzi fyziologického roztoku do endometriální dutiny. Následná ultrasonografie umožňuje lepší vizualizaci strukturálních změn, zejména pokud mají pacientky fokální nepravidelnosti, jako jsou polypy, submukózní fibroidy nebo hyperplazii endometria. Sonohysterografie fyziologickým roztokem se používá zřídka, ale lze ji zvážit, pokud endometriální biopsie nebo transvaginální ultrasonografie nejsou dostatečné. Pokud není transvaginální ultrasonografie adekvátní a sonohysterografie není tolerována, zobrazování magnetickou rezonancí může poskytnout další informace o ztluštění endometria nebo strukturálních abnormalitách, jako jsou například fibroidy nebo adenomyóza. Nicméně počítačová tomografie a pozitronová emisní tomografie nejsou obecně užitečné při počátečním hodnocení (Braun et al., 2016).

U žen s karcinomem endometria je málo nálezů fyzikálního vyšetření. Mělo by být provedeno vyšetření pánve, aby se vyhodnotily další možné zdroje abnormálního krvácení například pochvy nebo děložního čípku. Děloha a adnexa by měly být prohledány pro neobvyklé masy. Abnormální nálezy fyzikálního vyšetření mohou naznačovat pokročilejší onemocnění (Braun et al., 2016). Bimanuální vyšetření pánve by mělo posoudit velikost a pohyblivost dělohy, stejně jako jakékoli zvětšení adnexálních struktur nebo ztluštění parametrií, tj. tkáň laterálně od děložního hrdla, která sahá až k pánevním stěnám (Passarello et al., 2019).

7 LÉČEBNÉ POSTUPY

Plánování stadiu a léčby by mělo být provedeno na multidisciplinárním základě a na základě komplexní a přesné znalosti prognostických a prediktivních faktorů pro výsledek, morbiditu a kvalitu života. Pacientky by měly být pečlivě informovány o navrhovaném diagnostickém a léčebném plánu, také o potenciálních alternativách, včetně rizik a přínosů všech možností. Léčba by měla být provedena ve specializovaném centru týmem odborných specialistů na diagnostiku a léčbu gynekologických nádorů (Concin et al., 2021). Hodnocení před léčbou zahrnuje úplnou anamnézu, diskuzi o dědičných rizikových faktorech, fyzikální vyšetření, zobrazení před léčbou a celkové lékařské vyšetření se zhodnocením komorbidit pacientky. Diskuze o lékařské a rodinné anamnéze je důležitá pro vypracování předchirurgického plánu a zvažování genetického testování u pacientů se silnými rizikovými faktory. Vzhledem k rizikovým faktorům obezity, cukrovky, metabolického syndromu a vyššího věku má mnoho žen komorbiditu, které mohou určovat plánování léčby. Pro dosažení dobrých perioperačních výsledků je důležité pečlivé předoperační vyšetření, zejména kardiopulmonální vyšetření a dobrá kontrola glykémie. Pacientům s rodinnou anamnézou týkající se Lynchova syndromu nebo Cowdenovy choroby se také doporučuje, aby vyhledali genetické poradenství pro případné testování zárodečné linie. I když to nemusí změnit doporučení pro primární léčbu, je to důležité pro následnou terapii, celkovou prognózu, prevenci dalších nádorových onemocnění a diskuzi s rizikovými členy rodiny (Ellenson, 2017). Celkové vyšetření pánve a ultrazvuk jsou povinnými komponenty klinického stadiu rakoviny endometria s cílem ustanovit předběžnou klasifikaci dle FIGO stadiu před definitivní patologií (Colombo et al., 2015). Jakmile je diagnóza stanovena, může být proveden RTG hrudníku k vyloučení metastáz. Obecně by předoperační posouzení mělo zhodnotit možné srdeční či plicní onemocnění a pomoci při určování chirurgického přístupu. Předoperační laboratorní testy by měly být odebrány na základě komorbidit pacienta. Obvykle se však hodnotí kompletní krevní obraz, elektrolyty a funkce ledvin. V současné době nejsou známy žádné nádorové markery s vysokou senzitivitou a specifitou pro karcinom endometria (Passarello et al., 2019). Výběr žen pro konzervativní léčbu by měl být založen na přísných kritériích. Podrobná anamnéza identifikuje ženy, které mohou vyžadovat genetické vyšetření na HNPCC (hereditární nepolypózní kolorektální karcinom, Lynchův syndrom). Zejména při zvažování konzervativní možnosti léčby je nutné určit stupeň nádoru, hloubku invaze, stav lymfovaskulárního okolí a provést histologii (Arora et al., 2012). Konzervativní léčba karcinomu endometria představuje hormonální terapii prostřednictvím podávání progestagenů,

kteře se používají v léčbě recidivujícího karcinomu endometria více než 50 let s proměnlivou mírou odezvy. Byly použity také v primární léčbě rakoviny endometria u žen s komorbiditami, které jsou vystaveny vysokému riziku operace a anestezie. Léčba progesteronem působí tak, že potlačuje proliferaci buněk u karcinomu endometria prostřednictvím diferenciacce nádorových buněk. Ačkoli bylo navrženo, že ženy, které pravděpodobně zareagují, tak učiní do 12 týdnů od zahájení perorální léčby progesteronem, některé důkazy naznačují, že odpověď může trvat až 9 měsíců. V jiném přehledu mělo 76 % žen úplnou odpověď na lékařskou léčbu, zatímco zbývajících 24 % na gestageny nikdy nereagovalo. Pokud se jedná o perorální gestageny, využívá se v konzervativní léčbě medroxyprogesteron acetát (MPA) v dávkách 200-600 mg denně a megestrol acetát 40-160 mg denně. Nebyly publikovány žádné randomizované studie, a proto nejsou k dispozici žádná doporučení založená na důkazech ohledně optimální dávky nebo délky léčby. Doporučená dávka, která dosáhne maximální odpovědi, musí být v rovnováze s tolerancí pacienta a potenciálními vedlejšími účinky, zejména v případě přidružených komorbidit, jako je hypertenze či diabetes. Mezi vedlejší účinky gestagenů patří zvýšení tělesné hmotnosti, stimulace chuti k jídlu a žilní tromboembolismus. Většina studií uvádí dobrou toleranci k vysokým dávkám gestagenů nebo neuvádí žádné závažné vedlejší účinky. Dále se v konzervativní léčbě karcinomu endometria využívá nitroděložní systém uvolňující Levonogestrel, jehož použití bylo původně popsáno v případech, kdy závažná přidružená onemocnění vylučovala standardní chirurgické řešení. Největším problémem při konzervativní léčbě karcinomu endometria je progresse onemocnění během léčby nebo počáteční odpovědi na léčbu. U čtvrtiny až poloviny žen, které zpočátku reagují na hormonální léčbu dojde po různě dlouhé době k recidivě. Proto by konzervativní možnosti měly být nabídnuty pouze ženám, které jsou v době diagnózy mladší 40 let, plánují graviditu brzy po regresi onemocnění, mají dobře diferencovaný karcinom na histologickém vyšetření, naopak nemají žádný důkaz myometrální invaze, cervikální extenze nebo pánevní a paraaortální lymfadenopatie a vykazují normální adnexa na zobrazení MRI (Arora et al., 2012).

Léčba karcinomu endometria je náročná u dospívajících a mladých žen (do 25 let věku). U starších pacientů se léčebné protokoly většinou skládají z široké chirurgické resekce, a to totální hysterektomie s bilaterální salpingo-ooforektomií, která spočívá v odstranění obou vejcovodů a vaječnicků (Gałczyński et al., 2016). Důvodem pro dodatečné odstranění adnex je prevence rakoviny vaječnicků a vyloučení ovariálních metastáz (Colombo et al., 2015). Také autoři Trojano et al., (2019) uvádí, že standardní léčbou karcinomu endometria je hysterektomie s bilaterální salpingo-ooforektomií, která může být také s disekcí lymfatických uzlin. Ačkoliv

se jedná o vysoce účinný přístup, který přináší pětiletou míru přežití až 93 %, vede k trvalé ztrátě reprodukčního potenciálu, což je často nepřijatelné pro mladší ženy, které si chtějí zachovat plodnost. Léčba progestinem šetřící plodnost je pro tyto ženy dobrým kompromisem.

Ženy s karcinomem endometria jsou primárně léčeny chirurgicky, sestávající z abdominální nebo laparoskopické hysterektomie a bilaterální salpingo-ooforektomie, s nebo bez vyšetření lymfatických uzlin (Wortman et al., 2019). Studie minimálně invazivní hysterektomie ukazují dobré onkologické výsledky s kratší hospitalizací, sníženou ztrátou krve, bolestí a perioperační morbiditou ve srovnání s otevřenou operací. Miniinvazivní chirurgie je proto přednostně využívaným chirurgickým přístupem u časného stádia onemocnění, kdy může být děloha bezpečně odstraněna. Vaginální hysterektomie s bilaterální salpingo-ooforektomií nebo bez ní může být zvážena u předpokládaného raného stádia onemocnění, kde anestetická nebo chirurgická způsobilost zakazuje abdominální přístup. Stav lymfatických uzlin je však důležitý pro chirurgický staging, řídí rozhodnutí o adjuvantní léčbě a informuje o prognóze (Crosbie et al., 2022). Laparoskopie je spojena s menším počtem pooperačních komplikací než laparotomie. Vaginální hysterektomie se obecně nedoporučuje, protože vylučuje vyšetření břicha a lymfadenektomii. Pánevní a paraaortální lymfadenektomie zůstává kontroverzní. Několik studií zaznamenalo zlepšení přežití, zatímco jiné nikoliv. (Braun et al., 2016). Také autor Concin et al., (20121) uvádí, že je miniinvazivní chirurgie preferovaný chirurgický přístup, a to i u pacientek s vysoce rizikovým karcinomem endometria. Biopsie sentinelové uzliny byla zavedena jako alternativa k disekci lymfatických uzlin pro stanovení stádia lymfatických uzlin. Negativní sentinelová uzlina potvrzuje nepřítomnost nádorových buněk v blízkých lymfatických uzlech. Mnoho studií potvrdilo vysokou senzitivitu stavu sentinelových lymfatických uzlin pro staging lymfatických uzlin u pacientek s karcinomem endometria. Biopsie sentinelové lymfatické uzliny bez disekce ostatních pánevních lymfatických uzlin je spojena s podstatně nižším rizikem pooperační morbidity, zejména lymfedému dolních končetin.

Indikace adjuvantní léčby byla založena na přítomnosti klinicko-patologických rizikových faktorů. Ženy s nízkým nebo nízkým středním rizikem karcinomu jsou léčeny pouze chirurgickým zákrokem. Ženy s vysokým středním rizikem obvykle dostávají adjuvantní radioterapii, zejména vaginální brachyterapii, která spočívá v ozařování nádoru v jeho těsné blízkosti. Ženy, které jsou vystaveny vysokému riziku recidivy dostávají zevní radioterapii s nebo bez adjuvantní chemoterapie (Wortman et al., 2019). Role adjuvantní léčby, chemoterapie nebo ozařování, je nejlépe využitelná, pokud jsou pacienti zařazeni do rizikových

skupin pro recidivu. Pacientky s nízkorizikovým onemocněním, tj. nádory I. a II. stupně, bez myometrální invaze a bez vysoce rizikových histologií, mají riziko recidivy extrémně nízké. Pacientkám v této skupině se po operaci nedoporučuje žádná adjuvantní léčba. Za určitých okolností lze místo chirurgického zákroku použít primární radioterapii. Někteří pacienti nejsou kandidáty na operaci. Patří mezi ně pacientky s těžkými komorbiditami, které omezují podání anestezie, jako je těžké srdeční onemocnění, chronická obstrukční plicní nemoc, hypertenze a další. U žen s pokročilým onemocněním a celkově špatnou životní prognózou z důvodu věku nebo komorbidit lze primární ozařování doporučit jako paliativní opatření. Pacientkám s lokálně pokročilým onemocněním lze doporučit radiaci s nízkou dávkou, aby se nádor zmenšil a bylo možné další chirurgické řešení (Ellenson, 2016). Většina pacientek s karcinomem endometria má nízké riziko recidivy a jsou léčeny pouze chirurgickým zákrokem. Rizikové skupiny byly navrženy na základě klinicko-patologických a prognostických faktorů k identifikaci pacientek s rizikem recidivy, které mohou mít prospěch z adjuvantní terapie (Colombo et al., 2015). Adjuvantní radiační terapie je vyhrazena pro pokročilá stádia. U mladých pacientů je cílem provést nejen radikální léčbu, ale pokud možno i aplikovat konzervativní terapeutické možnosti k zachování plodnosti (Gałczyński et al., 2016). Radiační terapie neovlivňuje celkové přežití u pacientek s karcinomem nízkého stupně. Je spojena se snížením kvality života a zvýšenou morbiditou při použití u pacientek s nízkorizikovým karcinomem. Radiační terapie je možností pro pacienty, kteří jsou zdravotně inoperabilní. Cytoredukční terapie ozařováním nebo chemoterapií zřejmě zlepšuje dobu přežití u pacientů s intraabdominálním onemocněním a snižuje recidivu. Důkazy podpůrné léčby prostřednictvím progesteronové terapie k prevenci recidivy karcinomu chybí. Progesteron je léčebnou možností u pacientek s karcinomem I. stádia, které si chtějí zachovat plodnost (Braun et al., 2016). Pooperační léčba u vysoce rizikových pacientů může zahrnovat chemoterapii a radiační terapii nebo kombinaci. Radiační terapie prostřednictvím vaginální brachyterapie a/nebo ozařování pánve zůstává základem pooperační léčby. Je spojena s poklesem lokální recidivy (Buhtoiarova et al., 2016).

8 PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ

Prevence a léčba obezity má potenciál pro prevenci karcinomu endometria, protože je hlavním rizikovým faktorem karcinomu I typu. Mezi důvody patří nerovnováha hormonů estrogeneru a progesteronu se zvýšenými hladinami estrogeneru prostřednictvím různých mechanismů (Buhtoiarova et al., 2016). Rakovina endometria má silnou korelaci s životním stylem. Obezita s BMI vyšším než 30 je zodpovědná až za 81 % diagnostikovaných karcinomů endometria. Objevuje se literatura o rakovině prsu a tlustého střeva, která naznačuje, že obezní a neaktivní pacienti mají vyšší mortalitu než pacienti, kteří jsou hubenější a fyzicky aktivnější. Obezita může ovlivnit vznik, vývoj i růst nádoru prostřednictvím inzulinové rezistence a hyperinzulinémie, zvýšené biologické dostupnosti steroidních hormonů a lokalizovaného zánětu. Další komorbidity, zejména kardiovaskulární onemocnění, která jsou spojena s obezitou, jsou příčinou úmrtnosti žen s karcinomem endometria i 10 let po diagnóze (Moore a Brewer, 2017). Světový fond pro výzkum rakoviny dospěl k závěru, že riziko rakoviny endometria se snižuje mírnou fyzickou aktivitou a udržení zdravé hmotnosti. Zatímco obezita je dobře zavedeným rizikovým faktorem pro různé typy rakoviny, nejsilněji je tato souvislost pozorována u rakoviny endometria. Úprava životního stylu může vést ke snížení hmotnosti o 4–6 % během 2 až 4 let a léky proti obezitě mohou vést ke snížení hmotnosti o 7–10 %. Pouze bariatrická chirurgie však přináší významné, a především trvalé výsledky. Bylo prokázáno, že bariatrická chirurgie snižuje riziko rakoviny u žen, a to zejména u postmenopauzálních rakovin prsu a endometria. Studie stále ukazují, že nadměrná tělesná hmotnost je rizikovým faktorem pro rakovinu endometria, stejně jako přibývání na váze v dospělosti, kolísání hmotnosti, délka trvání nadváhy nebo obezity a možná nadváha v dětství nebo během dospívání (MacKintosh a Crosbie, 2018). Hubnutí vyvolané bariatrickou chirurgií snižuje riziko rakoviny endometria, ale související škody, náklady a omezená dostupnost v prostředí s nedostatkem zdrojů omezují její potenciál pro globální kontrolu rakoviny endometria. Úspěšná léčba obezity farmakologickou nebo dietní intervencí ve spojení s vysokou úrovní fyzické aktivity významně snižuje riziko rakoviny endometria, ale udržování je značnou výzvou (Crosbie et al., 2022). Doporučení pro hubnutí by měla být založena na lékařských úvahách. Při respektování autonomie a zachování důstojnosti pacientky by měl lékař podat informace o zdravotních rizicích a důsledcích, které jsou s obezitou spojeny. Při průzkumu obecné gynekologie mezi vzdělanou populací více než 50 % žen nevědělo, že obezita je s karcinomem endometria spojena a 91 % žen uvedlo, že jejich gynekolog nebo lékař primární péče nikdy nediskutoval o rizikových faktorech rakoviny

endometria. Vzhledem k tomu, že většina žen nezná běžné příčiny a rizika karcinomu endometria, je nutné se zaměřit na povědomí běžné populace o obezitě a dalších rizikových faktorech vzniku onemocnění a tím jeho rostoucí incidenci zmírnit. Intervence musí zahrnovat úsilí jak všeobecných gynekologů a porodníků, tak poskytovatelů primární péče (Washington et al., 2020). V konečném důsledku je třeba zvýšit povědomí veřejnosti o souvislosti mezi obezitou a rakovinou endometria. Úsilí v oblasti veřejného zdraví zahrnující vzdělávání a prevenci obezity je zásadní pro zlepšení výsledků u pacientek s rakovinou endometria v nadcházejících letech. Studie hodnotící vliv stravy na riziko rakoviny endometria jsou omezené a výsledky jsou smíšené. Dvě velké metaanalýzy ukázaly, že diety s vysokou glykemickou zátěží významně zvyšují riziko rozvoje karcinomu endometria. Přehled dalších studií zase naznačuje, že středomořská strava může být spojena se sníženým rizikem karcinomu endometria. Nicméně nedávná prospektivní analýza amerických klinických studií Národního institutu zdraví ukázala, že kvalita stravy nemá velký vliv na nádorové onemocnění dělohy (Onstad, Schmandt a Lu, 2016).

Bylo prokázáno, že vysoká celoživotní expozice endogennímu progesteronu prostřednictvím pravidelných menstruačních cyklů, těhotenství a kojení snižuje riziko rakoviny endometria. Stejně tak působí i exogenní progesterony dodávané prostřednictvím kombinované perorální antikoncepce, hormonální substituční terapie obsahující progestin či nitroděložnímu systému uvolňující progestin (Crosbie et al., 2022). Údaje z dlouhodobého sledování poskytují přesvědčivý důkaz, že užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) je spojeno s významným a trvalým snížením celoživotního rizika rakoviny endometria. Bylo prokázáno, že perorální, injekční a intrauterinní použití progestinu snižuje riziko rakoviny endometria. (MacKintosh a Crosbie, 2018).

Screeningový program pro karcinom endometria není v obecné populaci zavedený, a to ani ve specifických vysoce rizikových skupinách. Cílem screeningu by měla být identifikace atypické hyperplazie nebo karcinomu endometria v co nejranějším stádiu, aby se zlepšila šance na vyléčení, minimalizovala se morbidita související s léčbou a snížila se úmrtnost na toto onemocnění (Crosbie et al., 2022). Přestože přibližně 50 % žen s karcinomem endometria má při screeningové cytologii maligní buňky, není cervikální cytologie užitečným screeningovým testem. Několik studií prokázalo, že u žen s maligními buňkami v rutinní cytologii je pravděpodobnější, že budou mít pokročilejší onemocnění než u žen bez maligní cytologie (Sorosky, 2012). Je také doporučeno, aby byly všechny ženy starší 65 let informovány o rizicích a příznacích karcinomu endometria. Také by jim mělo být doporučeno, aby vyhledaly vyšetření,

pokud se příznaky objeví. Neexistují žádné důkazy, které by podporovaly screening asymptomatických žen, s výjimkou těch, které mají nebo jsou vystaveny zvýšenému riziku Lynchova syndromu. Ačkoli je toto doporučení kontroverzní, tyto pacientky by měly být každoročně vyšetřovány endometriální biopsií začínající ve věku 35 let, protože celoživotní riziko karcinomu endometria až 50 %. Pacientkám s Lynchovým syndromem (LS) je třeba doporučit, aby si vedly menstruační kalendář a hlásily abnormální krvácení. Ženy starší 40 let, které mají mutaci a nepřejí si v budoucnu otěhotnět, mohou zvážit profylaktickou hysterektomii (Braun et al., 2016). Bylo prokázáno, že totální hysterektomie s bilaterální salpingo-ooforektomií významně snižuje riziko karcinomu endometria u žen s Lynchovým syndromem. Výkon podporuje také Národní institut onkologických center jako možnost snížení rizika, která by měla být zvážena u všech žen s Lynchovým syndromem, které již neplánují další těhotenství (Passarello et al., 2019). Výsledky z další prospektivní observační kohortové studie u žen s LS, které se rozhodly pro screening karcinomu endometria a podstoupily každoroční ambulantní hysteroskopii a odběr vzorků endometria naznačují, že u žen s LS je tento každoroční postup přijatelný a má vysokou diagnostickou přesnost při screeningu karcinomu i atypické hyperplazie endometria. K potvrzení je však zapotřebí větší mezinárodní studie. Ačkoliv neexistují dostatečné důkazy pro podporu každoročního screeningu rakoviny endometria v této skupině, pravidelné testování začínající ve věku 35 let se doporučuje kvůli vysokému riziku rakoviny endometria a potenciálně život ohrožující povaze tohoto onemocnění. Vyhodnocení pravděpodobnosti, že pacientka bude mít gynekologický onkologický predispoziční syndrom umožňuje lékaři poskytnout individuální posouzení rizika rakoviny a také příležitost nabídnout přizpůsobené screeningové a preventivní strategie, jako je dohled, chemoprevence a profylaktická chirurgie, které mohou snížit morbiditu a mortalitu způsobenou těmito syndromy (Colombo et al., 2015). Screening na genetické mutace by měl být zvážen u všech pacientek s karcinomem endometria, zvláště u žen mladších 50 let a u žen s významnou rodinnou anamnézou endometriálního a/nebo kolorektálního karcinomu (Passarello et al., 2019). Autor Jones et al. (2020) zase popisuje, že by byl screening přínosný k identifikaci atypické hyperplazie u asymptomatických žen. Očekává se, že odhalení rakoviny v co nejranějším stádiu zlepší míru vyléčení, sníží nemocnost spojenou s agresivní léčbou a nabídne dělohu šetřící možnost léčby pro mladší ženy. V Japonsku je endometriální cytologie součástí zavedeného screeningového programu pro vysoce rizikové ženy. Jsou to pacientky, které jsou nuligravidní nebo hlásí postmenopauzální abnormální krvácení v posledních 6 měsících. Endometriální cytologie vyžaduje instrumentaci a je proto méně přijatelná. Je však spojena s nižší mírou neadekvátního odběru vzorku než biopsie.

V současné době neexistuje žádný dobrý důkaz, že by screening pomocí ultrazvuku, hysteroskopie nebo odběru vzorků endometria zlepšoval výsledky onemocnění a praxe se velmi liší. Nejdůležitější strategií pro včasné odhalení může být poučení žen o příznacích rakoviny endometria a o důležitosti okamžitého vyhledání pomoci v případě abnormálního vaginálního krvácení. Povědomí veřejnosti je nízké. Kampaně ke zvýšení informovanosti mezi veřejností jsou naléhavě potřeba ke zlepšení znalostí o rizicích rakoviny endometria (Crosbie et al., 2022).

Existuje mnoho studií, které prokazují, že vyšší frekvence i intenzita fyzické aktivity jsou spojeny s nižším výskytem a lepší prognózou nejčastějších nádorových onemocnění. Lze tedy předpokládat souvislost mezi fyzickou aktivitou a nižším výskytem i závažností nádorových onemocnění. Rovněž bylo zjištěno, že účinky fyzické hypoaktivity a sedavého způsobu života jsou nepříznivé. Proto je doporučování aktivního pohybu pacientům a připomínání jeho pozitivního vlivu na fyzické i psychické zdraví významné a má podstatné zastoupení v prevenci nádorových onemocnění. American Cancer Society v doporučení z roku 2012 uvádí, že by dospělí lidé měli provádět nejméně 150 minut cvičení střední intenzity nebo 75 minut cvičení vysoké intenzity každý týden. Společně s fyzickou aktivitou také zdravé stravovací návyky příznivě ovlivňují zdravotní stav pacientů, a to prostřednictvím udržení nebo regulováním tělesné hmotnosti, která ovlivňuje i další možné přidružené onemocnění jako je diabetes mellitus, arteriální hypertenze či jiné choroby kardiovaskulárního systému. Významnou souvislost mezi tělesnou inaktivitou a vznikem nádorového onemocnění naznačuje několik observačních studií, přičemž vyšší fyzická aktivita byla u pacientek s nádorovým onemocněním prsu či kolorektálního karcinomu spojena s nižší mortalitou na toto onemocnění. U karcinomu endometria vede fyzická aktivita ke snížení incidence onemocnění až o 40 % což je zdůvodněno zdravým udržováním nebo snížením BMI, protože obezita představuje jeden z nejvíce rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Lze tedy konstatovat, že životní styl s vyšší pohybovou aktivitou přispívá ke snížení incidence i mortality některých nádorových onemocnění, především však u tumoru prsu, kolorektálního karcinomu, nádoru endometria i prostaty. Jelikož fyzická aktivita pozitivně působí na snižování tělesné hmotnosti a tím také na prevenci obezity, může být nástrojem ke snížení rizika vzniku těchto karcinomů, které souvisejí s nadváhou či obezitou (Vaňásková et al., 2016).

ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce bylo předložit dohledané poznatky o problematice karcinomu endometria a dále sumarizovat publikované informace spojené s diagnostikou, léčbou a prevencí v souvislosti s nádorovým onemocněním dělohy. Karcinom endometria je nejběžnějším gynekologickým karcinomem v západním světě a v posledních několika desetiletích vykazuje zvyšující se úmrtnost. Pokročilé stádium a recidivující karcinomy jsou spojeny s nepříznivými výsledky a existuje naléhavá potřeba identifikovat nové cílené terapie. Podskupina pacientek s karcinomem endometria nereaguje na standardní terapie. Jsou to pacientky s onemocněním v pokročilém stádiu nebo s recidivujícím karcinomem. Standardní léčebné modalitty jsou také spojeny s významnými vedlejšími účinky. Kromě toho má mnoho pacientek pokročilého věku časté komorbidity. Tyto faktory dělají léčbu problematičtější a jsou spojeny se značnou morbiditou a mortalitou související s léčbou (Buhtoiarova et al., 2016).

Navzdory pověsti dobré prognózy rychle rostoucí incidence a zničující následky pokročilého onemocnění znamenají, že nyní umírá na EC o 40 % více žen než na přelomu 21. století. Včasná diagnóza je klíčem ke zlepšení výsledků, a proto je nutný vývoj minimálně invazivních detekčních nástrojů pro rychlé třídění symptomatických žen. Při použití v kombinaci s ověřenými diagnostickými modely by tyto nástroje mohly umožnit rychlou invazivní diagnostiku pro ženy, které jsou nejvíce ohroženy, a zároveň se vyhnout fyzickým a psychickým újmám při vyšetřování žen, které jsou zdravé. Takový nástroj může být také užitečný pro screening asymptomatických žen, které jsou považovány za vysoce rizikové z důvodu věku, obezity nebo dědičné predispozice, kde v současnosti neexistuje žádný standardizovaný program (Jones et al., 2020). Pomalý vývoj většiny endometriálních karcinomů z uznávaných prekurzorů naznačuje potenciál pro včasnou detekci nebo preventivní intervence ke zlepšení klinických výsledků. Lepší metody k identifikaci žen s největším rizikem rozvoje karcinomu endometria by však umožnily efektivnější testování. K dosažení tohoto cíle je zapotřebí úsilí vyvinout užitečné modely pro predikci rizika karcinomu endometria. Vzhledem k očekávanému nárůstu incidence karcinomu endometria bude důležité efektivní klinické třídění. Abnormální vaginální krvácení patří mezi nejčastější gynekologické obtíže, a přestože je ve velké většině případů benigní, identifikace podskupiny žen, které mají časně karcinomy nebo jiné prekurzory, by mohla snížit mortalitu a snížit morbiditu související s léčbou (Ellenson, 2017).

Zdravý životní styl, jehož součástí je pravidelná fyzická aktivita, zdravé stravovací návyky a tím předcházení obezity hraje v prevenci nádorového onemocnění klíčovou roli. I přes dostačující důkazy příznivého dopadu fyzické aktivity na nádorové onemocnění je v České republice nízká motivace k pohybové aktivitě ze strany lékařů, a to jak pro zdravé pacienty, tak pro onkologicky nemocné. V primární prevenci lékaři málo zmiňují a často podceňují příznivý vliv intenzivní pohybové aktivity (Vaňásková et al., 2016).

REFERENČNÍ SEZNAM

- ARORA, Vivek a Michael A. QUINN. Endometrial cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* [online]. 2012, **26**(3), 311-324 [cit. 2022-06-02]. ISSN 15216934. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.12.007
- BINDER, Pratibha S a David G MUTCH. Update on Prognostic Markers for Endometrial Cancer. *Women's Health* [online]. 2014, **10**(3), 277-288 [cit. 2022-06-02]. ISSN 1745-5065. Dostupné z: doi:10.2217/WHE.14.13
- BRAUN, Michael M., Erika A. OVERBEEK-WAGER a Robert J. GRUMBO. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *American Family Physician* [online]. 2016, **93**(6), 468-74 [cit. 2022-06-01].
- BUHTOIAROVA, Tatiana N., Carol A. BRENNER a Meenakshi SINGH. Endometrial Carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology* [online]. 2015, **145**(1), 8-21 [cit. 2022-06-02]. ISSN 0002-9173. Dostupné z: doi:10.1093/ajcp/aqv014
- COLOMBO, N., C. CREUTZBERG, F. AMANT, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [online]. 2016, **27**(1), 16-41 [cit. 2022-06-01]. ISSN 09237534. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdv484
- CONCIN, Nicole, Carien L. CREUTZBERG, Ignace VERGOTE, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Archiv* [online]. 2021, **478**(2), 153-190 [cit. 2022-06-01]. ISSN 0945-6317. Dostupné z: doi:10.1007/s00428-020-03007-z
- CROSBIE, Emma J, Sarah J KITSON, Jessica N MCALPINE, Asima MUKHOPADHYAY, Melanie E POWELL a Naveena SINGH. Endometrial cancer. *The Lancet* [online]. 2022, **399**(10333), 1412-1428 [cit. 2022-06-01]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(22)00323-3
- EPSTEIN, Elisabeth a Lennart BLOMQVIST. Imaging in endometrial cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* [online]. 2014, **28**(5), 721-739 [cit. 2022-06-01]. ISSN 15216934. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.04.007

FARIA, S.C., C.E. DEVINE, B. RAO, T. SAGEBIEL a P. BHOSALE. Imaging and Staging of Endometrial Cancer. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* [online]. 2019, **40**(4), 287-294 [cit. 2022-06-01]. ISSN 08872171. Dostupné z: doi:10.1053/j.sult.2019.04.001

FRÜHAUF, F., M. DVOŘÁK, L. HAAKOVÁ, et al. Ultrazvukový staging karcinomu endometria - doporučená metodika vyšetření [Ultrasound staging of endometrial cancer - recommended methodology of examination]. *Ceska Gynekol.* 2014;**79**(6):466-476.

GALCZYŃSKI, Krzysztof, Łukasz NOWAKOWSKI, Tomasz RECHBERGER a Andrzej SEMCZUK. Should we be more aware of endometrial cancer in adolescents?. *Developmental Period Medicine* [online]. 2016, **20**(3), 169• 173 [cit. 2022-06-01].

GENTRY-MAHARAJ, A. a C. KARPINSKYJ. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* [online]. 2020, **65**, 79-97 [cit. 2022-06-01]. ISSN 15216934. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpobgyn.2019.12.006

HEDRICK ELLENSON, Lora, ed. *Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2017 [cit. 2022-06-01]. Advances in Experimental Medicine and Biology. ISBN 978-3-319-43137-6. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-319-43139-0

CHU, Danxia, Jie WU, Kaili WANG, Mengling ZHAO, Chunfang WANG, Liuxia LI a Ruixia GUO. Effect of metformin use on the risk and prognosis of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* [online]. 2018, **18**(1) [cit. 2022-06-02]. ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:10.1186/s12885-018-4334-5

JONES, Eleanor R, Helena O'FLYNN, Kelechi NJOKU a Emma J CROSBIE. Detecting endometrial cancer. *The Obstetrician & Gynaecologist* [online]. 2021, **23**(2), 103-112 [cit. 2022-06-01]. ISSN 1467-2561. Dostupné z: doi:10.1111/tog.12722

KUDELA, M., R. Pilka, M. Lubusky, P. Hejtmanek, P. Dzubak, S. Brychtova. Prognostic importance of selected molecular immunohistochemical markers and DNA ploidy in endometrial cancer. *European Journal of Gynaecological Oncology* 2012, **33**(2), 159–163.

LHEUREUX, Stephanie a Amit M. OZA. Endometrial cancer—targeted therapies myth or reality? Review of current targeted treatments. *European Journal of Cancer* [online]. 2016, **59**, 99-108 [cit. 2022-06-02]. ISSN 09598049. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejca.2016.02.016

- MACKINTOSH, Michelle L. a Emma J. CROSBIE. Prevention Strategies in Endometrial Carcinoma. *Current Oncology Reports* [online]. 2018, **20**(12) [cit. 2022-06-01]. ISSN 1523-3790. Dostupné z: doi:10.1007/s11912-018-0747-1
- MOORE, Kathleen a Molly A. BREWER. Endometrial Cancer: Is This a New Disease?. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* [online]. 2017, (37), 435-442 [cit. 2022-06-01]. ISSN 1548-8748. Dostupné z: doi:10.1200/EDBK_175666
- MORICE, Philippe, Alexandra LEARY, Carien CREUTZBERG, Nadeem ABU-RUSTUM a Emile DARAI. Endometrial cancer. *The Lancet* [online]. 2016, **387**(10023), 1094-1108 [cit. 2022-06-02]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(15)00130-0
- MURALI, Rajmohan, Deborah F. DELAIR, Sarah M. BEAN, Nadeem R. ABU-RUSTUM a Robert A. SOSLOW. Evolving Roles of Histologic Evaluation and Molecular/Genomic Profiling in the Management of Endometrial Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [online]. 2018, **16**(2), 201-209 [cit. 2022-06-02]. ISSN 1540-1405. Dostupné z: doi:10.6004/jnccn.2017.7066
- NJOKU, Kelechi, Joanna ABIOLA, Johanna RUSSELL a Emma J. CROSBIE. Endometrial cancer prevention in high-risk women. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* [online]. 2020, **65**, 66-78 [cit. 2022-06-01]. ISSN 15216934. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpobgyn.2019.12.005
- ONSTAD, Michaela A., Rosemarie E. SCHMANDT a Karen H. LU. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2016, **34**(35), 4225-4230 [cit. 2022-06-01]. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2016.69.4638
- PASSARELLO, Kelly, Shiney KURIAN a Valerie VILLANUEVA. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Seminars in Oncology Nursing* [online]. 2019, **35**(2), 157-165 [cit. 2022-06-01]. ISSN 07492081. Dostupné z: doi:10.1016/j.soncn.2019.02.002
- RAGLAN, Olivia, Ilkka KALLIALA, Georgios MARKOZANNES, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *International Journal of Cancer* [online]. 2019, **145**(7), 1719-1730 [cit. 2022-06-01]. ISSN 00207136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.31961

RUNDLE-THIELE, Dayle, Sujal SHRESTHA a Monika JANDA. Prevention of endometrial cancer through lifestyle Interventions: A systematic review and synthesis. *Gynecologic Oncology Reports* [online]. 2022, **39** [cit. 2022-06-02]. ISSN 23525789. Dostupné z: doi:10.1016/j.gore.2021.100900

SIEGENTHALER, F., K. LINDEMANN, E. EPSTEIN, et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. *Gynecologic Oncology* [online]. 2022, **165**(2), 230-238 [cit. 2022-06-02]. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2022.02.024

SOBEL, Mara, Andrea N. SIMPSON a Sarah E. FERGUSON. Endometrial cancer. *Canadian Medical Association Journal* [online]. 2021, **193**(36), E1423-E1423 [cit. 2022-06-02]. ISSN 0820-3946. Dostupné z: doi:10.1503/cmaj.202731

SOROSKY, Joel I. Endometrial Cancer. *Obstetrics & Gynecology* [online]. 2012, **120**(2, Part 1), 383-397 [cit. 2022-06-01]. ISSN 0029-7844. Dostupné z: doi:10.1097/AOG.0b013e3182605bf1

SVOBODOVÁ, Pavla. Fertilitu šetřící léčba u žen s karcinomem endometria a ovaria. *Onkologie* [online]. 2018, **12**(6), 273-277 [cit. 2022-06-01].

TROJANO, G., C. OLIVERI, R. TINELLI, G.R. DAMIANI, A. PELLEGRINO a E. CICINELLI. Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review. *Acta Biomed* [online]. 2019, **90**(4), 405–410 [cit. 2022-06-01]. Dostupné z: DOI:10.23750/abm.v90i4.7800

TZUR, Tamar, Roi KESSOUS a Adi Y. WEINTRAUB. Current strategies in the diagnosis of endometrial cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. 2017, **296**(1), 5-14 [cit. 2022-06-01]. ISSN 0932-0067. Dostupné z: doi:10.1007/s00404-017-4391-z

VAŇÁSKOVÁ, E., I. VAŘEKA a J. VAŇÁSEK. Pohybové aktivity ve vztahu k nádorovým onemocněním. *Rehabilitace a fyzikální lékařství* [online]. 2016, **23**(3), 131-135 [cit. 2022-06-01].

WANG, Xuemin, Dylan M. GLUBB a Tracy A. O'MARA. 10 Years of GWAS discovery in endometrial cancer: Aetiology, function and translation. *EBioMedicine* [online]. 2022, **77** [cit. 2022-06-02]. ISSN 23523964. Dostupné z: doi:10.1016/j.ebiom.2022.103895

WIN, Aung Ko, Jeanette C. REECE a Shae RYAN. Family History and Risk of Endometrial Cancer. *Obstetrics & Gynecology* [online]. 2015, **125**(1), 89-98 [cit. 2022-06-01]. ISSN 0029-7844. Dostupné z: doi:10.1097/AOG.0000000000000563

WORTMAN, Bastiaan G., Remi A. NOUT, Tjalling BOSSE a Carien L. CREUTZBERG. Selecting Adjuvant Treatment for Endometrial Carcinoma Using Molecular Risk Factors. *Current Oncology Reports* [online]. 2019, **21**(9) [cit. 2022-06-02]. ISSN 1523-3790. Dostupné z: doi:10.1007/s11912-019-0825-z

WRIGHT, Jason D, Nicanor I Barrena MEDEL, Jalid SEHOULI, Keiichi FUJIWARA a Thomas J HERZOG. Contemporary management of endometrial cancer. *The Lancet* [online]. 2012, **379**(9823), 1352-1360 [cit. 2022-06-02]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(12)60442-5