

**Wieloośrodkowa analiza
wyników leczenia
raka błony śluzowej trzonu macicy**

Lek. Anna Abacjew-Chmyłko

Rozprawa doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Janusz Emerich

**Kolegium Studiów Doktoranckich
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Kolegium: Prof. dr hab. med. Janusz Limon**

**Katedra i Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Kliniki: Dr hab. med. Dariusz Wydra**

Gdańsk 2010

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	6
1.1. Wprowadzenie	6
1.2. Epidemiologia raka błony śluzowej trzonu macicy	7
1.3. Etiopatogeneza raka błony śluzowej trzonu macicy	10
1.3.1. Wiek chorych	11
1.3.2. Czynniki reprodukcyjne	11
1.3.3. Hormonalna terapia zastępcza i inne leczenie hormonalne	11
1.3.4. Otyłość	12
1.3.5. Hiperinsulinemia i cukrzyca	13
1.3.6. Papierosy, alkohol	13
1.3.7. Rodzinne występowanie	13
1.3.8. Zróżnicowania rasowe	14
1.4. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka błony śluzowej trzonu macicy	14
1.5. Cechy histopatologiczne raka błony śluzowej trzonu macicy	18
1.5.1. Typy histologiczne	18
1.5.2. Stopnie zróżnicowania histologicznego	18
1.5.3. Kliniczno-patologiczne typy raka błony śluzowej trzonu macicy ...	19
1.6. Objawy raka błony śluzowej trzonu macicy	20
1.7. Diagnostyka raka błony śluzowej trzonu macicy	21
1.7.1. Ocena histopatologiczna	21
1.7.2. Ocena ultrasonograficzna	21
1.7.3. Metody oceny radiologicznej	22
1.7.4. Badania przesiewowe	22
1.8. Postępowanie lecznicze w raku błony śluzowej trzonu macicy	23
1.8.1. Leczenie operacyjne	23
1.8.2. Radioterapia	26
1.8.3. Chemioterapie	27
1.8.4. Hormonoterapie	27
1.9. Leczenie w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka błony śluzowej trzonu macicy	28
1.9.1. I stopień według FIGO	28
1.9.2. II stopień według FIGO	29
1.9.3. III stopień według FIGO	29
1.9.4. IV stopień według FIGO	30
1.10. Występowanie wznów nowotworowych po leczeniu raka błony śluzowej trzonu macicy	30
1.11. Czynniki prognostyczne w raku błony śluzowej trzonu macicy	31
1.12. Dotychczasowe opracowania wyników leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy	31
 2. Cel pracy	 33

3. Materiał i metody	34
3.1. Grupa badawcza	34
3.1.1. Charakterystyka ogólna grupy badawczej	34
3.1.2. Kryteria włączenia i wyłączenia z analizy	34
3.2. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy	35
3.3. Metody badawcze	37
3.4. Analiza danych	38
3.4.1. Problemy badawcze	38
3.4.2. Obliczenia statystyczne	40
4. Wyniki	42
4.1. Ocena przeżycia chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy	42
4.2. Charakterystyka grupy badawczej	44
4.2.1. Wiek chorych	44
4.2.2. Okres rozrodczy	48
4.2.3. Liczba porodów i liczba poronień	49
4.2.4. Status socjoekonomiczny	53
4.3. Choroby towarzyszące rakowi błony śluzowej trzonu macicy	56
4.3.1. Otyłość i nadwaga	56
4.3.2. Cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i inne choroby „internistyczne”	57
4.3.3. Niepłodność	59
4.3.4. Współistnienie innych nowotworów złośliwych	59
4.4. Objawy choroby nowotworowej	59
4.5. Występowanie chorób nowotworowych w najbliższej rodzinie	60
4.6. Charakterystyka histopatologiczna	61
4.6.1. Typy histopatologiczne raka błony śluzowej trzonu macicy	61
4.6.2. Stopień zaawansowania klinicznego raka błony śluzowej trzonu macicy	64
4.6.3. Naciekanie szyjki macicy przez proces nowotworowy	67
4.6.4. Stopień zróżnicowania histologicznego raka błony śluzowej trzonu macicy	68
4.6.5. Głębokość nacieku nowotworowego w mięśniówce macicy	70
4.6.6. Ocena makroskopowa zmian nowotworowych macicy	71
4.6.7. Zgodność oceny histopatologicznej pomiędzy materiałem uzyskanym podczas wyłyżeczkowania jamy macicy a materiałem pooperacyjnym	74
4.6.8. Zatory w naczyniach limfatycznych	76
4.6.9. Lokalizacja nowotworu w jamie macicy	76
4.7. Postępowanie lecznicze w raku błony śluzowej trzonu macicy	78
4.7.1. Leczenie operacyjne i leczenie uzupełniające	78
4.7.2. Rodzaj zabiegu operacyjnego	82
4.7.3. Limfadenektomia regionalna	84
4.7.4. Inne procedury wykonywane w czasie zabiegu operacyjnego	90
4.7.5. Powikłania śródoperacyjne i pooperacyjne	92
4.8. Występowanie wznów nowotworowych	93

5. Dyskusja	94
5.1. Ocena przeżycia	95
5.2. Wiek chorych	96
5.3. Okres rozrodczy	97
5.4. Choroby współistniejące rakowi błony śluzowej trzonu macicy	98
5.5. Objawy kliniczne raka błony śluzowej trzonu macicy	99
5.6. Typy histologiczne nowotworu	100
5.7. Stopień zaawansowania klinicznego nowotworu	101
5.8. Stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu	103
5.9. Głębokość nacieku nowotworowego ściany macicy	104
5.10. Leczenie operacyjne w raku błony śluzowej trzonu macicy	105
5.11. Limfadenektomia w raku błony śluzowej trzonu macicy	107
5.12. Badanie cytologiczne popłuczyn z jamy brzusznej	114
5.13. Ośrodek z krótkim okresem obserwacji	115
6. Wnioski	116
7. Streszczenie	119
8. Piśmiennictwo	124

SKRÓTY

rak bł.śl.t.m. – rak błony śluzowej trzonu macicy;

Gdańsk – Katedra i Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego;

Poznań – Oddział Radioterapii Ginekologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu;

Olsztyn – Oddział Ginekologii Szpitala Wojewódzkiego w Olsztynie;

Słupsk – Oddział Położniczo-Ginekologiczny Szpitala Wojewódzkiego w Słupsku;

Radom – Oddział Położniczo-Ginekologiczny Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Radomiu.

ASTEC (ang. *A Study in the Treatment of Endometrial Cancer*);

b.d. – brak danych;

FIGO (ang. *the International Federation of Gynecology and Obstetrics*) – Światowa Organizacja Ginekologii i Położnictwa;

EBRT (ang. *external beam radiotherapy*) – teleterapia;

G (ang. *grading*) – stopień zróżnicowania histologicznego;

GOG (ang. *Gynecologic Oncology Group*);

GTN (ang. *Gestational Trophoblastic Disease*) – Ciążowa Choroba Trofoblastyczna;

HNPCC (ang. *Hereditary non-polyposis colorectal cancer*) – dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego;

LAVH (ang. *laparoscopically-assisted vaginal hysterectomy*) – usunięcie macicy drogą pochwową przy wsparciu laparoskopowym;

MRI (ang. *magnetic resonance imaging*) – obrazowanie rezonansu magnetycznego;

NPV (ang. *negative predictive value*) – wartość predykcyjna ujemna;

PORTEC (ang. *Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Cancer*);

PPV (ang. *positive predictive value*) – wartość predykcyjna dodatnia;

RR (ang. *relative risk*) – współczynnik ryzyka;

SHBG (ang. *sex hormone binding globulin*) – białko wiążące hormony płciowe;

TAH & BSO (ang. *total abdominal hysterectomy with bilateral salpingoophorectomy*) – usunięcie macicy z przydatkami drogą laparotomii;

USG-TV (ang. *transvaginal ultrasonography*) – ultrasonografia przezpochowa;

VBT (ang. *vaginal brachytherapy*) – brachyterapia dopochwowa;

WHO (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia.

1. WSTĘP

1.1. Wprowadzenie

Leczenie raka błony śluzowej trzonu macicy (bł.śl.t.m.) jest przedmiotem ciągłych intensywnych badań ze względu na istotnie rosnącą na świecie zachorowalność na ten nowotwór i na utrzymujące się na niezmiennym poziomie wyniki jego leczenia, pomimo postępu jaki dokonał się w naukach medycznych przez ostatnie kilka dziesięcioleci [1-5].

Zachorowalność na raka bł.śl.t.m. jest najwyższa w krajach rozwiniętych, gdzie jest najczęstszym nowotworem kobiecych narządów płciowych [6-10]. W Polsce obserwuje się szczególną sytuację epidemiologiczną, gdyż, pomimo że Polska należy do krajów rozwiniętych, to od ponad pięćdziesięciu lat najliczniej występującym wśród nowotworów ginekologicznych jest rak szyjki macicy. Dopiero od 2003 roku epidemiologia raka bł.śl.t.m. w Polsce zaczęła się upodabniać do tej odnotowywanej w krajach Europy Zachodniej. Przy wciąż rosnącej zachorowalności stał się najczęstszym nowotworem ginekologicznym [11,12].

Poglądy na temat raka bł.śl.t.m. zmieniały się na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci, aż do 1988 roku, kiedy to *the International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) ustanowił klasyfikację tego nowotworu i zalecił szczegółowe postępowanie lecznicze [13-18]. Od tego czasu obserwuje się bardzo dobre wyniki leczenia u chorych kobiet z rakiem bł.śl.t.m. Współczynnik przeżycia pacjentek po leczeniu tego nowotworu, w przeciwieństwie do pacjentek z rakiem szyjki macicy i rakiem jajnika, jest bardzo korzystny (od 60% do 87%) [7,12,19-26], zdecydowanie rzadziej dochodzi do nawrotu choroby (od 7 do 18 %) [27-32] i częściej obserwuje się pełne wyleczenie. Tak dobre rokowanie spowodowane jest kilkoma czynnikami. Po pierwsze, w przypadku raka bł.śl.t.m. stosunkowo wcześniej pojawiają się objawy choroby (nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych), co przyspiesza rozpoznanie nowotworu [33-36]. Po drugie, rak bł.śl.t.m. jest najczęściej rozpoznawany w początkowym stopniu zaawansowania klinicznego (72% w I stopniu) [19,25]. Ponadto nowotwór ten ma w zdecydowanej większości przypadków korzystny typ histologiczny i nie rozprzestrzenia się zbyt agresywnie [3,37,38]. Co więcej postępowanie operacyjne w niskich stopniach zaawansowania polegające na usunięciu macicy z przydatkami jest standardowym zabiegiem w ginekologii operacyjnej i nie jest technicznie zbyt wymagające [5,39-43]. Ostatecznie, kwalifikacja raka bł.śl.t.m. do właściwego leczenia na podstawie zaawansowania klinicznego dzięki przejrzystej klasyfikacji FIGO z 1988 roku jest prosta i jednoznaczna [15,16].

Mimo że rak bł.śl.t.m. jest jednym z najlepiej poddających się leczeniu nowotworów złośliwych, to jednak w ostatnim dwudziestoleciu nie obserwuje się, aby przeżywalność pacjentek po leczeniu uległa poprawie i wciąż około 30-40% kobiet nie przeżywa pięciu lat od rozpoznania i rozpoczęcia terapii [7,12,19-26]. Oczekiwane byłyby korzystne zmiany w tym zakresie ze względu na rozwój, jaki dokonał się w medycynie, a szczególnie w dziedzinie ginekologii, onkologii, anestezjologii i radiologii. Pojawiły się między innymi doskonalsze obrazowe narzędzia diagnostyczne pozwalające na wczesne wykrycie nowotworu, jak również na przedoperacyjną ocenę zaawansowania klinicznego. Dokonał się postęp w okołooperacyjnej opiece anestezjologicznej pozwalającej na leczenie pacjentów obciążonych internistycznie, a więc obarczonych wysokim ryzykiem powikłań. Pojawiły się nowe lub udoskonalone środki terapeutyczne w radio-, chemio- i hormonoterapii. Niebagatelne znaczenie ma rosnąca świadomość społeczeństwa dotycząca zachowań zdrowotnych, skutkująca większym przywiązywaniem wagi do najwcześniejszych objawów choroby.

Bezpośrednim następstwem stale rosnącej zachorowalności na raka bł.śl.t.m. jest wzrost bezwzględnej liczby kobiet, które umierają z powodu tej zmiany złośliwej [6-10]. Ponieważ dokładne poznanie raka bł.śl.t.m. nierozdzielnie związane jest z możliwością poprawienia rokowania i zmniejszenia umieralności z jego powodu, w dalszej części wstępu rozwinięte zostaną zagadnienia związane z epidemiologią, biologią i leczeniem tego nowotworu.

Sygnalizowana w różnych doniesieniach rosnąca zachorowalność na raka bł.śl.t.m., zmieniająca się klasyfikacja zaawansowania nowotworu oraz wyniki randomizowanych badań wieloośrodkowych [27-31,44-46], stały się inspiracją do podjęcia analizy porównawczej wyników leczenia raka bł.śl.t.m. w poszczególnych ośrodkach ginekologii w Polsce, upatrując w takim zbiorczym zestawieniu możliwość podniesienia jakości terapii i szerszego poznania czynników wpływających na leczenie kobiet z rakiem bł.śl.t.m.

1.2. Epidemiologia raka błony śluzowej trzonu macicy

Dane epidemiologiczne zebrane z całego świata przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w badaniach GLOBOCAN donoszą o systematycznym wzroście zachorowań na raka bł.śl.t.m. [6]. Dane pochodzące z 2002 roku wskazują, że standaryzowany współczynnik zachorowalności na ten nowotwór wynosi 6,5 na 100 tys. mieszkańców [6], podczas gdy najnowsze dane z 2008 roku wskazują na wartość współczynnika 8,1 na 100 tys.

mieszkańców [7]. Rak bł.śl.t.m. w populacji światowej jest szóstym co do częstości nowotworem występującym u kobiet po raku piersi, szyjki, jelita grubego, płuca i żołądka [6].

W krajach rozwiniętych, gdzie stwierdza się odmienną sytuację epidemiologiczną niż w krajach słabo uprzemysłowionych, od wielu lat rak bł.śl.t.m. jest najczęstszym nowotworem ginekologicznym, a w ogólnym rankingu częstości występowania zajmuje on czwartą pozycję po raku piersi, raku jelita grubego i płuc. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka bł.śl.t.m. z 2002 roku wynosił 13,6 na 100 tys. mieszkańców. Najwyższą zachorowalność odnotowuje się w Ameryce Północnej oraz w Europie (standaryzowane współczynniki wynoszą odpowiednio 22,0 i 11,8-12,5). Jednakże, zwraca uwagę znaczna rozpiętość pomiędzy standaryzowanymi współczynnikami zachorowalności w poszczególnych częściach Europy. I tak, kraje Europy Środkowej i Wschodniej mają znacznie niższą zachorowalność na raka bł.śl.t.m. (11,8) i różnią się od pozostałych krajów europejskich (od 12,2 do 12,5). Równocześnie dynamika wzrostu zachorowań na omawiany nowotwór jest znacznie wyższa w krajach Europy Wschodniej niż w pozostałych obszarach kontynentu [4,6,8-10].

Rosnące znaczenie epidemiologiczne raka bł.śl.t.m. spowodowane jest kilkoma czynnikami. Z jednej strony rosnąca zachorowalność na ten nowotwór związana jest m.in. z wydłużeniem czasu życia kobiet (największa częstość występowania raka bł.śl.t.m. u kobiet w okresie pomenopauzalnym), stosowaniem egzogennych estrogenów (przy braku komponenty progesteronowej) oraz antyestrogenów w terapii raka piersi, zmieniającymi się zwyczajami rozrodczymi (coraz mniejsza dietność), coraz powszechniej występującą otyłością oraz poprawiającym się statusem socjo-ekonomicznym. Z drugiej strony dochodzi do stopniowego spadku zachorowalności na raka szyjki macicy (poprzez wykrywanie w rozpowszechnionych programach przesiewowych zmian przednowotworowych szyjki macicy i ich leczenie) [1-5].

Na podstawie materiałów zebranych przez Krajowy Rejestr Nowotworów [11,12] stwierdza się szczególną sytuację epidemiologiczną w Polsce w ostatnich czterech dekadach, charakteryzującą się znaczącym wzrostem zachorowalności na raka bł.śl.t.m. Od czasu, kiedy prowadzi się rejestr nowotworów w Polsce, czyli od 1963 roku (odnotowano wówczas 739 nowych przypadków raka bł.śl.t.m.), do lat 80. zanotowano prawie trzykrotny wzrost zachorowalności. Od lat 80., kiedy znacząco poprawiła się kompletność rejestracji nowotworów, do chwili obecnej (dane z 2007 roku) liczba nowych przypadków tego raka podwoiła się osiągając wartość 4640 rocznie [11,12]. Według najnowszych danych z 2007 roku standaryzowany współczynnik zachorowań w Polsce wynosi 14,3 na 100 tys.

mieszkańców, a surowy współczynnik wynosi 23,6 na 100 tys. mieszkańców [12]. Tak znacząca rozbieżność pomiędzy tymi dwoma współczynnikami, również stwierdzana jest w innych krajach Europy, co spowodowane jest tym, że większość zachorowań odnotowuje się wśród kobiet w zaawansowanym wieku (ponad 90% przypadków występuje po 50. roku życia) [1-5,11,12].

Mimo tak dynamicznego wzrostu zapadalności, przez ponad 50 lat rak bł.śl.t.m. pozostawał trzecim co do częstości nowotworem kobiecych narządów płciowych po raku szyjki i raku jajnika. Jak wynika z danych Krajowego Rejestru Nowotworów dopiero w 2001 sytuacja epidemiologiczna raka bł.śl.t.m. zaczęła upodabniać się do tej, którą obserwuje się od wielu lat w krajach rozwiniętych (Europy Zachodniej i Północnej). Nowotwór ten stał się najczęstszym nowotworem żeńskich narządów płciowych, a standaryzowany współczynnik zachorowalności przekroczył 12 na 100 tys. mieszkańców [11,12]. Poddając analizie częstość zachorowalności w Polsce w poszczególnych województwach zaobserwowano dość istotną rozbieżność w częstości występowania tego nowotworu, wahającą się od 10,3 w województwie zachodniopomorskim do 16,9 w województwie opolskim [12].

Rak bł.śl.t.m. jest uważany za nowotwór dobrze rokujący. Świadczyć o tym może m.in. daleka trzynasta pozycja na światowej liście przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet (około 50,5 tys. przypadków, co stanowi 1,7% wszystkich zgonów). Według GLOBOCAN 2002 standaryzowany współczynnik umieralności dla raka bł.śl.t.m. w populacji światowej wynosi 1,6 na 100 tysięcy. W krajach europejskich wahał się między 2,1 a 4,6 na 100 tysięcy mieszkańców, i był najwyższy w krajach Europy Środkowej i Wschodniej [6,8-10]. W Polsce w ostatnim dwudziestoleciu wynosił 2,2 - 2,4 na 100 tysięcy mieszkańców, chociaż Centrum Onkologii w Warszawie wykazało duże zróżnicowanie pomiędzy województwami [12].

Bezpośrednim wskaźnikiem możliwości wyleczenia tego nowotworu jest szacowany współczynnik przeżycia zależny od wieku (ang. *estimated age-adjusted survival*), który wynosi w Europie 78%, w Stanach Zjednoczonych 89%, w Japonii 79%, w Południowej Ameryce 70%, w Tajlandii, w Afryce nie-saharyjskiej 61%, a w Indiach 59%. Współczynnik ten różni się znacząco pomiędzy krajami rozwiniętymi a rozwijającymi się i wynosi odpowiednio 82% i 67%. Istotna jest też różnica pomiędzy Zachodnią i Wschodnią Europą i wynosi odpowiednio 83% i 69%. Stosunkowo wysoka wartość tego współczynnika spowodowana jest korzystną biologią tego nowotworu, natomiast zróżnicowanie wartości tego współczynnika jest związane z poziomem opieki zdrowotnej w poszczególnych krajach szczególnie w zakresie wczesnej diagnostyki i terapii [6,9].

1.3. Etiopatogeneza raka błony śluzowej trzonu macicy

Rosnąca częstość występowania raka bł.śl.t.m. w Polsce jak i na świecie związana jest ze wzrostem intensywności pojawiania się czynników predysponujących do powstawania tego nowotworu.

Do najczęściej wymienianych czynników ryzyka raka bł.śl.t.m. u kobiet zalicza się: starszy wiek, wczesną *menarche*, późną menopauzę, leczenie niepłodności w przeszłości, otyłość, cukrzycę, terapię estrogenową, zespół policystycznych jajników, wcześniej przeprowadzoną radioterapię miednicy mniejszej, dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego, wyższy status socjoekonomiczny [1-5].

Wpływ poszczególnych czynników ryzyka na powstawanie raka bł.śl.t.m. jest zróżnicowany, a ich rola nie do końca wyjaśniona [37]. Siła oddziaływania wyodrębnionych czynników została oszacowana przez wartość współczynnika ryzyka (*relative risk*, RR), czyli ilorazu prawdopodobieństwa wystąpienia raka bł.śl.t.m. w grupie, w której pojawia się dany czynnik przyczynowy i tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Zestawienie niektórych czynników zwiększających ryzyko powstania raka bł.śl.t.m. przedstawiono w Tabeli 1.1.

Tabela 1.1. Czynniki zwiększające ryzyko powstania raka błony śluzowej trzonu macicy (cyt. m.in. za ACOG Practice Bulletin No. 65, American College of Obstetricians and Gynecologists [5] i Gabrys [4] i inni [47])

Czynniki ryzyka	RR
Starszy wiek	2 – 3
Zamieszkanie w krajach Ameryki Północnej lub Europy Zachodniej	3 – 18
Wyższy poziom wykształcenia i dochodów	1,5 – 2
Biała rasa	2
Nierództwo	3
Niepłodność w przeszłości prokreacyjnej	2 – 5
Nieregularność cykli miesięczkowych	1,5
Późny wiek naturalnej menopauzy	2 – 3
Wczesny wiek <i>menarche</i>	1,5 – 2
Długotrwałe stosowanie dużych dawek estrogenów menopauzalnych	10 – 20
Długotrwałe stosowanie złożonych DTA	0,3 – 0,5
Duże skumulowane dawki tamoksyfenu	2 – 8
Otyłość	2 – 10
Zespół policystycznych jajników lub obecność guza wytwarzającego estrogeny	>5
Cukrzyca, nadciśnienie, schorzenia pęcherzyka żółciowego lub tarczycy	1,3 – 4
Palenie papierosów	0,5
Rodzinne występowanie raka endometrium	do 10

RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*)

1.3.1. Wiek chorych

Częstość zachorowania na raka bł.śl.t.m. rośnie wraz z wiekiem kalendarzowym przez cały okres prokreacyjny, natomiast po menopauzie wykazuje nadal tendencję wzrostową, ale z mniej nasilonym dynamizmem. Szczyt zachorowalności przypada na okres pomiędzy 50. a 59. rokiem życia, a średnia wieku występowania tego nowotworu wynosi 61 lat. Sporadycznie stwierdza się zachorowanie na ten nowotwór przed 45. rokiem życia (5- 10%), podczas gdy w okresie pomenopauzalnym zachorowanie występuje u 75-80% kobiet [1,2,4].

1.3.2. Czynniki reprodukcyjne

Do czynników reprodukcyjnych zwiększających zachorowalność na raka bł.śl.t.m. zalicza się wczesny wiek *menarche* oraz późny wiek menopauzy. Wczesny wiek pierwszej miesiączki prawdopodobnie wydłuża okres ekspozycji organizmu na działanie steroidów płciowych, jednak znaczenie tego czynnika nie jest poparte zbyt silnymi dowodami epidemiologicznymi, a mechanizm oddziaływania nie jest wystarczająco dobrze poznany [2,4,48]. Znacznie istotniejszy wśród omawianych czynników jest późny wiek wystąpienia ostatniej miesiączki. Jak stwierdził MacMahon [49] ryzyko wystąpienia raka bł.śl.t.m. u kobiet, u których menopauza wystąpiła po 52. roku życia, jest dwukrotnie większa w porównaniu do kobiet, u których wystąpiła ona w 49. roku życia. Istotą problemu wydaje się być tu również przedłużona ekspozycja *endometrium* na działanie estrogenów, szczególnie nie zrównoważona wpływem progesteronu, która następuje w cyklach bezowulacyjnych, bardzo częstych w okresie premenopauzalnym [50-52].

Rozważano w literaturze również wpływ ochronny diety przed wystąpieniem omawianego nowotworu [4,48,53-57]. Stwierdzono, że najwyższe ryzyko zachorowania na raka bł.śl.t.m. mają nieródki, szczególnie po terapii z powodu niepłodności [58-60], ale jak wykazano w licznych badaniach [53,61-63] ze wzrostem liczby urodzeń zmniejsza się ryzyko zachorowania na raka bł.śl.t.m. Dyskusyjny jest natomiast wpływ wieku pierwszego porodu na ryzyko powstania raka bł.śl.t.m., chociaż jak sugerują niektóre badania, późne urodzenie pierwszego dziecka zmniejsza to ryzyko [57,61,64,65].

1.3.3. Hormonalna terapia zastępcza i inne leczenie hormonalne

Większość przypadków raka bł.śl.t.m. (w szczególności dotyczy to typu I wg Bokhmana [33]) związanych jest z wcześniejszą ekspozycją na estrogeny (zarówno zewnątrzpochodne jak i wewnątrzpochodne), co jest obecnie uznane za najważniejszy czynnik w etiopatogenezie tego nowotworu [66,67].

W karcynogenezie raka bł.śl.t.m. odkryto również znaczącą rolę polimorfizmu receptorów progesteronowych oraz androgenowych [66,68].

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) zawierająca wyłącznie estrogeny zwiększa ryzyko zachorowania na raka bł.śl.t.m. nawet dwunastokrotnie, natomiast złożona HTZ prawdopodobnie zmniejsza to ryzyko [69-74]. Tutaj znaczenie ma polimorfizm genów odpowiedzialnych za metabolizm estrogenów, m.in. CYP 17 i CYP 19 [68,75,76].

Stosowanie selektywnych modulatorów receptora estrogenowego, takich jak Tamoxifen, które wykorzystywane są w terapii raka piersi ze względu na ich silne działanie antyestrogenowe, również jest zaliczane do czynników zwiększających znacząco ryzyko zachorowania na raka bł.śl.t.m. [77-81]. Już po dwóch latach stosowania tamoxifenu ryzyko zachorowania na raka bł.śl.t.m. wzrasta sześć-, siedmiokrotnie. Zarówno estrogeny jak i tamoxifen wpływają na gen *PAX2*, który może zapoczątkować karcynogenezę w *endometrium* [82].

Znaczące dane epidemiologiczne opisane przez Weiderpass i wsp. oraz Kaufman i wsp. oraz innych [5,83-85] potwierdzają, że stosowanie złożonej doustnej terapii antykoncepcyjnej, zmniejsza o 50% ryzyko zachorowania na raka bł.śl.t.m. Uważa się, że stosowanie przez co najmniej 1 rok złożonej doustnej terapii antykoncepcyjnej obniża współczynnik ryzyka zachorowania na raka bł.śl.t.m. do 0,5, a wieloletnie stosowanie do 0,2. Wspomniane ochronne działanie utrzymuje się przez co najmniej 10 lat po zaprzestaniu przyjmowania tych preparatów. Podkreśla się, że korzyści szczególnie potęgują się u nieródek [86].

1.3.4. Otyłość

Ponad 40 % przypadków raka bł.śl.t.m. można powiązać z współwystępowaniem otyłości bądź zwiększeniem masy ciała [50,64,87-91], ponieważ w przypadku nadwagi i otyłości obserwuje się podwyższone stężenie estrogenów we krwi z racji obwodowej konwersji androgenów do estrogenów w tkance tłuszczowej [92,93]. Równocześnie u otyłych osób obserwuje się podwyższony poziom estrogenu niezwiązanego, co wynika z supresji poziomu białka wiążącego hormony płciowe (SHBG) [92,94-96]. Trentham-Dietz i wsp. [97] stwierdzili, że każde dodatkowe 5 kg masy ciała zwiększa ryzyko raka bł.śl.t.m. o 1,2.

MacMahon [49] opisał zjawisko kumulowania się czynników ryzyka zachorowalności na raka bł.śl.t.m. i wykazał, że u otyłych nieródek, u których wystąpiła późna menopauza (po 52. roku życia), ryzyko to wzrasta pięciokrotnie w porównaniu do kobiet pozbawionych tych cech.

1.3.5. Hiperinsulinemia i cukrzyca

Istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka bł.śl.t.m. jest stan przewlekłej hiperinsulinemii, rozumianej w kontekście oporności na insulinę [98,99]. Wiąże się ona z hiperandrogenizmem, spadkiem stężenia *Insulin Growth Factor Binding Protein-1* i wzrostem stężenia IGF-1, które działając poprzez insulinę stanowią czynnik wzrostu dla zmian nowotworowych [66].

Wciąż dyskusyjne jest znaczenie cukrzycy jako niezależnego od oporności na insulinę czynnika ryzyka [47,100], chociaż źródła podają, że wartość RR w tej chorobie wynosi 2,1 [47]. W badaniach Friberg i wsp. [101] stwierdzono, że współistnienie otyłości z cukrzycą podnosi ryzyko zapadalności na raka bł.śl.t.m. do wartości 6,39, a gdy dodatkowo współtowarzyszy im obniżona aktywność fizyczna, wartość RR rośnie do 9,61.

1.3.6. Papierosy, alkohol

Obszerne dane z literatury donoszą o istotnym obniżeniu ryzyka zachorowania na raka bł.śl.t.m. u kobiet palących papierosy [102-105]. Badanie Lindemanna i wsp. [106] wykazało, że zmniejszenie ryzyka dotyczy jedynie kobiet palących obecnie, dla których wartość RR wynosi 0,55 (95% CI: 0,35–0,86), nie zaś osób palących w przeszłości, dla których wartość RR szacuje się na 1,06. Ponadto Lawrence i wsp. stwierdzili, że największy spadek ryzyka stwierdza się u palących otyłych kobiet [107]. Przyczynę takiego zjawiska upatruje się w tym, że palenie papierosów spowalnia rozkład progesteronu i androgenów, wywiera efekt antyestrogenny i działa toksycznie na jajniki [108,109].

Opinia o roli nadużywania alkoholu w rozwoju raka bł.śl.t.m. nie jest jednoznaczna. W dostępnej literaturze podkreśla się z jednej strony wzrost ryzyka zachorowania [104], gdyż alkoholizm prowadzi do stanu podwyższonego poziomu estrogenów i obniżonego poziomu progesteronu we krwi [110], z drugiej neguje się to ryzyko [111]. Natomiast Weiderpass i wsp. [112] uzależnia ryzyko zapadalności na ten nowotwór od nadużywania alkoholu i od wieku pacjentki.

1.3.7. Rodzinne występowanie

Uważa się, że czynnik dziedziczny może odgrywać rolę w powstawaniu aż 10% raków bł.śl.t.m. [66]. Hemminiki i wsp. [113] podaje, że u kobiet, u których matki zachorowały na raka bł.śl.t.m. przed 50. rokiem życia, ryzyko (RR) wystąpienia tego nowotworu przed 50. rokiem życia wynosiło 10.

Współwystępowanie raka bł.śl.t.m. z dziedzicznym niepolipowatym rakiem jelita grubego (*Hereditary non-polyposis colorectal cancer*, HNPCC), które są składowymi zespołu Lynch II, jest najlepiej poznane [68,114,115]. W badaniach przesiewowych Hampela i wsp. [116] aż u 1,8% kobiet z rakiem bł.śl.t.m. stwierdzono mutacje charakterystyczne dla HNPCC.

1.3.8. Zróżnicowania rasowe

Rak bł.śl.t.m. częściej występuje u kobiet rasy kaukaskiej w porównaniu do rasy czarnej. Jednak u Afroamerykanek ten nowotwór jest częstszy po 70. roku życia; częściej stwierdza się u nich gorzej rokujące typy histologiczne (typ surowiczny oraz jasnokomórkowy) jak też postacie histologicznie niskozróżnicowane. Stwierdzany u tej rasy nowotwór jest zazwyczaj bardziej zaawansowany klinicznie, o głębszym naciekaniu, częściej zajmuje przestrzenie naczyniowe oraz regionalne węzły chłonne. W konsekwencji przeżycie pięcioletnie różni się istotnie pomiędzy ww. rasami i wynosi 77% dla kobiet rasy kaukaskiej i 60% dla rasy czarnej [1].

1.4. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka błony śluzowej trzonu macicy

Poglądy dotyczące postępowania w raku bł.śl.t.m. zmieniały się znacząco na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat. Pierwszą próbą usystematyzowania wiedzy na temat raka bł.śl.t.m. było ustanowienie w 1951 roku przez Komitet FIGO klasyfikacji zaawansowania klinicznego. W późniejszych latach dzięki rozwojowi wiedzy medycznej oraz w oparciu o zdobyte doświadczenia kliniczne (poczynione obserwacje i systematyczne badania naukowe) kwalifikacja ta była kilkakrotnie zmieniana i uaktualniana (m.in. w latach 1961, 1971, 1988 i ostatnio w 2009 roku) [13-17]. Pierwotny podział na stopnie zaawansowania (z 1951 roku) wyróżniał zmiany nowotworowe ograniczone do trzonu macicy lub przekraczające jej granice. Klasyfikacja ta miała na celu wyselekcjonowanie pacjentek z jednoznacznymi wskazaniami do leczenia operacyjnego, u których leczenie było zalecane i możliwe do wykonania z technicznego punktu widzenia.

Późniejsze zmiany w klasyfikacji i w postępowaniu były możliwe dzięki zwiększającym się warunkom opieki okołoperacyjnej, osiągnięciom współczesnej anestezjologii oraz transfuzjologii. Ponadto na podstawie obserwacji klinicznych zwrócono uwagę na istnienie pewnej korelacji kliniczno-patologicznej. Stwierdzono, że pojawianie się wznovy nowotworowej, miejscowej bądź odległej, uzależnione jest od pierwotnej lokalizacji

raka bł.śl.t.m. To wymusiło pierwszą modyfikację klasyfikacji (w 1961 roku). Druga modyfikacja (w 1971 roku) została dokonana po odkryciu znaczenia głębokości naciekania ściany macicy oraz wartości typu histologicznego nowotworu [13].

Później zaczęto analizować dokładniej ocenę stopnia rozsiewu nowotworu. Poznano biologię tego nowotworu, porównano wartości współczynnika pięcioletnich przeżyć dla raka bł.śl.t.m. oraz dla innych nowotworów złośliwych, określono niekorzystne czynniki prognostyczne przyczyniające się do zwiększonego ryzyka nawrotu, co zaowocowało nową klasyfikacją opublikowaną w 1988 roku [16], którą przedstawiono w Tabeli 1.2 i na Rysunku 1. Do czynników niekorzystnie rokujących zaliczono: obecność nowotworu w dolnym odcinku macicy (cieśń i szyjka), występowanie gorzej zróżnicowanych typów histologicznych (nisko- i średnierzóżnicowanych) oraz obecność znaczącego nacieku mięśniówki macicy (głębokiego – do zewnętrznej 1/3 oraz średniego – do środkowej 1/3) i w końcu obecność przerzutów w miednicznych oraz okołoaortalnych węzłach chłonnych. Przełomowość ustanowionej wówczas zasady kwalifikacji polegała również na tym, że podział raka bł.śl.t.m. na stopnie zaawansowania zaczęto dokonywać chirurgicznie. Od tego czasu kwalifikację zaawansowania klinicznego raka bł.śl.t.m., tak jak innych nowotworów złośliwych narządu rodowego, z wyjątkiem raka szyjki macicy i GTN, dokonuje się na podstawie oceny chirurgiczno-histopatologicznej.

W 2009 roku, po wieloletniej i wieloośrodkowej obserwacji ponad 42 000 pacjentek z tym nowotworem, Komitet FIGO opublikował ostatnią rewizję kwalifikacji raka bł.śl.t.m. (Tabela 1.3) [17,18]. Dokonano czterech istotnych zmian, które były związane z analizą porównawczą współczynnika pięcioletnich przeżyć pacjentek w różnych postaciach nowotworu. I tak: 1. w związku z podobnym, korzystnym rokowaniem zmian nowotworowych dotyczących zarówno samego *endometrium* jak i naciekających mniej niż połowę grubości ściany mięśniówki trzonu macicy, połączono je w jedną grupę, 2. przypisano mniejsze znaczenie zmianom wewnątrzkanałowym, 3. rozgraniczono występowanie przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych okołoaortalnych i miednicznych, 4. zrezygnowano z oceny cytologicznej wymazu z jamy otrzewnowej jako zmiennej w kwalifikacji chirurgicznej.

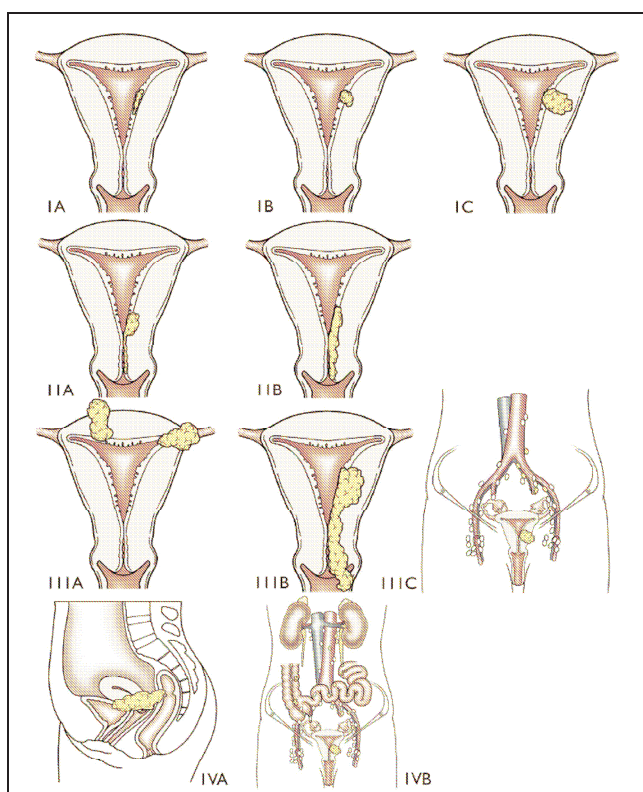
Mimo wprowadzenia tych ostatnich modyfikacji wciąż kwestionuje się precyzyjność kwalifikacji chorych do poszczególnych stopni zaawansowania klinicznego nowotworu i podkreśla się brak możliwości zindywidualizowania oceny zaawansowania [117].

W przedstawionej poniżej wieloośrodkowej analizie wyników leczenia raka bł.śl.t.m. dokonano podstawowej analizy stopni zaawansowania klinicznego nowotworu w oparciu o

klasyfikację FIGO z 1988 roku. Motywacją do przeprowadzenia takiej oceny był fakt, że pierwotna kwalifikacja pacjentek do leczenia odbywała się właśnie na podstawie tej klasyfikacji.

Szeroko stosowana w onkologii klasyfikacja TNM w odniesieniu do nowotworów kobiecych narządów płciowych, w tym do raka błony śluzowej trzonu macicy, nie znajduje praktycznego zastosowania w ginekologii onkologicznej, chociaż opracowano zestawienia tych dwóch klasyfikacji [16].

Obecnie większość przypadków raka bł.śl.t.m. diagnozuje się w I stopniu zaawansowania klinicznego nowotworu (72%), znacznie mniej w stopniach drugim (12%) i trzecim (13%), a najmniej w stopniu IV (3%) [19]. Pięcioletni okres przeżycia pacjentek w przypadkach I stopnia zaawansowania klinicznego choroby, jak podają Creasman oraz wsp. [19], Wolfson i wsp. [20] i inni [21-24], wynosi 83% - 90% (91,1 - 93,8% dla IA, 89,7 - 91,4% dla IB, 75 - 81,3% dla IC), 75 - 83% dla stopnia II, 42 - 43% dla stopnia III, a 22,8 - 26% dla stopnia IV.



Rysunek 2. Graficzne przedstawienie stopni zaawansowania klinicznego raka błony śluzowej trzonu macicy według klasyfikacji z 1988 roku (zapożyczone od Creasman i wsp. [25])

Tabela 1.2. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka błony śluzowej według FIGO z 1988 roku (we wszystkich stopniach wyróżnia się stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu G 1, G 2 lub G 3) (cyt. za FIGO Committee on Gynecologic Oncology [16])

Stopień I rak ograniczony do trzonu macicy	
IA	rak ograniczony do błony śluzowej trzonu macicy
IB	rak nacieka < 1/2 grubości mięśniówki macicy
IC	rak nacieka > 1/2 grubości mięśniówki macicy
Stopień II rak nacieka szyjkę macicy, ale nie wykracza poza macicę	
IIA	naciek nowotworowy tylko w gruczołach szyjkowych
IIB	naciek nowotworowy w podścielisku szyjki macicy
Stopień III lokalne i/lub regionalne rozprzestrzenianie się nowotworu	
IIIA	rak nacieka surowicówkę i/lub przydatki (przez ciągłość lub przerzuty), albo stwierdza się komórki raka w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnej
IIIB	przerzuty do pochwy
IIIC	przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych lub węzłów okołoaortalnych
Stopień IV	
IVA	naciek błony śluzowej pęcherza moczowego i/lub odbytnicy
IVB	przerzuty odległe (włączając wewnątrzbrzuszne węzły chłonne poza okołoaortalnymi i/lub pachwinowe węzły chłonne)

Tabela 1.3. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka błony śluzowej według FIGO z 2009 roku (we wszystkich stopniach wyróżnia się stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu G 1, G 2 lub G 3) (cyt. za Creasman W. [17])

Stopień I rak ograniczony do trzonu macicy i/lub nacieka gruczoły szyjkowe	
IA	rak ograniczony do błony śluzowej trzonu macicy lub nacieka < 1/2 grubości mięśniówki macicy
IB	rak nacieka > 1/2 grubości mięśniówki macicy
Stopień II rak nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wykracza poza macicę	
Stopień III lokalne i/lub regionalne rozprzestrzenianie się nowotworu	
IIIA	rak nacieka surowicówkę i/lub przydatki (przez ciągłość lub przerzuty)
IIIB	przerzuty do pochwy i/lub przymaciez
IIIC	przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych i/lub węzłów okołoaortalnych
III C1	dodatnie węzły chłonne miednicze
III C2	dodatnie węzły chłonne okołoaortalne
Stopień IV	
IVA	naciek błony śluzowej pęcherza moczowego i/lub odbytnicy
IVB	przerzuty odległe (włączając wewnątrzbrzuszne węzły chłonne poza okołoaortalnymi i/lub pachwinowe węzły chłonne)

1.5. Cechy histopatologiczne raka błony śluzowej trzonu macicy

1.5.1. Typy histologiczne

Typy histologiczne raka bł.śl.t.m. w klasyfikacji WHO ustanowione w porozumieniu z International Society of Gynecological Pathology to [3]:

- rak endometrioidalny (*endometrioid carcinoma*)
 - *adenocarcinoma*,
 - *adenocanthoma (adenocarcinoma with squamous metaplasia)*,
 - *adenosquamous carcinoma (mixed adenocarcinoma and squamous cell carcinoma)*,
- rak śluzowy (*mucinous adenocarcinoma*),
- rak surowiczy (*papillary serous adenocarcinoma*),
- rak jasnokomórkowy (*clear cell adenocarcinoma*),
- rak płaskonabłonkowy (*adenosquamous carcinoma*),
- rak niezróżnicowany (*undifferentiated carcinoma*),
- typ mieszany (*mixed carcinoma*).

Rak endometrioidalny występuje w 80% wszystkich przypadków raka błony śluzowej trzonu macicy [37].

W typie endometrioidalnym oprócz ww. podziału wyróżnia się kolejne cztery podtypy [3,37]. Są to:

- z różnicowaniem płaskonabłonkowym (*with squamous differentiation*),
- wydzielniczy (*secretory*),
- urzęsiony (*ciliated*),
- kosmkowo-gruczołowy (*villoglandular*).

Dane literaturowe podają, że aż 10% raków endometrialnych to typy mieszane [3,118].

1.5.2. Stopnie zróżnicowania histologicznego

W ocenie histopatologicznej raka bł.śl.t.m. wyróżnia się 3 stopnie zróżnicowania histologicznego tego nowotworu, które są określane mianem *grading*. Ich podział opiera się na ocenie odsetka ognisk litych w obrębie badanej tkanki rakowej [3,37].

Wyróżnia się następujące stopnie zróżnicowania histologicznego:

- G 1 – wysokozróżnicowany (postać o wysokiej dojrzałości, stwierdza się poniżej 5% utkania litego, niepłaskonabłonkowego, przeważa komponenta gruczołowa),
- G 2 – średnizróżnicowany (6 - 50% utkania litego, niepłaskonabłonkowego),
- G 3 – niskozróżnicowany (powyżej 50% utkania litego, niepłaskonabłonkowego).

Podział ten odnosi się właściwie do nowotworów gruczołowych, gdyż nowotwory nieendometrioidalne z założenia mają najniższy stopień zróżnicowania – G 3 [24]. W przypadkach obecności znacznej atypii komórkowej obniża się *grading* guza o jeden stopień (np. z G 1 do G 2) [3]. Im niższy stopień zróżnicowania histologicznego tym gorsze rokowanie i tym bardziej agresywne postępowanie terapeutyczne [22,119,120]. Zróżnicowanie przeżycia pięcioletniego w poszczególnych stopniach wykazali m.in. Zaino i wsp. [38], którzy stwierdzili, że wynosiło ono 94% w stopniu G 1, i odpowiednio 84% i 72% w stopniach G 2 i G 3.

1.5.3. Kliniczno-patologiczne typy raka błony śluzowej trzonu macicy

Wyróżnia się dwa typy histologiczne raka bł.śl.t.m. Podział ten pierwotnie został zaproponowany w 1983 roku przez J.V. Bokhmana, a później potwierdzony przez odkrycie odmiennych molekularnych mechanizmów onkogenetycznych [3,33,121,122].

1. Typ endometrioidalny, zwany również typem I lub estrogenozależnym, stanowi około 80% wszystkich przypadków tego nowotworu (u Bokhmana 65%). Postać ta rozwija się na podłożu rozrostu atypowego *endometrium*. Czynnikiem inicjującym powstanie tego typu nowotworu, jak pokazuje wiele prac [1-3], jest nie zrównoważona stymulacja estrogenowa. Typ I występuje częściej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym lub premenopauzalnym, a także u kobiet otyłych, z hiperlipidemią, z objawami hiperestrogenizmu, w tym bezowulacyjnymi krwawieniami macicznymi, leczonych z powodu niepłodności i u tych, u których menopauza wystąpiła późno. W tym typie występują mutacje w protoonkogenie ‘K-ras’ i w genie supresorowym dla guzów ‘PTEN’. Obserwuje się tu ponadto niestabilność mikrosatelitarną. Typ ten na ogół rokuje lepiej, postaci tego nowotworu są zazwyczaj wysokodojrzałe, rzadziej dochodzi tu do inwazji *myometrium*, a gdy już ona następuje, to jest minimalna.
2. Typ nieendometrioidalny, zwany również typem II lub nieestrogenozależnym, stanowi około 20% przypadków. Powstaje na podłożu atroficznie zmienionego *endometrium*, bez stymulacji estrogenowej; jest charakterystyczny dla takich podtypów

histologicznych jak: jasnokomórkowego i surowiczego. Nie stwierdza się obecności receptorów progesteronowych. Typ II związany jest często z mutacją genu p53 [123]. Występuje on u starszych kobiet i ma bardziej agresywny charakter - głęboko nacieka *myometrium*, szybko zajmuje przestrzenie naczyniowe i m.in. przez to rokuje niekorzystnie [124].

Pomimo że taki dualistyczny podział patologiczno-kliniczny jest przejrzysty oraz jednoznaczny to w praktyce klinicznej bywa uznawany za sztuczny ze względu na częste współwystępowanie obu typów histologicznych. Poza przypadkami nowotworów o mieszanym typie są takie, gdzie rozwój raka nieendometrioidalnego odbywa się na podłożu istniejącego raka endometrioidalnego jako wyraz progresji guza [35,125].

1.6. Objawy raka błony śluzowej trzonu macicy

U 90% kobiet pierwszym i głównym objawem raka bł.śl.t.m. jest nieprawidłowe krwawienie maciczne [33,34]. Krwawienie może być o różnym stopniu nasilenia, od bardzo skąpego do bardzo obfitego; może ustępować samoistnie. W innych przypadkach pojawiają się upławy, o charakterze surowiczym, surowiczo-krwistym lub rzadziej krwisto-ropnym, które mogą mieć nieprzyjemny zapach. U kobiet w okresie przedmenopauzalnym najbardziej znaczącym objawem są obfite i przedłużające się krwawienia miesięczne, bez skrzepów krwi lub rzadziej krwawienia międzymiesiączkowe. Bardzo rzadko obserwuje się pojawienie się dolegliwości bólowych podbrzusza, które występują w późniejszych stadiach i związane są z naciekiem nowotworu na sąsiadujące narządy w obrębie miednicy [34].

U kobiet, u których pojawia się krwawienie postmenopauzalne, istnieje 10. – 15. procentowe prawdopodobieństwo występowania raka bł.śl.t.m., jednakże odsetek ten wzrasta wraz z wiekiem (od około 1% w wieku 50. lat do około 25% w 80. roku życia) i ze współistnieniem takiego czynnika ryzyka jak otyłość [126-128].

Okolo 10% - 17% pacjentek [33,129] nie wykazuje klinicznych objawów procesu nowotworowego. Wówczas wczesna diagnoza możliwa jest jedynie przez stwierdzenie zmian w czasie skrinigowej ultrasonografii przezpochwowej. W niektórych pozycjach literatury sugeruje się, że asymptomatyczne pacjentki, z racji braku możliwości wczesnego wykrycia nowotworu, powinny mieć gorsze rokowanie. Jednak okazuje się, że wartości współczynników przeżycia pacjentek są podobne w obu grupach [130,131], a niektóre doniesienia podają, że nawet lepsze u kobiet bez objawów klinicznych [132,133].

1.7. Diagnostyka raka błony śluzowej trzonu macicy

1.7.1. Ocena histopatologiczna

Według klinicystów rozpoznanie raka bł.śl.t.m. opiera się na analizie histopatologicznej *endometrium* pobranego z jamy macicy w sposób dwuetapowy - w pierwszej kolejności podczas wstępnego zabiegu diagnostycznego (łyżeczkowania jamy macicy lub biopsji), a w drugiej podczas zabiegu operacyjnego [134].

Jak wykazano w wielu pracach zabieg łyżeczkowania jamy macicy odznacza się wyższą czułością niż biopsja *endometrium* (93,0 % wzgl. 81,7%) [135] i z tego powodu w wielu ośrodkach ginekologicznych w Polsce jest wciąż rutynową procedurą [134]. Biopsja *endometrium*, jak sugerują niektóre doniesienia [136], jest procedurą mniej inwazyjną, gdyż nie wymaga rozszerzania kanału szyjki ani znieczulenia ogólnego. Jednak jest wykonywana „na ślepo” przy pomocy sondy aspirującej błonę śluzową, stąd niepowodzenia w uzyskaniu diagnostycznego materiału tkankowego sięgają nawet 22% [134,136,137]. Inną możliwą procedurą jest histeroskopia, w której pod kontrolą wzroku można uzyskać materiał tkankowy [138], ale wiąże się ona ze zwiększoną częstością przemieszczenia się komórek nowotworowych poprzez jajowody do jamy brzusznej i dodatkowej cytologii otrzewnowej, stwierdzanej podczas następnego zabiegu operacyjnego [134,139,140].

Zabieg operacyjny, który pełni rolę terapeutyczną jak również diagnostyczną pozwala na ustalenie ostatecznego rozpoznania histopatologicznego, jak też określenia stopnia zaawansowania klinicznego. Zgodność z wynikiem łyżeczkowania jamy macicy według literatury wynosi około 30-50 %, jednakże nieprawidłowości najczęściej dotyczą stopnia zróżnicowania nowotworu [35,141].

1.7.2. Ocena ultrasonograficzna

Jak ustalono wstępna diagnostyka zmian patologicznych błony śluzowej trzonu macicy przeprowadzana jest za pomocą ultrasonografii dopochwowej i opiera się na ocenie cech śluzówki pod względem jej grubości (łącznie dwóch przeciwległych śluzówek), echogeniczności, jednorodności i obrysów oraz obecności płynu w jamie macicy [142-145]. W metaanalizie Smith-Bindman i wsp. [142] stwierdzono, że ocena grubości *endometrium* odznacza się bardzo wysoką czułością (przy niezbyt wysokiej specyficzności) pod względem wykrywania raka i innych nieprawidłowości *endometrium*. Przy wstępnym badaniu ultrasonograficznym aż u 96% kobiet z rakiem bł.śl.t.m. stwierdzano nieprawidłowo

poszerzone *endometrium* (dla wartości granicznej nieprawidłowej grubości *endometrium* u kobiet pomenopauzalnych 5 mm). Liczne wieloośrodkowe badania potwierdzają, że u kobiet, u których stwierdza się grubość śluzówki nieprzekraczającą 4 mm, prawdopodobieństwo występowania zmian złośliwych jest minimalne i wynosi od 0 - 0,6% [146-150]. Badania te dotyczą kobiet, u których wystąpiło krwawienie z dróg płciowych w okresie pomenopauzalnym. W przypadku kobiet niekrwawiących po menopauzie, u których przypadkowo stwierdzono poszerzone *endometrium*, wyniki badań nie są tak jednoznaczne, gdyż nie ma wiarygodnych badań prospektywnych [151].

1.7.3. Metody oceny radiologicznej

Badanie ultrasonograficzne może również służyć do orientacyjnej oceny głębokości nacieku mięśniówki macicy, chociaż najdokładniejszą metodą radiologiczną jest badanie rezonansem magnetycznym (MRI) [152-155]. Szacuje się, że dokładność MRI w tym zakresie sięga 91-93% [156,157]. Ze względu na to, że w raku bł.śl.t.m. przedoperacyjne oszacowanie m.in. głębokości nacieku nowotworowego może wpłynąć na zmianę rozległości zabiegu, wykonanie tego badania zaleca się gdy stwierdza się wysokozróżnicowane gruczolakoraki jasnokomórkowe i surowicze. Również zaleca się wykonanie badania MRI, kiedy istnieje podejrzenie dużego zaawansowania procesu nowotworowego, w szczególności obecności nacieku podścieliska szyjki macicy, co umożliwia stwierdzenie dużego stopnia klinicznego zaawansowania. Ponadto zaleca się przeprowadzenie MRI dla wykrycia powiększonych węzłów chłonnych, co stanowi niejako drogowskaz przy późniejszym selektywnym usuwaniu regionalnych węzłów chłonnych. Dodatkowymi sytuacjami, w których sugeruje się wykonanie MRI są: bezwzględne przeciwwskazania do chirurgicznej oceny zaawansowania choroby oraz gdy nie ma możliwości technicznych wykonania wyłyżeczkowania jamy macicy przy podejrzeniu z dużym prawdopodobieństwem raka bł.śl.t.m. [153].

1.7.4. Badania przesiewowe

Rola badań przesiewowych w raku bł.śl.t.m. jest nadal dyskutowana w literaturze przedmiotu, z uwagi na brak konsensusu co do wykorzystania ultrasonografii jako badania skringowego. Żadne z technik diagnostycznych nie spełnia kryteriów idealnego badania skringowego, na które składają się: wysoka wartość predykcyjna (*predictive value*), łatwość przeprowadzania badania na dużej grupie pacjentów, niskie koszty oraz możliwość wykrycia choroby na etapie przedinwazyjnym [16,131,158,159].

1.8. Postępowanie lecznicze w raku błony śluzowej trzonu macicy

Zmiany, jakie nastąpiły w klasyfikacji zaawansowania klinicznego raka bł.śl.t.m., pociągnęły za sobą zmiany w postępowaniu terapeutycznym. Zalecana przez FIGO strategia postępowania w tym nowotworze, która obejmuje leczenie operacyjne, radioterapię, chemioterapię i hormonoterapię, uzależniona jest od stopnia zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej [17].

1.8.1. Leczenie operacyjne

Chociaż leczenie raka bł.śl.t.m. jest złożonym procesem, to jednak od wielu lat we wszystkich przypadkach raka bł.śl.t.m. zabieg operacyjny jest uznany za podstawę i najważniejszy element postępowania leczniczego [5,13,40,41,39,42,43]. Jest to procedura terapeutyczna, ale i diagnostyczna, gdyż prowadzi do określenia rzeczywistego stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu. Należy podkreślić, że odpowiednia kwalifikacja zaawansowania klinicznego nowotworu jest podstawą do dalszego postępowania terapeutycznego. Ma ona również kluczowe znaczenie w przypisywaniu do odpowiednich kategorii prognostycznych, nadzorowanie postępowania pooperacyjnego i porównywania późniejszych wyników leczenia [40,42].

Leczenie chirurgiczne, które jest zalecane we wszystkich możliwych przypadkach, obejmuje proste wycięcie macicy z obustronnym usunięciem przydatków, uzupełnione oceną cytologiczną płynu pobranego z jamy otrzewnej lub płynu z płukania diagnostycznego otrzewnej oraz makroskopową oceną narządów jamy brzusznej [5,40-43]. Poszerzenie zakresu zabiegu uzależnione jest od stopnia zaawansowania klinicznego, stopnia zróżnicowania oraz typu histologicznego nowotworu, ale może być ograniczane przez stan ogólny pacjentki. Przy dużym zaawansowaniu klinicznym wykonuje się rozszerzone radykalne usunięcie macicy (z usunięciem przymacic oraz 1/3 górnej części pochwy) oraz w przypadkach szczególnych biopsja lub resekcja sieci większej oraz usunięcie zmian przerzutowych w obrębie jamy brzusznej [5,36,40-43,160,161].

Jak zalecają liczni klinicyści kluczowe jest przestrzeganie aseptyki onkologicznej podczas wykonywania zabiegu operacyjnego, która obejmuje m.in. założenie klemów na jajowody i więzadła obłe w miejscu ich odejścia od macicy, włożenie gazika chirurgicznego do zatoki Douglasa, założenie przed odcięciem macicy od pochwy klemów na mankiet pochwy bezpośrednio pod szyjką macicy. Przeciwwskazane jest uciskanie macicy oraz zakładanie traumatyzujących narzędzi lub szwów bezpośrednio na trzon macicy. Wszystkie te

zabiegi mają na celu zapobieganie rozprzestrzenianiu się mas nowotworowych poza obręb macicy [5,40-43].

Nadal trwają dyskusje na temat słuszności wykonywania limfadenektomii miedniczej i okołoaortalnej podczas każdego zabiegu operacyjnego [44,45,162-168]. Przeprowadzenie takiej procedury ma na celu nie tylko usunięcie potencjalnych zmian przerzutowych w węzłach chłonnych, ale przede wszystkim stanowi podstawę do uzyskania pełnej oceny zaawansowania klinicznego nowotworu [169]. Takie postępowanie ma również swoje wady – jest procedurą trudną technicznie i o podwyższonym ryzyku powikłań śródoperacyjnych (uszkodzenie naczyń krwionośnych) oraz pooperacyjnych (obrzęki limfatyczne kończyn), jak też przedłuża cały zabieg operacyjny [5,42,43,45]. Ostatnio opublikowane wyniki wielośrodkowych badań – Benedetti Panici i wsp. [45] oraz grupy ASTEC [44] wykazały, że chore nie odnoszą korzyści z usunięcia regionalnych węzłów chłonnych szczególnie w zakresie całkowitego czasu przeżycia i czasu wolnego od nawrotu choroby. Natomiast liczne badania retrospektywne wykazywały korzyści z przeprowadzenia regionalnej limfadenektomii, szczególnie u chorych z rakiem bł.śl.t.m. o podwyższonym ryzyku powstania przerzutów w węzłach chłonnych [162-166] i w przypadku usunięcia dużej liczby węzłów chłonnych [162,170-173].

Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych spotyka się częściej u pacjentek z grupy podwyższonego ryzyka (stopień zróżnicowania G 3, naciek nowotworowy mięśniówki przekraczający połowę jej grubości, naciek szyjki macicy, przerzuty w przydatkach) [16,22,40-42,119,169,174-177]. Jak wykazano komórki nowotworowe szerząc się drogą chłonną z dna macicy poprzez naczynia jajowodowe, spłot jajnikowy i naczynia jajnikowe przemieszczają się do węzłów okołoaortalnych, lokalizując się tam w 60% przypadków. Natomiast ze ścian bocznych lub okolicy cieśni macicy przemieszczają się poprzez naczynia chłonne więzadła szerokiego do węzłów chłonnych biodrowych i zasłonowych [178-182]. Węzły chłonne miednicze są najczęstszym miejscem lokalizowania się przerzutów. Występują w 5-21% wszystkich przypadków raka bł.śl.t.m. [119,172,183-187]. Wykazano, że w węzłach chłonnych okołoaortalnych obecność nowotworowych zmian stwierdza się w 2,2 do 10,8% przypadków [119,183,188-190].

Na podstawie wielu badań klinicznych przyjęto następujące kryteria odstąpienia od wykonania usunięcia węzłów chłonnych miedniczych oraz okołoaortalnych: a) endometrioidalny typ gruczolakoraka, b) histologiczny stopień zróżnicowania G 1, c) choroba ograniczona jedynie do trzonu macicy, gdy naciekanie mięśniówki nie przekracza połowy grubości (IA i IB stopnia zaawansowania według FIGO) [42]. W przypadku

głębokiego naciekania mięśniówki macicy (przekraczający 50%), nacieku szyjki macicy, zajęcia przymacicz, czy nacieku pozamacicznego, niekorzystnie rokującego typu histologicznego oraz widocznych lub palpacyjnie wyczuwalnych powiększonych węzłów chłonnych wskazane jest usunięcie regionalnych węzłów chłonnych [119,168,191].

Zasadność wykonywania badania cytologicznego popłuczyn z jamy brzusznej i pobierania wymazu cytologicznego z jamy otrzewnowej w celu stwierdzenia obecności komórek nowotworowych również jest szeroko dyskutowana [119,192-197]. Literatura donosi, że z wyżej wymienionych procedur w preparatach histopatologicznych stwierdza się komórki rakowe w 5 – 21% przypadków [196]. Jak podkreśla wielu autorów [119,198,199] istnieje powiązanie pomiędzy dodatnim wynikiem cytologii otrzewnowej i przejściem nowotworu poza obręb macicy, jednak czułość takiej metody jest zdecydowanie zbyt niska. Ponadto, nie ma jednoznacznych dowodów na to, że dodatni wynik cytologii otrzewnowej jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych z rakiem bł.śl.t.m. [196]. W opracowanej w 2009 roku przez FIGO klasyfikacji służącej określeniu zaawansowania klinicznego nowotworu odstępiono od tej metody [17,18].

Standardem postępowania chirurgicznego w raku bł.śl.t.m. jest usunięcie macicy drogą laparotomii. W większości przypadków, w celu uzyskania dobrego dostępu do narządów miednicy mniejszej i jamy brzusznej, wykonuje się nacięcie powłok jamy brzusznej w linii pośrodkowej ciała od spojenia łonowego do pępka, z możliwością jego przedłużenia do wyrostka mieczykowatego [40-42]. W wyselekcjonowanych przypadkach możliwe jest otwarcie jamy brzusznej z cięcia poprzecznego nadłonowego [40-42].

Alternatywą dostępu brzusznego jest usunięcie macicy drogą pochwową przy wsparciu laparoskopowym (LAHV – *laparoscopically-assisted vaginal hysterectomy*) wraz z ewentualną limfadenektomią biodrową i okołoaortalną [40-42,200]. Takie postępowanie jest zarezerwowane dla pacjentek z wczesnymi postaciami raka bł.śl.t.m., gdy w przedoperacyjnych badaniach diagnostycznych nie stwierdza się zmian wykraczających poza obręb macicy oraz dla lepiej rokujących postaci histologicznych nowotworu [42].

U pacjentek z wysokim ryzykiem powikłań okołoperacyjnych, z powodu istnienia znacznych obciążeń internistycznych, otyłości bądź zaawansowanego wieku, u których laparotomia i zabiegi endoskopowe (ze względu na znieczulenie ogólne) są przeciwwskazane, najlepszą metodą operacyjną jest sama histerektomia przezpochwową. Wybiera się kompromis pomiędzy optymalnym leczeniem chirurgicznym a brakiem takiego leczenia [16,42,201,202]. Niski stopień zaawansowania klinicznego nowotworu daje wyniki przeżycia tych pacjentek porównywalne do wyniku uzyskanego przez pacjentki operowane drogą

brzuszną [203,204]. Pacjentki z objawami niewydolności dna miednicy mogą odnieść dodatkową korzyść z operacji drogą pochwową z powodu możliwości jednoczesowej korekcyjnej operacji pochwowej [205,206].

1.8.2. Radioterapia

Radioterapia jest najczęściej stosowanym leczeniem uzupełniającym w pierwotnej i wtórnej terapii raka bł.śl.t.m. Metody przeprowadzenia leczenia promieniami jonizującymi są różne: a) napromienianie wiązką zewnętrzną (EBRT – *external beam radiotherapy*) – teleterapia (najczęściej stosowana), b) napromienianie wiązką wewnętrzną (VBT – *vaginal brachytherapy*) – brachyterapia (jest najlepszym sposobem zapobiegania i ewentualnego leczenia wznów miejscowych w obrębie pochwy), lub c) skojarzenie brachyterapii i teleterapii [207-210].

Obecnie nie stosuje się radioterapii przedoperacyjnej, od której odstąpiono ze względu na często niepotrzebne napromienianie chorych z rakiem bł.śl.t.m. w niższym stopniu zaawansowania klinicznego [211].

Radioterapia pooperacyjna miednicy mniejszej w leczeniu uzupełniającym raka bł.śl.t.m. przeznaczona jest dla chorych o podwyższonym ryzyku wystąpienia miejscowej wznowy nowotworowej [5,43,211]. Jak podają Lee i wsp. [212] na podstawie badania retrospektywnego nie stwierdzono korzyści u chorych zaliczanych do grupy o najniższym ryzyku nawrotu nowotworu, czyli u tych, u których występuje stopień zaawansowania klinicznego IA i IB wg FIGO oraz stopień zróżnicowania histologicznego G 1 i G 2. Według Creasmana i wsp. [120] w tej grupie jedynie u 5% chorych stwierdza się przerzuty nowotworowe w węzłach chłonnych miednicy, a pięcioletnie przeżycie obejmuje 90-96% chorych. Cztery prospektywne randomizowane badania III fazy (GOG study group [27], PORTEC-1 [28], ASTEC/EN.5 [29], wieloośrodkowe europejskie grupy szwedzkiej [30]) pokazują, że zastosowanie radioterapii po leczeniu operacyjnym we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego nie przedłuża przeżycia pacjentek, a ma jedynie wpływ na obniżenie częstości wystąpienia wznowy miejscowej. Pomimo że kryteria włączenia do poszczególnych badań nieznacznie różniły się, to stwierdzono, że największą korzyść z radioterapii pooperacyjnej odniosły chore w wieku powyżej sześćdziesięciu lat [28] oraz te, u których stwierdzono nowotwór niskozróżnicowany [27-29] i średnierzóżnicowany [28], naciek nowotworowy ściany macicy przekraczający co najmniej połowę jej grubości [27-29] lub obecność zatorów w naczyniach [27]. Jak sugerowały już badania ASTEC/EN.5 [29], a jednoznacznie potwierdziły badania szwedzkie [30] oraz PORTEC-2 [31], BT powinna być

metodą z wyboru w odróżnieniu do EBRT, gdyż skutecznie zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego przy zdecydowanie mniejszej toksyczności.

1.8.3. Chemioterapia

Chemioterapia w raku bł.śl.t.m. przeznaczona jest do przypadków wysoce zaawansowanych (stopień III i IV), ale stosowana jest również, gdy stwierdza się odległe przerzuty (występujące po leczeniu hormonalnym lub takie, które dają objawy) [213-215]. Ponadto stosowana jest w przypadku wznów po pierwotnej radioterapii oraz w leczeniu raka surowiczego oraz jasnokomórkowego [5,43,216,217].

Podstawowymi lekami w leczeniu nawrotów raka bł.śl.t.m. oraz przypadków wysoce zaawansowanych była do niedawna doksorubicyna z cisplatyną, która wiązała się z odpowiedzią kliniczną u około 40% chorych, co dawało średnio dziewięciomiesięczne przeżycie [218]. Obecnie standardowo stosuje się paklitaksel z karboplatiną [207]. Schematy wielolekowe uwzględniają również zastosowanie doksorubicyny i cisplatyny z cyklofosfamidem. Odpowiedź na leczenie wynosi od 30 do 80%.

Obecnie trwa dyskusja nad znaczeniem leczenia systemowego (chemioterapii oraz hormonoterapii) w leczeniu uzupełniającym postaci raka bł.śl.t.m. o wysokim ryzyku wznów nowotworowych, jednakże wyniki tych badań nie są jednoznaczne [207,213-215,217], jak też niektóre z tych badań nie są zakończone. Opublikowane we wrześniu 2010 roku badanie Hogberga i wsp. [219] jako pierwsze wykazało jednoznaczną poprawę przeżycia chorych po zastosowaniu chemioterapii adjuwantowej.

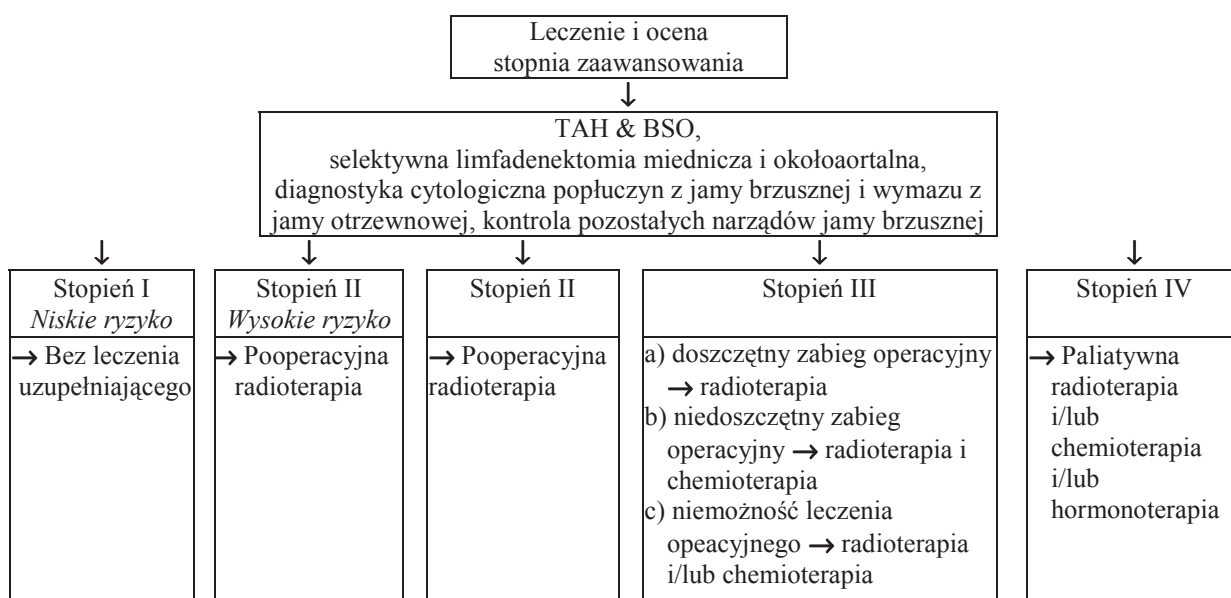
1.8.4. Hormonoterapia

W leczeniu raka bł.śl.t.m. hormonoterapia opiera się głównie na preparatach progesteronowych i jest wyłącznie zarezerwowana w postępowaniu paliatywnym w wysoce zaawansowanych postaciach nowotworu oraz wznów [220]. Odpowiedź na leczenie uzyskiwana jest u 11-25 % chorych, bez względu na typ oraz dawkę hormonu [218,221-223]. Liczne badania wykazały [224,225], że znacznie lepsza odpowiedź na leczenie progestagenami (m.in. octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu, medrogeston, kapronian 17alfa progesteronu, octan cypoteronu) uzyskiwana jest w przypadku potwierdzonej obecności receptorów progesteronowych i estrogenowych w guzie nowotworowym. Progestageny podaje się w sposób ciągły. Jednak w momencie, gdy dochodzi do progresji nowotworowej zaprzestaje się ich podawania [220].

W wyniku dyskusji nad rolą hormonoterapii w leczeniu adjuwantowym po pierwotnym leczeniu operacyjnym nie uzyskano konsensusu co do korzystnych efektów leczenia tą metodą uzupełniającą i nie znaleziono zastosowania dla progestagenów w tym przypadku [207,226,227].

1.9. Leczenie w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka błony śluzowej trzonu macicy

Dla poszczególnych stopni zaawansowania klinicznego raka bł.śl.t.m. opracowanych przez FIGO zalecane jest odpowiednie postępowanie lecznicze (Rysunek 1.2).



Rysunek 1.2. Schemat postępowania leczniczego w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka błony śluzowej trzonu macicy według FIGO (zapożyczone od FIGO committee on Gynecologic Oncology [16])

1.9.1. I stopień według FIGO

Podstawą terapii w I stopniu zaawansowania klinicznego jest leczenie chirurgiczne polegające na usunięciu macicy z przydatkami [2,16,42,43].

W przypadku stopnia zróżnicowania histologicznego G 1 i G 2, przy minimalnym nacieku mięśniówki macicy i przy braku komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych, nie stosuje się dalszego leczenia [16].

U chorych z wysokim ryzykiem wznowy nowotworowej (stopień zróżnicowania histologicznego G 3, naciek mięśniówki macicy przekraczający połowę grubości) leczenie operacyjne powinno być poszerzone o limfadenektomię miedniczą i okołoaortalną. Ponadto wskazane jest leczenie uzupełniające - radioterapia, co potwierdzają m.in. badania grupy GOG, PORTEC 1, ASTEC/EN.5, PORTEC 2 [16,27-31,46].

Przedoperacyjna radioterapia w stopniu I nie jest stosowana ze względu na brak korzyści w leczeniu, co już w 1982 roku udowodnili de Waal i Lochmuller [211,228].

1.9.2. II stopień według FIGO

Pacjentki w stopniu II zaawansowania klinicznego nowotworu są leczone podobnie jak w stopniu pierwszym. Podstawą leczenia jest usunięcie macicy z przydatkami rozszerzone o selektywne usunięcie węzłów chłonnych miednicy i okołoaortalnych. W przypadku zajęcia szyjki macicy przez proces nowotworowy powinna być wykonana radykalna histerektomia sposobem Wertheima-Meigsa z pełną limfadenektomią miedniczą i selektywną okołoaortalną [16,42].

Stopień II zaawansowania klinicznego jest wskazaniem do radioterapii pooperacyjnej, chociaż radioterapia przedoperacyjna jest również alternatywnie stosowana [16,27,29,31,211]. W przypadku nacieku samej śluzówki szyjki macicy (co w klasyfikacji FIGO z 2009 roku kwalifikuje do I stopnia zaawansowania klinicznego) korzyści notuje się z dopochwowej brachyterapii [16,29,211].

1.9.3. III stopień według FIGO

W przypadku nacieku nowotworowego na przymacicza podstawą leczenia jest naświetlenie miednicy. Zabieg operacyjny powinien być wykonany, chociaż tu podejście musi być zindywidualizowane – postępowanie operacyjne w tym stopniu zaawansowania klinicznego uzależnione jest od doświadczenia i umiejętności ośrodka klinicznego. Celem leczenia operacyjnego jest maksymalne usunięcie zmian nowotworowych. Gdy makroskopowo ocenia się, że nie pozostawiono tkanek nowotworowych, to leczenie uzupełniające ogranicza się jedynie do radioterapii. W przypadku pozostawienia widocznych zmian nowotworowych oprócz naświetlania stosuje się chemioterapię opartą na karboplatynie lub taxolu. Gdy zabieg operacyjny nie jest możliwy do wykonania, leczeniem z wyboru jest chemioterapia uzupełniona ewentualnie radioterapią [16,42,211,216].

W tym stopniu zaawansowania istotne jest przeprowadzenie zróżnicowania guzów przydatków, gdyż często (8-15%) równoległe do raka bł.śl.t.m., oprócz zmian przerzutowych, może rozwijać się niezależny rak jajnika [229-232].

1.9.4. IV stopień według FIGO

Leczenie chorych z IV stopniem zaawansowania klinicznego opiera się na leczeniu systemowym – chemioterapii i hormonoterapii. Miejscowe naświetlanie zmian nowotworowych jest istotne w przypadku przerzutów do kości i mózgu. Pacjentki mogą odnieść korzyści z miejscowego paliatywnego naświetlania miednicy dla uzyskania lepszej kontroli miejscowej pierwotnego guza nowotworowego, czyli w prewencji krwawień i innych miejscowych powikłań [16,211,216,220].

1.10. Występowanie wznów nowotworowych po leczeniu raka błony śluzowej trzonu macicy

Wznowa nowotworowa, definiowana jako pojawienie się zmian nowotworowych po co najmniej półrocznym bezobjawowym okresie po leczeniu raka bł.śl.t.m. [233], występuje u 15-16,7% chorych po leczeniu operacyjnym wyłącznie i u 6,8-17,3% chorych poddanych pooperacyjnej radioterapii [27-32]. Najczęstszą lokalizacją zmian przerzutowych jest kikut pochwy (34-50%). Przerzuty odległe (płuca, węzły chłonne nadobojczykowe i pachowe, wątroba, kości i inne struktury jamy brzusznej) występują u 29% chorych. Równoczesne pojawienie się przerzutów odległych wraz z wznową miejscową dotyczy 21% przypadków [29,32].

Nawrót choroby zazwyczaj występuje w przeciągu 2. – 3. lat od zakończenia leczenia pierwotnego. Jak podają Aalders i wsp. [32] u 34% chorych następuje on po upływie 1. roku, u 50% chorych po upływie 2. lat, a u 76% po upływie 3. lat. Wznowa późna, czyli występująca po 5. latach, dotyczy około 10% chorych.

Wznowa miejscowa raka bł.śl.t.m., dotycząca m.in. kikut pochwy, może być leczona z powodzeniem za pomocą technik chirurgicznych lub radioterapii, lub za pomocą terapii skojarzonej [234]. Jak podaje literatura przedmiotu pojawienie się nawrotu właśnie w tej lokalizacji wiąże się z najkorzystniejszym rokowaniem i daje duże szanse ich wyleczenia (współczynnik trzyletniego przeżycia wynosi 73%, a współczynnik wyleczalności wynosi 87%) [235,236]. Według FIGO [16] występowanie nawet dużej zmiany przerzutowej powinno być leczone chirurgiczne. Jest to spowodowane tym, że wystąpienie pojedynczej

zmiany w przeciągu 1. roku lub 2. lat od zakończenia leczenia pierwotnego, wciąż daje szanse na wyleczenie i długie przeżycie bezobjawowe.

Przy rozsiaanej wznowie zaleca się podawanie progestagenów do czasu gdy proces nowotworowy pozostaje stacjonarny lub w remisji [16]. Chemioterapia oparta na cisplatynie, taxolu i adriamycynie jest zalecana dla zaawansowanych przypadków lub przy wznowie, które nie poddają się leczeniu operacyjnemu i/lub radioterapii [16].

1.11. Czynniki prognostyczne w raku błony śluzowej trzonu macicy

Czynniki prognostyczne w chorobach nowotworowych definiowane są jako czynniki, które określają szanse wyleczenia oraz określają ryzyko wystąpienia nawrotu choroby, czyli określają rokowanie przebiegu choroby [2,24,229].

Czynniki prognostyczne w raku bł.śl.t.m. zostały podzielone przez Ginekologiczną Grupę Onkologiczną na czynniki pochodzenia macicznego i pozamacicznego. Do pierwszej grupy zaliczono: histologiczny typ raka, stopień histologicznego zróżnicowania, stopień zaawansowania klinicznego, głębokość nacieku mięśniówki trzonu macicy, naciek gruczołów i podścieliska szyjki macicy, zajęcie przestrzeni naczyniowych, obecność atypowej hiperplazji *endometrium*, ploidię DNA, zaburzenia w obrębie genów oraz stan receptorowy hormonów płciowych. Do drugiej grupy czynników zaliczono: obecność komórek nowotworowych w cytologii otrzewnowej, naciek nowotworowy przydatków i pochwy, przerzuty do węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych oraz przerzuty w obrębie jamy otrzewnowej i poza nią [13,16,22,24,35,68,119,229,237]. Niezależnym czynnikiem prognostycznym jest również wiek chorych powyżej 60. lat [28,238,239].

Rokowanie jest tym gorsze, im więcej niekorzystnych czynników współwystępuje, szczególnie zaś tych pochodzenia pozamacicznego [2,24,229]. Chore, u których stwierdza się tą grupę czynników jak również zajęcie szyjki macicy i naciek naczyń krwionośnych tworzą grupę wysokiego ryzyka – częstość pojawienia się nawrotu choroby nowotworowej wynosi wówczas 65% [22,35].

1.12. Dotychczasowe opracowania wyników leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy

Najczęściej w literaturze [2,19,43,240-242] spotkać można interpretację wyników leczenia raka bł.śl.t.m. przeprowadzaną w oparciu o współczynnik pięcioletniego przeżycia po zabiegu operacyjnym. Zestawienie wyników leczenia operacyjnego po okresie dłuższym

niż 5 lat jest rzadko dokonywane [243]. Stąd istnieje potrzeba przeglądu późnych efektów terapii.

Ponadto badania polskich naukowców zwykle były prowadzone w małych grupach, w których liczebność pacjentek wahała się od 100. – 300. i dotyczyły pojedynczych ośrodków ginekologii onkologicznej [244-248]. W literaturze stwierdza się brak opracowań wieloośrodkowych wyników leczenia operacyjnego raka bł.śl.t.m.

Analiza wyników leczenia, wynika z potrzeby pełnego i wieloletniego przeglądu wczesnych i późnych efektów terapii raka błony śluzowej trzonu macicy w Polsce. Analiza porównawcza przeprowadzona pomiędzy ośrodkami może przyczynić się do podniesienia jakości terapii i szerszego poznania czynników wpływających na wyleczenie kobiet chorych.

2. CEL

Celem pracy jest ocena odległych wyników leczenia operacyjnego raka błony śluzowej macicy, przeprowadzonych w kilku ośrodkach ginekologii onkologicznej w Polsce na przestrzeni ostatnich 30. lat.

Powyższy cel będzie realizowany poprzez:

1. analizę kliniczną chorych leczonych z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy;
2. ocenę czasu przeżycia pacjentek po leczeniu raka błony śluzowej trzonu macicy w zależności od zastosowanego postępowania operacyjnego jak i leczenia uzupełniającego;
3. ocenę czynników prognostycznych wpływających na wyniki leczenia.

3. MATERIAL I METODY

3.1. Grupa badawcza

3.1.1. Charakterystyka ogólna grupy badawczej

Badaniami objęto 1088 kobiet, które w latach 1982-2001 były poddane leczeniu z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy w różnych ośrodkach ginekologii onkologicznej w Polsce. Były to pacjentki leczone w następujących ośrodkach:

- Katedrze i Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (Gdańsk),
- Oddziale Radioterapii Ginekologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu (Poznań),
- Oddziale Ginekologii Szpitala Wojewódzkiego w Olsztynie (Olsztyn),
- Oddziale Położniczo-Ginekologicznym Szpitala Wojewódzkiego w Słupsku (Słupsk),
- Oddziale Położniczo-Ginekologicznym Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Radomiu (Radom).

W Tabeli 3.1 zestawiono wyjściową liczbę pacjentek zebranych w bazach danych poszczególnych ośrodków oraz liczbę pacjentek ostatecznie poddanych analizie. Zamieszczono również dane o liczbie pacjentek, które były opracowane na podstawie poszczególnych baz w rozprawach doktorskich [244-248].

Tabela 3.1. Liczba pacjentek zebranych w badaniu

Zmienne	<i>Gdańsk</i>	<i>Poznań</i>	<i>Olsztyn</i>	<i>Słupsk</i>	<i>Radom</i>	Łącznie
Liczba pacjentek poddanych ostatecznej analizie	292	241	217	184	126	1060
Liczba pacjentek zebranych w bazach danych	292	250	232	188	126	1088
Liczba pacjentek opracowanych przez poszczególnych autorów	292	191	232	121	126	962

3.1.2. Kryteria włączenia i wyłączenia z analizy

Do retrospektywnej analizy zbiorczej włączono pacjentki poddane pierwotnemu leczeniu z powodu raka bł.śl.t.m. we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego i wszystkich stopniach zróżnicowania histologicznego. Wszystkie chore były przyjmowane do oddziałów celem podjęcia leczenia operacyjnego. Wyjątek stanowiły chore z ośrodka

poznańskiego – były one przyjmowane do Wielkopolskiego Centrum Onkologii w celu rozpoczęcia radioterapii, która była metodą leczenia samodzielnego lub uzupełniającego po leczeniu operacyjnym. Wystąpienie innego nowotworu przed rozpoczęciem leczenia z powodu raka bł.śl.t.m. stanowiło kryterium wyłączenia z analizy. Powyższa sytuacja miała miejsce jedynie w ośrodku radomskim, co wynikało ze sposobu tworzenia bazy danych w tym ośrodku.

Z dostępnego materiału odrzucono pacjentki, u których ostatecznie rozpoznano: rozrost gruczołowy błony śluzowej trzonu macicy (22 pacjentki; 2,0 %) lub mięsaka macicy (10 pacjentek; 0,9 %).

Ostatecznie spośród 1088 pacjentek 1060 (97,4 %) spełniło wszystkie kryteria.

3.2. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego raka bł.śl.t.m. była dokonywana na podstawie klasyfikacji FIGO obowiązującej od 1988 roku. Wyjątek stanowiły te pacjentki, które nie były poddane leczeniu operacyjnemu a jedynie radioterapii w ośrodku poznańskim, gdyż klasyfikacje ich zaawansowania klinicznego przeprowadzono na podstawie kryteriów z 1971 roku.

Wstępne rozpoznanie histopatologiczne raka bł.śl.t.m. było stawiane po analizie materiału z wyłyżeczkowania kanału szyjki i jamy macicy w szpitalach regionalnych poszczególnych ośrodków.

Leczenie operacyjne było przeprowadzone na oddziałach ginekologicznych analizowanych ośrodków; wyjątek stanowił ośrodek poznański.

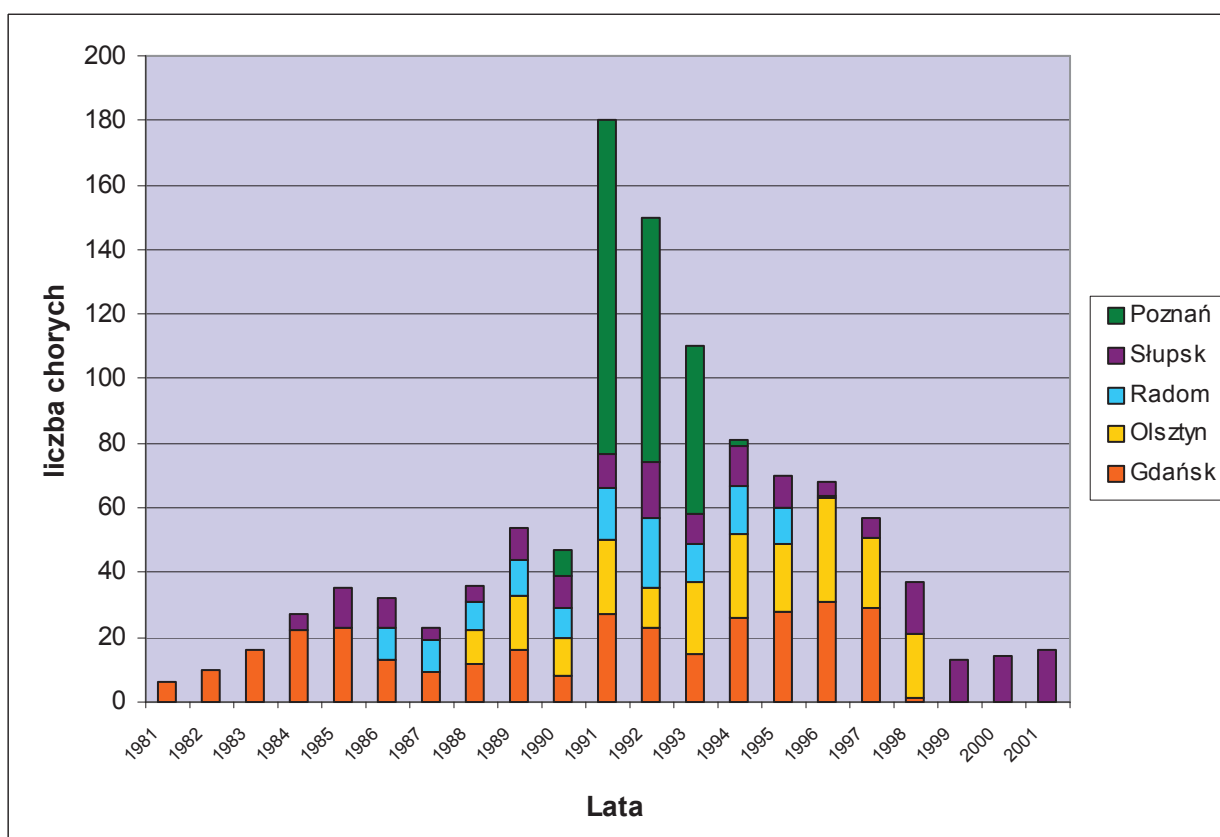
Ocena histopatologiczna materiału pooperacyjnego była wykonywana w Zakładach Patologii poszczególnych analizowanych ośrodków. Materiał z Gdańska oceniano w Samodzielnej Pracowni Patomorfologii Instytutu Położnictwa i Chorób Kobiety Akademii Medycznej w Gdańsku. Materiał z Olsztyna oceniano w Zakładzie Patomorfologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie. Materiał ze Słupska był oceniany zawsze przez tego samego lekarza w Zakładzie Patomorfologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Słupsku. W przypadku ośrodka poznańskiego dokonano powtórnej oceny preparatów pobranych w szpitalach regionalnych w Zakładzie Patologii i Immunologii Katedry i Kliniki Onkologii Akademii Medycznej w Poznaniu.

Radioterapia oraz leczenie systemowe chorych z wszystkich ośrodków z wyjątkiem poznańskiego było przeprowadzone w Klinice Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku, Wojewódzkiej Poradni Onkologicznej w Gdańsku, Oddziale Radioterapii Szpitala Morskiego w Gdyni, Instytucie Onkologii w Warszawie, Zakładzie Radioterapii Białostockiego Centrum Onkologii oraz w Regionalnym Centrum Onkologii w Olsztynie (od 1999 roku).

Pacjentki w poszczególnych ośrodkach były poddawane leczeniu w latach 1981-2001. Szczegółowy podział na okresy, w których pacjentki po raz pierwszy przyjmowano do danego ośrodka celem podjęcia leczenia, przedstawiono w Tabeli 3.2 i Rysunku 3.1. Po zapoczątkowaniu leczenia kontrole ginekologiczne były prowadzone przez okres co najmniej 5 lat.

Tabela 3.2. Przedziały lat, w których pacjentki po raz pierwszy przyjmowano do danego ośrodka celem podjęcia leczenia

	<i>Gdańsk</i>	<i>Poznań</i>	<i>Olsztyn</i>	<i>Słupsk</i>	<i>Radom</i>	Łącznie
Lata	1981-1996	1990-1994	1988-1998	1984-2001	1986-1995	1981-2001



Rysunek 3.1. Liczebność badanych w zależności od ośrodka badawczego na przestrzeni analizowanych lat

3.3. Metody badawcze

Wyjściowe bazy danych zostały udostępnione przez lekarzy z poszczególnych ośrodków, którzy wcześniej zebrali materiał dowodowy o chorych leczonych z powodu raka bł.śl.t.m. i opracowali je w swoich rozprawach doktorskich. Byli to Dr med. Sylwia Łapińska-Szumczyk [244], Dr med. Krystyna Bratos [245], Dr med. Tomasz Waśniewski [246], Dr med. Zbigniew Studziński [247] i Dr med. Leszek Czekański [248]. Otrzymano pisemną zgodę od ww. autorów na opracowanie i uzupełnienie danych wyjściowych oraz włączenie ich do zbiorczej metaanalizy. Ponadto uzyskano pisemną zgodę dyrekcji poszczególnych szpitali lub ordynatorów oddziałów, z których pochodziły wyniki, na włączenie powyższych danych do analizy. Wszystkie wymienione zgody są dostępne u autorki pracy.

W badaniu podjęto próbę uzupełnienia danych z wywiadu oraz przebiegu leczenia pierwotnego w oparciu o historie chorób, co udało się zrealizować w przypadku pacjentek z Olsztyna i Słupska. Uzupełniono również dane o czasie przeżycia pacjentek po leczeniu, na podstawie informacji uzyskanych z Działu Ewidencji Ludności Centrum Personalizacji Danych MSWiA. Ze względu na błędy w identyfikacji pacjentek nie uzyskano aktualnych danych o 46 pacjentek, co stanowiło 4,3 % wyjściowej grupy badawczej (nie wyłączono jednak tych pacjentek z analizy, uwzględniając pierwotny czas obserwacji chorych).

Badanie czasu przeżycia zakończono 7 kwietnia 2010 roku, uzyskując średni czas obserwacji 10,2 lat ($\pm 7,2$). Minimalny czas kompletnych obserwacji tj. gdy pacjentka przeżyła cały okres obserwacji, wynosił 8 lat, natomiast maksymalny 29 lat.

Pojawienie się wznowy nowotworowej obserwowano przez okres pięciu lat.

Dane wyjściowe były uzyskane w oparciu o: historie chorób pacjentek, dane z ksiąg operacyjnych, o historii chorób lokalnych ośrodków radioterapii i ośrodków onkologicznych, dane z Regionalnych Rejestrów Nowotworów Złośliwych. Ponadto uzupełniono dane na podstawie bezpośredniego kontaktu z pacjentkami.

Zgromadzono jednolite dane ze wszystkich ośrodków dotyczące: wieku kalendarzowego pacjentek, stopnia klinicznego zaawansowania i zróżnicowania nowotworu, typu histologicznego nowotworu, współwystępowania niektórych innych schorzeń (otyłości, cukrzycy i nadciśnieniu tętniczym), ilości porodów i poronień, wieku wystąpienia pierwszej i ostatniej miesiączki, sposobu leczenia pierwotnego, jak również daty zgonu.

Dodatkowo pozyskano niekompletne informacje o: stosowanym leczeniu uzupełniającym, współwystępowaniu innych nowotworów, rodzinnym występowaniu

nowotworów, objawach choroby i czasie ich trwania, sposobie miesiączkowania, wywiadzie socjalnym.

W Tabeli 3.3 (umieszczonej na końcu rozdziału na stronie 41) przedstawiono zestawienie zmiennych uzyskanych z poszczególnych ośrodków, które włączono do analizy.

3.4. Analiza danych

3.4.1. Problemy badawcze

Przeprowadzono zbiorczą analizę uzyskanych danych wszystkich pacjentek, jak również przebadano i dokonano analizę porównawczą danych pacjentek z poszczególnych ośrodków.

Analiza w większości zmiennych spełniała kryteria metaanalizy, czyli stanowiła systematyczny przegląd polskich opracowań na ten temat z dodatkową analizą statystyczną sumującą ilościowo wyniki poszczególnych badań [249].

Podjęto próbę odpowiedzi na następujące pytania badawcze:

1. Jakie był czas przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m.?
2. Czy czas przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. zależał od:
 - wieku kalendarzowego chorych,
 - cech okresu rozrodczego,
 - statusu socjoekonomicznego,
 - występowania chorób współistniejących (cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, innych nowotworów złośliwych) oraz otyłości,
 - długości trwania lub braku objawów rozwijającego się raka,
 - typu histologicznego nowotworu,
 - stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu,
 - występowania nacieku nowotworu na szyjkę macicy,
 - stopnia zróżnicowania nowotworu,
 - głębokości nacieku nowotworu na ścianę macicy,
 - obecności zatorów w naczyniach limfatycznych,
 - lokalizacji pierwotnych zmian nowotworowych w trzonie macicy
 - sposobu leczenia i radykalności zabiegu operacyjnego,
 - wykonania limfadenektomii oraz innych chirurgicznych procedur diagnostycznych,
 - obecności przerzutów w węzłach chłonnych,

- występowania powikłań śródoperacyjnych i pooperacyjnych?
3. Czy ze wzrostem liczby porodów rosło prawdopodobieństwo przeżycia chorych?
 4. Czy następujące czynniki były uzależnione od cech klinicznych raka bł.śl.t.m. i wpływały na przebieg choroby nowotworowej:
 - niewystąpienie objawów rozwijającego się nowotworu,
 - czas trwania objawów rozwijającego się nowotworu,
 - obecność nacieku nowotworowego na szyjkę macicy,
 - głębokość nacieku nowotworowego na ścianę macicy,
 - stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu,
 - stopień zaawansowania klinicznego nowotworu,
 - wystąpienie przerzutów w węzłach chłonnych,
 - wystąpienie wznowy nowotworowej?
 5. Jaka była dokładność oceny makroskopowej głębokości nacieku na ścianę macicy?
 6. Czy błędna ocena makroskopowa głębokości nacieku na ścianę macicy oraz błędna ocena histopatologiczna materiału uzyskanego z wyłuszczenia jamy macicy miała wpływ na czas przeżycia chorych?
 7. Czy krótki czas obserwacji chorych z rakiem bł.śl.t.m. (4 - 5 lat) wpływał na ocenę ich przeżycia?
 8. Od czego był uzależniony wybór postępowania leczniczego u chorych?
 9. Jaka była częstość wystąpienia przerzutów nowotworowych do regionalnych węzłów chłonnych? Jakiego było miejsce powstania wznowy nowotworowej?
 10. Czy przebieg raka bł.śl.t.m. u młodych chorych (poniżej 45. roku życia) różnił się od tego obserwowanego u pozostałych chorych,?
 11. Jakie były kryteria klasyfikacji do usunięcia regionalnych węzłów chłonnych?
 12. Czy czynniki ryzyka wystąpienia przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych są dobrym kryterium do przeprowadzenia regionalnej limfadenektomii i dobrym predyktorem czasu przeżycia chorych?

W celu przeprowadzenia analizy czynników ryzyka występowania przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, na podstawie danych uzyskanych z ostatecznego pooperacyjnego wyniku histopatologicznego, wyodrębniono grupę chorych posiadającą co najmniej jedną z poniższych cech:

- stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu G 2 lub G 3,

- niekorzystny typ histologiczny (*clear cell adenocarcinoma, papillary serous adenocarcinoma, undifferentiated carcinoma*),
- obecność nacieku nowotworowego przekraczającego połowę grubości ściany macicy,
- obecność nacieku nowotworowego przechodzący na szyjkę macicy.

Przeanalizowano grupę chorych obarczonych wysokim ryzykiem przerzutów w węzłach chłonnych pod kątem przeprowadzonej regionalnej limfadenektomii i porównano wyniki dotyczące prawdopodobieństwa przeżycia pacjentek z wynikami chorych pozbawionych całkowicie powyższych czynników ryzyka.

3.4.2. Obliczenia statystyczne

Zebrany materiał poddano analizie statystycznej za pomocą programu EXCEL 2000 oraz programu STATISTICA 5.0 PL. Wykonano obliczenia podstawowych statystyk opisowych dla poszczególnych zmiennych - obliczono średnią, odchylenie standardowe, medianę oraz wartość procentową odpowiedzi nienumerycznych. Wyznaczono również wartość minimalną i maksymalną cechy, czyli zakres jej zmienności.

Przeprowadzono analizę porównawczą pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentek oraz analizę czasu przeżycia za pomocą następujących metod statystycznych [250]:

- a) zastosowano nieparametryczne testy dla porównania istotności różnic pomiędzy badanymi grupami – test Chi-kwadrat, test Chi-kwadrat Pearsona, test Spearmana, test Wilcoxona, test Coxa-Mantela, test log-rank, test Scheffego i test Kruskala-Wallisa ze względu na to, że rozkład wieku pacjentek nie spełniał kryteriów rozkładu normalnego;
- b) w ocenie prawdopodobieństwa przeżycia pacjentek posłużono się metodą Kaplana-Meiera [251], a różnice porównano testem Chi-kwadrat. W analizie przeżycia pacjentek badaną zmienną był czas, w którym pojawiało się określone zdarzenie (tj. śmierć pacjentki). Przyjęto w niniejszej pracy, że czas przeżycia, to okres między stanem wyjścia (rozpoczęciem leczenia) a wystąpieniem zdarzenia. W przypadku, gdy pacjentka nie doświadczyła zdarzenia w czasie prowadzonej obserwacji (tzn. żyje) lub nie udało się uaktualnić dane o przeżyciu pacjentek z Działu Ewidencji Ludności uzyskano tzw. „obserwacje ucięte”.

Dla wszystkich różnic statystycznych przyjęto poziom istotności $p < 0.05$.

Obliczenia przeprowadzono według programu licencjonowanego przez Gdański Uniwersytet Medyczny w Studium Nauczania Matematyki, Statystyki i Informatyki Wydziału Farmaceutycznego.

Tabela 3.3. Zmienne z poszczególnych ośrodków, które włączono do analizy

		<i>Gdańsk</i>	<i>Poznań</i>	<i>Olsztyn</i>	<i>Ślupsk</i>	<i>Radom</i>
Dane o przeżyciu	Data urodzenia	+	+	+	+	+
	Data rozpoczęcia leczenia (operacyjnego lub radioterapii ^a)	+	+	+	+	+
	Data ostatniego kontaktu z pacjentką	+	+	+	+	+
	Data zgonu	+	+	+	+	+
	Przyczyna zgonu	+/-	b.d.	b.d.	+/-	b.d.
	Wznowa - data i miejsce powstania	+	+	b.d.	+	b.d.
Charakterystyka nowotworu	Ostateczne rozpoznanie histopatologiczne	+	+	+	+	+
	Rozpoznanie histopatologiczne materiału z łyżeczkowania jamy macicy	b.d.	+	+	+	b.d.
	Stopień zaawansowania klinicznego	+	+	+	+	+
	Stopień zróżnicowania histologicznego	+	+	+	+	+
	Obecność przerzutów w węzłach	+	b.d.	b.d.	+	b.d.
	Obecność zatorów w naczyniach	-	b.d.	+	b.d.	+
	Naciekanie mięśnia macicy - ocena histopatologiczna	+	b.d.	+	b.d.	+
	- ocena makroskopowa	+	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Lokalizacja nowotworu w macicy	+	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Leczenie	Charakter wzrostu guza	+	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Leczenie operacyjne	+	+	+	+	+
	Rodzaj zabiegu operacyjnego	+	+	+	+	+
	Limfadenektomia regionalna	+	b.d.	+	+	+
	Wymazy cytologiczny z otrzewnej	+	b.d.	+	b.d.	b.d.
	Cytologia płuc z jamy brzusznej	+	b.d.	+	b.d.	b.d.
	Chemioterapia	+	+	b.d.	+	+
	Radioterapia	+	+	b.d.	+	+
	Hormonoterapia	+	+	b.d.	+	+
Wywiad ginekologiczny	Powikłania śródoperacyjne i pooperacyjne	+	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Ilość porodów/ poronień	+	+	+	+	+
	Data pierwszej i ostatniej miesiączki	+	+	+	+	+
	Długość okresu rozrodczego	+	+	+	+	+
	Objawy raka bł.śl.t.m.	+	b.d.	b.d.	b.d.	+
Choroby współistniejące	Czas trwania objawów do rozpoczęcia leczenia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	+
	BMI lub rozpoznanie otyłości	+	+	+	+	+
	Cukrzyca	+	+	+	+	+
	Nadciśnienie tętnicze	+	+	+	+	+
	Inne choroby współistniejące	+	+	+	b.d.	+
Wywiad socjalny	Niepłodność w wywiadzie	+	b.d.	b.d.	+	b.d.
	Współwystępowanie innych chorób nowotworowych (łagodnych i złośliwych)	+	b.d.	+	+	+
	Stan cywilny	+	b.d.	+	+	b.d.
	Miejsce zamieszkania (miasto/wieś)	+	b.d.	+	+	+
	Wykształcenie	b.d.	b.d.	+	+	b.d.
Inne dane	Zawód wykonywany w ciągu życia	+	+	b.d.	+	b.d.
	Obecna sytuacja zawodowa	+	+	+	+	b.d.
Inne dane	Występowanie nowotworów złośliwych w rodzinie	+	+	+	+	b.d.
	Palenie papierosów	+	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

b.d. – brak danych;

+ dane całkowite;

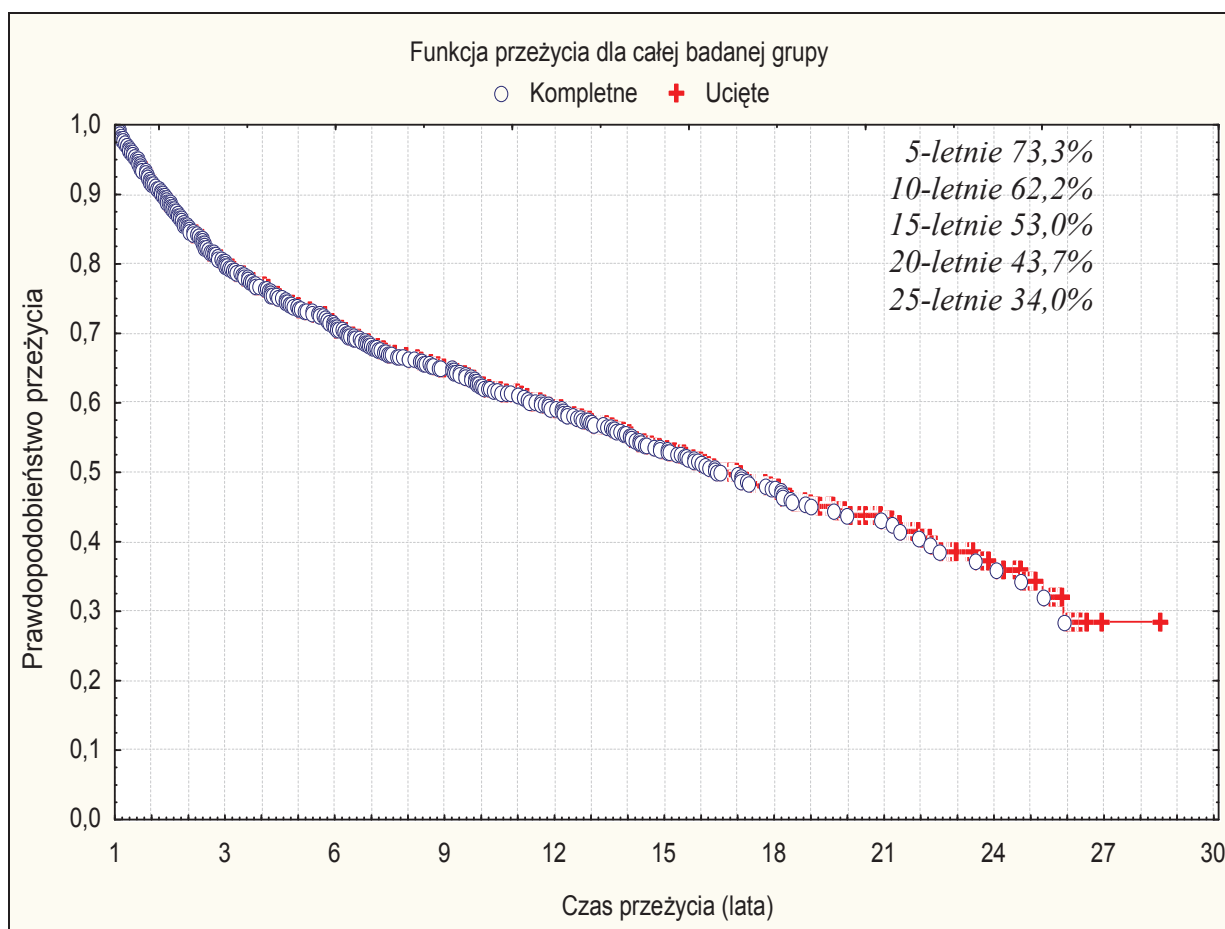
+/- dane częściowe;

^a w ośrodku poznańskim analizę pacjentek rozpoczęto dopiero podczas radioterapii

4. WYNIKI

4.1. Ocena przeżycia chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy

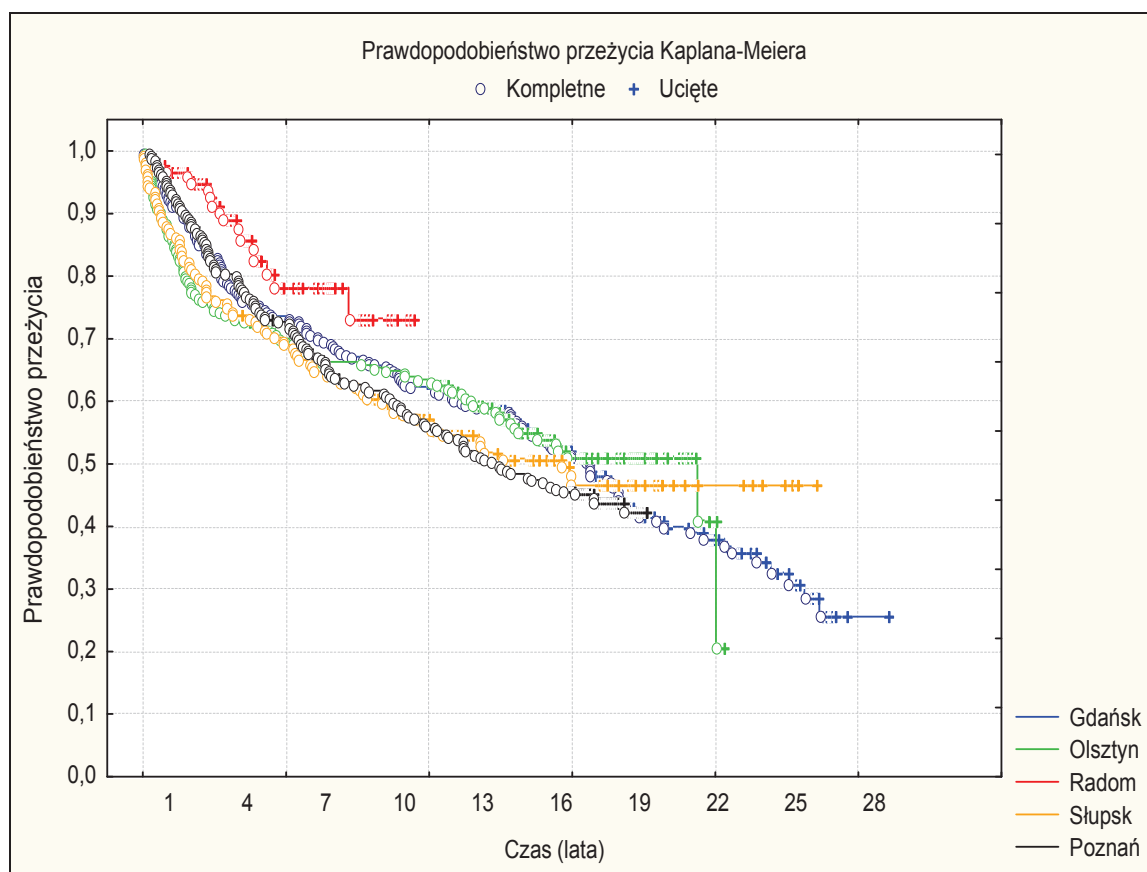
W badanej populacji kobiet liczącej 1060 pacjentek 47,3% (n=501) zmarło w obserwowanym okresie czasu. Mediana przeżycia po pierwotnym leczeniu raka bł.śl.t.m. wynosiła 10,2 lata i wahała się od kilku godzin po zabiegu operacyjnym do 29. lat. Funkcję przeżycia wraz ze współczynnikami przeżycia w odstępach pięcioletnich przedstawiono na Rysunku 1.



Rysunek 1. Funkcja przeżycia dla całej badanej grupy chorych na raka błony śluzowej trzonu macicy

Najczęstszą przyczyną zgonu pacjentek była zasadnicza choroba nowotworowa (n=50, 81,1%). Pozostałe przyczyny były mniej częste, a należały do nich: zaostrzenie choroby internistycznej (n=5, 6,8%) i inny nowotwór złośliwy (n=7, 9,5%). Zgon pooperacyjny dotyczył 2,7% kobiet (n=2). Badana grupa chorych o wiadomej przyczynie zgonu była nieliczna i obejmowała jedynie 74 przypadki (14,8%).

W analizie porównawczej stwierdzono, że długość przeżycia pacjentek po leczeniu nie różniła się statystycznie istotnie pomiędzy poszczególnymi ośrodkami ($p=0,63$ test Chi-kwadrat, Rysunek 2, Tabela 4.1). Wyjątek stanowił ośrodek radomski, gdzie mediana przeżycia była nieznacznie krótsza ($p=0,11$ test Chi-kwadrat).



Rysunek 2. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy w zależności od ośrodka leczniczego ($p=0,68$ test Chi-kwadrat)

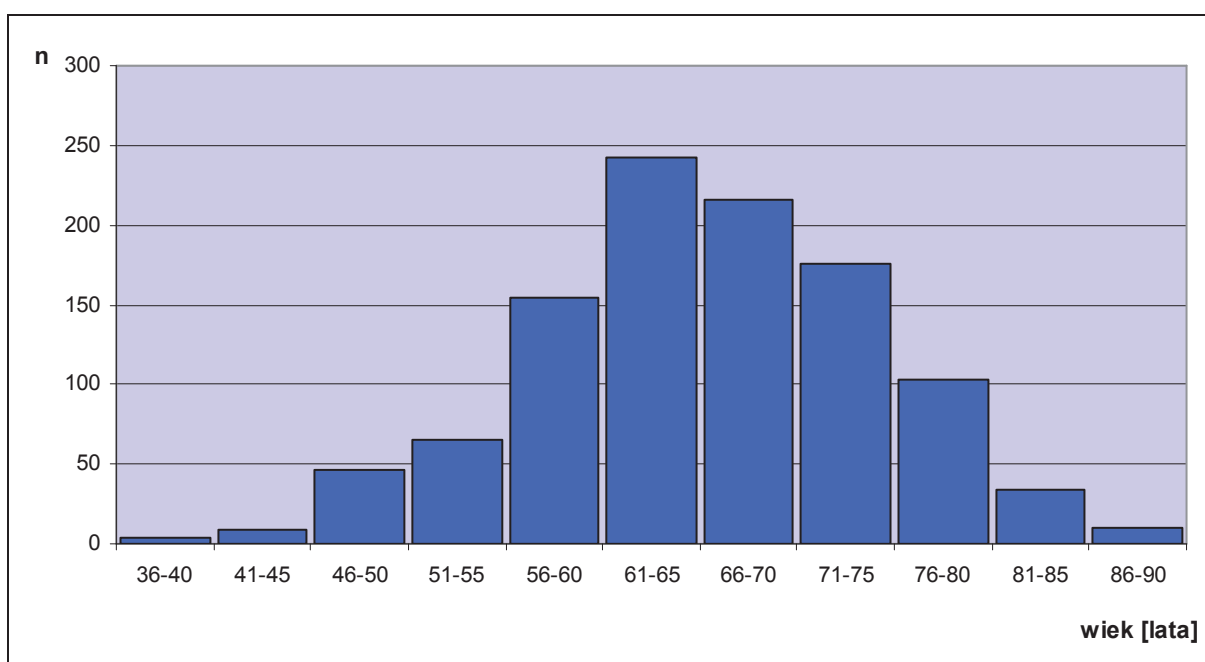
Tabela 4.1. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od ośrodka leczniczego ($p=0,68$ test Chi-kwadrat)

Miasto	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Liczba chorych	%
Gdańsk	14,1	12,5	7,7	292	28,0
Poznań	11,2	10,8	6,8	241	23,1
Olsztyn	12,7	10,8	6,9	217	20,8
Słupsk	9,7	10,0	7,0	168	16,1
Radom	3,4	4,0	2,6	126	12,1
Razem	10,4	10,3	7,2	1044	100,0

4.2. Charakterystyka grupy badawczej

4.2.1. Wiek chorych

Średnia wartość wieku badanych w chwili rozpoczynania leczenia wynosiła 60,6 lat ($\pm 8,8$ lat). Najmłodsza chora miała 31 lat a najstarsza 86 lat. Rozkład wartości wieku chorych przedstawiono na diagramie (Rysunek 3). W poszczególnych ośrodkach wartość średnia wieku analizowanych pacjentek nie różniła się istotnie statystycznie ($p=0,14$ test Coxa; Tabela 4.2).



Rysunek 3. Częstość występowania raka bł.śl.t.m. u badanych chorych w pięcioletnich przedziałach wiekowych

Tabela 4.2. Średnia wartość wieku chorych z rakiem bł.śl.t.m. w chwili rozpoczęcia leczenia ($p=0,14$ test Chi-kwadrat)

Wiek badanych (lata)	Wszystkie	Gdańsk	Poznań	Olsztyn	Ślupsk	Radom
Średnia	60,6	60,7	61,2	61,0	60,8	58,8
Odchyl. stand.	8,8	8,5	8,8	8,8	10	8,0
Mediana	60,5	60,0	62,4	61,5	60,0	59,0
Min	31	31	38,9	34,9	38	32
Max	86	85	82,3	80,8	86	84

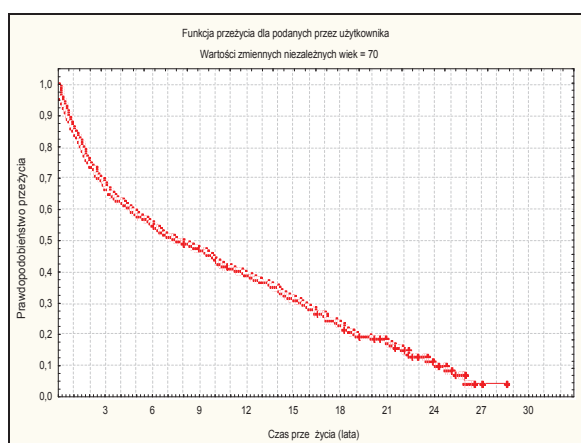
Wartość średnią wieku chorych w chwili zgonu oraz wartość średnią wieku żyjących kobiet, u których przeprowadzono kompletną obserwację przeżycia po leczeniu raka bł.śl.t.m., przedstawiono w Tabeli 4.3.

Tabela 4.3. Średnia wartość wieku chorych w chwili zgonu jak i wartość wieku żyjących kobiet, u których przeprowadzono kompletną obserwację przeżycia po leczenia raka bł.śl.t.m.

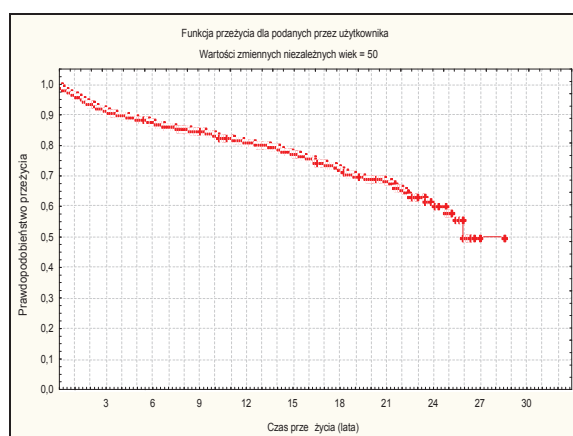
Zmienne (lata)	Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia	Wiek w chwili zgonu	Wiek żyjących
Średnia	60,6	70,4	71,5
Odchylenie stand.	8,8	9,4	9,5
Mediana	60,5	71,1	72,2
Min	31	39	34
Max	86	97	96

Analiza przeżycia Kaplana-Meiera wykazała, że istnieje zależność pomiędzy długością przeżycia pacjentek a ich wiekiem w chwili rozpoczęcia leczenia, co przedstawiono graficznie na Rysunku 4. Prognozowane przeżycie malało z wiekiem chorych ($p < 0,00001$ test Chi-kwadrat).

A.

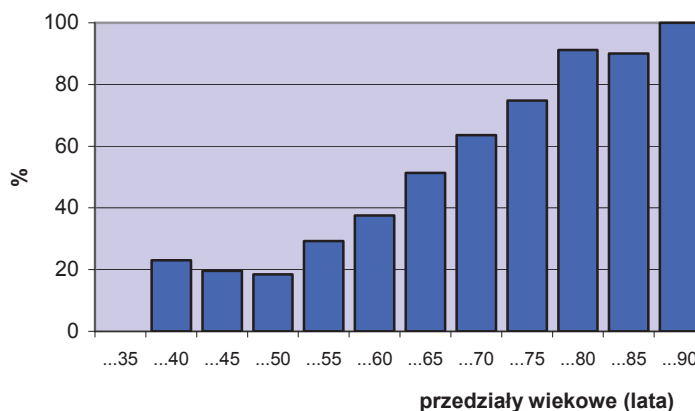


B.

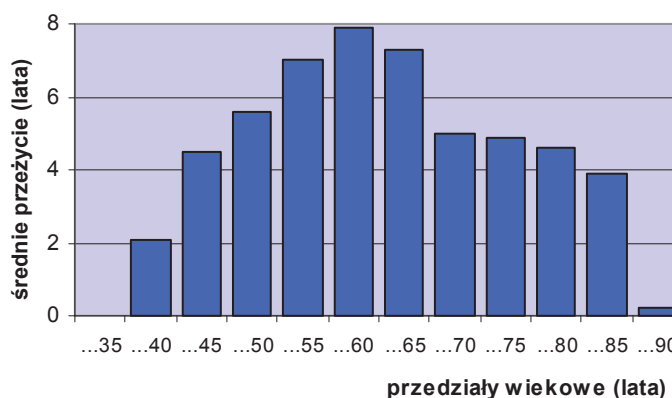


Rysunek 4. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od ich wieku w chwili rozpoznania ($p < 0,00001$) A. Chore >70 roku życia, B. Chore <50 roku życia

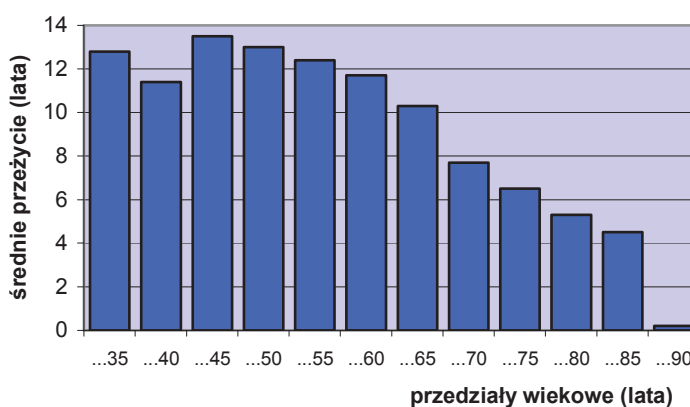
Analiza częstości występowania zgonów, czasu od rozpoznania choroby do zgonu pacjentki oraz czasookresu przeżycia chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych (Rysunki 5-7) na podstawie co najmniej ośmioletniej obserwacji wykazała, że kobiety młode (do 45. roku życia) rzadziej umierają w przebiegu raka bł.śl.t.m. (23,1%) w porównaniu do kobiet w wieku podeszłym, czyli po 81. roku życia (90 - 100%), co pokazano na Rysunku 5. Jednak, gdy dochodzi u młodych kobiet do zgonu z powodu choroby nowotworowej, to następuje on w podobnie krótkim przedziale czasu tak jak u kobiet w wieku podeszłym (2,1 - 4,5 lat wzgl. 0,2 - 3,9 lat) (Rysunek 6). Najdłuższy okres czasu od rozpoznania do zgonu chorych notowano pomiędzy 56. a 60. rokiem życia (Rysunek 6). Natomiast spadek przeżycia zależny od wieku chorych zaobserwowano dopiero po 60. roku życia (Rysunek 7).



Rysunek 5. Procentowy odsetek liczby zgonów z powodu raka bł.śl.t.m. w pięcioletnich przedziałach wiekowych po co najmniej ośmioletnim okresie obserwacji



Rysunek 6. Średni czas od rozpoznania choroby do zgonu u obserwowanych chorych w pięcioletnich przedziałach wiekowych po co najmniej ośmioletnim okresie obserwacji



Rysunek 7. Średnia długość przeżycia chorych u obserwowanych chorych w pięcioletnich przedziałach wiekowych po co najmniej ośmioletnim okresie obserwacji

4.2.2. Okres rozrodczy

Charakterystykę okresu rozrodczego przedstawiono w Tabeli 4.4. Średnia wartość wieku wystąpienia pierwszej miesiączki w badanej populacji wynosiła 14 lat ($\pm 1,5$ lat), średnia wartość wieku wystąpienia menopauzy wynosiła 50,4 lat ($\pm 4,5$ lat), a średnia długość okresu rozrodczego, liczonego od pierwszej do ostatniej miesiączki, wynosiła 36,4 lat ($\pm 4,6$ lat).

877 kobiet (82,7%) w momencie postawienia rozpoznania raka bł.śl.t.m. było w okresie pomenopauzalnym. U 771 kobiet (72,7%) rak bł.śl.t.m. był diagnozowany po 4. latach od ostatniej miesiączki. Średnia wartość interwału pomiędzy ostatnią miesiączką a menopauzą wynosiła 10,5 lat ($\pm 8,5$).

U badanych kobiet najczęściej występowały regularne, 29-dniowe ($28,8 \pm 5,6$ dni) cykle miesiączkowe, a krwawienia miesiączkowe trwały 5 dni ($5,0 \pm 1,6$ dni) i były mierne oraz niebolesne.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy chorymi z poszczególnych ośrodków klinicznych w zakresie omawianych powyżej cech.

Nie wykazano również wpływu następujących cech na prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m.: wiek *menarche* ($p=0,82$ test Chi-kwadrat), wiek menopauzy ($p=0,37$ test Chi-kwadrat), długość okresu rozrodczego ($p=0,52$ test Chi-kwadrat).

Tabela 4.4. Charakterystyka okresu rozrodczego u wszystkich badanych chorych i u chorych z poszczególnych ośrodków (średnia $\pm$ odchylenie standardowe (zakres zmiennych), lub liczebność grupy)

Zmienne	Wszystkie	Gdańsk	Poznań	Olsztyn	Ślupsk	Radom	P
Wiek wystąpienia pierwszej miesiączki (lata)	14,0 $\pm$ 1,5 (9-21)	14,0 $\pm$ 1,6 (10-20)	14,0 $\pm$ 1,6 (9-20)	14,2 $\pm$ 1,6 (10-21)	13,9 $\pm$ 1,2 (11-18)	13,8 $\pm$ 1,4 (11-18)	0,15 ^I
Wiek wystąpienia ostatniej miesiączki (lata)	50,4 $\pm$ 4,5 (27-63)	50,6 $\pm$ 4,9 (27-63)	50,5 $\pm$ 4,2 (39-62)	50,0 $\pm$ 4,6 (32-60)	50,0 $\pm$ 4,0 (37 - 62)	50,6 $\pm$ 4,7 (32-59)	0,65 ^I
Długość okresu rozrodczego (lata)	36,4 $\pm$ 4,6 (15-49)	36,5 $\pm$ 5,0 (16-49)	36,6 $\pm$ 4,2 (25-48)	36,0 $\pm$ 4,8 (15-46)	36,2 $\pm$ 4,1 (25-48)	36,8 $\pm$ 4,7 (19-45)	0,11 ^I
Wystąpienie nowotworu w okresie:							0,0003 ^{II} lub 0,79 ^{II*}
- pomenopauzalnym	<i>n</i> % 877 82,7	<i>n</i> % 232 80,0	<i>n</i> % 192 92,8	<i>n</i> % 171 78,8	<i>n</i> % 139 77,2	<i>n</i> % 103 81,8	
- przedmenopauzalnym	183 17,3	58 20,0	15 7,2	46 21,2	41 22,8	23 18,3	

^I ANOVA, ^{II} test Chi-kwadrat Pearsona

* bez Poznania

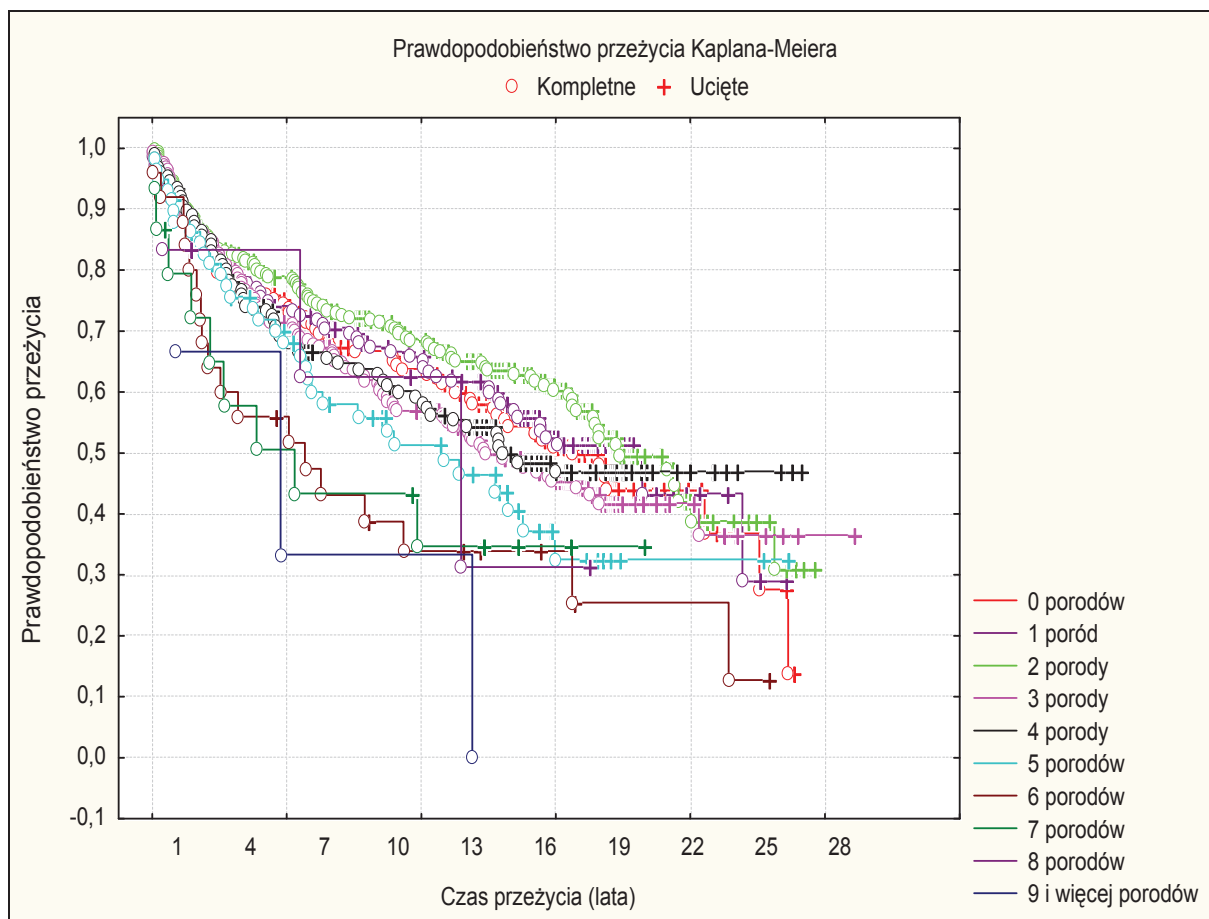
4.2.3. Liczba porodów i liczba poronień

Wśród 1060 badanych kobiet nieródki stanowiły 15,0% (n=159), zaś 14,7% (n=155) kobiet rodziło 1 raz, 26,8% (n=281) rodziło 2 razy, 20,8% (n=217) rodziło 3 razy, 12,2% (n=131) rodziło 4 razy, a 10,5% (n=113) rodziło 5 i więcej razy. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości porodów pomiędzy porównywanymi ośrodkami ($p=0,79$ test Kruskala-Wallisa, Tabela 4.5 na stronie 52).

Wyniki analizy przeżycia pacjentek po leczeniu raka bł.śl.t.m. wykazały, że ze zwiększającą się liczbą przebytych porodów maleje prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek w sposób istotny statystycznie ($p=0,0007$ test Chi-kwadrat). Mediana czasu przeżycia zmalała z 11,9 lat dla nieródek do 5,2 lat dla kobiet rodzących dziewięciokrotnie (Rysunek 8, Tabela 4.6). Analiza porównawcza grupy nieródek z grupą wieloródek nie wykazała istotnych statystycznie różnic pod względem przeżycia chorych ($p=0,70$ test Wilcozona, $p=0,84$ test Coxa-Mantela). Jednakże po podzieleniu wieloródek na podgrupy: a) wieloródki, które rodziły jedno- do czterokrotnie, i b) wieloródki, które rodziły pięć- do trzynastokrotnie, w zestawieniu z nieródkami stwierdzono istotne statystycznie różnice ($p=0,001$ test Chi-kwadrat, Rysunek 9).

Analiza czynników mających wpływ na zmniejszające się prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od wzrastającej liczby porodów wykazała, że kobiety rodzące wielokrotnie (pięć i więcej razy) były starsze średnio o 4,1 lata ($p=0,005$ test Chi-kwadrat) i częściej pochodziły z obszarów wiejskich w porównaniu do nieródek i kobiet rodzących od jednego do czworga dzieci ($p<0,00001$ test Chi-kwadrat Pearsona, $p<0,00001$ test Chi-kwadrat, $p<0,00001$ test Spearmana). Ponadto u kobiet, które urodziły co najmniej pięcioro dzieci, stwierdzono wyższe stopnie zaawansowania choroby ($p=0,01$ test Chi-kwadrat Pearsona, $p=0,02$ test Chi-kwadrat, $p=0,005$ test Spearmana) oraz niższe zróżnicowanie nowotworu ($p=0,02$ test Chi-kwadrat Pearsona, $p=0,03$ test Chi-kwadrat, $p=0,18$ test Spearmana). W porównywanych grupach nie ujawniono różnic odnośnie głębokości nacieku ściany macicy przez proces nowotworowy, jak również zajęcia naczyń limfatycznych (Tabela 4.7).

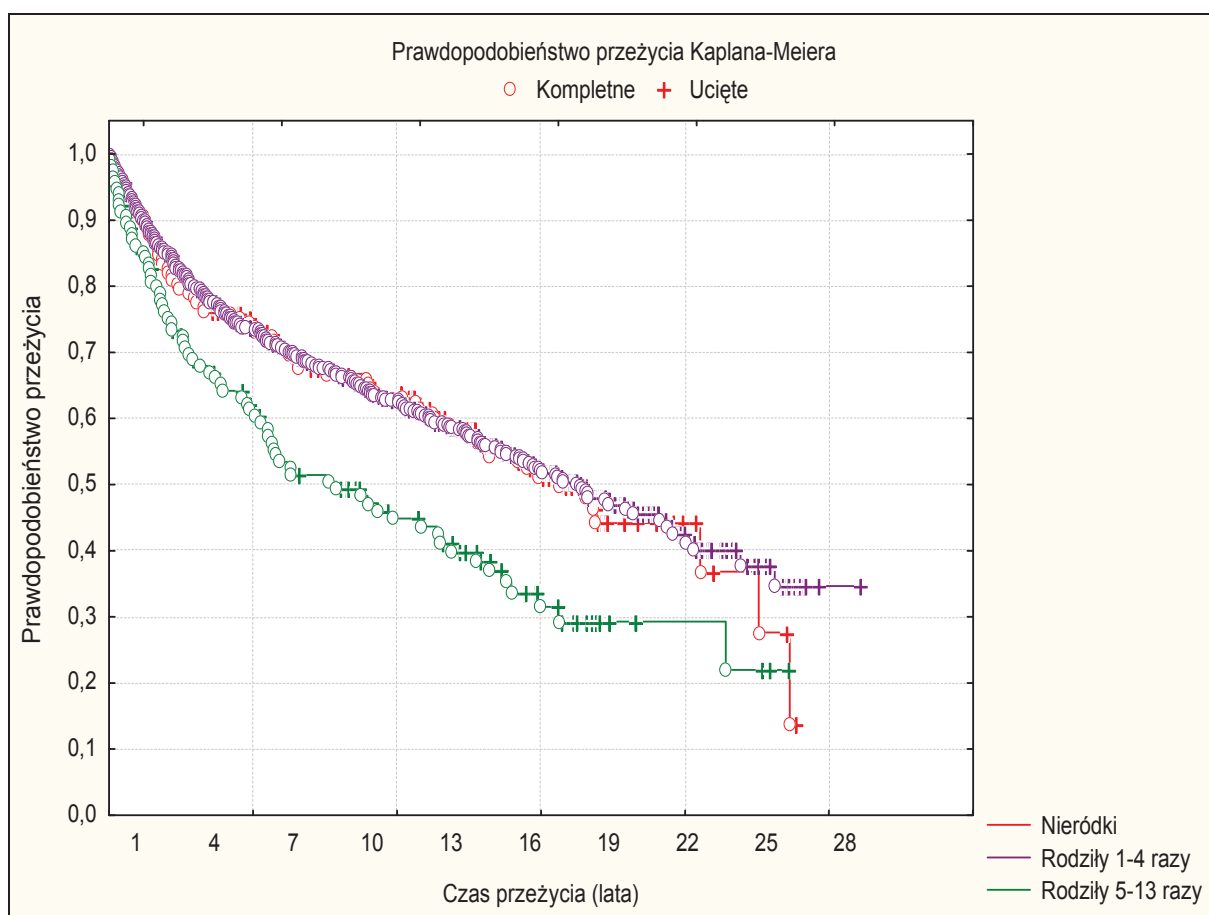
Liczba poronień występujących w przeszłości u badanych kobiet wahała się od 0 do 7 i wynosiła średnio 0,5 ($\pm 0,9$). Nie miała ona wpływu na przeżycie pacjentek ($p=0,5$ test Chi-kwadrat). Różnice pomiędzy analizowanymi ośrodkami nie były statystycznie znamienne ($p=0,24$ test Kruskala-Wallisa, Tabela 4.5 na stronie 52).



Rysunek 8. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od liczby przeżytych porodów ($p=0,0007$ test Chi-kwadrat)

Tabela 4.6. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od liczby przeżytych porodów ($p=0,0007$ test Chi-kwadrat)

Liczba porodów	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Liczba chorych	%
0	11,9	10,9	7,1	155	15,0
1	11,4	10,8	7,3	152	14,7
2	11,7	11,0	7,3	277	26,8
3	9,5	10,0	7,1	215	20,8
4	11,1	10,5	7,3	126	12,2
5	6,9	8,7	6,7	59	5,7
6	5,6	7,8	7,3	25	2,4
7	4,3	7,0	6,8	15	1,5
8	8,3	8,1	6,7	6	0,6
9 i więcej	5,2	6,4	6,1	3	0,3
Razem	10,5	10,4	7,2	1033	100



Rysunek 9. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od liczby porodów z podziałem na: a) nieródki, b) wieloródki, które rodziły 1-4-krotnie, c) wieloródki, które rodziły 5-13-krotnie ($p=0,001$ test Chi-kwadrat)

Tabela 4.5. Średnia wartość liczby porodów i poronień w całej badanej grupie chorych z rakiem bł.śl.t.m. i u chorych z poszczególnych ośrodków ($p=0,79$ test Kruskala-Wallisa)

Zmienne	Wszystkie	Gdańsk	Poznań	Olsztyn	Ślupsk	Radom
Liczba porodów						
Średnia	2,43	2,30	2,35	3,0	2,59	2,42
Odchyl. stand.	1,76	1,66	1,55	2,07	1,82	1,71
Min.	0	0	0	0	0	0
Maks.	13	7	9	13	8	11
Liczba poronień						
Średnia	0,45	0,55	0,37	0,46	0,50	0,34
Odchyl. stand.	0,87	0,94	0,85	0,85	0,96	0,61
Min.	0	0	0	0	0	0
Maks.	7	6	7	5	7	4

Tabela 4.7. Analiza czynników mających wpływ na zmniejszenie się prawdopodobieństwa przeżycia w zależności od wzrastającej liczby porodów u badanych chorych (średnia $\pm$ odchylenie standardowe (zakres zmiennych), lub liczebność grupy, wartość procentowa)

Zmienna	Nieródki i rodzące od 1. do 4. dzieci		Rodzące od 5. do 13. dzieci		P
	n	%	n	%	
Miejsce zamieszkania					<0,00001 ^I , ^{II} , ^{III}
Miasto	568	71,1	137	97,2	
Wieś	40	5,1	54	6,8	
Stopnie zaawansowania nowotworu					0,01 ^I , 0,02 ^{II} , 0,005 ^{III}
I	648	70,2	62	55,9	
II	132	14,3	27	24,3	
III	114	12,4	19	17,1	
IV	29	3,1	3	2,7	
Stopnie zróżnicowania nowotworu					0,02 ^I , 0,03 ^{II} , 0,18 ^{III}
G 1	330	44,4	38	42,2	
G 2	313	42,1	30	33,3	
G 3	100	13,5	22	24,4	
Głębokość nacieku ściany macicy					0,51 ^I , 0,48 ^{II} , 0,31 ^{III}
<i>Endometrium</i>	56	10,2	4	6,2	
< 50% grubości mięśniówki	244	44,4	28	43,1	
> 50% grubości mięśniówki	250	45,5	33	50,8	
Zatory w naczyniach limfatycznych	75	13,3	13	18,8	0,2 ^I , ^{II} , ^{III}
Wiek (lata)	64,4 ± 13,3		68,5 ±12,0		0,005

^I test Chi-kwadrat Pearsona, ^{II} test Chi-kwadrat, ^{III} test Spearmana

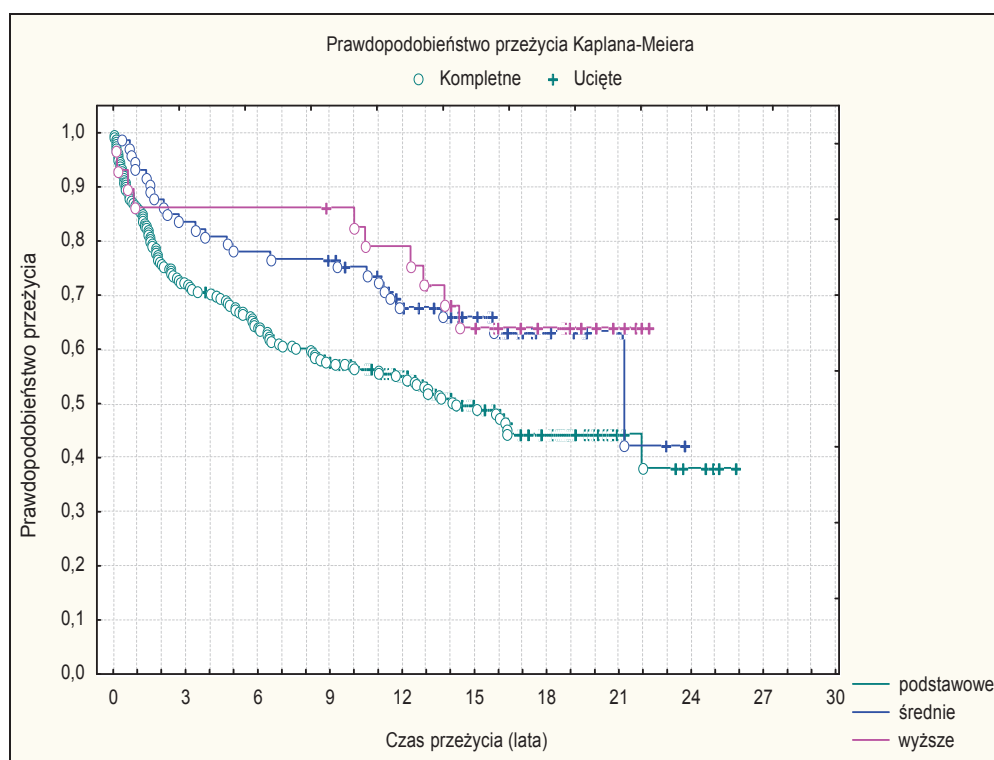
4.2.4. Status socjoekonomiczny

Procentowa charakterystyka socjoekonomiczna badanych pacjentek została przedstawiona w Tabeli 4.8. Większość badanych kobiet pochodziła z aglomeracji miejskich (76,0%), posiadały one wykształcenie podstawowe (73,7%), były mężatkami (62,2%). W chwili rozpoczęcia leczenia nie pracowały – były na emeryturze lub rencie (66,6%), podczas aktywnego życia zawodowego były pracownicami fizycznymi (50,7%).

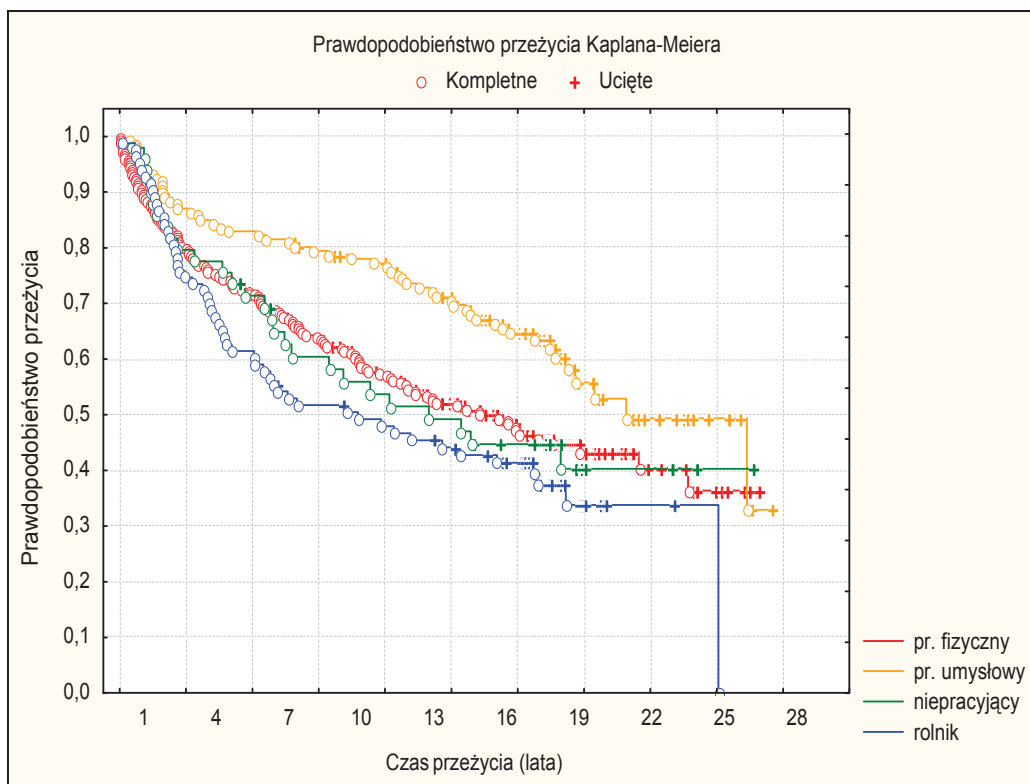
Tabela 4.8. Charakterystyka socjoekonomiczna chorych na raka bł.śl.t.m. łącznie i w badanych ośrodkach (b.d. – brak danych)

Zmienne	Wszystkie		Gdańsk		Poznań		Olsztyn		Ślupsk		Radom	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Miejsce zamieszkania												
▪ Miasto	619	76,0	b.d.	b.d.	147	67,7	259	88,7	125	69,8	88	69,8
▪ Wieś	195	24,0	b.d.	b.d.	70	32,3	33	11,3	54	30,2	38	30,2
Obecna sytuacja zawodowa												
▪ Pracuje – umysłowo	59	6,8	6	3,0	0	0,0	39	13,4	14	8,6	b.d.	b.d.
▪ Pracuje - fizycznie	59	6,8	7	3,5	0	0,0	19	6,5	33	20,4	b.d.	b.d.
▪ Pracuje – inne	43	4,9	0	0,0	43	29,8	0	0,0	0	0,0	b.d.	b.d.
▪ Renta, emerytura	694	79,9	177	89,4	174	80,2	228	78,1	115	71,0	b.d.	b.d.
▪ Rolnik	14	1,6	8	4,0	0	0,0	6	2,1	0	0,0	b.d.	b.d.
Zawód wykonywany												
▪ Pracownik umysłowy	147	25,9	51	23,5	b.d.	b.d.	71	41,5	25	13,9	b.d.	b.d.
▪ Pracownik fizyczny	289	50,7	82	37,8	b.d.	b.d.	58	33,9	148	82,2	b.d.	b.d.
▪ Niepracujący	50	8,8	29	13,4	b.d.	b.d.	21	12,3	0	0,0	b.d.	b.d.
▪ Rolnik	83	14,6	55	25,3	b.d.	b.d.	21	12,3	7	3,9	b.d.	b.d.
Wykształcenie												
▪ Podstawowe	292	73,7	b.d.	b.d.	141	65,0	b.d.	b.d.	151	84,4	b.d.	b.d.
▪ Średnie	73	18,4	b.d.	b.d.	58	26,7	b.d.	b.d.	15	8,4	b.d.	b.d.
▪ Wyższe	31	7,8	b.d.	b.d.	18	8,3	b.d.	b.d.	13	7,3	b.d.	b.d.
Stan cywilny												
▪ Mężatka	261	37,8	b.d.	b.d.	92	42,4	98	33,6	71	39,0	b.d.	b.d.
▪ Stanu wolnego	430	62,2	b.d.	b.d.	125	57,6	194	66,4	111	61,0	b.d.	b.d.
Warunki życia												
▪ Dobre	211	82,1	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	211	82,1	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
▪ Średnie	42	16,3	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	42	16,3	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
▪ Złe	4	1,6	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4	1,6	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

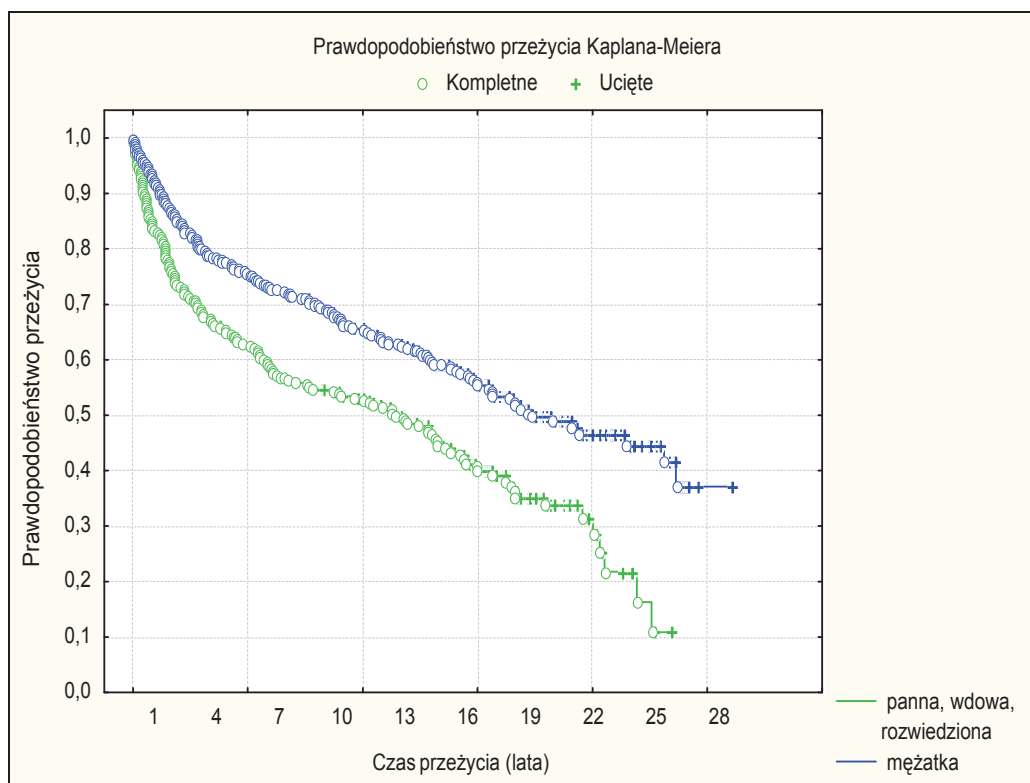
Analiza porównawcza wykazała różnice w przeżyciu pacjentek w zależności od poziomu wykształcenia ($p=0,005$ test Chi-kwadrat), jak również od rodzaju wykonywanej pracy ($p=0,0003$ test Chi-kwadrat). Najdłużej żyły pacjentki z wykształceniem wyższym (Rysunek 10) oraz pracownice umysłowe (Rysunek 11), a najkrócej z wykształceniem podstawowym i pracujące fizycznie na roli. Ponadto analiza okresu przeżycia, w której porównano mężatki z kobietami stanu wolnego (wdowy, panny i inne) (Rysunek 12), wykazała, że najdłużej żyły te pierwsze ($p=0,0003$ test Wilcoxona, $p=0,00001$ test Coxa-Mantela, $p=0,00001$ test log-rank). Natomiast miejsce zamieszkania (miasto lub wieś) nie miało istotnego wpływu na długość przeżycia chorych ($p=0,07$ test Wilcoxona, $p=0,08$ test Coxa-Mantela).



Rysunek 10. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od poziomu wykształcenia (podstawowego, średniego, wyższego) ($p=0,005$ test Chi-kwadrat)



Rysunek 11. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od charakteru pracy wykonywanej w ciągu życia zawodowego ($p=0,0003$ test Chi-kwadrat)



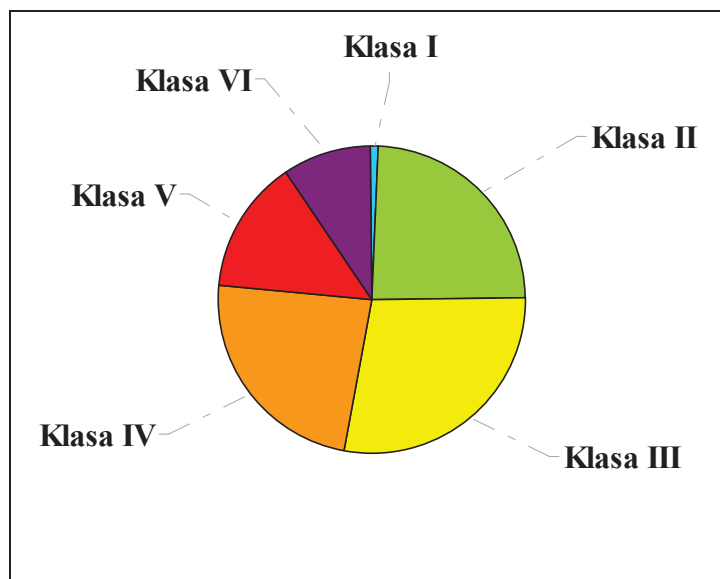
Rysunek 12. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od stanu cywilnego ($p=0,0003$ test Chi-kwadrat)

4.3. Choroby towarzyszące rakowi błony śluzowej trzonu macicy

4.3.1. Otyłość i nadwaga

U 601 badanych kobiet ze wszystkich ośrodków (56,7%) rozpoznano otyłość. Natomiast nadmierną masę ciała posiadało $\frac{3}{4}$ spośród 597 chorych kobiet, co oszacowano na podstawie wskaźnika BMI (Rysunek 13).

Analiza Kaplana-Meiera wykazała, że prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek nie zmieniało się ani w zależności od wartości BMI ($p=0,42$ test Chi-kwadrat), ani od klasy BMI ($p=0,08$ test Chi-kwadrat). Różnice pomiędzy ocenianymi ośrodkami nie były statystycznie znamienne ($p=0,12$ test Chi-kwadrat, Tabela 4.9).



Rysunek 13. Rozkład wartości BMI u 597 badanych chorych

Tabela 4.9. Wartości BMI u chorych z rakiem bł.śl.t.m. ($p=0,12$ test Chi-kwadrat)

BMI	Wszystkie <i>N</i> =597		<i>Gdańsk</i> <i>N</i> =241		<i>Poznań</i> <i>N</i> =166		<i>Olsztyn</i> <i>N</i> =11		<i>Słupsk</i> <i>N</i> =179	
Śr.	30,3		30,6		30,5		35,2		29,6	
± odchyl. stand.	± 6,9		± 7,4		± 6,1		±10,3		± 6,5	
zakres	16,9 – 58,0		17,1 – 58,0		16,9 – 51,3		18,6 – 48,3		17,8 – 50,8	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Klasa I	5	0,8	3	1,4	1	0,4	0	0,0	1	0,6
Klasa II	145	24,3	52	24,3	32	13,3	2	18,2	59	33,0
Klasa III	165	27,6	75	35,0	46	19,1	2	18,2	42	23,5
Klasa IV	141	23,6	55	25,7	44	18,3	2	18,2	40	22,3
Klasa V	85	14,2	29	13,6	32	13,3	1	9,1	23	12,8
Klasa VI	56	9,4	27	12,6	11	4,6	4	36,4	14	7,8

4.3.2. Cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i inne choroby „internistyczne”

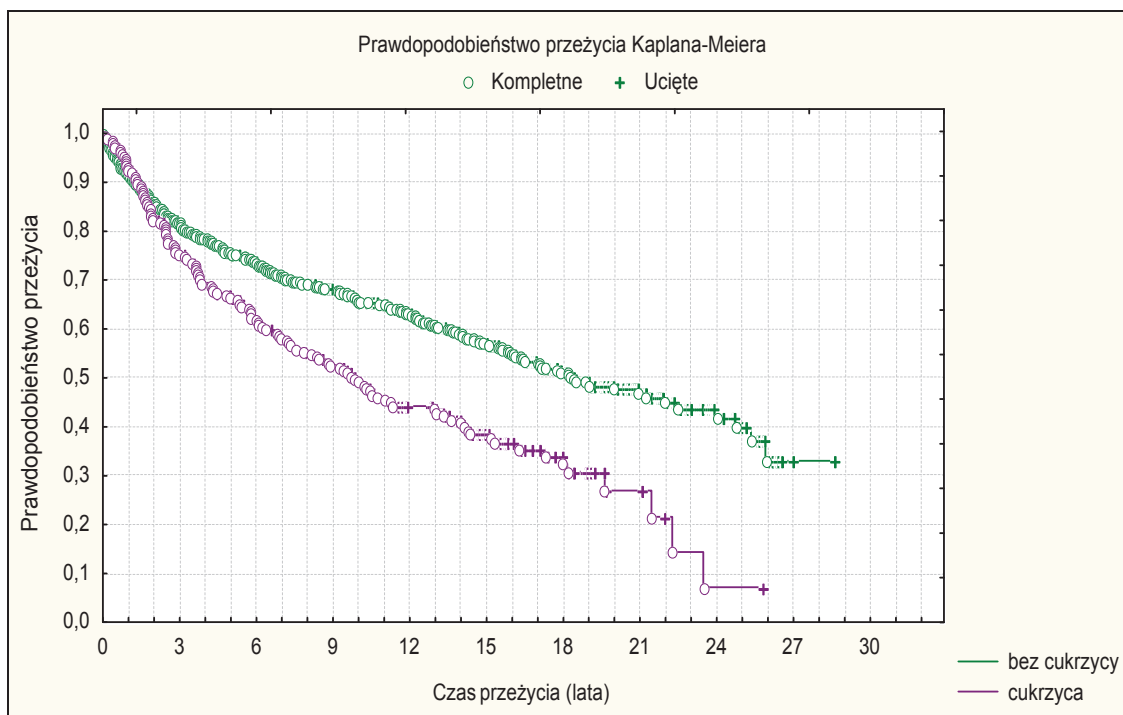
Wśród wszystkich badanych kobiet co piąta badana chorowała na cukrzycę, a co druga badana na nadciśnienie tętnicze. Częstość występowania powyższych chorób, jak i czas ich trwania przedstawiono dla wszystkich chorych w Tabeli 4.10. Współwystępowanie raka bł.śl.t.m. z otyłością, cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym potwierdzono u 121. kobiet (11,4%), zaś raka bł.śl.t.m. z otyłością i cukrzycą u 46. kobiet (4,3%), natomiast raka bł.śl.t.m. z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym u 220. kobiet (20,8%).

Zarówno występowanie cukrzycy jak i nadciśnienia tętniczego istotnie zmniejszało przeżycie pacjentek (odpowiednio $p < 0,00001$ i $p = 0,0005$ test Chi-kwadrat), co przedstawiono na Rysunku 15 i Rysunku 16.

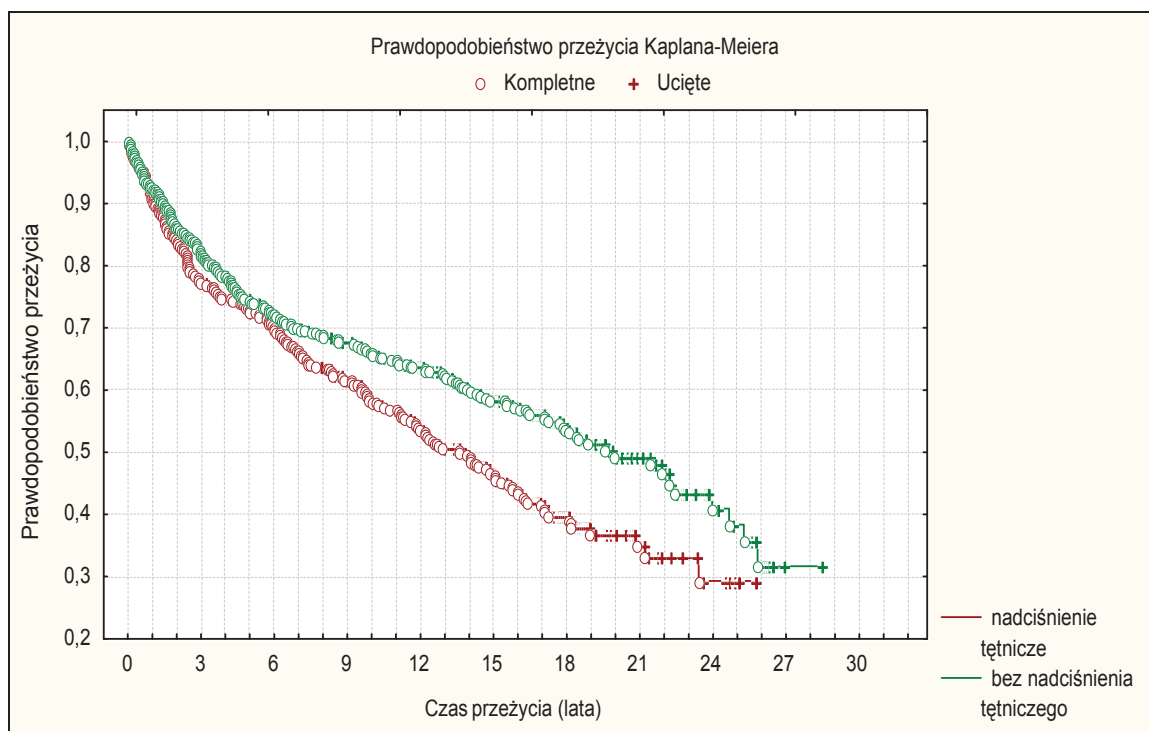
Palenie papierosów przez chore było analizowane zaledwie w jednym ośrodku – Gdańsk. Stwierdzono, że 26 pacjentek paliło papierosy, co stanowiło 18,8% kobiet w badanej podgrupie. Na podstawie wywiadu internistycznego stwierdzono współwystępowanie innych chorób: kamicy pęcherzyka żółciowego ($n=127$; 17,0%), choroby wieńcowej w tym zawału serca ($n=143$; 13,5%), zaburzeń rytmu serca ($n=48$; 7,7%), chorób tarczycy ($n=39$; 5,2%), chorób zapalnych stawów w tym reumatoidalnego zapalenia stawów ($n=26$; 5,1%), zapalenia żył kończyn dolnych ($n=12$; 2,6%), astmy oskrzelowej ($n=12$; 2,6%) oraz chorób tętnic w tym udaru mózgu i rozległej miażdżycy dużych tętnic ($n=12$; 1,9%).

Tabela 4.10. Częstość występowania i czas trwania cukrzycy oraz nadciśnienia tętniczego u badanych kobiet

Zmienne	<i>n</i> (%)
	śr. $\pm$ odchyl. [min.; max.] mediana
Cukrzyca	
✧ Występowanie	215 (20,3)
✧ Czas trwania (lata)	$6,3 \pm 5,6$ [1; 20] 5
Nadciśnienie tętnicze	
✧ Występowanie	483 (45,6)
✧ Czas trwania (lata)	$8,0 \pm 6,4$ [1; 30] 6



Rysunek 15. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od współwystępowania cukrzycy ($p < 0,00001$ test Chi-kwadrat)



Rysunek 16. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od współwystępowania nadciśnienia tętniczego ($p = 0,0005$ test Chi-kwadrat)

4.3.3. Niepłodność

Analiza danych zebranych tylko w dwóch ośrodkach (Gdańsk i Słupsk) wykazała, że w okresie rozrodczym 5,0% kobiet (n=20) leczyło się z powodu niepłodności.

4.3.4. Współistnienie innych nowotworów złośliwych

U 85. kobiet (10,4%) stwierdzono występowanie innych nowotworów złośliwych. Były to najczęściej niezależne nowotwory narządu płciowego – głównie rak jajnika (n=29; 34,1%), następnie rak piersi (n=23; 27,1%) oraz rak jelita cienkiego i grubego (n=12; 14,1%).

Powyższe dane pochodziły ze wszystkich ośrodków oprócz poznańskiego. Włączono do analizy nowotwory występujące przed i po rozpoznaniu raka bł.śl.t.m.. Wyjątek stanowiły dane z Radomia, skąd zebrano jedynie dane pacjentek z rakiem bł.śl.t.m., u których przed rozpoznaniem nie występowały inne zmiany złośliwe.

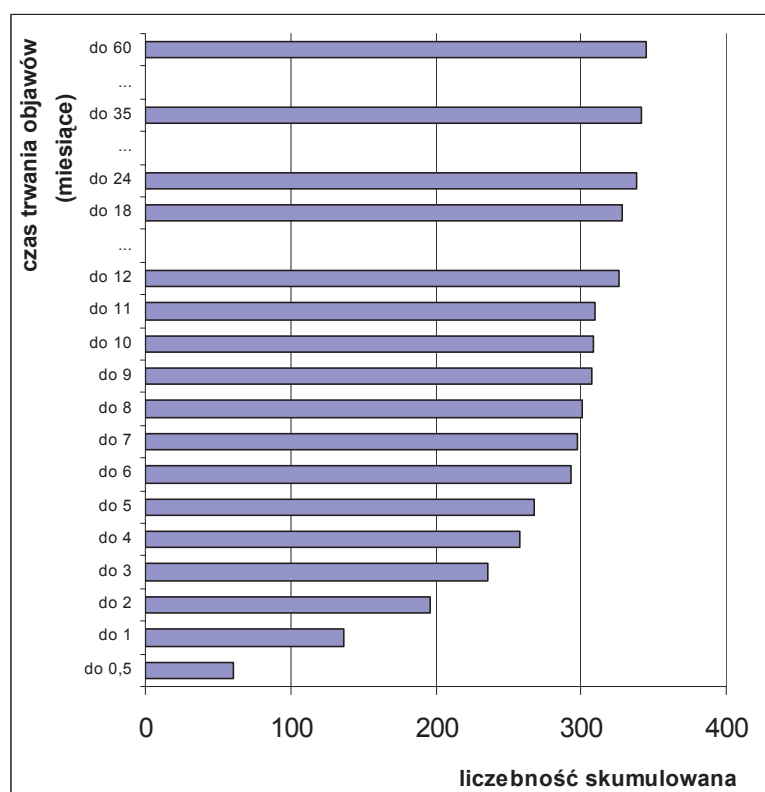
4.4. Objawy choroby nowotworowej

Wśród dominujących objawów raka bł.śl.t.m. najczęstszymi były: krwawienie (n=501; 71,3%) lub plamienie z dróg płciowych (n=103; 14,7%). Rzadziej występowały bardzo obfite krwawienie (n=34; 4,8%) i upławy o charakterze popłuczyn mięsnych (n=30; 4,3%). Nieobecność objawów klinicznych rozwijającego się nowotworu zgłaszało aż 5,0% kobiet (n=35). Brak objawów nie miał wpływu na prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek (p=0,95 test Wilcozona, p=0,93 test Coxa-Mantela), a mimo to u kobiet bezobjawowych stwierdzono nieznacznie częstsze występowanie bardziej zaawansowanych postaci raka niż u kobiet z objawami klinicznymi (I stopień – 54,3% wzgl. 72,5%, II stopień – 17,1% wzgl. 13,3%, III stopień – 22,9% wzgl. 10,9%, IV stopień – 5,7% wzgl. 3,3%, p=0,09 test Pearsona).

Od momentu pojawienia się pierwszych objawów do wdrożenia postępowania diagnostycznego mijało od kilku godzin do 60. miesięcy, co średnio wynosiło 4,3 miesiąca ($\pm 7,4$). U ponad połowy pacjentek (149 chorych) objawy nie trwały dłużej niż 2 miesiące (Rysunek 17).

Czas trwania symptomów choroby nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy chorymi z poszczególnych ośrodków (p=0,06 test Kruskala-Wallisa) i nie był uzależniony od stopnia zaawansowania (p=0,38 test Kruskala-Wallisa), zróżnicowania histologicznego nowotworu (p=0,54 test Kruskala-Wallisa) i głębokości nacieku mięśniówki (p=0,61 test Kruskala-Wallisa), jak również od wieku pacjentek (p=0,26 analiza korelacji).

Długość trwania objawów nie miała istotnego statystycznie wpływu na przeżycie pacjentek (p=0,38 test Chi-kwadrat).



Rysunek 17. Skumulowana długość czasu trwania objawów choroby nowotworowej do chwili postawienia rozpoznania raka bł.śl.t.m.

4.5. Występowanie chorób nowotworowych w najbliższej rodzinie

Spośród 624. pacjentek aż 21,5% (n=134) miało dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych. W przypadku 33. pacjentek (24,6%) stwierdzono, że co najmniej dwóch innych członków ich rodziny miało nowotwór złośliwy. Najczęstszymi „rodzinnymi” nowotworami były: rak narządu płciowego (n=29; 21,6%), rak piersi (n=27; 20,1%), rak żołądka (n=26; 19,4%), rak płuc (n=26; 19,4%) oraz rak jelita (n=16; 11,9%).

4.6. Charakterystyka histopatologiczna

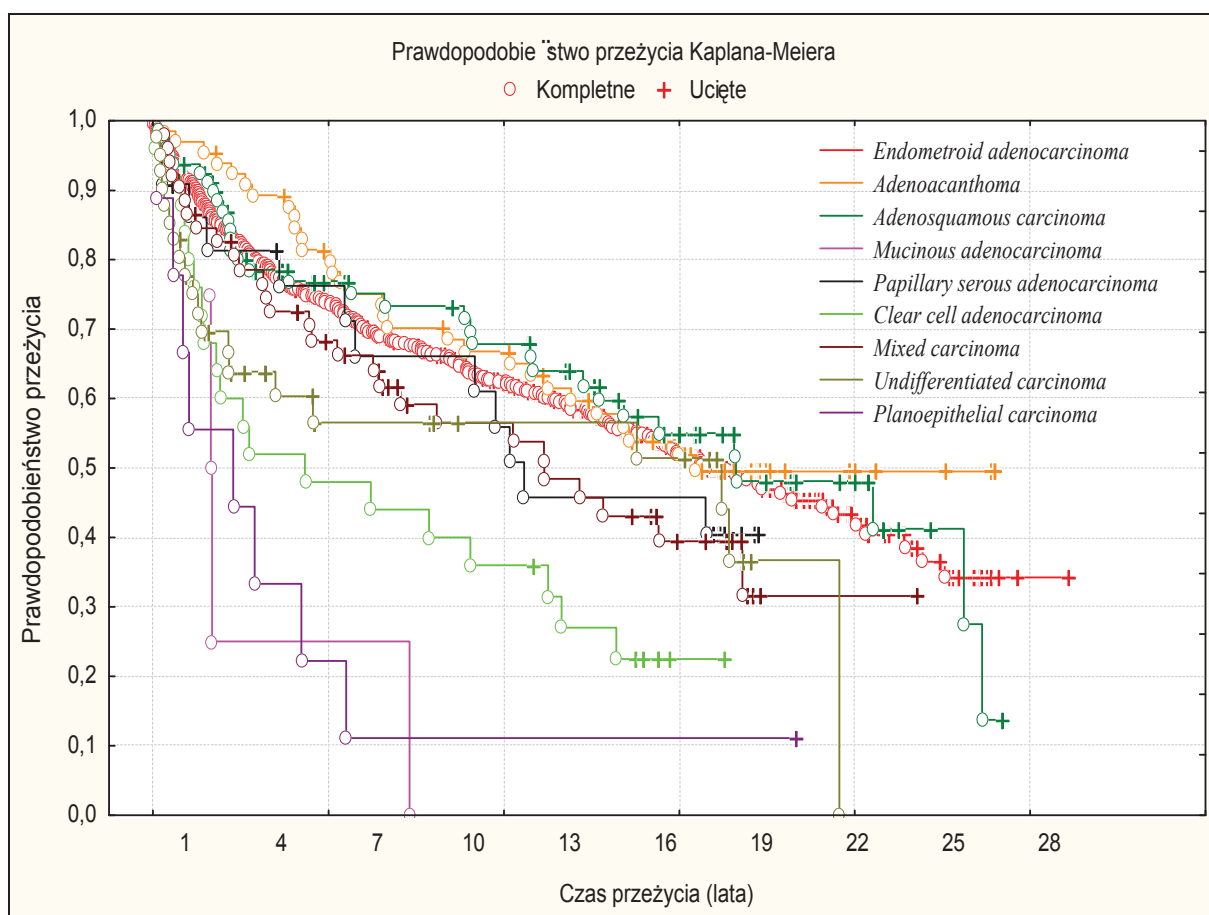
4.6.1. Typy histopatologiczne raka błony śluzowej trzonu macicy

Najczęstszym typem histopatologicznym u wszystkich badanych kobiet był rak endometrioidalny i występował on u 71,7% chorych, co zostało przedstawione w Tabeli 4.11. Stwierdzono duże zróżnicowanie częstości występowania rzadszych typów histologicznych w badanych ośrodkach ($p < 0,0001$ test Chi-kwadrat Pearsona, test Chi-kwadrat).

Tabela 4.11. Częstość występowania poszczególnych typów histologicznych u badanych kobiet łącznie i w badanych ośrodkach ($p < 0,0001$ test Chi-kwadrat Pearsona, test Chi-kwadrat)

Typ histologiczny	Wszystkie		Gdańsk		Poznań		Olsztyn		Słupsk		Radom	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>Endometrioid adenocarcinoma</i>	760	71,7	186	63,7	142	58,9	187	86,2	172	93,5	73	57,9
<i>Adenoacanthoma</i>	66	6,2	24	8,2	31	12,9	5	2,3	3	1,6	3	2,4
<i>Adenosquamous carcinoma</i>	81	7,6	39	1,0	5	2,1	14	6,5	0	0,0	23	18,3
<i>Mucinous adenocarcinoma</i>	4	0,4	0	0,0	4	1,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<i>Papillary serous adenocarcinoma</i>	22	2,1	2	0,7	20	8,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<i>Clear cell adenocarcinoma</i>	25	2,4	14	4,8	2	0,8	6	2,8	3	1,6	0	0,0
<i>Mixed carcinoma</i>	52	4,9	15	5,1	24	10,0	0	0,0	3	1,6	10	7,9
<i>Undifferentiated carcinoma</i>	41	3,9	8	2,7	12	5,0	4	1,8	0	0,0	17	13,5
<i>Planoepithelial carcinoma</i>	9	0,8	4	1,4	1	0,4	1	0,5	3	1,6	0	0,0

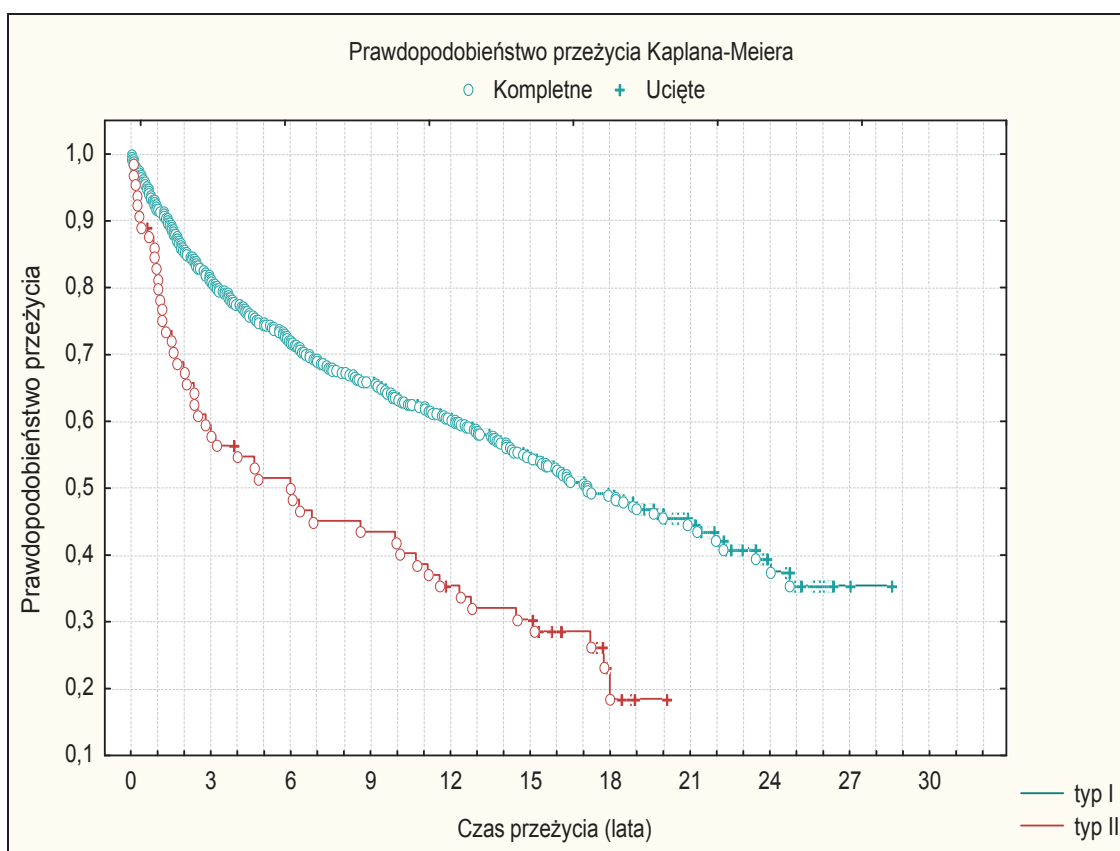
Analiza przeżycia Kaplana-Meiera wykazała istotne statystycznie zróżnicowanie przeżycia chorych z poszczególnymi typami histologicznymi ($p = 0,00003$ test Chi-kwadrat, Rysunek 18). Wartości mediana przeżycia i wartości współczynników pięcioletniego przeżycia przedstawiono w Tabeli 4.12. Analiza porównawcza prawdopodobieństwa przeżycia chorych w zależności od grupy histologicznej wg Bokhmana wykazała istotne statystycznie różnice ($p = 0,00001$ test Chi-kwadrat). Chore kobiety z typem I (*endometrioid carcinoma, adenoacanthoma, mucinous adenocarcinoma*) żyły dłużej niż z typem II (*clear cell adenocarcinoma, papillary serous adenocarcinoma, undifferentiated carcinoma*) (Rysunek 19).



Rysunek 18. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od typu histologicznego nowotworu ($p=0,00003$ test Chi-kwadrat)

Tabela 4.12. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od typu histologicznego nowotworu

Typ histologiczny	5-letnie	10-letnie	15-letnie	20-letnie
<i>Endometrioid adenocarcinoma</i>	74,8	63,9	55,4	45,7
<i>Adenoacanthoma</i>	81,5	66,1	52,9	41,8
<i>Adenosquamous carcinoma</i>	76,6	66,1	54,5	41,8
<i>Mucinous adenocarcinoma</i>	2,7	-	-	-
<i>Papillary serous adenocarcinoma</i>	74,0	57,3	34,0	-
<i>Clear cell adenocarcinoma</i>	48,0	32,9	16,8	-
<i>Mixed carcinoma</i>	72,6	56,7	43,7	26,3
<i>Undifferentiated carcinoma</i>	56,0	46,3	36,7	9,9
<i>Planoepithelial carcinoma</i>	22,2	1,0	0,03	0,00001



Rysunek 19. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od typu histologicznego nowotworu według Bokhmana⁺ (typ I i typ II) ($p=0,00001$ test Chi-kwadrat)

⁺ Typ I: *endometrioid carcinoma, adenoacanthoma, mucinous adenocarcinoma*;

Typ II: *clear cell adenocarcinoma, papillary serous adenocarcinoma, undifferentiated carcinoma*

4.6.2. Stopień zaawansowania klinicznego raka błony śluzowej trzonu macicy

Rak bł.śl.t.m. u badanych kobiet był najczęściej rozpoznawany w I stopniu zaawansowania klinicznego (68,4%). Częstość występowania poszczególnych stopni zaawansowania nowotworu przedstawiono w Tabeli 4.13.

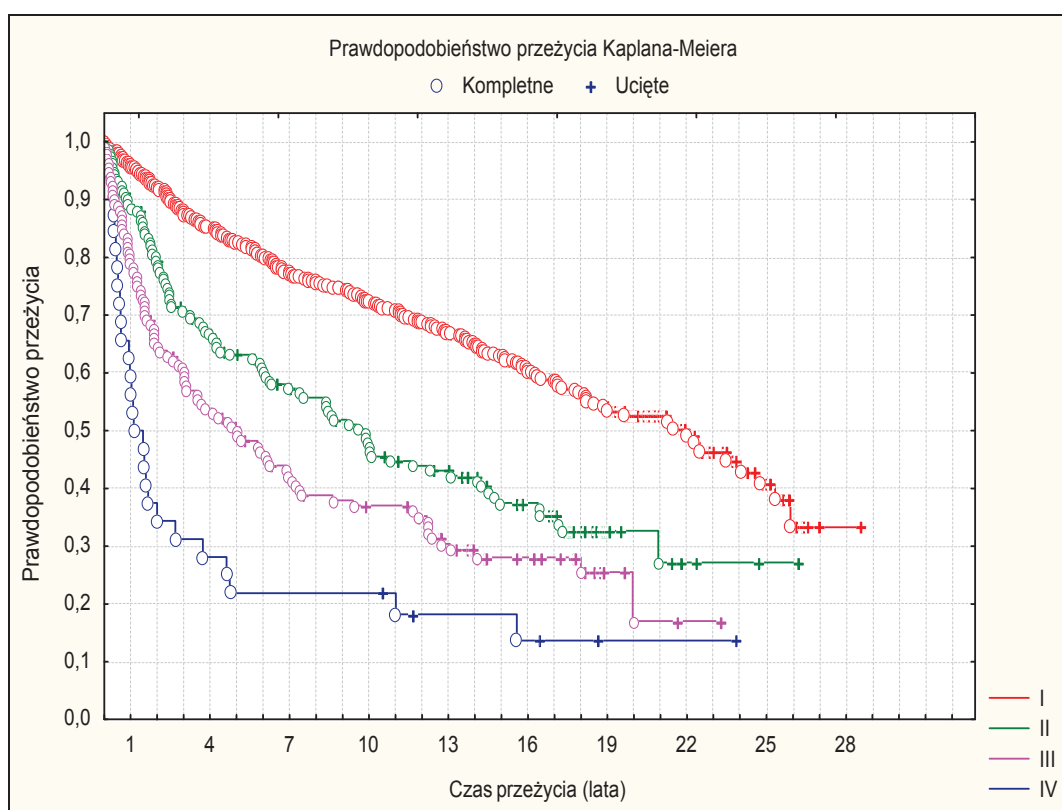
Tabela 4.13. Częstość występowania poszczególnych stopni zaawansowania klinicznego według klasyfikacji FIGO z 1988 roku u badanych kobiet ($p=0,0003$ test Chi-kwadrat Pearsona, $p=0,0005$ test Chi-kwadrat; analiza szczegółowa testem Kruskala-Wallisa wykazała różnicę pomiędzy ośrodkiem gdańskim a poznańskim)

Stopień zaawansowania	Wszystkie		Gdańsk		Poznań		Olsztyn		Ślupsk		Radom	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
I	715	68,4	214	73,3	133	57,1	147	68,1	127	71,3	94	74,6
II	161	15,4	40	13,7	50	21,5	28	13,0	24	13,5	19	15,1
III	137	13,1	29	9,9	46	19,7	27	12,5	24	13,5	27	12,5
IV	32	3,1	9	3,1	4	1,7	14	6,5	3	1,7	2	1,6
Stopień I												
▪ A	148	14,2	25	8,6	8	3,4	28	13,0	73	41,0	14	11,1
▪ B	298	28,5	78	26,7	39	16,7	76	35,2	40	22,5	65	51,6
▪ C	216	20,7	111	38,0	33	14,2	43	19,9	14	7,9	15	11,9
▪ X*	53	5,1	0	0,0	53	22,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Stopień II												
▪ A	37	3,5	18	6,2	1	0,4	6	2,8	8	4,5	4	3,2
▪ B	77	7,4	22	7,5	3	1,3	22	10,2	16	9,0	14	11,1
▪ X*	47	4,5	0	0,0	46	19,7	0	0,0	0	0,0	1	0,8
Stopień III												
▪ A	78	7,5	20	6,8	17	7,3	15	6,9	18	10,1	8	6,3
▪ B	27	2,6	4	1,4	19	8,2	2	0,9	1	0,6	1	0,8
▪ C	23	2,2	5	1,7	2	0,9	10	4,6	5	2,8	1	0,8
▪ X*	9	0,9	0	0,0	8	3,4	0	0,0	0	0,0	1	0,8
Stopień IV												
▪ A	10	1,0	5	1,7	0	0,0	2	0,9	3	1,7	0	0,0
▪ B	14	1,3	0	0,0	0	0,0	12	5,6	0	0,0	2	1,6
▪ X*	8	0,8	4	1,4	4	1,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0

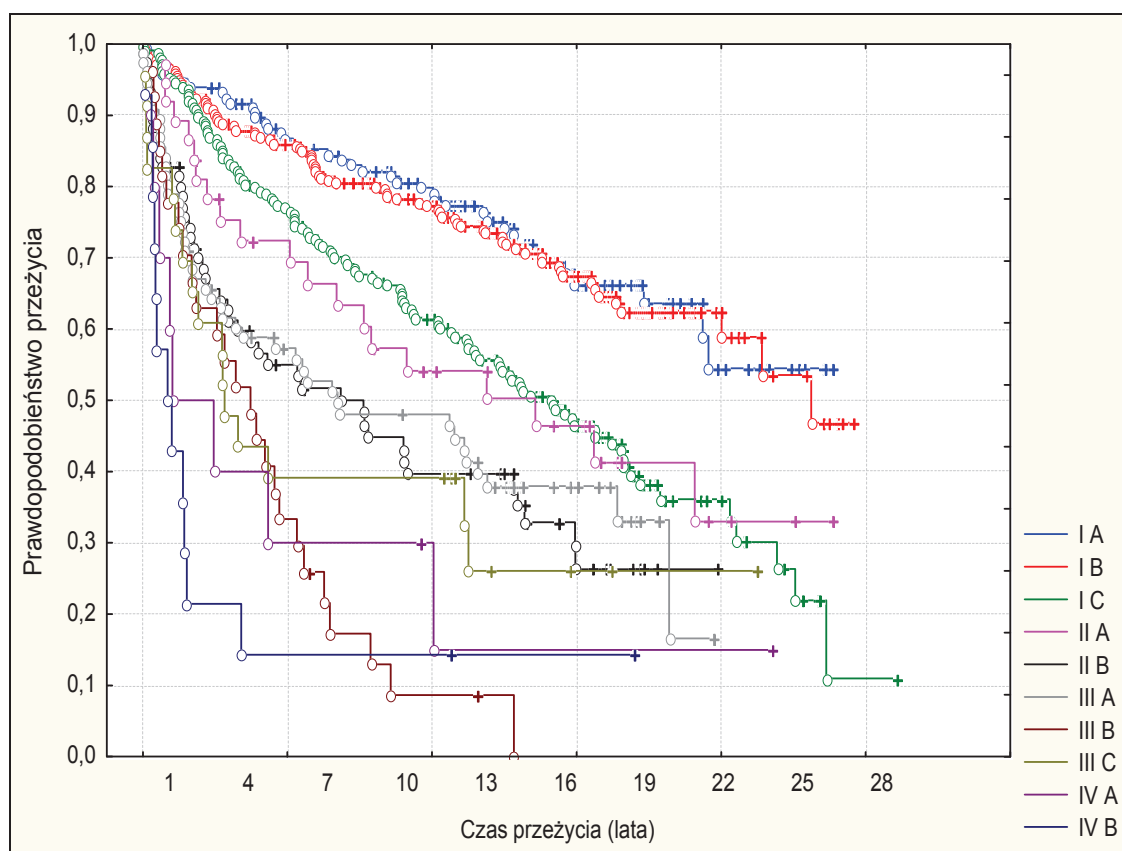
* chore, u których nie określono podgrupy stopnia zaawansowania

Analiza przeżycia chorych wykazała, że ze wzrostem zaawansowania klinicznego nowotworu czas przeżycia spada w sposób istotny statystycznie ($p=0,00001$ test Chi-kwadrat, Rysunek 20). Wartość współczynnika przeżycia pięcioletniego wahała się od 82,5% w I stopniu zaawansowania do 21,9% w IV stopniu zaawansowania. W I stopniu zaawansowania nowotworu uzyskiwano przeżycie co najmniej 50% chorych nawet po 20. latach od leczenia pierwotnego, podczas gdy w II stopniu zaawansowania zaledwie przez 10 lat (Tabela 4.14).

A.



B.



Rysunek 20. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (A, B) ($p=0,00001$ test Chi-kwadrat)

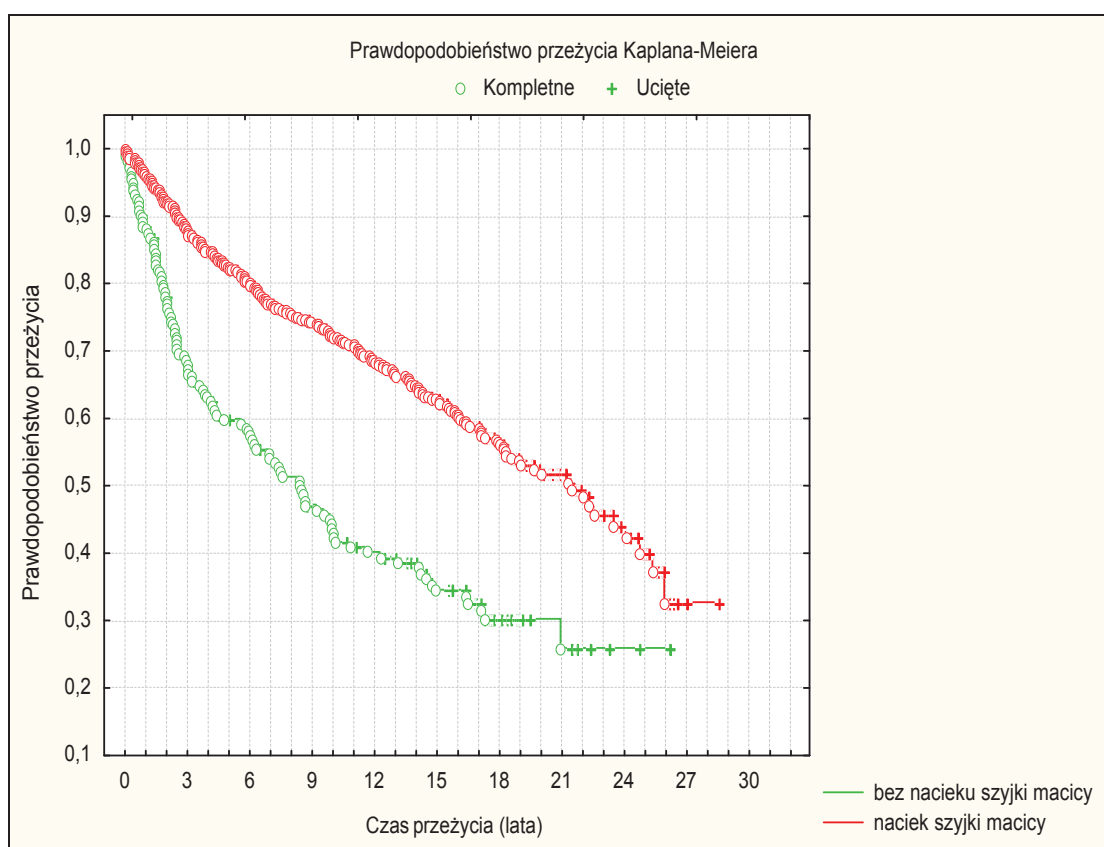
Tabela 4.14. Współczynnik przeżycia 5-, 10-, 15-, 20- i 25-letniego w zależności od ośrodka, w którym pacjentka była leczona, od stopnia zaawansowania i zróżnicowania nowotworu

	5-letnie	10-letnie	15-letnie	20-letnie	25-letnie
Ośrodek					
<i>Wszystkie</i>	73,3	62,2	53,0	43,7	34,0
<i>Gdańsk</i>	73,6	62,8	54,7	40,0	30,7
<i>Poznań</i>	73,1	58,5	47,4	41,8	-
<i>Olsztyn</i>	71,0	64,7	54,6	48,0	-
<i>Słupsk</i>	70,8	57,7	50,2	43,7	27,1
<i>Radom</i>	78,7	62,2	-	-	-
Stopień zaawansowania					
I	82,5	72,2	63,0	52,7	40,1
II	63,1	47,8	37,5	28,8	8,4
III	49,9	37,0	27,4	15,8	-
IV	21,9	15,1	7,6	1,1	-
Stopień zróżnicowania					
G 1	82,4	71,4	64,3	54,2	44,0
G 2	75,3	63,8	53,3	42,3	23,3
G 3	50,3	43,0	34,1	22,4	5,9

4.6.3. Naciekanie szyjki macicy przez proces nowotworowy

Naciekanie raka bł.śl.t.m. na szyjkę macicy stwierdzono u 181. pacjentek (19,8%) z 914. Przejście nowotworu na szyjkę macicy było czynnikiem znacząco obniżającym przeżycie chorych ($p < 0,00001$ test Chi-kwadrat), co przedstawiono graficznie na Rysunku 21. Odsetek przeżyć pięcioletnich u tych chorych w porównaniu do kobiet bez nacieku nowotworowego na szyjkę macicy wynosił 58,8% i 82,4%.

Naciek nowotworowy szyjki macicy, który jest podstawą rozpoznania II stopnia zaawansowania raka bł.śl.t.m., stwierdzono zaledwie u 44,8% w III stopniu ($n=13$) i u 66,7% w IV stopniu ($n=6$) – różnice były statystycznie istotne ($p < 0,0001$ test Chi-kwadrat Pearsona, test Chi-kwadrat, test Spearmana).



Rysunek 21. Prawdopodobieństwo przeżycia u pacjentek, u których nie stwierdzono i u których stwierdzono naciek nowotworowy na szyjkę macicy ($p < 0,00001$ test Chi-kwadrat)

W typach histologicznych rokujących korzystnie (I typ według Bokhmana⁺) naciek na szyjkę macicy stwierdzono rzadziej (17,3%; $n=127$), niż w typach niekorzystnie rokujących (II typ według Bokhmana⁺) (35,7%; $n=54$) ($p=0,0009$ test Chi-kwadrat Pearsona, $p=0,002$

⁺ Typ I: *endometrioid carcinoma, adenoacanthoma, mucinous adenocarcinoma*;

Typ II: *clear cell adenocarcinoma, papillary serous adenocarcinoma, undifferentiated carcinoma*

test Chi-kwadrat). W najniżej zróżnicowanych rakach częstość występowania nacieku nowotworowego w szyjce macicy była nieznacznie wyższa (14,5%, n=51 w G 1; 19,7%, n=61 w G 2; 20,4%, n=19 w G 3), jednakże różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,15$ test Chi-kwadrat Pearsona, $p=0,14$ test Chi-kwadrat, $p=0,06$ test Spearmana).

4.6.4. Stopień zróżnicowania histologicznego raka błony śluzowej trzonu macicy

Stopień zróżnicowania histologicznego G 1 był stwierdzany u 44,5% kobiet (n=375), G 2 u 40,9% kobiet (n=344), a G 3 u 14,6% kobiet (n=125). Częstość występowania poszczególnych stopni zróżnicowania histologicznego w badanych ośrodkach różniła się statystycznie znamienne ($p<0,00001$ test Chi-kwadrat, test Chi-kwadrat Pearsona, Tabela 4.15). Stwierdzono korelację pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu a stopniem zróżnicowania histologicznego ($p<0,00001$ test Chi-kwadrat), według której im niższe zróżnicowanie nowotworu tym wyższy stopień jego zaawansowania (Tabela 4.16).

Tabela 4.15. Częstość występowania stopni zróżnicowania histologicznego w całej grupie i w poszczególnych ośrodkach ($p<0,00001$ test Chi-kwadrat, test Chi-kwadrat Pearsona)

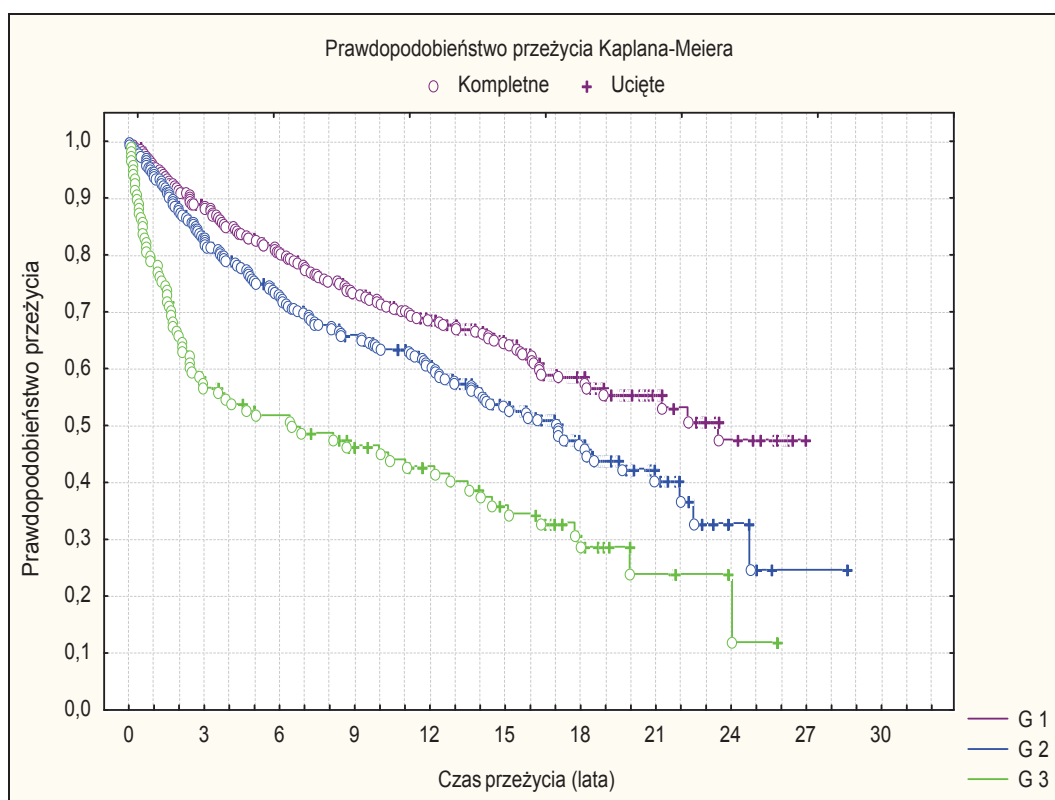
St. zróżnicowania \ Ośrodek	Wszystkie		Gdańsk		Poznań		Olsztyn		Ślupsk		Radom	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
G 1	375	44,5	125	47,9	141	41,8	53	25,5	114	76,5	42	33,3
G 2	344	40,9	101	38,7	44	44,9	124	59,6	15	10,1	124	59,6
G 3	125	14,6	35	13,4	13	13,3	31	14,9	20	13,4	31	14,9

Tabela 4.16. Zależność pomiędzy stopniem zróżnicowania a stopniem zaawansowania nowotworu ($p<0,00001$ test Chi-kwadrat)

St. zróżnicowania \ St. zaawansowania	I		II		III		IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
G 1	293	48,3	45	39,8	32	33,7	5	19,2
G 2	245	40,4	51	45,1	41	43,2	7	26,9
G 3	69	11,4	17	15,0	22	23,2	14	53,8

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych w poszczególnych stopniach zróżnicowania histologicznego różniło się statystycznie znamienne ($p<0,00001$ test Chi-kwadrat), co przedstawiono na Rysunku 22. Wraz z utratą zróżnicowania nowotworu u chorych zmniejszało się prawdopodobieństwo ich przeżycia. Mediana czasu przeżycia pacjentek,

u których stwierdzono raki wysoko-, średnio- i niskozróżnicowane, wynosiła odpowiednio 13,0 lat, 10,7 lat i 3,5 lata (Tabela 4.17), natomiast współczynnik pięcioletniego przeżycia odpowiednio 82,4%, 75,3% i 50,3% (Tabela 4.14). W pierwszym stopniu zaawansowania klinicznego prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek malało wraz z pogorszeniem się zróżnicowania nowotworu ($p=0,00009$ test Chi-kwadrat). Natomiast w stopniu drugim nie stwierdzono takiej zależności ($p=0,06$ test Chi-kwadrat).



Rysunek 22. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od stopnia zróżnicowania nowotworu ($p<0,00001$ test Chi-kwadrat)

Tabela 4.17. Czas przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od stopnia zróżnicowania nowotworu

Stopień zróżnicowania	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Liczba chorych	%
G 1	13,0	11,7	6,9	365	44,1
G 2	10,7	10,1	7,0	343	41,5
G 3	3,5	7,1	7,2	119	14,4

4.6.5. Głębokość nacieku nowotworowego w mięśniówce macicy

Pooperacyjna ocena histopatologiczna głębokości nacieku nowotworowego w mięśniówce wykazała, że zmiany nowotworowe ograniczone do samego *endometrium* występowały u 9,8% chorych (n=60), natomiast naciek nowotworowy nieprzekraczający połowy grubości *myometrium* stwierdzano u 44,2% pacjentek (n=272), a przekraczający połowę grubości *myometrium* u 46,0% (n=283). Stwierdzono ponadto zależność częstości występowania głębokiego nacieku *myometrium* od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu ($p < 0,00001$ test Chi-kwadrat) – im głębsze naciekanie mięśnia macicy tym częściej stwierdzano rozsiew procesu nowotworowego poza obręb trzonu macicy (Tabela 4.18). Również taką zależność ujawniono w odniesieniu do stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu ($p < 0,00001$ test Chi-kwadrat) – głęboki naciek stwierdzono u 33,5% kobiet w stopniu G 1, u 47,7% w G 2 i u 68,6% w G 3 (Tabela 4.19).

W analizie danych stwierdzono, że grubość całej mięśniówki macicy i grubość mięśniówki wolnej od nacieku przez proces nowotworowy, miały wpływ na długość przeżycia pacjentek po leczeniu ($p = 0,03$ i $p = 0,0003$).

Tabela 4.18. Zależność pomiędzy głębokością nacieku ściany mięśniowej a stopniem zaawansowania nowotworu ($p < 0,00001$ test Chi-kwadrat)

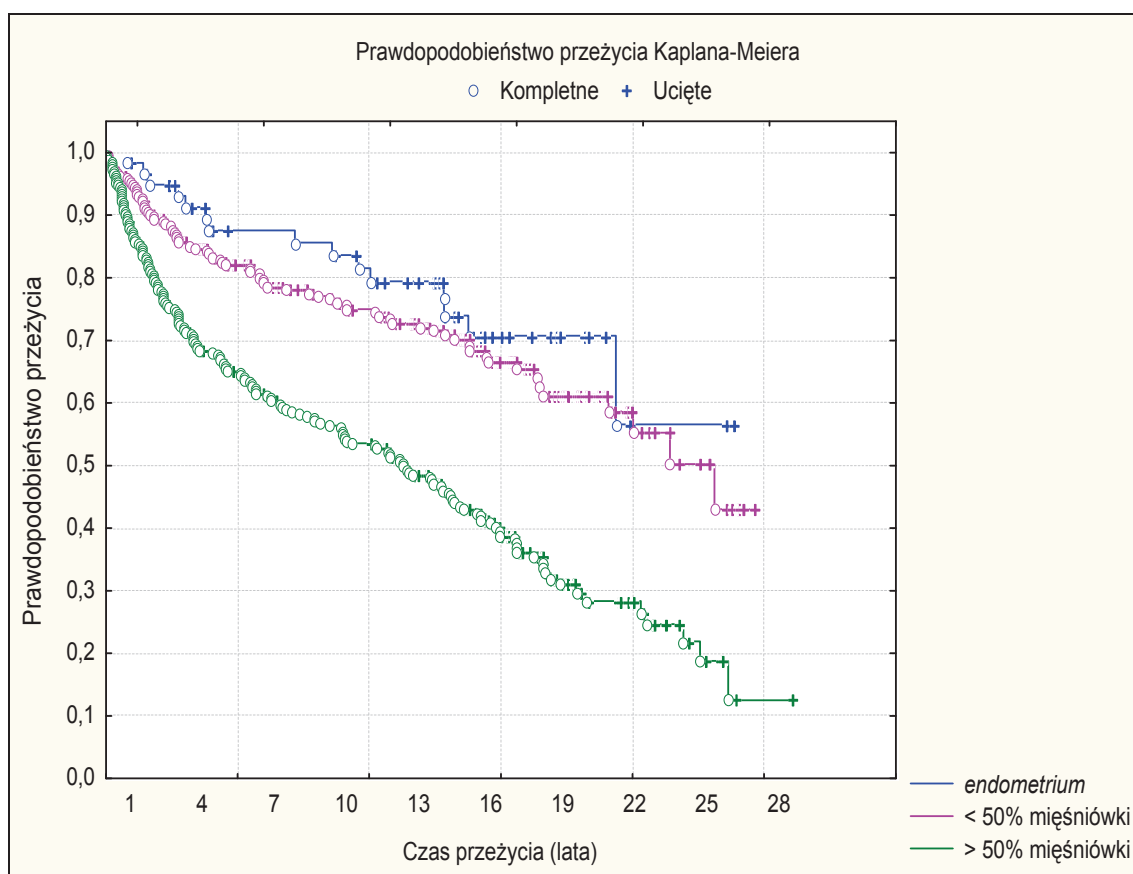
St. zaawansowania	Głębokość nacieku		< 50%		> 50%	
	<i>Endometrium</i>		grubości		grubości	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
I	60	13,4	219	48,9	169	37,7
II	0	0,0	32	39,5	49	60,5
III	0	0,0	18	28,1	46	71,9
IV	0	0,0	3	13,6	19	86,4

Tabela 4.19. Zależność pomiędzy głębokością nacieku ściany mięśniowej a stopniem zróżnicowania nowotworu ($p < 0,00001$ test Chi-kwadrat)

St. zróżnicowania	Głębokość nacieku		< 50%		> 50%	
	<i>Endometrium</i>		grubości		grubości	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
G 1	45	20,6	100	45,9	73	33,5
G 2	8	2,8	139	49,5	134	47,7
G 3	3	3,5	24	27,9	59	68,6

Dokonano porównania oceny prawdopodobieństwa przeżycia pacjentek w poszczególnych etapach naciekania mięśniówki i stwierdzono między nimi istotne statystycznie różnice ($p < 0,00001$ test Chi-kwadrat). Najgorzej rokowały chore z najgłębszym naciekaniem ściany macicy (Rysunek 23). Mediana czasu ich przeżycia wynosiła 9,2 lat, a gdy dla pośredniego i najpłytszego nacieku wynosiła odpowiednio 11,4 lata i 13,9 lat. W analizie prawdopodobieństwa przeżycia Kaplana-Meiera stwierdzono brak różnic w czasie przeżycia pomiędzy chorymi z najpłytszym i pośrednim naciekiem mięśniówki ($p = 0,21$ test Wilcozona, $p = 0,31$ test Coxa-Mantela).

Limfadenektomia regionalna była wykonywana u 15,1% chorych ($n = 50$) z nowotworem obejmującym jedynie *endometrium* lub naciekającym do połowy grubości ściany macicy i u 19,4% chorych ($n = 55$) z nowotworem naciekającym ponad połowę grubości mięśniówki.



Rysunek 23. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od głębokości naciekania nowotworu w błonie mięśniowej z podziałem na trzy grupy: nowotwór dotyczy wyłącznie *endometrium*, naciek mięśniówki macicy nie przekracza połowy jej grubości, naciek mięśniówki macicy przekracza połowę jej grubości ($p < 0,00001$ test Chi-kwadrat)

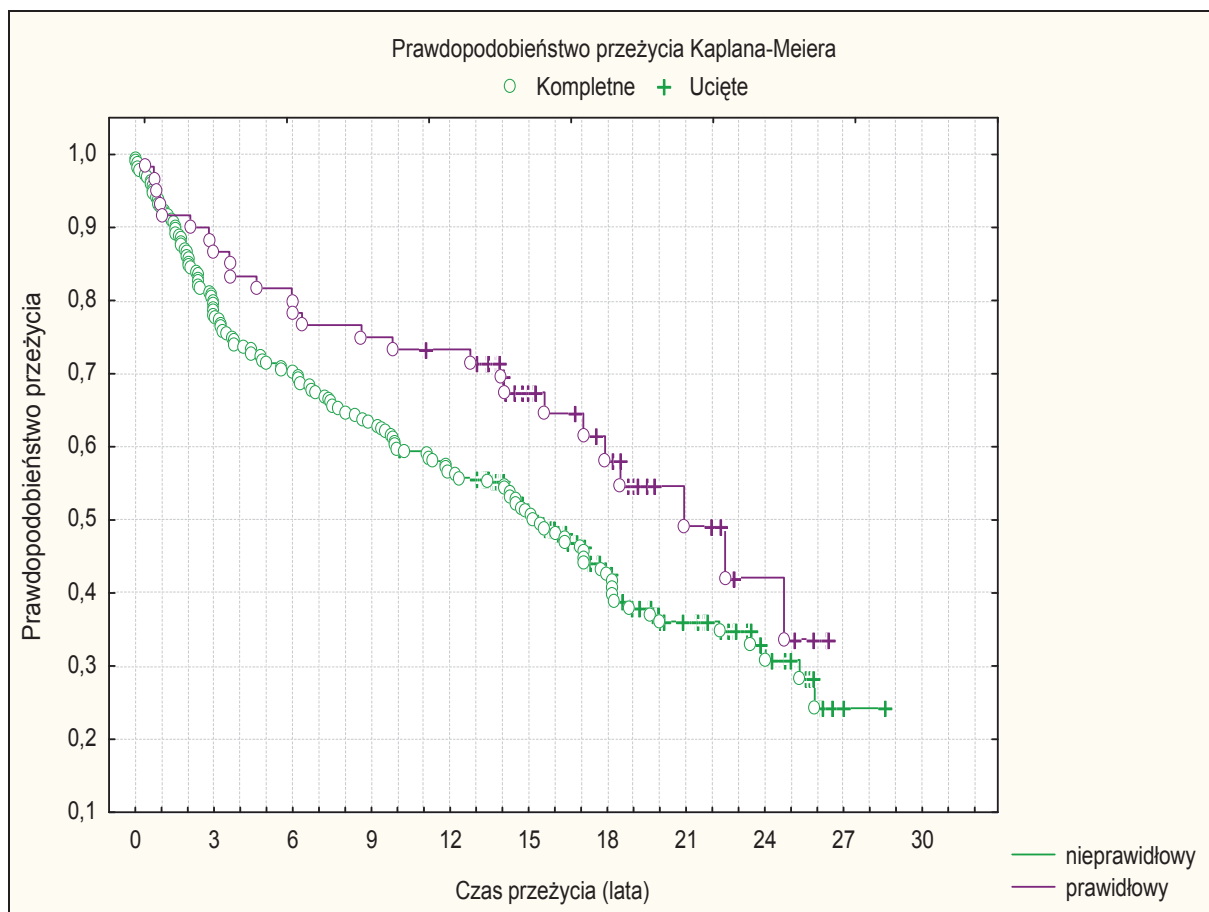
4.6.6. Ocena makroskopowa zmian nowotworowych macicy

Ocena zgodności pomiędzy śródoperacyjną wzrokową oceną a pooperacyjną oceną mikroskopową głębokości nacieku ściany macicy wykazała, że w 60. przypadkach (21,0%) dokonano nieprawidłowej wzrokowej oceny głębokości nacieku (Tabela 4.19). Czulość metody wzrokowej wynosiła 0,82, a specyficzność wynosiła 0,97. Natomiast wartość PPV i NPV wynosiły odpowiednio 0,98 i 0,79. Analiza Kaplana-Meiera wykazała lepsze przeżycie pacjentek, u których uzyskano nieprawidłowe wyniki oceny makroskopowej ($p=0,03$ test Wilcoxa, $p=0,045$ test Coxa-Mantela, Rysunek 24). Aż 91,7% nieprawidłowych wyników oceny śródoperacyjnej ($n=55$) wykazało większe naciekanie niż potwierdzało badanie pooperacyjne. Nieprawidłowa ocena wzrokowa nacieku mięśniówki macicy była rzadziej przeprowadzana w nisko-zróżnicowanych nowotworach (Tabela 4.20).

Charakter wzrostu nowotworu (egzofityczny, endofityczny lub brak widocznych zmian), którego ocena została dokonana wzrokowo, nie miał wpływu na przeżycie chorych ($p=0,25$ test Chi-kwadrat).

Tabela 4.19. Ocena mikroskopowa i makroskopowa głębokości nacieku nowotworowego na ścianę macicy

Zmienna	Ocena mikroskopowa N=615		Ocena makroskopowa N=286	
	N	%	n	%
Stopień nacieku nowotworu				
- rak ograniczony do bł.śl.t.m.	60	9,8	46	16,1
- rak nacieka < 1/2 gr. mięśniówki macicy	272	44,2	100	35,0
- rak nacieka > 1/2 gr. mięśniówki macicy	283	46,0	140	49,0
Zgodność wyników				
Zmienna	n		%	
Zgodność wyników	226		79,0	
Niezgodność wyników	60		21,0	
Rodzaj niezgodności w ocenie makroskopowej względem mikroskopowej:				
- zaniżający	5		8,3	
- zawyżający	55		91,7	



Rysunek 24. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od prawidłowej lub błędnej oceny makroskopowej nacieku nowotworowego na ścianę macicy (p=0,03 test Wilcozona, p=0,045 test Coxa-Mantela)

Tabela 4.20. Porównanie częstości występowania poszczególnych stopni zróżnicowania nowotworu w grupie, w której dokonano błędnej oceny nacieku mięśniówki macicy i w tej w której dokonano prawidłowej oceny

St. zróżnicowania	Ocena głębokości nacieku ściany		Prawidłowa		Błędna	
			n	%	n	%
G 1			91	44,8	33	45,2
G 2			81	39,9	36	49,3
G 3			31	15,3	4	5,5

4.6.7. Zgodność oceny histopatologicznej pomiędzy materiałem uzyskanym podczas wylężczkowania jamy macicy a materiałem pooperacyjnym

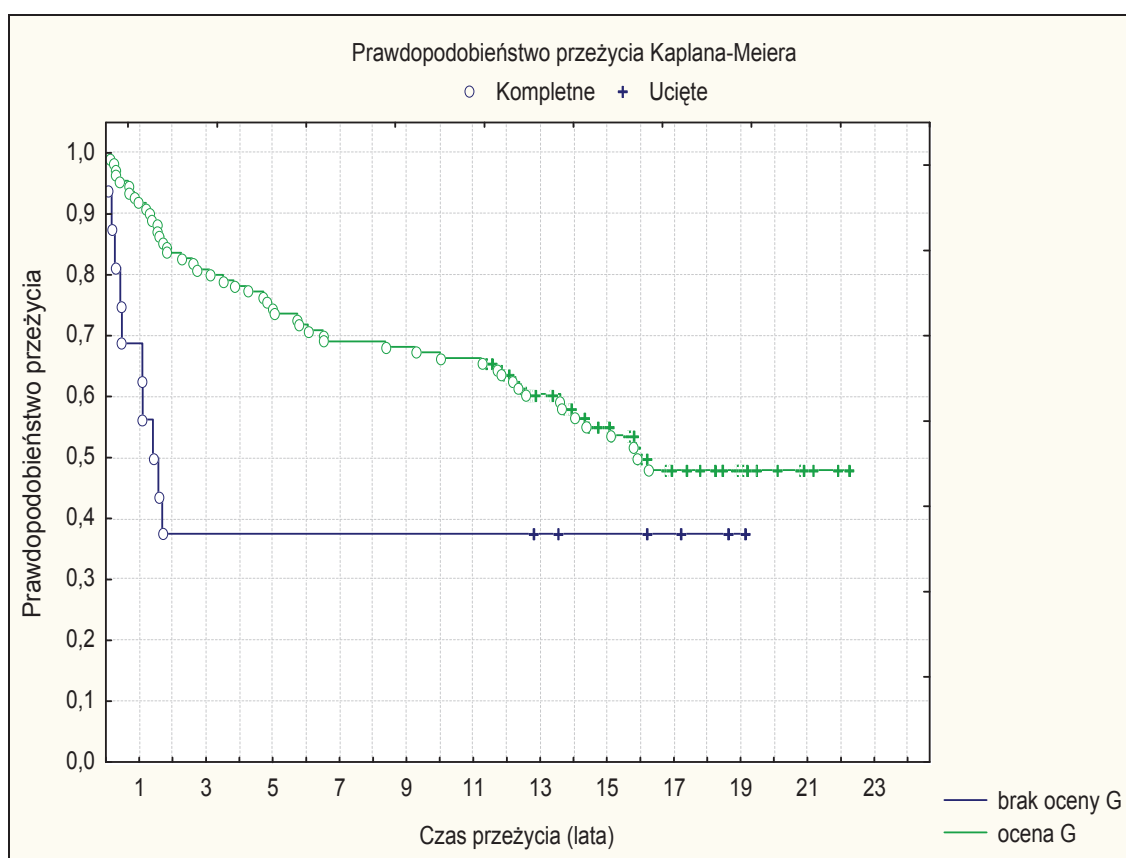
Zebrane dane o ocenie histopatologicznej materiału uzyskanego podczas wylężczkowania jamy macicy z 3. badanych ośrodków – Olsztyn, Słupsk, Poznań – porównano z danymi dotyczącymi oceny histopatologicznej materiału pooperacyjnego pod względem typu histologicznego i stopnia zróżnicowania nowotworu. Wyniki analizy porównawczej wykazały, że zgodność oceny histopatologicznej pomiędzy dwoma badaniami wynosiła odpowiednio 18,2% dla Olsztyna, 70,6% dla Poznania i 77,1% dla Słupska, co łącznie dało 44,7%. Postawienie błędnego rozpoznania typu histologicznego nowotworu lub stopnia zróżnicowania, oraz nieokreślenie stopnia zróżnicowania dotyczyło odpowiednio 8,4% (n=19), 39,8% (n=90) i 51,8% (n=117) niezgodnych wyników. Wśród nieprawidłowych pierwotnych wyników histopatologicznych aż 87,2% mówiło o lepiej rokującym typie histologicznym lub bardziej zróżnicowanym typie nowotworu. Wyniki analizy przedstawiono w Tabeli 4.21. Tak ogromna rozbieżność wyników histopatologicznych w ośrodku olsztyńskim związana była prawdopodobnie z tym, że aż w 63,5% przypadków (n=108) nie określono stopnia zróżnicowania nowotworu w materiale tkankowym uzyskanym w czasie lężczkowania jamy macicy, podczas gdy w pozostałych ośrodkach ten odsetek był znacznie niższy (4 przypadki – 20,0% w Poznaniu, 5 przypadków – 13,9% w Słupsku). W związku z nieokreśleniem stopnia G w analizie zgodności wyników przyjęto w niniejszym opracowaniu, że był to stopień G 1 raka i każdy inny wynik w badaniu ostatecznym traktowano jako rozbieżność.

Ponadto aż u 32. pacjentek (7,4%) z powyższych trzech ośrodków w pierwotnym badaniu histopatologicznym w pobranym materiale z lężczkowania stwierdzono rozrost złożony *endometrium* z atypią komórkową.

Postawienie błędnego rozpoznania (bez względu na rodzaj błędu – typ histologiczny czy stopień zróżnicowania histologicznego) nie miało negatywnego wpływu na czas przeżycia pacjentek ($p=0,48$ test Wilcoxona, $p=0,56$ test Coxa-Mantela). Natomiast gdy wyodrębniono z tej grupy pacjentki, u których nieprawidłowy był stopień zróżnicowania nowotworu, to okazało się, że żyły one krócej ($p=0,007$ test Wilcoxona, $p=0,03$ test Coxa-Mantela). Również pominięcie oceny stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu w wyniku przedoperacyjnym dotyczyło 136. pacjentek i skutkowało gorszym ich przeżyciem ($p=0,007$ test Wilcoxona, $p=0,03$ test Coxa-Mantela, Rysunek 25).

Tabela 4.21. Zgodność wyników histopatologicznych materiału po łyżeczkowaniu jamy macicy i materiału pooperacyjnego

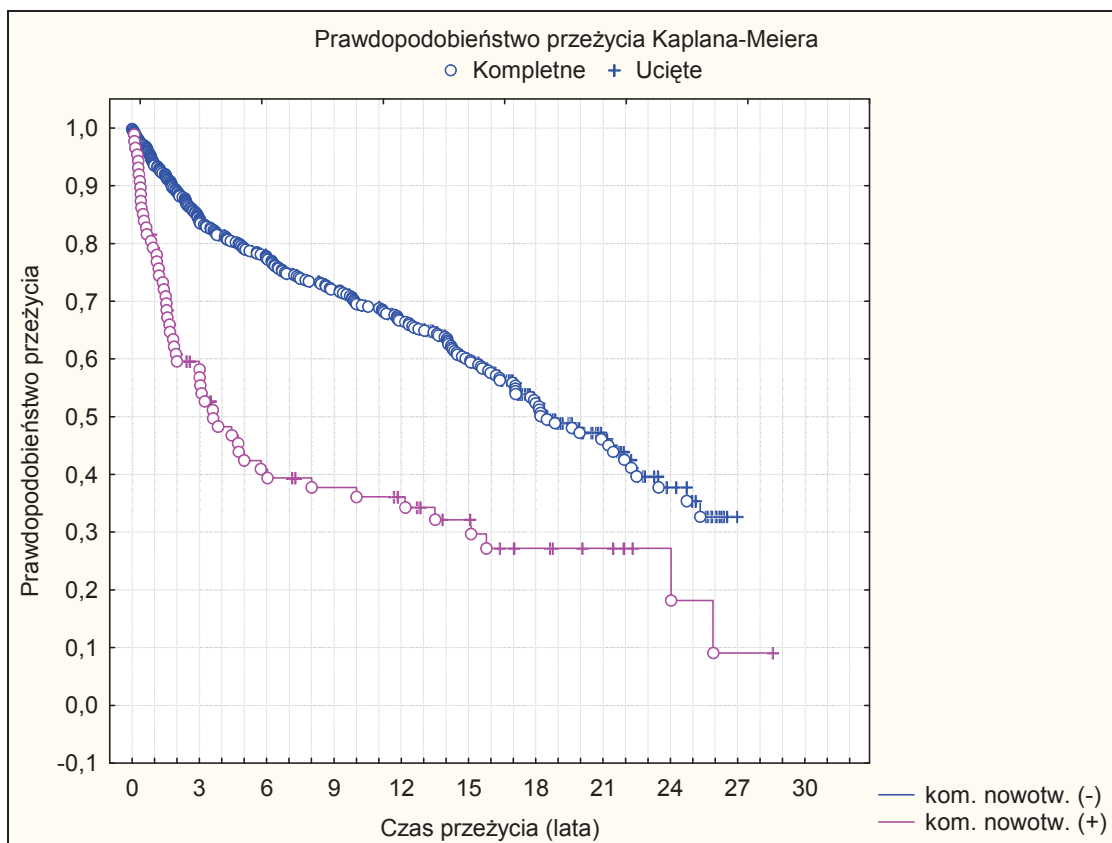
Zmienna	Wszystkie N=434		Poznań N=68		Olsztyn N=209		Słupsk N=157	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Zgodność wyników	207	47,7	48	70,6	38	18,2	121	77,1
Niezgodność wyników	227	52,3	20	29,4	171	81,8	36	22,9
Wynik z łyżeczkowania w porównaniu do wyniku pooperacyjnego:								
- zaniżający	198	87,2	13	65,0	159	93,0	26	72,2
- zawyżający	21	9,3	3	15,0	11	6,4	7	19,4
- bez znaczenia	8	3,5	4	20,0	1	0,6	3	8,3
Rodzaj niezgodności								
- błędny <i>grading</i>	19	8,4	4	20,0	4	2,4	11	30,6
- błędny typ histol.	90	39,8	12	60,0	58	34,1	20	55,6
- brak <i>grading</i>	117	51,8	4	20,0	108	63,5	5	13,9



Rysunek 25. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od tego, czy dokonano przedoperacyjną ocenę stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu (p=0,007 test Wilcoxona, p=0,03 test Coxa-Mantela)

4.6.8. Zatory w naczyniach limfatycznych

W badanej grupie wszystkich chorych u 13,9% kobiet (n=88) stwierdzono zatory w naczyniach limfatycznych. U tych pacjentek prawdopodobieństwo przeżycia było statystycznie znacznie mniejsze ($p < 0,00001$ test Wilcozona i Coxa-Mantela, Rysunek 26).



Rysunek 26. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od obecności komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych ($p < 0,00001$ test Wilcozona, test Coxa-Mantela)

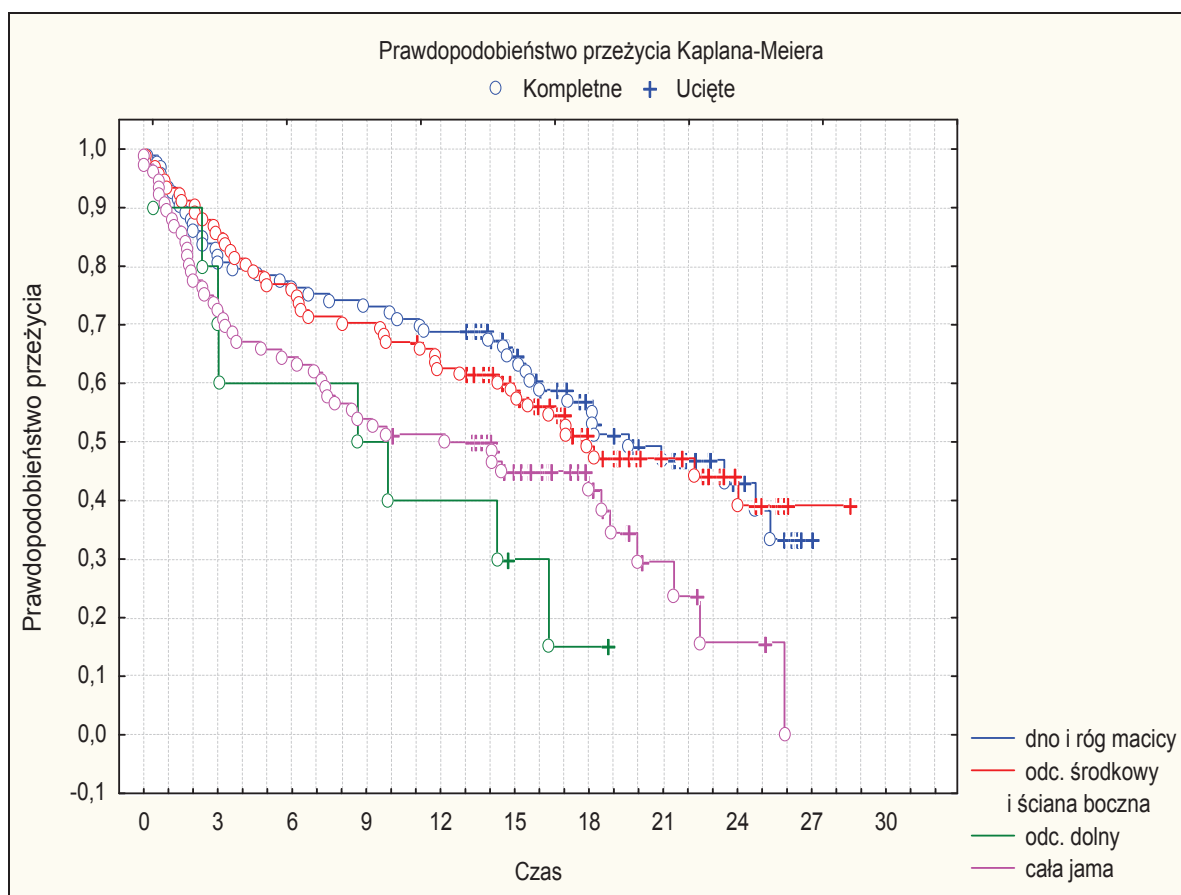
4.6.9. Lokalizacja nowotworu w jamie macicy

Rak bł.śl.t.m. najczęściej pierwotnie znajdował się w górnym odcinku macicy (dno lub róg), a najrzadziej w dolnym odcinku macicy. Charakterystykę lokalizacji raka bł.śl.t.m. przedstawiono w Tabeli 4.25.

Pierwotne umiejscowienie nowotworu w jamie macicy determinowało prawdopodobieństwo przeżycia chorych – najlepsze było przy lokalizacji w górnej 1/3 trzonu macicy, a najgorsze przy lokalizacji w dolnym odcinku trzonu macicy ($p = 0,03$ test Chi-kwadrat, Rysunek 27).

Tabela 4.25. Charakterystyka lokalizacji nowotworu w macicy u chorych z rakiem bł.śl.t.m.

Lokalizacja	Częstość	
	<i>n</i>	%
Dno i róg macicy	114	42,2
Odcinek środkowy i ściana boczna	70	25,9
Odcinek dolny	9	3,3
Cała jama	77	28,5

Rysunek 27. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od lokalizacji nowotworu w jamie macicy ($p=0,03$ test Chi-kwadrat)

4.7. Postępowanie lecznicze w raku błony śluzowej trzonu macicy

4.7.1. Leczenie operacyjne i leczenie uzupełniające

Pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu poddanych było 92,4% wszystkich pacjentek (n=979) (Tabela 4.26). Różnice między badanymi ośrodkami w częstości leczenia chirurgicznego były znaczące – od 73,9% w Poznaniu do 100% w Radomiu ($p<0,00001$ test Chi-kwadrat Pearsona, test Chi-kwadrat).

Tabela 4.26. Rodzaje stosowanych metod leczniczych (Op. - leczenie operacyjne, Rtx - radioterapia, Cht - chemioterapia, Ht - hormonoterapia) ($p<0,00001$ test Chi-kwadrat Pearsona, test Chi-kwadrat)

Zmienne	Wszystkie		Gdańsk		Poznań		Olsztyn		Słupsk		Radom		P^a
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Op.	979	92,4	292	100,0	178	73,9	203	93,5	182	98,9	124	100,0	$p<0,00001$ I II
Rtx	457	43,1	123	42,1	241	100,0	157	67,8	119	64,7	79	62,7	$p<0,00001$ I II
Cht	129	12,2	18	6,2	0	0	5	2,3	6	3,3	0	0,0	$p=0,00005$ ^I , $p<0,00001$ ^{II}
Ht	41	3,9	19	6,5	0	0	4	1,8	2	1,1	20	15,9	$p<0,00001$ I II

^I test Chi-kwadrat Pearsona, ^{II} test Chi-kwadrat

^a porównanie statystyczne nie obejmuje ośrodka olsztyńskiego

Zabieg operacyjny jako samodzielna metoda lecznicza był stosowany u 29,9% chorych (n=252) (Tabela 4.27). Prawdopodobieństwo przeżycia chorych leczonych wyłącznie operacyjnie i chorych leczonych w sposób skojarzony operacyjnie i radioterapią nie różniły się istotnie statystycznie ($p=0,79$ test Wilcoxona, test Coxa-Mantela). Natomiast u chorych, u których zastosowano wyłącznie radioterapię, prawdopodobieństwo przeżycia było znacznie gorsze niż w pozostałych dwóch grupach ($p<0,00001$ test Wilcoxona, test Coxa-Mantela, Rysunek 28). Rodzaj podjętego leczenia był skorelowany ze stopniem zaawansowania nowotworu ($p<0,00001$ test Chi-kwadrat Pearsona, test Chi-kwadrat, test Spearmana), głębokością nacieku ściany macicy ($p<0,00001$ test Chi-kwadrat Pearsona, test Chi-kwadrat, test Spearmana), obecnością nacieku szyjki macicy ($p<0,00001$ test Chi-kwadrat Pearsona, test Chi-kwadrat, test Spearmana) i typem histologicznym ($p=0,01$ test Chi-kwadrat Pearsona, $p=0,008$ test Chi-kwadrat, $p=0,02$ test Spearmana, Tabela 4.28). W najniższych stopniach zaawansowania nowotworu przeważało wyłącznie leczenie operacyjne. W wyższych

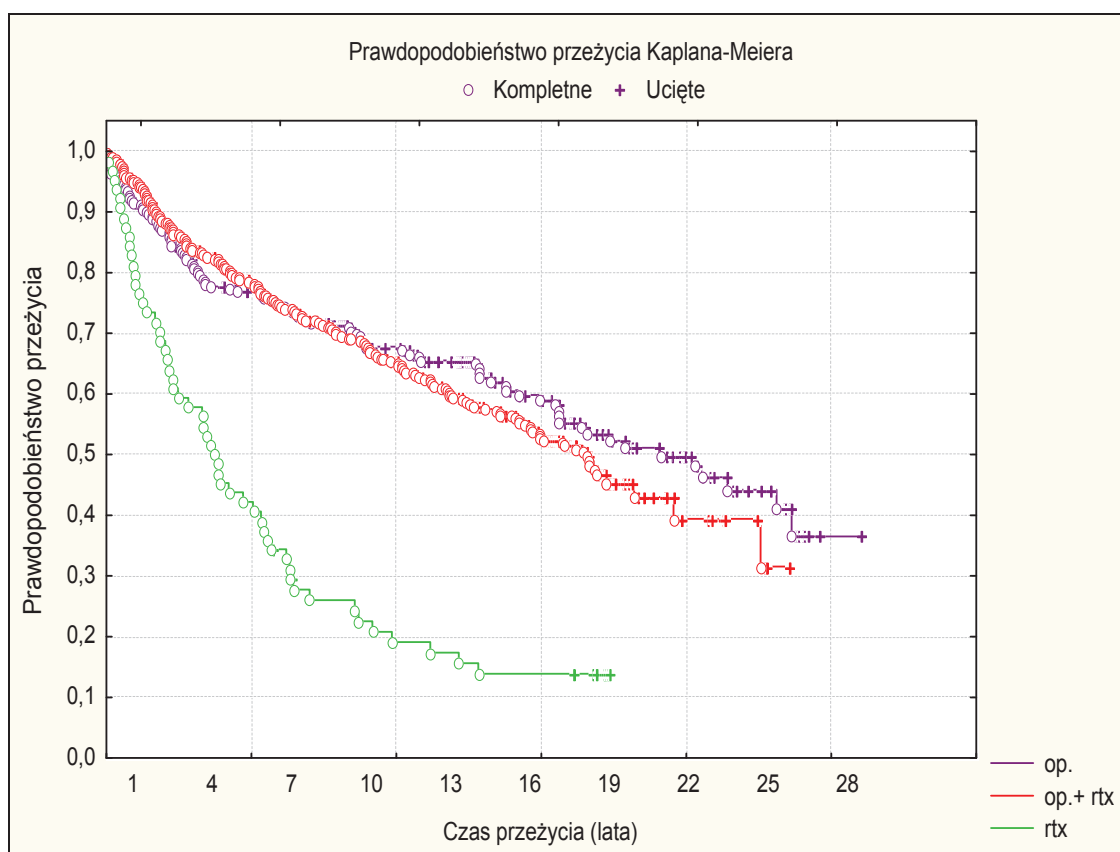
stopniach, jak również w niekorzystnych typach histologicznych oraz przy głębokim naciekaniu mięśniówki, stosowano w sposób skojarzony leczenie operacyjne i radioterapię. Radioterapia samodzielnie stosowana była u kobiet z rakiem o wysokim stopniu zaawansowania. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy typem zastosowanego leczenia z stopniem zróżnicowania nowotworu. Na uwagę zasługuje również fakt, że chore u których zastosowano radioterapię były starsze o około 4 lata od pozostałych chorych.

Tabela 4.27. Zastosowane pierwotne leczenie skojarzone (Op. - leczenie operacyjne, Rtx - radioterapia, Cht - chemioterapia, Ht - hormonoterapia) ($p < 0,00001^a$ test Chi-kwadrat Pearsona, test Chi-kwadrat)

Zmienne	Wszystkie		<i>Gdańsk</i>		<i>Poznań</i>		<i>Olsztyn</i>		<i>Ślupsk</i>		<i>Radom</i>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Op.	252	29,9	154	52,7	0	0,0	203	93,5	69	37,7	36	28,6
Op.+Rtx	464	55,1	104	35,6	178	73,9	148	67,6	105	57,4	70	55,6
Op.+Rtx+Cht	10	1,2	5	1,7	0	0,0	5	2,3	5	2,7	0	0,0
Op.+Rtx+Cht+Ht	2	0,2	2	0,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Op.+Rtx+Ht	21	2,5	12	4,1	0	0,0	4	1,8	1	0,5	8	6,3
Op.+Cht	11	1,3	10	3,4	0	0,0	0	0,0	1	0,5	0	0,0
Op+Cht+Ht	1	0,1	1	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Op.+Ht	15	1,8	4	1,4	0	0,0	0	0,0	1	0,5	10	7,9
Rtx	64	7,6	0	0,0	63	26,1	*	*	1	0,5	0	0,0
Rtx+Ht	1	0,1	0	0,0	0	0,0	*	*	0	0,0	1	0,8
Ht	1	0,1	0	0,0	0	0,0	*	*	0	0,0	1	0,8

^a porównanie statystyczne nie obejmuje ośrodka olsztyńskiego;

* łącznie 5 pacjentek zdyskwalifikowano z leczenia operacyjnego; nie uzyskano jednak informacji o rodzaju przeprowadzonego u nich leczenia.



Rysunek 28. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od sposobu leczenia: leczenie operacyjne (op.), leczenie operacyjne i radioterapia (op.+rtx) lub radioterapia (rtx) ($p < 0,00001$ test Wilcoxona, test Coxa-Mantela)

Tabela 4.28. Rodzaj leczenia w zależności od stopnia zaawansowania raka bł.śl.t.m., cech histologicznych nowotworu i wieku chorych

Zmienne	Op.		Op. + RTX		RTX		P
	n	%	n	%	n	%	
Wszystkie	252	100,0	464	100,0	64	100,0	
Stopień zaawansowania							
I	212	85,8	306	66,8	15	24,2	<0,00001 ^{I, II, III}
II	103	8,1	85	18,6	20	32,3	
III	50	5,3	57	12,4	26	41,9	
IV	11	0,8	10	2,2	1	1,6	
Stopień zróżnicowania histologicznego							
G 1	122	55,2	170	49,6	6	40,0	0,5 ^I , 0,5 ^{II} , 0,08 ^{III}
G 2	74	33,5	121	35,3	6	40,0	
G 3	25	11,3	52	15,2	3	20,0	
Naciek ściany mięśniowej macicy							<0,00001 ^{I, II, III}
<i>Endometrium</i>	28	15,1	2	1,2			
< 50% grubości	98	52,7	59	34,3		b.d.	
> 50% grubości	60	32,3	111	64,5			
Typy histologiczne							0,01 ^I , 0,008 ^{II} , 0,02 ^{III}
I typ Bokhmana ⁺	209	96,3	338	90,3	46	86,8	
II typ Bokhmana ⁺	8	3,7	36	9,6	7	13,2	
Naciek szyjki macicy							<0,00001 ^{I, I, III}
	33	9,7	98	23,8	20	34,9	
Wiek chorych							0,001 ^{IV}
	60,2 ± 8,9		60,1 ± 8,9				0,98 ^V
					64,3 ± 7,6		0,004 ^V , 0,001 ^V

^I test Chi-kwadrat Pearsona, ^{II} test Chi-kwadrat, ^{III} test Spearmana, ^{IV} analiza wariancji, ^V test Scheffego⁺ Typ I: *endometrioid carcinoma, adenoacanthoma, mucinous adenocarcinoma*;Typ II: *clear cell adenocarcinoma, papillary serous adenocarcinoma, undifferentiated carcinoma*

4.7.2. Rodzaj zabiegu operacyjnego

Najczęściej wykonywanym zabiegiem operacyjnym było usunięcie macicy z przydatkami (82,6%). Rozszerzone usunięcie macicy było wykonane u 16,3% pacjentek. Różnice statystyczne pomiędzy ośrodkami klinicznymi były statystycznie znamienne ($p < 0,00001$ test Chi-kwadrat Pearsona, test Chi-kwadrat, Tabela 4.29).

We wczesnym raku bł.śl.t.m., obejmującym przypadki w I stopniu zaawansowania, zabieg usunięcia macicy z przydatkami był przeprowadzony u 99,1% chorych ($n=693$).

Operacja sposobem Wertheima-Meigsa była wykonana u 43. pacjentek z powodu głębokiego naciekania ściany macicy ($n=18$), nisko-zróżnicowanego nowotworu ($n=8$) lub naciekania szyjki macicy ($n=17$).

Czas przeżycia pacjentek różnił się statystycznie znamienne w zależności od rodzaju zabiegu operacyjnego ($p=0,00003$ test Chi-kwadrat) – chore, u których wykonano proste usunięcie macicy z przydatkami lub usunięcie macicy z przydatkami uzupełnione regionalną limfadenektomią żyły dłużej niż chore u których wykonano operację sposobem Wertheima-Meigs lub też operację potencjalnie nieradykalną (Rysunek 29).

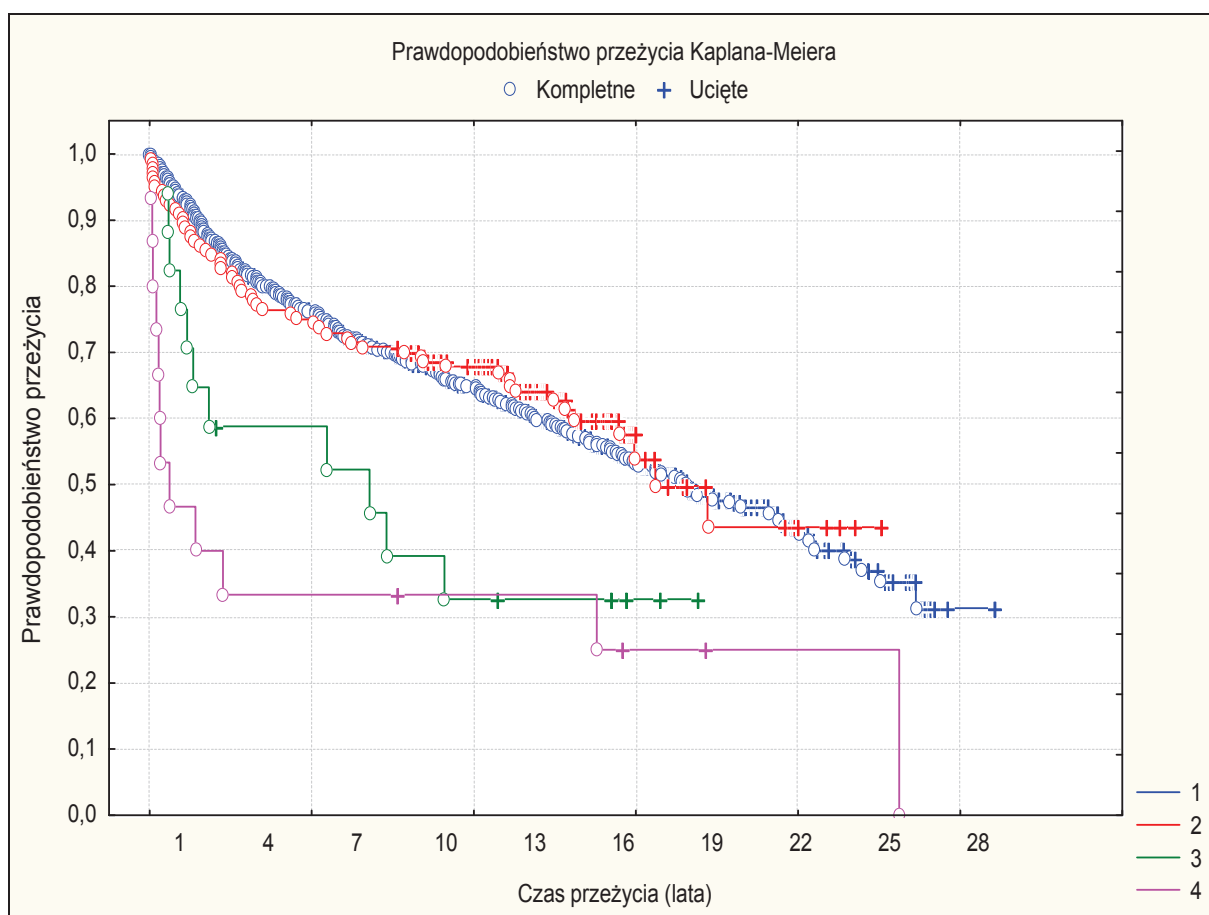
Tabela 4.29. Rodzaje wykonywanych zabiegów operacyjnych chorych z rakiem bł.śl.t.m. ($p < 0,00001$ test Chi-kwadrat Pearsona, test Chi-kwadrat)

Zmienne	Wszystkie		Gdańsk		Poznań		Olsztyn		Słupsk		Radom	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
TAH + BSO	799	81,6	225	77,1	174	97,8	134	65,0	144	78,7	122	96,8
TAH + BSO + limfadenektomia	118	12,1	24	8,2	0	0,0	66	32,0	28	15,3	0	0,0
Operacja sp. W-M	26	2,7	24	8,2	0	0,0	0	0,0	2	1,1	0	0,0
Operacja sp. W-M + rozszerzenie*	17	1,7	11	3,8	1	0,6	0	0,0	4	2,2	1	0,8
TAH bez BSO	9	0,9	6	2,1	1	0,6	1	0,5	0	0,0	1	0,8
Usunięcie macicy przezpochwowe	3	0,3	2	0,7	0	0,0	0	0,0	1	0,5	0	0,0
Amputacja trzonu macicy + BSO	5	0,5	0	0,0	0	0,0	2	1,0	3	1,6	0	0,0
Amputacja trzonu macicy bez BSO	2	0,2	0	0,0	2	1,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Operacja zwiadowcza**	6	0,6	0	0,0	0	0,0	3	1,5	1	0,5	2	1,6

TAH – usunięcie macicy drogą laparotomii; BSO – obustronne usunięcie przydatków; W-M – Wertheima-Meigsa.

* usunięcie wyrostka robaczkowego i/lub usunięcie sieci większej i/lub resekcja fragmentu jelita i/lub usunięcie więzadła żołądkowo-poprzecznego i/lub usunięcie otrzewnej zatoki Douglasa

** śródoperacyjna decyzja o odstąpieniu od zabiegu operacyjnego



Rysunek 29. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od rodzaju wykonanego zabiegu operacyjnego (1: usunięcie macicy z przydatkami, 2: usunięcie macicy z przydatkami i limfadenektomia regionalna; 3: operacja sposobem Wertheima-Meigsa; 4: operacje potencjalnie nieradykalne: usunięcie macicy bez przydatków, amputacja trzonu macicy, usunięcie macicy przez pochwę, operacja zwiadowcza) ($p=0,00003$ test Chi-kwadrat)

4.7.3. Limfadenektomia regionalna

Dane o wykonaniu procedury usunięcia regionalnych węzłów chłonnych uzyskano ze wszystkich ośrodków klinicznych z wyjątkiem ośrodka poznańskiego, w związku z tym wyłączono powyższy ośrodek z analizy. Poddana ocenie grupa liczyła 819 kobiet, wśród których u 138. pacjentek (16,8%) przeprowadzono zabieg usunięcia regionalnych węzłów chłonnych. Częstość wykonywania tej procedury różniła się między ośrodkami i wahała się od 0% w Radomiu do 30,4% w Olsztynie.

U pacjentek, które były zakwalifikowane do usunięcia regionalnych węzłów chłonnych, stwierdzono niższe zróżnicowanie nowotworu, częściej występujące głębokie naciekanie mięśniówki macicy oraz nieznacznie częściej niekorzystne histologiczne typy nowotworu. Ponadto częściej rozpoznawano u nich III stopień zaawansowania nowotworu wg FIGO, a rzadziej stopień II. Porównanie obu grup przedstawiono w Tabeli 4.30.

Tabela 4.30. Charakterystyka porównawcza chorych, u których przeprowadzono lub nie przeprowadzono zabieg usunięcia regionalnych węzłów chłonnych

	Limfadenekt. N=138		Brak limfadenekt. N=681		P	Przerzuty w węzłach chl. N=25	
	n	%	n	%		n	%
St. zróżnicowania hist.					0,26 ^I 0,25 ^{II}		
G1	52	38,5	282	46,3		4	17,4
G2	61	45,2	239	39,2		12	52,2
G3	22	16,3	88	14,4		7	30,4
Stopień zaawansowania					<0,00001 ^I , 0,00001 ^{II}		
I	87	63,0	495	73,4		0	0,0
II	11	8,0	100	14,8		0	0,0
III	33	23,9	58	8,6		20	80,0
IV	7	5,1	21	3,1		5	20,0
St. nacieku ściany macicy					0,33 ^{I, II}		
<i>Endometrium</i>	8	7,6	52	10,2		0	0,0
< 50% grubości	42	40,0	230	45,1		5	25,0
> 50% grubości	55	52,4	228	44,7		15	75,0
Naciek na szyjkę macicy	19	16,8	112	18,1	0,74 ^{I, II}	4	57,1
Typy histologiczne					0,60 ^I , 0,61 ^{II}		
I grupa Bokhmana ⁺	119	93,0	534	94,2		17	77,3
II grupa Bokhmana ⁺	9	7,0	33	5,8		5	22,7
Radioterapia	8	5,8	208	30,5	<0,00001 ^{I, II}	3	25,0
Wiek (lata)	58,1 ± 9,2		61,0 ± 8,7		0,0004 ^{II}	58,0 ± 10,8	

⁺ Typ I: *endometrioid carcinoma, adenoacanthoma, mucinous adenocarcinoma*;

Typ II: *clear cell adenocarcinoma, papillary serous adenocarcinoma, undifferentiated carcinoma*

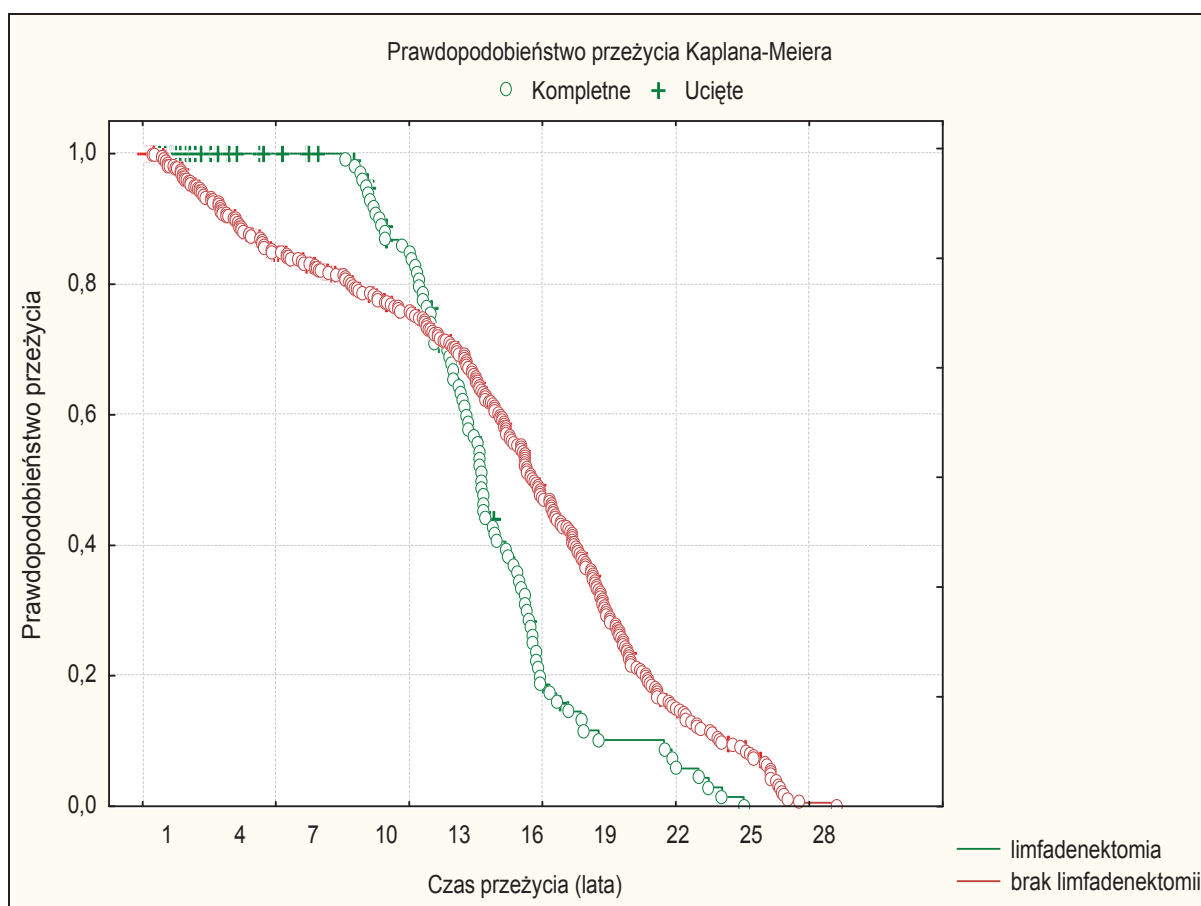
^I test Pearsona, ^{II} test Chi-kwadrat

Analiza porównawcza wykazała istotną statystycznie różnicę w prawdopodobieństwie przeżycia pomiędzy kobietami, u których wykonano usunięcie regionalnych węzłów chłonnych oraz tymi, u których nie wykonano tej procedury ($p=0,001$ test Coxa-Mantela, $p=0,003$ test log-rank). Na podstawie krzywej Kaplana-Meiera okazało się, że w pierwszych 8,5 latach przeżycie kobiet po limfadenektomii było znacznie lepsze niż u kobiet, u których nie wykonano tej procedury, i wynosiło prawie 100%, po tym okresie zaczęło drastycznie spadać, aby po 11.-12. latach stać się zdecydowanie gorsze (Rysunek 30).

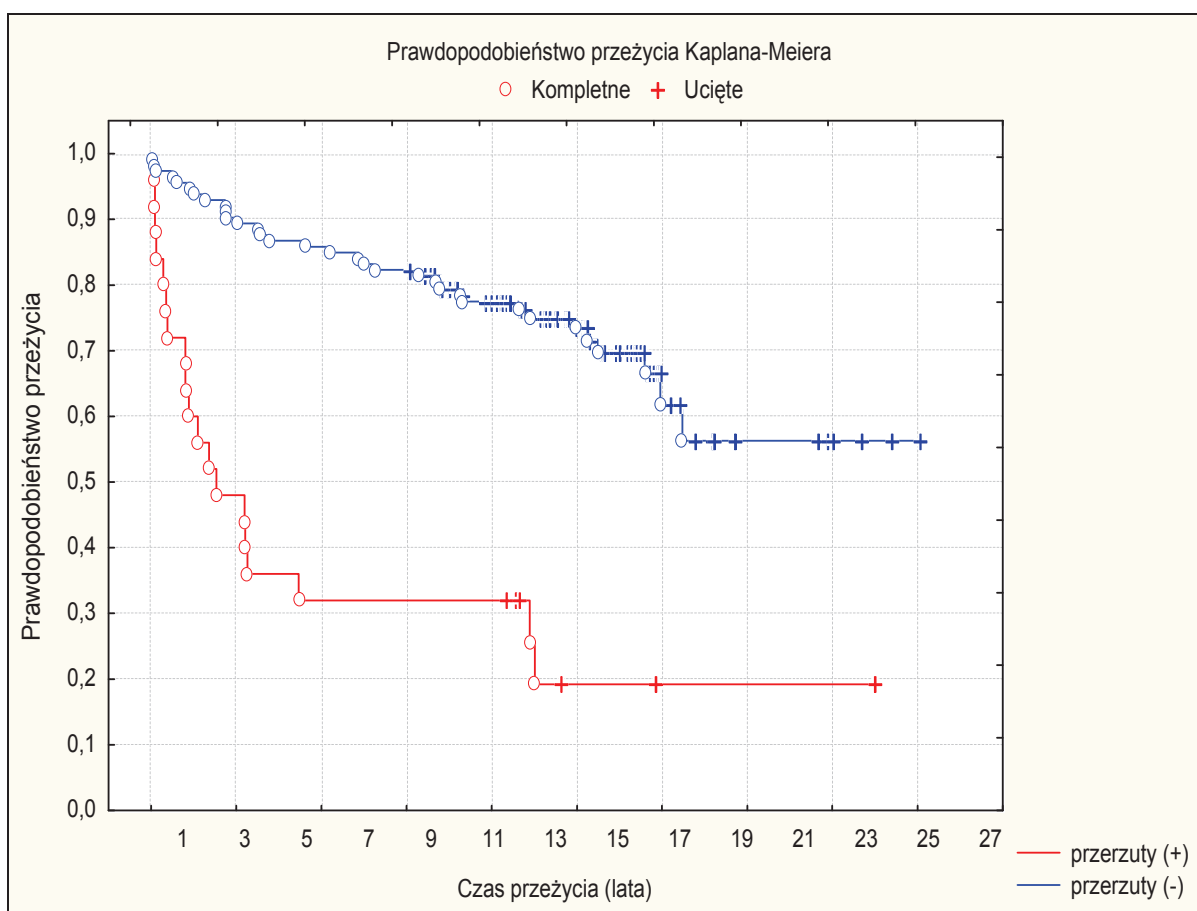
W ocenie histopatologicznej pobranych węzłów chłonnych stwierdzono obecność przerzutów u 25. pacjentek, co stanowiło 18,1% pacjentek, u których przeprowadzono limfadenektomię ($n=138$). Analiza porównawcza ujawniła, że pacjentki, u których stwierdzono obecność przerzutów w węzłach chłonnych żyły zdecydowanie krócej ($p<0,00001$ test Wilcoxona, test Chi-kwadrat i test log-rank, Rysunek 31).

Spośród badanych 819. chorych wyodrębniono podgrupę 591. pacjentek (72,2%) obarczonych dużym ryzykiem występowania przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Oceny pacjentek dokonano na podstawie ostatecznego pooperacyjnego wyniku histopatologicznego (stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu G 2 lub G 3, niekorzystne typy histologiczne, naciek nowotworowy przekraczający połowę grubości ściany lub przechodzący na szyjkę macicy). Kryteria wyboru szczegółowo opisano w rozdziale Materiały i metody w punkcie 3.3.1. W grupie kobiet wysokiego ryzyka limfadenektomia była wykonana u 17,6% przypadków ($n=104$), a przerzuty w węzłach chłonnych stwierdzono u 22,2% przypadków ($n=23$). Przeżycie pacjentek wysokiego ryzyka nie różniło się statystycznie istotnie od pacjentek niskiego ryzyka ($p=0,53$ test Wilcoxona, $p=0,35$ test Coxa-Mantela). Żaden z użytych testów porównawczych również nie wykazał różnicy istotnej statystycznie w całkowitym przeżyciu kobiet wysokiego ryzyka, gdy zmienną niezależną było wykonanie limfadenektomii ($p=0,11$ test Wilcoxona, $p=0,35$ test Coxa-Mantela, $p=0,35$ test log-rank). Natomiast analiza krzywej Kaplana-Meiera wykazała, że przeżycie różniło się istotnie statystycznie na przestrzeni pierwszych 10-11 lat, a po tym okresie stało się podobne (Rysunek 32).

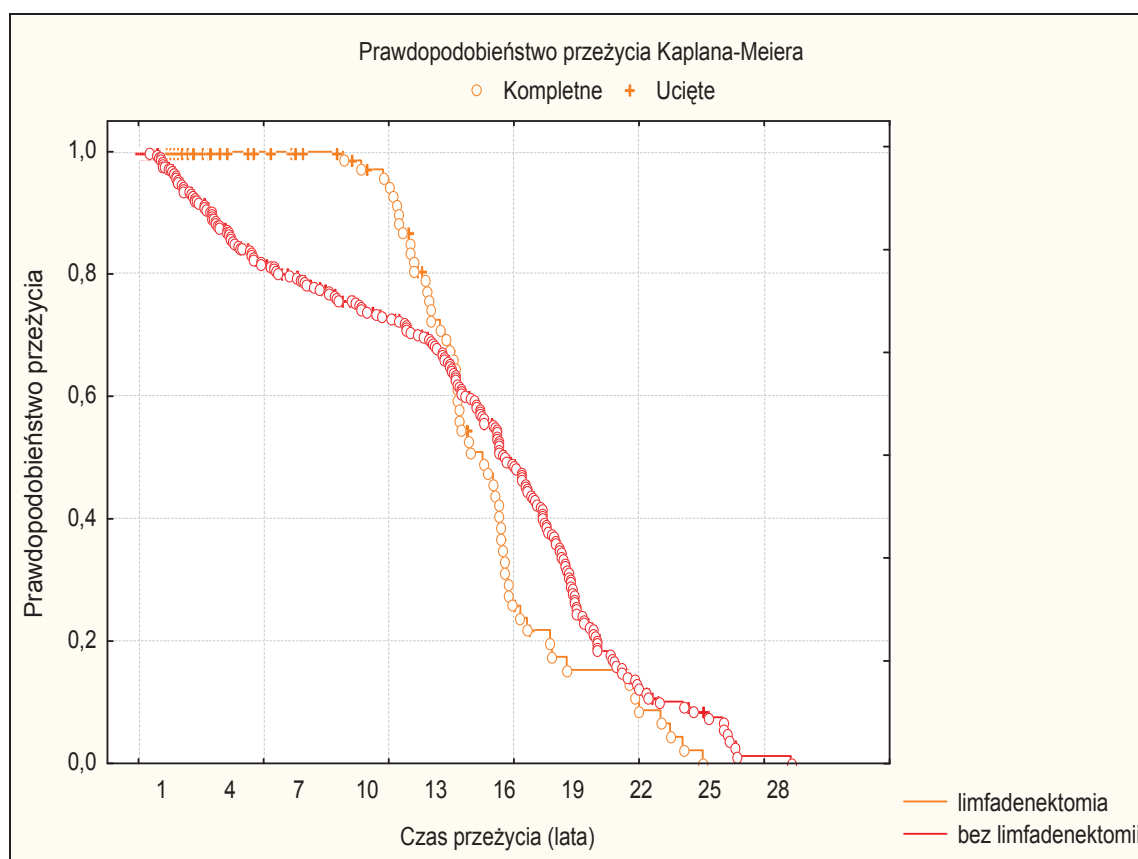
W podgrupie kobiet, u których wykonano regionalną limfadenektomię, czynniki zwiększające prawdopodobieństwo występowania przerzutów w węzłach chłonnych zidentyfikowano u 75,4% ($n=104$). Brak tych czynników powodowało lepsze przeżycie pacjentek ($p=0,02$ test Wilcoxona, $p=0,01$ test Coxa-Mantela, $p=0,01$ test log-rank), a analiza krzywej Kaplana-Meiera (Rysunek 33) wykazała, że prawdopodobieństwo przeżycia u tych chorych nie spadało poniżej 82% aż do 19. lat po pierwotnym leczeniu operacyjnym.



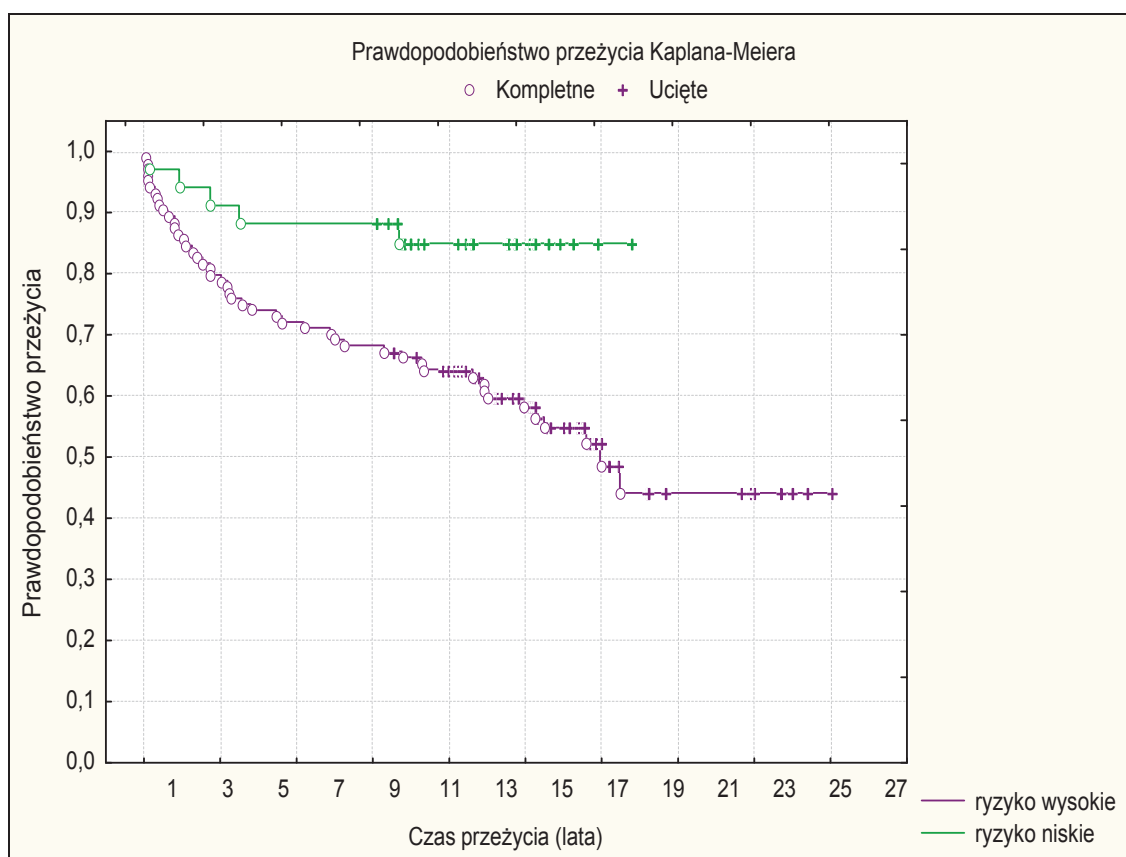
Rysunek 30. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od wykonania usunięcia regionalnych węzłów chłonnych ($p=0,001$ test Coxa-Mantela, $p=0,003$ test log-rank)



Rysunek 31. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek z rakiem bł.śl.t.m. w zależności od obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych ($p < 0,00001$ test Wilcoxona, test Chi-kwadrat i test log-rank)



Rysunek 32. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek z rakiem bł.śl.t.m. i wysokim ryzykiem obecności przerzutów w węzłach chłonnych w zależności od wykonanej regionalnej limfadenektomii ($p=0,11$ test Wilcozona, $p=0,35$ test Coxa-Mantela, $p=0,35$ test log-rank)

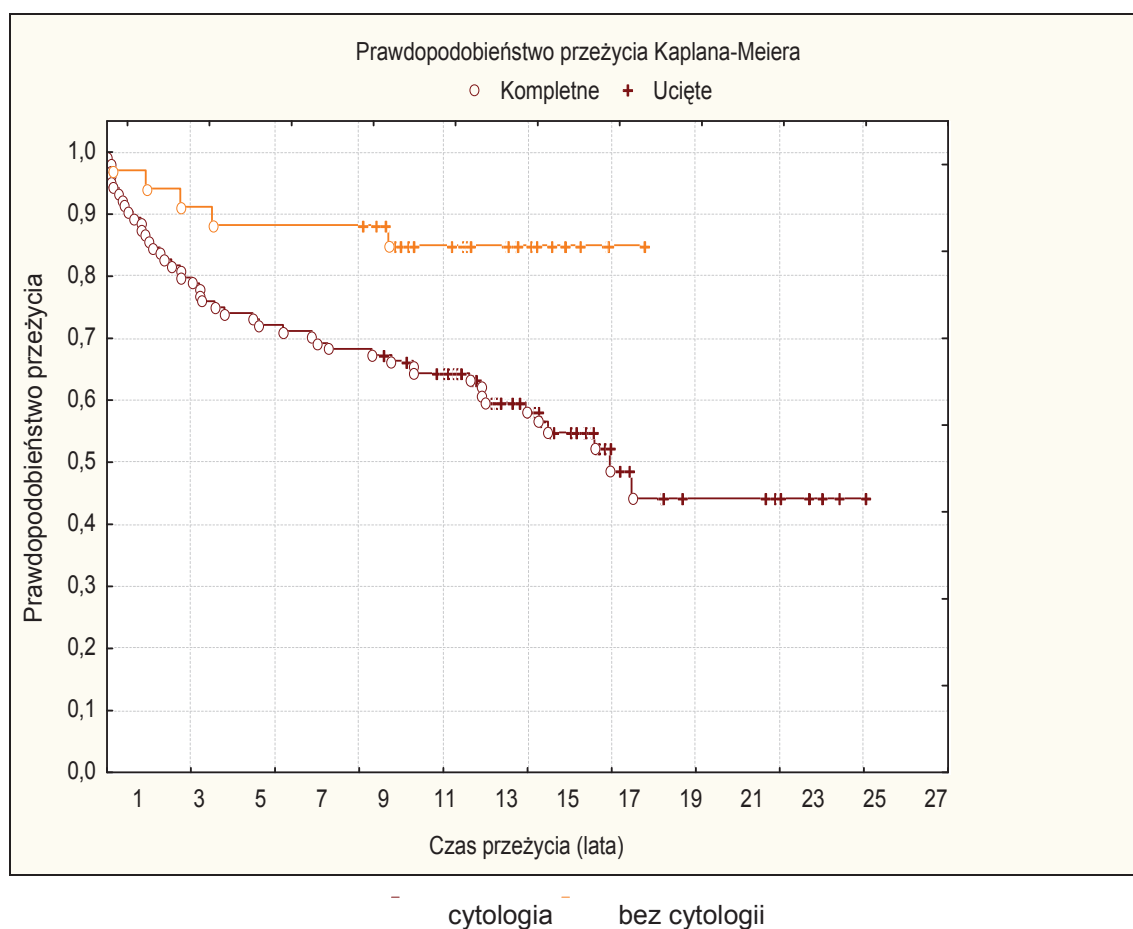


Rysunek 33. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m., u których wykonano limfadenektomię regionalną, w zależności od obecności czynników wysokiego ryzyka ($p=0,02$ test Wilcoxona, $p=0,01$ test Coxa-Mantela, $p=0,01$ test log-rank)

4.7.4. Inne procedury wykonywane w czasie zabiegu operacyjnego

Z dwóch ośrodków – Gdańsk i Olsztyn – uzyskano dane o wykonaniu rozszerzonej diagnostyki śródoperacyjnej. W tych ośrodkach przeprowadzono badania cytologiczne popłuczyn z jamy brzusznej oraz pobierano rozmazy cytologiczne z otrzewnej. Spośród 501. pacjentek te procedury diagnostyczne były wykonane u odpowiednio 92. (18,4%) i 153. (30,5%) pacjentek. Dodatkowo wyniki powyższych badań, czyli potwierdzenie obecności komórek nowotworowych, uzyskano jedynie u 21,4% chorych (n=20) poddanych diagnostycznemu badaniu śródoperacyjnemu popłuczyn z jamy brzusznej.

U pacjentek, u których wykonano wymazy cytologiczne nie stwierdzono poprawy w przeżyciu (p=0,46 test Wilcozona, p=0,55 test Chi-kwadrat, p=0,57 test log-rank). Natomiast u pacjentek, u których wykonano ocenę cytologiczną popłuczyn z jamy brzusznej, stwierdzono istotne statystycznie gorsze prawdopodobieństwo przeżycia (p=0,048 test Wilcozona, Rysunek 34). W analizie porównawczej stwierdzono, że badane kobiety, u których wykonano powyższą procedurę diagnostyczną, częściej miały bardziej zaawansowane typy nowotworu (p=0,04 test Chi-kwadrat Pearsona, p=0,006 test Spearmana; Tabela 4.31). Nie zaobserwowano u nich częstszego występowania gorzej zróżnicowanych nowotworów (p=0,52 test Chi-kwadrat Pearsona, p=0,51 test Chi-kwadrat, p=0,25 test Spearmana), głębszego nacieku mięśniówki macicy (p=0,22 test Chi-kwadrat Pearsona, p=0,22 test Chi-kwadrat, p=0,09 test Spearmana), czy częstszego występowania przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (p=0,75 test Chi-kwadrat Pearsona, p=0,76 test Chi-kwadrat, p=0,75 test Spearmana).



Rysunek 34. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z rakiem bł.śl.t.m., u których wykonano diagnostykę cytologiczną płynu pobranego z płukania jamy brzusznej ($p=0,048$ test Wilcoxona)

Tabela 4.31. Częstość występowania poszczególnych stopni zaawansowania klinicznego u chorych, u których wykonano i nie wykonano diagnostyki cytologicznej płynu z płukania jamy brzusznej ($p=0,04$ test Chi-kwadrat Pearsona, $p=0,006$ test Spearmana)

Płukanie otrzewnej	St. zaawansowania		I		II		III		IV	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Tak	57	16,1	13	21,3	16	30,2	6	31,6		
Nie	297	83,9	48	78,7	37	69,8	13	68,4		

4.7.5. Powikłania śródoperacyjne i pooperacyjne

Co 20. pacjentka ($n=15$; 5,1%) miała powikłania śródoperacyjne, natomiast u co trzeciej ($n=103$; 35,1%) stwierdzono powikłania pooperacyjne. Materiał badawczy dotyczący powikłań obejmował jedynie jeden ośrodek – ośrodek gdański. Charakterystykę powikłań przedstawiono w Tabeli 4.32.

Wystąpienie powikłań śródoperacyjnych lub pooperacyjnych nie wpływało istotnie statystycznie na prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek ($p=0,14$ oraz $p=0,26$).

Tabela 4.32. Zestawienie powikłań śródoperacyjnych i pooperacyjnych u badanych chorych z ośrodka gdańskiego

Powikłania śródoperacyjne ^a	N=15	
	n	%
▪ uszkodzenie dużych naczyń krwionośnych	11	78,6
▪ uszkodzenie pęcherza moczowego	2	14,3
▪ uszkodzenie jelit	2	14,3

Powikłania pooperacyjne ^a	N=103	
	n	%
▪ gorączka	10	11,1
▪ infekcja rany pooperacyjnej	25	26,0
▪ zakażenie układu moczowego	27	28,1
▪ zapalenie żył kończyn dolnych	7	7,3
▪ przetoka odbytniczo-pochwowa	1	1,0
▪ zapalenie płuc	7	24,0
▪ zaostrzenie choroby internistycznej	23	1,0
▪ <i>lymphocoele</i>	1	1,0
▪ zgon	2	2,1

^a suma wartości procentowych przekracza 100% ze względu na współwystępowanie powikłań

4.8. Występowanie wznów nowotworowych

Wznowa nowotworowa była stwierdzana u 87. pacjentek w ośrodku gdańskim i śluskim, co stanowiło 11,9% badanych w powyższym aspekcie. Następowła ona średnio po 21,9 miesiącach ($\pm 19,9$) od leczenia pierwotnego, a najczęstszym miejscem lokalizowania się był kikut pochwy (56,6%; $n=49$), rzadziej inne regiony miednicy mniejszej (10,5%; $n=9$).

Pacjentki, u których występował nawrót choroby, charakteryzowały się wyższym stopniem zaawansowania nowotworu ($p<0,00001$ test Chi-kwadrat Pearsona, test Chi-kwadrat, test Spearmana) oraz niższym stopniem zróżnicowania histologicznego ($p=0,03$ test Spearmana). Były to pacjentki, u których pierwotnie przeprowadzono: wyłącznie leczenie operacyjne (18,8%), leczenie operacyjne z radioterapią (38,8%) lub wyłącznie radioterapię (42,2%) (Tabela 4.33).

Tabela 4.33. Charakterystyka chorych, u których wystąpiła lub nie wystąpiła wznowa nowotworowa w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu, głębokości nacieku ściany mięśniowej oraz typu histologicznego nowotworu

Zmienne	Wznowa		Brak wznowy		P
	n	%	n	%	
Stopień zaawansowania					$<0,00001^I, ^{II}, ^{III}$
I	27	32,5	447	72,1	
II	25	30,1	89	14,4	
III	28	33,7	71	11,5	
IV	3	3,6	13	2,1	
St. zróżnicowania histol.					$0,045^I, 0,03^{III}$
G 1	19	42,2	261	56,4	
G 2	15	33,3	145	31,3	
G 3	11	24,4	57	12,3	
Naciek mięśniówki macicy					$0,9^I, 0,9^{II}, 0,7^{III}$
<i>Endometrium</i>	1	7,1	20	7,4	
< 50% grubości	4	28,6	93	34,2	
> 50% grubości	9	64,3	159	58,5	
Typy histologiczne					$0,64^I, 0,65^{II}$
I typ Bokhmana ⁺	59	89,4	503	91,1	
II typ Bokhmana ⁺	7	10,6	49	8,9	
Leczenie pierwotne					$<0,00001^I, ^{II}, ^{III}$
operacyjne	16	18,8	322	51,0	
operacyjne i radioterapia	33	38,8	281	44,5	
radioterapia	36	42,2	28	4,4	

^I test Chi-kwadrat Pearsona, ^{II} test Chi-kwadrat, ^{III} test Spearmana

⁺ Typ I: *endometrioid carcinoma, adenoacanthoma, mucinous adenocarcinoma*;

Typ II: *clear cell adenocarcinoma, papillary serous adenocarcinoma, undifferentiated carcinoma*

5. DYSKUSJA

Rak błony śluzowej trzonu macicy jest najczęstszym nowotworem narządu rodne go w krajach rozwiniętych, do których zalicza się Polska, a częstość jego występowania znacząco rośnie, co stwierdza się na podstawie danych epidemiologicznych gromadzonych przez Światową Organizację Zdrowia [6,7] i Krajowy Rejestr Nowotworów w Polsce [12]. O wzroście zachorowalności świadczy również pośrednio znaczna liczebność grupy badawczej i rosnąca liczba leczonych pacjentek na przestrzeni obserwowanych dwudziestu lat.

W przedstawionej metaanalizie, która jest pierwszą w Polsce wieloośrodkową kwerendą, przebadano łącznie 1060 pacjentek poddanych pierwotnemu leczeniu z powodu raka bł.śl.t.m. Liczebność pacjentek w poszczególnych ośrodkach była różna i wahała się od 184. do 292., co podyktowane było rodzajem funkcji, jakie te ośrodki pełnią w swoim regionie. Wśród pięciu ośrodków ginekologii onkologicznej dwa są ośrodkami akademickimi i pierwszoplanowymi w województwie (Gdańsk i Poznań), przy czym ośrodek drugi (Poznań) wyróżnia się tym, że nie posiada ginekologii operacyjnej, ale skupia pacjentki celem przeprowadzania radioterapii. Dwa kolejne (Olsztyn i Radom) są pierwszoplanowymi wojewódzkimi ośrodkami ginekologii operacyjnej. Ośrodek słupski jest oddziałem niereferencyjnym onkologicznie, jednakże o istotnym znaczeniu dla regionu. Ponadto ośrodki olsztyński, radomski i słupski kierują pacjentki zamiejscowo na leczenie uzupełniające.

Pomimo istotnej różnicy w statusie organizacyjnym poszczególnych ośrodków klinicznych (Gdańsk, Słupsk, Olsztyn, Radom, Poznań), charakterystyka leczonych chorych w zakresie analizowanych czynników (badanych zmiennych) była podobna. U pacjentek nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych dotyczących przede wszystkim czasu ich przeżycia. Ponadto nie różniły się one pod względem: wieku kalendarzowego w chwili rozpoznania choroby, wieku wystąpienia *menarche* i menopauzy, długości okresu rozrodczego, statusu hormonalnego w chwili postawienia diagnozy, rodności, stanu cywilnego oraz rodzaju wykonywanego zawodu. Zdecydowana większość pacjentek była w okresie pomenopauzalnym, a także była wieloródkami, pochodziła z ośrodków miejskich, była mężatkami, była pracownikami fizycznymi w trakcie aktywnego życia zawodowego, a w chwili rozpoznania nowotworu była na emeryturze lub rencie.

Tak znaczne pod wieloma względami podobieństwo charakteryzujące kobiety z poszczególnych ośrodków umożliwiło przeprowadzenie analizy całościowej badanej grupy.

5.1. Przeżycie chorych

W badanej grupie prawie połowa chorych zmarła w okresie prowadzonej obserwacji, co jest związane z długim okresem obserwacji klinicznej od momentu rozpoznania raka bł.śl.t.m. (średnio 10,2 lata, min. 8 lat, maks. 29 lat). W dostępnej literaturze długoletnie obserwacje i ocena późnych wyników leczenia (ang. *long-term outcome*) raka bł.śl.t.m. obejmowały zazwyczaj krótszy okres czasu, który wynosił średnio od 4,4 do 8,1 lat [162,164,166,252]. Znacznie krótszy okres obserwacji, stosowany najczęściej w praktyce klinicznej, niesie ze sobą istotne ograniczenia w ocenie czynników wpływających na czas przeżycia chorych, co zostało omówione w podrozdziale 5.13. W ośrodku radomskim obserwację prowadzono na przestrzeni średnio $3,0 \pm 2,6$ lat.

Odsetek przeżyć pięcioletnich w badanej grupie pacjentek wynosił 73,3%, co jest w porównaniu z danymi zamieszczonymi w dostępnej literaturze światowej znacznie niższą wartością. W analizie Creasmana i wsp. [25] przeprowadzonej w latach 1999-2001 wśród chorych z różnych krajów świata współczynnik ten wynosił 80%. Badania GLOBCAN [7] podają, że współczynnik ten dla krajów Europy Zachodniej wynosił 83%, a dla Stanów Zjednoczonych 89%. U kobiet leczonych pierwotnie we wcześniejszych latach odsetek pięcioletnich przeżyć był nieznacznie niższy od powyżej cytowanych. I tak: 77,3% u leczonych w latach 1996 - 1998 [19] i 75% u leczonych w latach 1990 - 1994 [26]. Stwierdzana powyżej prawidłowość (im dawniej wykonane pierwotne leczenie tym gorszy czas przeżycia chorych), może być przyczyną niższych wartości opisywanych współczynników u Polek. Podkreślić należy, że grupa badawcza obejmowała pacjentki leczone na przestrzeni ostatnich trzydziestu lat, w czasie których doszło m.in. do zmiany klasyfikacji zaawansowania klinicznego nowotworu i zwiększenia się możliwości leczniczych i diagnostycznych. Jednakże główną przyczyną obniżonej przeżywalności wśród chorych analizowanych z poszczególnych ośrodków należy upatrywać w odmiennej charakterystyce polskich kobiet (pod względem biologicznym i socjoekonomicznym) i sprawowanej nad nimi opieki diagnostyczno-terapeutycznej w zestawieniu z kobietami krajów wysoko rozwiniętych. Na uwagę zasługuje fakt, że współczynniki przeżycia dla kobiet z Europy Wschodniej [7] i ogólnopolskie [12] są jeszcze niższe od wyników uzyskanych w badaniach własnych (odpowiednio 69,0% i 69,5%).

5.2. Wiek chorych

Średni wiek badanych pacjentek wynosił 60,6 lat, co pokrywa się ze średnią wartością wieku zachorowalności na raka bł.śl.t.m. w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych [6,7,12]. Szczyt zachorowalności kobiet w poszczególnych ośrodkach na raka bł.śl.t.m. przypadał na okres pomiędzy 56. a 65. rokiem życia. Creasman [1] podaje, że nowotwór ten pojawia się najczęściej u kobiet młodszych, gdyż szczyt zachorowalności następuje między 50. a 60. rokiem życia.

Badania własne jak i badania innych autorów [21,253,254] wskazują jednoznacznie, że wraz ze wzrostem wieku pacjentek spada prawdopodobieństwo przeżycia. Jednoznaczna odpowiedź na pytanie, w jakim stopniu istnienie zasadniczej choroby nowotworowej powodowało przedwczesną śmierć chorych, wymaga osobnej analizy w oparciu o grupę kontrolną. Dla orientacyjnej oceny można jedynie wziąć pod uwagę znaczącą różnicę jaka występuje pomiędzy średnią wartością wieku pacjentek z rakiem bł.śl.t.m. (70,4 lata) i średnią wartością czasu życia populacji polskich kobiet (80,0 lat w 2008 roku) [255].

Część badań w literaturze światowej mówi, że wiek jest niezależnym czynnikiem prognostycznym [21,254], inne temu zaprzeczają [256]. Wpływ wieku na przebieg choroby nowotworowej można prześledzić na podstawie długości czasu przeżycia chorych w zależności od ich wieku w chwili zachorowania. W badaniach własnych zaobserwowano, że wszystkie pacjentki pomiędzy 31. a 60. rokiem życia, u których rak bł.śl.t.m. wystąpił, przeżywają podobnie długo tj. około 12. - 13. lat od momentu rozpoczęcia leczenia, a śmiertelność z powodu choroby zasadniczej nie przekracza 30%. Natomiast zachorowanie po 61. roku życia powoduje, że długość przeżycia stopniowo skraca się przy równoczesnym wzroście śmiertelności. Jest to najprawdopodobniej związane ze zmniejszającą się wydolnością organizmu, nasileniem się chorób współistniejących oraz konsekwencją ich długotrwałego oddziaływania w tym okresie czasu. Jednakże równocześnie biologia nowotworu u kobiet starszych różni się. Abeler i wsp. [21] stwierdzili, że u starszych kobiet częściej pojawiają się gorzej zróżnicowane raki bł.śl.t.m., co znalazło potwierdzenie w badaniach własnych.

Wystąpienie raka bł.śl.t.m. w młodym wieku ma odmienny przebieg. U kobiet młodych, do których zaliczono kobiety do 45. roku życia, nowotwór ten występuje sporadycznie. W badaniach własnych stanowiły one grupę zaledwie 5,6% kobiet, co odpowiada dolnej granicy częstości występowania opisywanej w literaturze [239,257-260]. Analiza czasu przeżycia kobiet młodych wykazała, że śmiertelność w przebiegu raka bł.śl.t.m.

jest zdecydowanie niższa niż u kobiet w wieku podeszłym (23,1% względem 90%), co potwierdza tezę, że przeżywalność spada wraz z wiekiem. Jednak interesujące jest to, że gdy dochodziło do zgonu u młodej osoby z powodu raka bł.śl.t.m., to następował on w podobnie krótkim czasie jak u kobiet w wieku podeszłym (4,1 lat względem 4,3 lat). Najdłuższy okres czasu od rozpoznania do wystąpienia zgonu notowano u kobiet między 56. a 60. rokiem życia. Powyższe obserwacje wskazują, że u młodych kobiet niekorzystne czynniki prognostyczne w raku bł.śl.t.m. o wiele silniej oddziałują, powodując bardziej agresywny przebieg choroby niż u kobiet w średnim i podeszłym wieku. Duska i wsp. [261] stwierdzili, że u kobiet młodych z rakiem bł.śl.t.m., u których nie stwierdza się otyłości, częściej obserwuje się wyższy stopień zaawansowania choroby oraz niekorzystne postacie histologiczne nowotworu.

5.3. Okres rozrodczy

Analiza okresu rozrodczego u chorych z rakiem bł.śl.t.m. w badaniach własnych wykazała brak istotnych różnic w zestawieniu z chorymi opisywanymi w literaturze. Mediana wieku wystąpienia menopauzy wynosiła 51 lat, co jest porównywalne z danymi uzyskanymi dla całej populacji polskiej (mediana 51,2 lata), jak również dla krajów Europy Zachodniej (51 - 51,7 lat) i dla Stanów Zjednoczonych (51,4 lat) [262]. Również wiek wystąpienia *menarche*, który w badaniach własnych średnio wynosił 14,0 lat był podobny do wyników innych autorów, pomimo obserwowanej tendencji do obniżania się wieku wystąpienia pierwszej miesiączki u kobiet w Polsce i na świecie [263,264]. Długość okresu rozrodczego, która wynosiła 36,4 lat, również była porównywalna do danych przedstawionych przez innych autorów [1].

Wielorództwo, w związku z przerwami w ciągłej stymulacji estrogenowej *endometrium*, jest znanym czynnikiem wpływającym na zmniejszenie zachorowalności na raka *endometrium* [53,54,61-63,265]. Literatura przedmiotu podaje [266-269], że u wieloródek, gdy jednak dojdzie do rozwoju tego nowotworu, przebieg jest łagodniejszy i prawdopodobieństwo przeżycia znacznie większe niż u kobiet, które nie rodziły. Przyczyny tego zjawiska upatruje się w ochronnym działaniu dużego stężenia progesteronu i względnie obniżonego stężenia estrogenu we krwi w czasie ciąży oraz w tym, że w czasie porodu złuszcza się przedrakowe komórki *endometrium* [53,54,61]. Wyniki badań własnych pokazały zupełnie inną zależność. Nie dość, że nie stwierdzono różnicy w ogólnym czasie przeżycia nieródek i wieloródek, to okazało się, że ze wzrostem liczby przeżytych porodów

czas przeżycia zdecydowanie skracał się. Szczególnie istotny statystycznie spadek przeżywalności notowano, gdy porodów było co najmniej pięć. W analizie szczegółowej stwierdzono, że pacjentki, które rodziły wielokrotnie były starsze i częściej pochodziły z obszarów wiejskich, co wskazywałoby na gorszy dostęp do opieki medycznej. Ale co najważniejsze miały niższy stopień zróżnicowania nowotworu, większy stopień zaawansowania klinicznego nowotworu i rzadziej występował u nich endometrioidalny typ gruczolakoraka. Powyższe czynniki prawdopodobnie pogarszały czas przeżycia pacjentek. Takie same cechy (różnica wieku, różnica stopnia zaawansowania klinicznego i zróżnicowania histologicznego nowotworu) będące niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi opisali Salvesen i wsp. [269] w populacji Norweżek, ale u nieródek.

W dostępnej literaturze nie spotkano badań, które wskazują na negatywny wpływ wzrastającej rodności na czas przeżycia pacjentek z rakiem bł.śl.t.m. Przyczyny takiego zjawiska można upatrywać w specyfice polskich kobiet rodzących większą liczbę dzieci.

5.4. Choroby współistniejące rakowi błony śluzowej trzonu macicy

Wśród kobiet z rakiem bł.śl.t.m. częstość występowania istotnych schorzeń współistniejących, jak cukrzyca, otyłość i nadciśnienie, była bardzo duża [90,91,101,270]. W badanej grupie pacjentek z poszczególnych ośrodków aż 3/4 chorych miało nadmierną masę ciała, u ponad połowy stwierdzano otyłość. Natomiast 36,5% kobiet było równocześnie obciążonych kilkoma istotnymi chorobami współistniejącymi (m.in. cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, chorobami naczyń tętniczych w tym mózgowych). Na uwagę zasługuje w badaniach własnych duży odsetek chorych kobiet tworzących obraz zespołu metabolicznego X (11,4%) i stosunkowo duży odsetek (około 10%) dodatkowo obciążonych współistniejącym innym nowotworem złośliwym. Sytuację, gdy chorobie nowotworowej towarzyszą poważne choroby „internistyczne” należy poddać analizie pod kilkoma względami. Przede wszystkim u pacjentki obciążonej już chorobą onkologiczną choroby współistniejące są balastem dla jej stanu ogólnego, co ma znaczenie dla przebiegu leczenia, rokowania i całkowitej przeżywalności. U chorych z rakiem bł.śl.t.m., jak podają badania Creutzberga i wsp. [46] oraz grupy ASTEC [44], aż w 18 - 30% przypadków (choć zaledwie 6,8% w badaniach własnych) bezpośrednią przyczyną zgonu jest choroba internistyczna.

Ponadto choroby towarzyszące procesowi nowotworowemu podnoszą ryzyko okołoperacyjne, co powoduje, że odstąpienie od niektórych procedur medycznych, jak limfadenektomia (szczególnie okołoaortalna) czy nawet przezbrzuszne usunięcie macicy,

staje się często konieczne [16,40-42,200,201]. W badaniach własnych nie stwierdzono różnicy pomiędzy postępowaniem u chorych obciążonych a nieobciążonych. Zabiegi przezpochwowe usunięcia macicy, które wykonywane są u pacjentek bardzo otyłych oraz znacząco obciążonych chorobami towarzyszącymi, w innych ośrodkach stanowią do 18% wszystkich histerektomii [271,272]. W badaniach własnych były wykonane zaledwie u trzech chorych. Liczni autorzy wskazują [16,40-42,200-202], że procedura ta ma pewne ograniczenia. Ponieważ nie zawsze usuwa się przydatki oraz regionalne węzły chłonne, w tych przypadkach nie ma możliwości przeprowadzenia całościowej chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania choroby. Równocześnie uważa się, że taki zabieg jest nieradykalny. Stwierdzenie przerzutów w przydatkach (stopień zaawansowania III a) bezpośrednio koreluje z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych miedniczych i okołoaortalnych [229]. Z racji tego, że przerzuty do przydatków w pierwotnie zdiagnozowanym I stopniu zaawansowania raka bł.śl.t.m. spotykane są w 4 - 15% przypadków, to taka procedura wykonywana powinna być jedynie we wczesnej postaci raka bł.śl.t.m. i wówczas czas przeżycia tych pacjentek jest porównywalny do pacjentek operowanych klasycznie [201-204]. Przezpochwowe usunięcie macicy jest jednak szansą dla tych pacjentek, które dyskwalifikuje się z zabiegu operacyjnego z powodu ryzyka poważnych powikłań lub zgonu okołoperacyjnego, jak też często z teleterapii. W świetle badań własnych było to 7,8% chorych. Tym bardziej, że zastosowanie radioterapii zamiast leczenia operacyjnego u pacjentek z rakiem bł.śl.t.m. powoduje, że ich szansa na pięcioletnie przeżycie spada drastycznie według Creasmana i wsp. [25] z 86,1% do 48,6%, a w badaniach własnych nawet do około 40%.

5.5. Objawy kliniczne raka błony śluzowej trzonu macicy

Wielu autorów wskazuje na to, że jednym z powodów dlaczego rak bł.śl.t.m. jest dobrze rokującym nowotworem, poza jego cechami biologicznymi, jest wczesne pojawianie się pierwszych znaczących objawów choroby [34-36]. U około 90% kobiet z grupy badawczej podobnie jak w badaniach innych autorów [33] powodem zgłoszenia się po poradę lekarską jest krwawienie lub plamienie z dróg płciowych, czyli jednoznaczny i zazwyczaj alarmujący symptom. Pacjentki zgłaszały się dość szybko, bo aż połowa z nich w ciągu dwóch miesięcy od pierwszych objawów. Wskazuje to na rosnącą świadomość społeczną kobiet w Polsce, pomimo że nie stwierdzono mniejszego czasu przeżycia u kobiet, które zwlekały ze zgłoszeniem się do lekarza.

Problematyczna jest sytuacja, kiedy rak bł.śl.t.m. nie daje objawów. W grupie badanych kobiet było 5% tzw. „niemych” raków, co na tle innych autorów stanowi mały odsetek (10 - 17%) [33,129]. Przyczyna braku objawów raka może być dwojaka. Można domniemywać, że u części kobiet podejrzenie nowotworu pojawiło się w czasie kontrolnych badań ginekologicznych (dzięki diagnostyce ultrasonograficznej), w związku z czym wykrycie raka miało miejsce na bardzo wczesnym etapie zanim pojawiły się właściwe objawy. Byłaby to sytuacja optymalna i powinna dawać lepsze rokowanie pacjentkom.

Istotnym problemem są sytuacje, w których z powodu m. in. zarośnięcia ujścia zewnętrznego szyjki macicy nie dochodzi do krwawienia. Stan taki jest częsty u kobiet w wieku podeszłym, u których doszło do zmian inwolucyjnych narządu płciowego. Wówczas pierwsze objawy są niecharakterystyczne i nowotwór jest rozpoznawany w późniejszym stopniu zaawansowania. W analizowanym materiale jak i w badaniach Seebacher i wsp. oraz Gerber i wsp. [130,131] nie stwierdzono różnic statystycznie znamienych pomiędzy współczynnikami przeżyć u pacjentek, które były asymptomatyczne i tych, u których objawy wystąpiły. Mimo tego u kobiet bezobjawowych stwierdzano chorobę nowotworową w wyższym stopniu zaawansowania klinicznego.

5.6. Typy histologiczne nowotworu

Najczęstszym histologicznym typem raka bł.śl.t.m. jest gruczolakorak endometrioidalny, co potwierdzają badania własne (częstość *endometrioid carcinoma* i *adenoacanthoma* 77,9%) oraz dane literaturowe (częstość 83,8% [25]). Pozostałe typy nowotworów występują z kilkuprocentową częstością. Zastanawiające jest zróżnicowanie częstości rzadszych typów histologicznych pomiędzy ośrodkami – zaobserwowano bardzo dużą rozbieżność w występowaniu np. *mixed carcinoma*, *adenoacanthoma*, *adenosquamous carcinoma*. Różnica najprawdopodobniej wynika z odmiennej oceny patomorfologicznej, a nie zróżnicowanego występowania poszczególnych typów histologicznych na danych obszarach kraju.

W badaniach własnych współczynnik pięcioletnich przeżyć dla typu endometrioidalnego wynosił 74,8%. Był to najlepiej rokujący nowotwór u pacjentek, co jest zgodne z danymi Creasmana i wsp. [25], gdzie współczynnik ten wynosi około 83%. Bardzo źle rokowały chore z typami *clear cell adenocarcinoma*, *papillary serous adenocarcinoma* i *undifferentiated carcinoma*, których współczynnik przeżycia pięcioletniego wahał się od 48% do 56%. Jest to wartość niższa niż podaje literatura [25], gdzie opisuje się, że

prawdopodobieństwo przeżycia pięciu lat wynosi 52 - 63%, a przeżycie całkowite wynosi 33% [124].

Zarówno mniejsza częstość występowania typu endometrioidalnego jak i zdecydowane gorsze współczynniki przeżycia niekorzystnie rokujących typów histologicznych mogą się przyczyniać do tego, że całkowite prawdopodobieństwo przeżycia kobiet w badaniach własnych jest gorsze niż przedstawiane w literaturze.

5.7. Stopień zaawansowania klinicznego nowotworu

Rak bł.śl.t.m. jest najczęściej diagnozowany w I stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO, co potwierdzają badania własne (68,4%) i dane literaturowe (70 - 82%) [25,44]. Współczynniki przeżycia chorych we wczesnych stopniach zaawansowania bł.śl.t.m. są bardzo dobre, o czym świadczą wysokie wartości pięcioletniego przeżycia opisywane w literaturze [44]. Znajduje to odzwierciedlenie w badaniach własnych, w których również zaobserwowano bardzo korzystne kilkudziesięcioletnie przeżycie chorych. Przeprowadzona analiza wykazała jednak nieznaczną różnicę pomiędzy przebiegiem raka bł.śl.t.m. w Polsce i w krajach Europy Zachodniej. I tak w grupie badanych Polek nowotwór ten był rozpoznawany nieznacznie częściej w wyższych stopniach zaawansowania. Ponadto ze wzrostem stopnia zaawansowania zdecydowanie silniej spadało prawdopodobieństwo przeżycia chorych niż podaje literatura przedmiotu, stąd gorsze czasy przeżycia uzyskiwały również pacjentki z najbardziej zaawansowaną postacią raka. Pięcioletnie przeżycie spadło z 82,5% do 21,9% w badanej grupie Polek, gdy u Creasmana i wsp. [25] z 89,6% do 22,8%, u Abeler i wsp. [21] z 90% do 26%. Można przypuszczać, że jest to przyczyną, dla której stwierdzono gorszy całkowity wynik przeżywalności chorych z rakiem bł.śl.t.m. w Polsce niż ten uzyskiwany i opisywany w krajach zachodnich, co najprawdopodobniej leży w gorszej świadomości zdrowotnej Polek, późniejszym zgłaszaniu się po poradę lekarską i niższym poziomie opieki zdrowotnej.

Badania własne i dane literaturowe [35,36,119] wskazują, że wystąpienie bardziej zaawansowanych postaci raka bł.śl.t.m. jest związane głównie z agresywniejszym przebiegiem nowotworu, a zdecydowanie rzadziej z opóźnieniem w rozpoznaniu nowotworu. W badaniach własnych nie stwierdzono korelacji pomiędzy czasem trwania objawów a stopniem zaawansowania nowotworu. Zwrócono natomiast uwagę na znacząco wzrastającą częstość występowania niskozróżnicowanych postaci raka bł.śl.t.m. wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu (z 11,4% w I stopniu do 53,8% w IV stopniu).

Innym czynnikiem wpływającym na czas przeżycia chorych jest wystąpienie nacieku raka bł.śl.t.m. na szyjkę macicy, którego częstość rosła w badaniach własnych ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu. Przejście nacieku nowotworowego na ten obszar macicy nie było skorelowane z opóźnionym rozpoznaniem choroby, lecz głównie ze wzrostem agresywności raka. Zajęcie szyjki macicy występowało w niekorzystnie rokujących typach histologicznych z dwa razy większą częstością, a w niskozróżnicowanych rakach z nieznacznie wyższą częstością (na granicy istotności).

Naciek nowotworowy szyjki macicy stanowi jeden z ważnych elementów klasyfikacji stopnia zaawansowania, ale uznany jest za niezależny czynnik wpływający na rokowanie pacjentek [37,16,17,273]. W badaniach własnych, podobnie jak w badaniach Creasmana i wsp. [25] stwierdzono, że przejście raka bł.śl.t.m. na szyjkę macicy bardzo istotnie pogarszało czas przeżycia pacjentek - odsetek przeżyć pięcioletnich spadał z 83% do 59% (u Creasmana z 89% do 78%). Umieszczenie się tkanek nowotworowych w obszarze szyjki macicy zmienia przebieg raka bł.śl.t.m., szybciej występują przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, co jest związane m.in. z inną drogą spływu chłonki, brakiem bariery pod postacią mięśniówki macicy i przez to łatwiejszym naciekaniem otaczających macicę struktur [37]. Podobny przebieg raka obserwuje się, gdy zmiana nowotworowa pierwotnie lokalizuje się w dolnym odcinku trzonu macicy [274]. Badania własne potwierdziły najgorszy czas przeżycia chorych przy takim umiejscowieniu. Nawet w przypadku bardziej rozległych zmian, gdy stwierdzono tkanki nowotworowe w całej jamie macicy, rokowanie było korzystniejsze. Najlepsze zaś rokowanie miały pacjentki, u których zmiana umiejscowiona była w dnie lub rogu macicy, pomimo że jest to obszar najslabiej dostępny w czasie diagnostycznego łyżeczkowania jamy macicy. Przyczyna odmiennego przebiegu nowotworu w zależności od punktu wyjścia najprawdopodobniej leży w tym, że zmiany zlokalizowane w dolnym odcinku trzonu w porównaniu do zmian dna macicy znacznie częściej dają przerzuty do węzłów chłonnych zarówno miednicy (16% a 8%) jak i okołoaortalnych (16% a 4%) [119]. Można więc wnioskować, że pojawienie się tkanek nowotworowych raka bł.śl.t.m. w okolicy dolnej części całej macicy staje się niezależnym czynnikiem wpływającym negatywnie na czas przeżycia, gdyż zmienia on przebieg choroby upodabniając go do przebiegu w raku gruczołowym szyjki macicy [37].

5.8. Stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu

Stopień zróżnicowania (G) jest jednak najczęściej używanym czynnikiem prognostycznym z tego powodu, że uznaje się go za najsilniejszy czynnik rokowniczy. Creasman i wsp. [25] w raporcie FIGO na temat wyników leczenia nowotworów ginekologicznych przedstawiają, że wraz z utratą zróżnicowania zmiany nowotworowej, spada szansa na przeżycie pacjentek. Podali oni, że pięcioletnie przeżycie w I stopniu zaawansowania klinicznego dla wysokozróżnicowanego typu w porównaniu do niskozróżnicowanego typu wynosi odpowiednio 93% i 79%, a w II stopniu zaawansowania 86% i 66%. W badaniach własnych te różnice w prawdopodobieństwie pięcioletniego przeżycia pacjentek z najwyższym i najniższym stopniem zróżnicowania były jeszcze bardziej nasilone i wynosiły odpowiednio 82,4% i 50,3%. Spadek szansy na przeżycie wraz z utratą zróżnicowania nowotworu stwierdzono również w każdym stopniu zaawansowania raka bł.śl.t.m. Wyjątek stanowił drugi stopień, w którym prawdopodobieństwo przeżycia w każdym stopniu G nie różniło się statystycznie istotnie i wynosiło 63% (tak jak w II stopniu niskozróżnicowanego raka u Creasmana i wsp. [25]). Taki brak różnic w czasie przeżycia chorych w zależności od stopnia G w II stopniu zaawansowania, w którym kryterium klasyfikacji jest obecność nacieku na szyjkę macicy, wynika najprawdopodobniej z tego, że stopień zróżnicowania nie wpływa na częstość występowania nacieku szyjki macicy.

Stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu bardzo silnie koreluje z występowaniem przerzutów w węzłach chłonnych, przez co wpływa na wybór postępowania leczniczego [275]. W związku z tym, że najwyższe ryzyko zajęcia węzłów chłonnych notuje się u chorych ze stopniem G 3, to u tych pacjentów znacząco częściej wykonuje się ocenę węzłów chłonnych niż w stopniu G 1. I tak w badaniach własnych, w rakach z najgorszym zróżnicowaniem najczęściej wykonywano regionalną limfadenektomię i najczęściej stwierdzano przerzuty w węzłach chłonnych.

Niskie zróżnicowanie nowotworu jest powiązane również z najwyższymi stopniami zaawansowania klinicznego chorych oraz głębokim naciekaniem ściany macicy, co potwierdzają dane literaturowe [35,38,275,276] i badania własne. Wyzwaniem diagnostyczno-terapeutycznym są zatem przypadki o średnim (G 2) i niskim (G 3) stopniu zróżnicowania.

5.9. Głębokość nacieku nowotworowego ściany macicy

Głębokość nacieku mięśniówki macicy jest kolejnym bardzo istotnym czynnikiem prognostycznym wpływającym znacząco na postępowanie terapeutyczne i na rokowanie [154]. Szczególnie kluczowe znaczenie ma wnikliwa ocena głębokości naciekania ściany macicy w pierwszym stopniu zaawansowania według FIGO [119], gdyż jest ona podstawą do zakwalifikowania nowotworu do właściwej grupy i do wyboru odpowiedniego postępowania leczniczego.

W badaniach własnych stwierdzono, że płytki naciek ściany macicy (zmiany obejmujące *endometrium* lub nieprzekraczające połowę grubości ściany macicy - połączenie zgodne z nową klasyfikacją FIGO z 2009 roku [17]) występuje u połowy chorych, podczas gdy inni autorzy podają, że dotyczy ponad 2/3 chorych [25]. Rzadsze występowanie płytkiego naciekania mięśniówki prawdopodobnie wpływa niekorzystnie na ogólny współczynnik przeżycia chorych. Badania własne i innych autorów [22,25,38,275,276] wskazują na to, że ze wzrostem głębokości naciekania ściany macicy znacząco maleje prawdopodobieństwo przeżycia u chorych. Malejąca szansa na przeżycie związana jest z ryzykiem rozprzestrzeniania się nowotworu poza obręb macicy, który w powierzchownym nacieku wynosi 8%, pośrednim 12%, a najgłębszym do 42% [237]. Ilustruje to znacząco rosnącą częstość głębokiego nacieku ściany macicy w kolejnych stopniach zaawansowania klinicznego nowotworu, która w badaniach własnych wzrosła z 37,7% w I stopniu do 86,4% w IV stopniu.

Uważa się, że głębokość nacieku jest kolejnym elementem skorelowanym z występowaniem przerzutów w węzłach chłonnych miedniczych oraz okołoaortalnych. W przypadku głębokiego naciekania (czyli przekraczającego połowę grubości mięśniówki macicy) ryzyko przerzutów węzłowych rośnie sześć- lub siedmiokrotnie [119,277,278], a występowanie tych przerzutów rośnie z 5,6% do 26,1% [25]. Równocześnie prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia spada z 89% do 58 - 59% [278-280].

W związku z powyższym pacjentki z głębokim naciekaniem mięśniówki wymagają agresywniejszego podejścia chirurgicznego, włączając w to limfadenektomię regionalną [280]. W badanej grupie usunięcie regionalnych węzłów chłonnych było wykonane u zaledwie 19,4% chorych z głębokim naciekiem ściany mięśniowej oraz u 15,1% u chorych z naciekiem powierzchownym. Ta niewielka różnica w częstości wykonywanej limfadenektomii wynika najprawdopodobniej z trudności w przedoperacyjnym

wyselekcjonowaniu pacjentek z głębokim naciekaniem mięśniówki, co zostanie omówione w dalszej części niniejszego rozdziału (podrozdział 5.11).

5.10. Leczenie operacyjne w raku błony śluzowej trzonu macicy

Standardem postępowania operacyjnego w raku bł.śl.t.m. jest usunięcie macicy z przydatkami [40]. Również w badanej grupie pacjentek taki rodzaj zabiegu był wykonywany najczęściej i dotyczył 82,6% kobiet. We wczesnym stadium raka bł.śl.t.m. metodą leczniczą z wyboru wciąż pozostaje usunięcie macicy z przydatkami [41], które było przeprowadzone u 99,1% chorych, chociaż pojawiają się sugestie o próbach leczenia oszczędzającego pacjentek, polegającego na zastosowaniu preparatów progestagenowych [281,282].

Rozszerzony zabieg operacyjny związany z usunięciem fragmentu pochwy oraz przymacicz (operacja sposobem Wertheima-Meigsa) był wykonany w 4,4% przypadków i dotyczył pacjentek z szczególnymi wskazaniami, gdy nowotwór głęboko naciekał ścianę macicy lub gdy naciekał szyjkę macicy.

Höekel i wsp. [283] sugerują, że sposobem na polepszenie miejscowej kontroli (powstawania wznów) w raku bł.śl.t.m. mogłaby być zmiana techniki wykonania podstawowego zabiegu operacyjnego. Polegałaby ona na przeprowadzeniu zabiegu obejmującego usunięcie mankietu pochwy oraz na zastosowaniu specjalnych technik, co ograniczałoby rozsiew i zmniejszałoby wtórne wewnątrzmiędnicze gojenie się. Höekel i wsp. [284,285] na podstawie doświadczeń zdobytych w badaniach nad przyczyną powstania miejscowych wznów nowotworowych we wczesnym raku bł.śl.t.m., stworzyli koncepcję „przedziałów” tkankowych (ang. *compartment*). Podają, że w czasie histerektomii usuwa się maciczno-pochwowy „przedział” pozostawiając „przedział” okołoszyjkowy i pochwowy. W związku z tym w tych tkankach pozostawać mogą przerzutowe klonogenne komórki raka endometroidalnego, które pod wpływem procesów związanych z gojeniem mogą proliferować tworząc wznowę.

Najczęstszym miejscem powstania wznowy w raku bł.śl.t.m. jest kikut pochwy (50% w badaniach Aalders i wsp. [32], 14,6% w badaniach Creutzberga [46], 25 - 50% w badaniach grupy PORTEC-1 [28], 25% w badaniach grupy ASTEC [29] oraz 56,6% w badaniach własnych) oraz miednica mniejsza (22% w badaniach ASTEC [29], 17% w badaniach grupy PORTEC-1 [28] oraz 10,5% w badaniach własnych). Dane literaturowe pokazują, że najlepszym sposobem na zmniejszenie częstości wznów nowotworowych jest zastosowanie

uzupełniającej radioterapii, co i tak nie wpływa na całkowitą długość przeżycia chorych [27-31].

U części chorych (1,0%) wykonano zabieg operacyjny o mniejszym niż standardowo zakresie – przezpochwowe usunięcie macicy u 3. chorych (omówione w podrozdziale 5.5 dyskusji) oraz amputację trzonu macicy u 7. chorych. Według wytycznych WHO [16] postępowanie drugie nie jest zalecane, ze względu na to, że pozostawiając szyjkę macicy nie wykonuje się pełnej chirurgicznej analizy stopnia zaawansowania i ogranicza się radykalność zabiegu. Pozostawienie części macicy z aktywną błoną śluzową oraz podścieliskiem jest ryzykowne, gdyż może tam być zlokalizowany naciek nowotworowy. W badanym materiale wszystkie zabiegi amputacji trzonu (z wyjątkiem jednego) były wykonane z powodu dużego zaawansowania choroby – naciek szyjki i tkanek otaczających uniemożliwiał pełne usunięcie macicy. Pomimo wykonanej u wszystkich regionalnej limfadenektomii i zastosowanej radioterapii pooperacyjnej przeżywalność była niska (współczynnik pięcioletniego przeżycia wynosił poniżej 35%).

Większość pacjentek leczonych z powodu raka bł.śl.t.m. była poddana leczeniu operacyjnemu, z których tylko część miało przeprowadzoną uzupełniającą radioterapię. Zastosowanie radioterapii po leczeniu chirurgicznym pozornie nie poprawiało wyników leczenia chorych – różnica w prawdopodobieństwie przeżycia kobiet leczonych wyłącznie operacyjnie i kobiet leczonych operacyjnie i radioterapią była statystycznie nieistotna. U pacjentek zakwalifikowanych do leczenia naświetlaniem częściej występowały niekorzystne czynniki rokownicze: wyższy stopień zaawansowania choroby, niższy stopień zróżnicowania nowotworu, głębsze naciekanie ściany macicy, częstsze naciekanie szyjki macicy czy częstsze występowanie przerzutów w węzłach chłonnych. Identyczne wyniki przeżycia w obu grupach zdają wskazywać, że zastosowanie radioterapii dało równe szanse na przeżycie chorym. Wyniki badań własnych nie są jednak zgodne z najnowszymi perspektywnymi randomizowanymi badaniami, które podważają rolę radioterapii uzupełniającej szczególnie we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego. Uznają one, że napromienianie pooperacyjne nie przedłuża przeżycia pacjentek, a ma jedynie wpływ na obniżenie częstości wystąpienia wznów miejscowych [27-29,210,236]. Dyskusyjna jest zatem selekcja pacjentek do uzupełniającej radioterapii we wczesnych postaciach raka bł.śl.t.m.

Odmienne kształtowała się sytuacja chorych w badaniach własnych, u których zastosowano wyłącznie radioterapię. Prawdopodobieństwo ich przeżycia było znacznie gorsze od pozostałych dwóch grup tj. leczonych wyłącznie operacyjnie oraz leczonych operacyjnie i radioterapią. Zastosowana u tych pacjentek radioterapia, była wykonywana w wysoce

zaawansowanych stadiach, często gdy leczenie operacyjne nie było możliwe. Badania wieloośrodkowe [25] potwierdzają, że odpowiedź na leczenie jest najlepsza u chorych poddanych wyłącznie leczeniu operacyjnemu (współczynnik przeżycia pięcioletniego wynosi 86,1%), gorsza u chorych leczonych operacyjnie i radioterapią (współczynnik wynosi 82,8%), a najgorsza u chorych leczonych wyłącznie radioterapią (48,6%).

5.11. Limfadenektomia w raku błony śluzowej trzonu macicy

Wykonywanie limfadenektomii regionalnej w raku bł.śl.t.m. nadal pozostaje tematem szerokiej dyskusji w ginekologii onkologicznej [44,45,162-168]. Zgodnie z zaleceniami FIGO z 1988 roku przeprowadzenie limfadenektomii powinno być wykonywane jako jeden z elementów pełnej oceny stopnia zaawansowania (ang. *staging*), co pozwala na wdrożenie odpowiedniego leczenia uzupełniającego [16]. Limfadenektomia w badanej grupie była wykonywana u 16,8% chorych, a w poszczególnych ośrodkach dotyczyła od 14,0 do 30,4% pacjentek (w jednym ośrodku pacjentki w ogóle nie były objęte tą procedurą).

Różne procedury chirurgiczne są możliwe dla oceny przestrzeni zaotrzewnowej – od biopsji powiększonych węzłów, przez wybiórcze pobranie węzłów z różnych okolic, po systematyczną limfadenektomię miedniczną i okołoaortalną [45,168,191,286]. W badaniach własnych większość procedur usunięcia węzłów chłonnych miała charakter diagnostyczno-terapeutyczny i dotyczyła przypadków, w których istniało wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Zaledwie u około 1/4 przypadków wykonano limfadenektomię wyłącznie dla uzyskania pełnej oceny stopnia zaawansowania nowotworu (*staging*), mimo braku czynników ryzyka przerzutów w węzłach chłonnych.

Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych stwierdzono u 18,1% pacjentek. Uzyskane dane w badaniach własnych znajdują odzwierciedlenie w literaturze przedmiotu - częstość występowania przerzutów wynosi od 7,7% do 21%, przy czym 3,3 - 12% wyłącznie w węzłach miednicy, 2,2 - 8,8% równocześnie w węzłach miednicy i okołoaortalnych, a 0,7 - 2% wyłącznie w okołoaortalnych [45,119,172,183,187-190]. Obecność przerzutów w węzłach chłonnych uznana jest za jeden z najsilniejszych czynników prognostycznych w raku bł.śl.t.m. [22,188,190,287], co potwierdziła analiza wyników prawdopodobieństwa przeżycia w badaniach własnych, wykazując jednoznacznie gorsze rokowanie pacjentek, u których stwierdzono obecność przerzutów w węzłach chłonnych. Prawdopodobieństwo ich spadało do około 30% w przeciągu pierwszych pięciu lat, podczas gdy u kobiet, u których nie stwierdzono przerzutów, prawdopodobieństwo spadało do 60%

dopiero po 16. latach od pierwotnego zabiegu operacyjnego. W badaniach Partridge i wsp. [287] wartość współczynnika pięcioletniego przeżycia wahała się od 44% do 52%.

Znajomość najistotniejszych czynników zwiększających prawdopodobieństwo występowania przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych w raku bł.śl.t.m. jest duża. Należą do nich m.in. niskie zróżnicowanie histologiczne nowotworu, niekorzystne typy histologiczne nowotworu, głębokie naciekanie ściany macicy i przejście nacieku nowotworowego na szyjkę macicy [16,22,40-42,119,169,174-177]. Dwa ostatnie czynniki stanowią podstawę kwalifikacji do I i II stopnia zaawansowania klinicznego raka bł.śl.t.m. Ayhan i wsp. [288,289] podają, że przy dokonywaniu miejscowej oceny stopnia zaawansowania nowotworu stwierdza się w I stopniu przerzuty w węzłach chłonnych u 12,4% przypadków, a w II stopniu aż u 27,3%. Znalezienie komórek nowotworowych w regionalnych węzłach chłonnych powoduje końcowe zakwalifikowanie pacjentek do wyższego stopnia zaawansowania i również rzutuje na postępowanie pooperacyjne, co potwierdzają Ayhan i wsp. [288] i badania własne. U chorych, u których wykonano limfadenektomię, trzykrotnie częściej stwierdzano III stopień zaawansowania klinicznego nowotworu a nieco rzadziej II stopień i najrzadziej I stopień.

W przypadku gdy współwystępuje kilka czynników zwiększających prawdopodobieństwo przerzutowania do węzłów chłonnych, potęguje się ich znaczenie prognostyczne. Creasman i wsp. [25] podają przykład współwystępowania stopnia G 3 z głębokim naciekiem ściany macicy, które dało wzrost ryzyka wystąpienia przerzutów w węzłach chłonnych z 1,4% do 48,1%.

W badaniach własnych, z racji specyfiki badań retrospektywnych „odwrócono sytuację” i prześledzono, jaką rolę odgrywała limfadenektomia w perspektywie istnienia czynników zwiększających prawdopodobieństwo obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. W związku z tym, na podstawie danych z ostatecznego pooperacyjnego wyniku histopatologicznego wyodrębniono grupę chorych obarczonych dużym ryzykiem występowania przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu G2 lub G3, niekorzystne typy histologiczne, nacieki nowotworowe przekraczający połowę grubości ściany lub przechodzący na szyjkę macicy) i przeanalizowano chore kobiety pod kątem przeprowadzonej limfadenektomii. Wymienione czynniki ryzyka składają się na wskazania do przeprowadzenia limfadenektomii i powinny być możliwe do zidentyfikowania w okresie przedoperacyjnym lub śródoperacyjnym.

Przeprowadzona w badaniach własnych wieloletnia analiza długości przeżycia wykazała, że u pacjentek, u których wykonano procedurę usunięcia regionalnych węzłów

chłonnych, prawdopodobieństwo przeżycia było lepsze niż u kobiet, u których nie wykonano tej procedury, ale tylko na przestrzeni pierwszych 11. - 12. lat. Sugerowałoby to, że limfadenektomia przez ten czas odnosi korzystny efekt terapeutyczny, tym bardziej, że przeżycie utrzymuje się blisko wartości 100%. Natomiast po okresie około 12. lat stwierdzono „odwrócenie sytuacji” i odnotowano gorsze przeżycie kobiet po limfadenektomii. Prawdopodobnie po tym czasie zaczyna przeważać oddziaływanie niekorzystnych czynników ryzyka, które pierwotnie były wskazaniem do limfadenektomii. Podobny wniosek nasuwa się również, gdy porówna się długość przeżycia pacjentek grupy wysokiego ryzyka po dokonanej limfadenektomii lub bez limfadenektomii. Ponadto w tej grupie ryzyka przez pierwszych 10. - 12. lat korzystniej rokują pacjentki po limfadenektomii, natomiast po tym okresie prawdopodobieństwo przeżycia staje się podobne.

Dwunastoletni okres lepszego przeżycia pozwala wysnuć wniosek, że nie tylko diagnostyczna rola regionalnej limfadenektomii jest istotna. Poza możliwością wyselekcjonowania pacjentek z przerzutami do dalszego leczenia uzupełniającego, ma również efekt terapeutyczny u kobiet bez przerzutów w węzłach chłonnych, u których stwierdzono niekorzystne czynniki rokownicze. Można więc postawić tezę, że limfadenektomia opóźnia oddziaływanie tych niekorzystnych czynników o 10. - 12. lat.

Natomiast wykonanie regionalnej limfadenektomii u kobiet pozbawionych czynników ryzyka pozwala podtrzymać ten początkowy bardzo korzystny efekt przeżycia na okres jeszcze dłuższy. Prawdopodobieństwo przeżycia tych kobiet w badanej grupie nie spadało poniżej 82% przez około 19 lat od pierwotnego leczenia.

Poczynione obserwacje na temat regionalnej limfadenektomii pozwalają wysnuć wniosek odnośnie korzyści przeprowadzonego usunięcia węzłów chłonnych, jaką odniosły wszystkie chore, u których ta procedura była wykonana. Jak stwierdzili Chan i wsp. [170,171] oraz Cragun i wsp. [172] na podstawie wieloośrodkowych retrospektywnych badań, im bardziej rozległa była limfadenektomia (im większa liczba usuniętych węzłów) tym lepsze były wyniki przeżycia po leczeniu, szczególnie gdy dotyczyło to przypadków o wysokim potencjale do przerzutowania (G 3, głęboki naciek mięśniówki, zajęcie szyjki macicy). Fujimoto i wsp. [188] tłumaczy to tym, że przy resekcji zwiększonej liczby węzłów chłonnych zwiększa się szansa na usunięcie węzłów, w których już występują przerzuty, co w konsekwencji pozwala na właściwe określenie stopnia zaawansowania nowotworu. Poza tym szerokie usunięcie węzłów, jak podkreślają ci sami autorzy [188], pozwala zlikwidować potencjalne mikroprzerzuty, co przyczyniło się do odniesienia korzyści przez pacjentki bez potwierdzonych przerzutów w węzłach chłonnych.

Obowiązujące do chwili obecnej przyjęte przez FIGO rekomendacje mówią, że regionalna limfadenektomia i pooperacyjne zastosowanie radioterapii jest zalecane w przypadkach raka bł.śl.t.m. wysokiego ryzyka [16,162-164]. Szczególnie nabiera istotnego znaczenia w przypadku wczesnego raka bł.śl.t.m. (I i IIA stopień według FIGO z 1988 roku lub I stopień według FIGO z 2009 roku), który cechuje się najlepszym rokowaniem i przy tym jest najczęściej występującą postacią tego nowotworu. Jednak wyniki ostatnich randomizowanych badań grupy ASTEC i włoskie [29,44,45] w połączeniu z wcześniejszymi wynikami badań uzyskanymi przez grupę PORTEC [27,28] podważają rolę limfadenektomii w leczeniu raka bł.śl.t.m. Wyniki powyżej cytowanych badań wskazały, że limfadenektomia miednicza wykonana w przypadku wczesnego nowotworu średniego i wysokiego ryzyka nie wpływa ani na częstość powstania wznów nowotworowych ani na długość przeżycia pacjentek. Co więcej, wskazywano na 50% wzrost częstości poważnych i średnionasilonych powikłań przy wykonaniu limfadenektomii i radioterapii.

Przyczyny tych zjawisk upatruje się w biologii raka bł.śl.t.m. [233]. Na podstawie badań węzła wartownika oraz limfatycznych dróg szerzenia się nowotworu okazało się, że aż 17 - 25% przerzutów węzłowych umiejscowionych jest wyłącznie w wysoko zlokalizowanych węzłach okołoaortalnych, które w cytowanych badaniach nie były usuwane. Ponadto okazało się, że 50 - 62% chorych, u których stwierdza się zajęcie jakichkolwiek węzłów chłonnych ma przerzuty w węzłach okołoaortalnych [183,186,286,290-292]. Stąd usuwanie węzłów chłonnych miednicy bez oceny histopatologicznej węzłów chłonnych okołoaortalnych jest niewystarczające. A standardowe usunięcie węzłów chłonnych w raku bł.śl.t.m. rzadko obejmuje węzły okołoaortalne (tak było w przytoczonych randomizowanych badaniach) i nigdy nie obejmuje węzłów podzłonowych, przymacicznych, pośladkowych i przedkrzyżowych. W badaniach własnych nie uzyskano informacji o tym, czy dokonywano usunięcia węzłów chłonnych wyłącznie miedniczych czy równocześnie miedniczych i okołoaortalnych.

Odpowiednia kwalifikacja do zabiegu usunięcia węzłów chłonnych w świetle przytoczonych wyników jest niezmiernie ważna, ale również bardzo trudna. Nie tylko dlatego, że badania randomizowane podważają wartość stosowania limfadenektomii, ale również dlatego, że wzrasta ryzyko powikłań śródoperacyjnych (m.in. uszkodzenie naczyń krwionośnych) i istnieje 7 - 10% ryzyko powstania pooperacyjnych torbieli zastoinowych [293]. Co więcej, usunięcie węzłów chłonnych wymagana głębszego znieczulenia pacjenta (znieczulenie ogólne zamiast znieczulenia odcinkowego) oraz obecności wykwalifikowanego specjalisty wykonującego zabiegi z zakresu chirurgii onkologicznej [153].

Pierwszym etapem selekcji chorych z rakiem bł.śl.t.m. do zabiegu usunięcia regionalnych węzłów chłonnych powinno być stwierdzenie nieprawidłowych cech węzłów chłonnych. Niestety wartość diagnostyczna wszelkich metod radiologicznych, w tym MRI, jest bardzo ograniczona ze względu na brak korelacji pomiędzy oceną wielkości węzłów chłonnych a późniejszą oceną histopatologiczną, bowiem w niepowiększonych węzłach z dużą częstością stwierdza się mikroprzerzuty [153,294]. MRI stanowić może jedynie „drogowskaz” przy usuwaniu węzłów chłonnych [153,155]. Natomiast palpacyjna ocena węzłów chłonnych jest również niewystarczająca i nie może zastąpić ona oceny histopatologicznej, tym bardziej, że mniej niż 39% chorych ze stwierdzonymi przerzutami węzłowymi ma powiększone węzły chłonne, a u 37% chorych przerzutowe miednicze węzły chłonne są bardzo małe, mają wielkość do 2 mm [119,189,286,295].

Selekcja chorych do usunięcia regionalnych węzłów chłonnych opiera się głównie na przedoperacyjnej i śródoperacyjnej ocenie wspomnianych czynników ryzyka powstawania przerzutów w węzłach chłonnych [168]. W badanej grupie aż 72,2% chorych z poszczególnych ośrodków obarczonych było czynnikami wysokiego ryzyka (ocenione na podstawie pooperacyjnego wyniku histopatologicznego). Prawdopodobnie błędy lub niedoskonałość zastosowanych metod identyfikujących czynniki ryzyka mogły spowodować, że zaledwie 22,1% kobiet w grupie ryzyka było poddanych regionalnej limfadenektomii.

Przedoperacyjna ocena kwalifikująca pacjentki do limfadenektomii zawsze opiera się na wyniku histopatologicznym materiału uzyskanego z wyłyżeczkowania jamy macicy. Znaczącym problemem jest dokonanie nieprawidłowej oceny histopatologicznej, w skład której wchodzi: postawienie błędnego rozpoznania typu histologicznego nowotworu lub stopnia zróżnicowania, oraz nieokreślenie stopnia zróżnicowania. W badaniach własnych takie nieprawidłowości dotyczyły odpowiednio 8,4%, 39,8% i 51,8% chorych, a łącznie aż 47,7% chorych (w literaturze częstość błędnego określenia stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu oszacowano na 18% [175,296,297]). Analiza statystyczna przeprowadzona metodą Kaplana-Meiera wykazała, że wystąpienie niezgodności pomiędzy rozpoznaniem wstępnym a ostatecznym nie pogarszało szansy na przeżycie pacjentek. Jednak analiza szczegółowa pokazała, że nieokreślenie stopnia zróżnicowania nowotworu obniżało prawdopodobieństwo przeżycia chorych w sposób znaczący. Było to prawdopodobnie związane z tym, że u tych chorych nie wykonano limfadenektomii, gdyż nie było jednoznacznych wskazań do usunięcia węzłów chłonnych. Można przypuszczać, że na wystąpienie tej niezgodności wpływają trzy czynniki: dokładne wyłyżeczkowanie jamy macicy, doświadczenie patomorfologa oraz zweryfikowanie wyniku histopatologicznego, gdy

nie określono stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu przed zabiegiem operacyjnym. Tym bardziej, że diagnostyczny zabieg wyłyżeczkowania jest bardzo czułym badaniem, gdyż daje możliwość objęcia 90% powierzchni błony śluzowej macicy [298,299].

Zastanawiająca jest znacząca ilość przypadków rozrostu gruczołowego z atypią komórkową (7,4%), które w badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego okazały się być rakiem gruczołowym bł.śl.t.m. Jednak jak podaje Nucci i inni autorzy [2,300] u około 25% chorych, a według Trimble [301] nawet u 42% chorych, zmiany o charakterze rozrostu mogą współistnieć z rakiem, stąd tak duży odsetek tych przypadków. W materiale badań własnych wychwycenie pacjentek z nowotworem złośliwym było możliwe z racji tego, że złożony gruczołowy rozrost *endometrium* z atypią komórkową jest uznany za stan przedrakowy raka bł.śl.t.m. [301] i zalecanym postępowaniem w takim przypadku jest profilaktyczne usunięcie macicy z przydatkami [5,303].

Śródoperacyjna kwalifikacja pacjentek do limfadenektomii opiera się na ocenie głębokości nacieku nowotworowego mięśniówki macicy oraz stwierdzeniu obecności nacieku na szyjkę macicy [40-42]. Zanim przeprowadzi się makroskopową śródoperacyjną ocenę macicy należy wziąć pod uwagę opisywane w literaturze [22,23,46,119,125,229,237] powiązanie stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu z głębokością nacieku mięśniówki macicy, co jest związane z biologią nowotworu. W badaniach własnych stwierdzono, że im niższe zróżnicowanie nowotworu tym częściej rozpoznawało się głębokie naciekanie nowotworowe ściany macicy (33,5% w G 1, 47,7% w G 2, 68,6% w G 3), co świadczyło o zwiększającej się agresywności raka. Frei i wsp. [154] na podstawie stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu oszacowali ryzyko wystąpienia głębokiego nacieku mięśniówki na poziomie 13% w G 1, 35% w G 2 oraz 54% w G 3. Powyżej cytowani autorzy stwierdzili, że stopień zróżnicowania ma również ogromne znaczenie w weryfikacji przypadków, w których w rezonansie magnetycznym diagnozuje się głębokie naciekanie ściany macicy. W tych sytuacjach ostateczne potwierdzenie nacieku przekraczającego połowę grubości ściany macicy uzyskuje się u 60% w stopniu G 1, 84% w stopniu G 2 i 92% w stopniu G 3.

Jednak najdokładniejszą metodą oceny głębokości nacieku jest śródoperacyjna ocena histopatologiczna wycinków z macicy [304-311], która jest stosunkowo rzadko wykonywana i która nie była przeprowadzona w badanych ośrodkach.

Natomiast głównym sposobem oceny nacieku mięśniówki jest wzrokowa ocena macicy na przekroju. Część autorów sugeruje występowanie istotnej zależności pomiędzy oceną makroskopową a mikroskopową nacieku [280,312-314]. Inni autorzy natomiast mówią

o małej przydatności powyższej metody, szczególnie odnośnie raków ze zróżnicowaniem G 3 [306,307]. W badaniach własnych zgodność oceny makroskopowej z mikroskopową wynosiła 79%, natomiast wartość predykcyjna dodatnia i ujemna oceny wynosiła odpowiednio 98% i 79% (w literaturze zgodność oceny wzrokowej i oceny histopatologicznej sięga 90% [298,299,310,313]). Analiza czasu przeżycia wykazała, że paradoksalnie u kobiet z nieprawidłową oceną nacieku *myometrium* obserwowano lepsze przeżycie niż u kobiet z prawidłową oceną. Okazało się jednak, że w przypadku 91,7% nieprawidłowych wyników doszło do nadinterpretacji głębokości nacieku - w badaniu pooperacyjnym naciek okazywał się płytszy. Liczni autorzy podkreślają [307,312,315-317], że ocena wzrokowa jest utrudniona w przypadku niskozróżnicowanych raków, jednak badania własne wykazały, że większość błędów oceny popełniano w wysokozróżnicowanych rakach. Korzystniejsze czynniki rokownicze, nie zaś bardziej agresywne leczenie operacyjne, były powodem lepszych wyników przeżycia pacjentek.

Przejęcie nacieku nowotworowego na szyjkę macicy powinno być zidentyfikowane jeszcze przed rozpoczęciem leczenia dla zaplanowania zakresu zabiegu operacyjnego, tym bardziej, że jak stwierdzili Surwit i wsp. [318] oraz inni badacze [35,119] istnieje różnica w trzyletnim czasie przeżycia pacjentek, u których nowotwór obejmuje jedynie gruczoły szyjki (74%), a tymi, u których obejmuje podścielisko szyjki (47%). Podejrzenie występowania nacieku błony śluzowej kanału szyjki można wysnuć na podstawie oceny histopatologicznej wyskrobin z kanału szyjki, które pobiera się podczas frakcjonowanego wyłyżeczkowania macicy. Chociaż Creasman [229], Clement i wsp. [21,37] i Prat [35] podają, że obserwuje się wysoki odsetek fałszywie dodatnich wyników. Również znaczenie ma śródoperacyjna ocena makroskopowa szyjki macicy, chociaż w badaniach własnych nie prześledzono tego zagadnienia.

Jak podają Kinkel i wsp. [153] wykonanie MRI staje się kluczowe, gdy zdiagnozuje się u chorych naciek nowotworowy przekraczający połowę grubości mięśniówki macicy oraz naciek wykraczający poza ścianę macicy lub przechodzący na podścielisko szyjki macicy. Przedoperacyjna ocena w powyższych przypadkach jest niewątpliwie korzystna, gdyż wyklucza możliwość śródoperacyjnego niedoszacowania stopnia zaawansowania procesu nowotworowego, a tym samym pozwala na właściwe poszerzenie zakresu pierwotnego zabiegu operacyjnego.

5.12. Badanie cytologiczne popłuczyn z jamy brzusznej

Ocena cytologiczna płynu pobranego podczas diagnostycznego płukania otrzewnej było procedurą zalecaną przez FIGO i stanowiła jeden z elementów oceny stopnia zaawansowania nowotworu [25]. Jednak w 2009 roku w opublikowanej nowej klasyfikacji zaawansowania nowotworu procedura została wyłączona z grupy kryteriów, chociaż nadal zaleca się jej wykonywanie [17,18]. Znacząca część badań pokazuje, że wartość prognostyczna oceny cytologicznej popłuczyn z jamy brzusznej jest bardzo ograniczona, gdyż nie stwierdza się różnic w czasie przeżycia pomiędzy chorymi z dodatnim i ujemnym wynikiem tego badania [195]. Jednak analizy m.in. Creasmana i wsp. [119], Haverilesky i wsp. [192,193] oraz Saga i wsp. [194] pokazują, że chore, u których stwierdzono dodatni wynik cytologiczny, gorzej rokują. Jak stwierdzili Takeshima i wsp. [319], niekorzystny przebieg choroby przy dodatnim wyniku cytologicznym obserwuje się głównie w przypadku obecności przerzutowych zmian nowotworowych poza obrębem macicy. Te obserwacje potwierdziły się w badaniach własnych. W analizie przeżycia chorych przeprowadzonej metodą Kaplana-Meiera u kobiet z rakiem bł.śl.t.m., u których wykonano diagnostyczne płukanie otrzewnej, stwierdzono gorsze prawdopodobieństwo ich przeżycia. Jednakże pogorszenie czasu przeżycia prawdopodobnie było spowodowane tym, że procedura ta była wykonywana u wyselekcjonowanych pacjentek o wyższym stopniu zaawansowania raka. Stąd dodatni wynik cytologiczny uzyskano aż w 1/5 przypadków, co jest dość wysokim odsetkiem badanych zważywszy na to, że w literaturze opisywana częstość wynosi średnio 11% [196], a jedynie w badaniach Suttona [320] wynosiła 21%. Gorszy czas przeżycia powinien wynikać również z współistnienia innych niekorzystnych czynników rokowniczych jak: głęboki naciek mięśniówki macicy, obecność nacieku szyjki macicy czy gorszy stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu, co zostało opisane przez Katamatsu i wsp. [321]. Jednakże w badaniach własnych nie stwierdzono częstszego występowania tych niekorzystnych cech w przypadkach dodatnich wyników cytologii. Dane literaturowe potwierdzają, że nie ma korelacji pomiędzy występowaniem dodatnich wyników cytologicznych oraz wymienionych cech [194,319,321-325].

5.13. Ośrodek z krótkim okresem obserwacji

Krótki okres obserwacji chorych trwający 4. - 5. lat ma niewątpliwy wpływ na ocenę wyników leczenia, w szczególności na ocenę przeżycia pacjentek. Chore pochodzące z ośrodka radomskiego cechowało nieznacznie lepsze, chociaż nieistotne statystycznie, prawdopodobieństwo przeżycia od pozostałych kobiet, co może być związane z krótszym czasem ich obserwacji, który różnił się znacząco od pozostałych chorych (4,2 lata ośrodek radomski i 16,2 lata pozostałe ośrodki). Stwierdzana różnica czasu obserwacji miała wpływ na częstość zgonów. I tak zgon w ośrodku radomskim występował u co szóstej pacjentki, gdy w pozostałych ośrodkach aż u co drugiej. Stąd też średni wiek zgonu pacjentek był o wiele niższy (62,8 lat wzgl. 70,6 lat) i mediana ogólna przeżycia, która stanowi podstawę do oceny czasu przeżycia, była również znacząco niższa (3,4 lat wzgl. 12,2 lat). Wyciąganie pełnych wniosków o wynikach leczenia na podstawie pięcioletniej obserwacji, podczas której następuje zaledwie połowa zgonów, jest pochopna. W literaturze przedmiotu [241,252,326,327] niezbyt często przeprowadza się wieloletnie obserwacje, co wynika częściowo z potrzeby szybkiej ewaluacji leczenia chorych i stosowania do niedawna wskaźnika przeżycia pięcioletniego, który stanowił podstawę analizy przeżycia chorych. Wprawdzie analizy statystyczne wykazały, że po upływie pięciu lat, jak podają Zwierko i wsp. [242], prawdopodobieństwo zgonu osoby chorej zrównuje się z tym w populacji zdrowej, to jednak obecnie najważniejsza jest ocena prawdopodobieństwa przeżycia na podstawie krzywej Kaplana-Meiera.

W przypadku ośrodka radomskiego istotne było pytanie, czy oprócz krótkiej obserwacji nie było innych czynników, które wpływałyby na długość przeżycia chorych. Stwierdzono w tej grupie następujące czynniki, które mogłyby poprawiać rokowanie u leczonych pacjentek: częściej występująca wczesna postać raka bł.śl.t.m., rzadziej występujące niekorzystne typy histologiczne, rzadziej występujące naciekanie szyjki macicy oraz rzadziej głębokie naciekanie mięśniówki macicy, a także brak występowania innego nowotworu złośliwego przed zachorowaniem na raka bł.śl.t.m. Natomiast zidentyfikowano również liczne czynniki przemawiające za gorszym przeżyciem. Były to: gorsze zróżnicowanie nowotworu, częstsze powierzchowne naciekanie mięśniówki oraz generalne odstępianie od procedury regionalnej limfadenektomii. Podkreślić należy, że mimo przewagi dobrze rokujących cech, to niekorzystne czynniki rokownicze w omawianej grupie radomskiej były częściej obserwowane niż w pozostałych ośrodkach (78,6% wzgl. 56,5%).

6. WNIOSKI

Przeprowadzona analiza porównawcza wyników leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy u 1060. chorych w poszczególnych ośrodkach ginekologii onkologicznej w Polsce pozwoliła wysnuć następujące wnioski:

1. Współczynnik pięcioletniego przeżycia kobiet z rakiem bł.śl.t.m. wynosił 73,3% i był niższy o 10 punktów procentowych od obserwowanego w krajach Europy Zachodniej.
2. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych pogarszało się wraz z wiekiem pacjentek, wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu oraz zmniejszeniem jego zróżnicowania histologicznego, co najsilniej uwidoczniło się w pierwszym stopniu zaawansowania klinicznego. Pozostałymi czynnikami niekorzystnie rokującymi były: obecność nacieku nowotworowego szyjki macicy, obecność głębokiego nacieku ściany macicy i obecność zatorów w naczyniach limfatycznych. Niezależnym czynnikiem wpływającym negatywnie na czas przeżycia było pojawienie się tkanek nowotworowych raka bł.śl.t.m. w okolicy dolnej części trzonu macicy, co zmieniało przebieg choroby upodabniając go do przebiegu w raku gruczołowym szyjki macicy.
3. Stwierdzona wśród chorych wzajemna zależność pomiędzy stopniem zaawansowania nowotworu, stopniem jego zróżnicowania i głębokością naciekania mięśniówki macicy wykazała, że im niższe zróżnicowanie nowotworu tym wyższy stopień jego zaawansowania, im głębszy naciek ściany macicy tym częstszy rozsiew procesu nowotworowego poza obręb trzonu macicy, im niższe zróżnicowanie nowotworu tym głębsze naciekanie ściany macicy.
4. U kobiet młodych z rakiem bł.śl.t.m. wystąpienie niekorzystnych czynników prognostycznych skutkowało bardziej agresywnym przebiegiem choroby niż u kobiet w średnim i podeszłym wieku.
5. Ze wzrostem liczby przebytych porodów czas przeżycia chorych na raka bł.śl.t.m. skracał się, co pośrednio wiąże się z częstszym występowaniem u nich niekorzystnych czynników prognostycznych (starszy wiek chorych, częstsze występowanie niższego stopnia zróżnicowania nowotworu i większy stopień jego zaawansowania klinicznego). Nie stwierdzono różnicy w ogólnym czasie przeżycia grupy nieródek i grupy wieloródek. W opracowaniach naukowych dotyczących krajów wysokorozwiniętych stwierdzono odwrotną zależność w stosunku do badań własnych pomiędzy czasem przeżycia a liczbą przebytych porodów u chorych na raka bł.śl.t.m.

6. Od momentu pojawienia się pierwszych objawów choroby do wdrożenia postępowania diagnostycznego upływało średnio 4,3 miesiąca. Długość trwania objawów nie miała istotnego statystycznie wpływu na długość przeżycia pacjentek. U kobiet bez objawów choroby nowotworowej stwierdzono nieznacznie częstsze występowanie bardziej zaawansowanych postaci raka niż u kobiet z objawami klinicznymi.
7. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych leczonych wyłączenie radioterapią było znacznie gorsze od chorych leczonych wyłącznie operacyjnie oraz leczonych zarówno operacyjnie i radioterapią – różnica czasu przeżycia sięgała nawet do około 40%. Natomiast zastosowanie radioterapii po leczeniu operacyjnym u chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi pozwoliło osiągnąć porównywalne wyniki leczenia, jakie uzyskano u chorych pozbawionych tych czynników.
8. Regionalne usunięcie węzłów chłonnych miało korzystny efekt terapeutyczny u wszystkich chorych z rakiem bł.śl.t.m. Limfadenektomia regionalna przedłużyła przeżycie chorych z rakiem bł.śl.t.m., u których stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych. Procedura ta przynosiła korzystny efekt również u chorych, u których rozpoznawano czynniki ryzyka występowania przerzutów w węzłach chłonnych, ale tylko na przestrzeni pierwszych 12. lat od zabiegu operacyjnego (w pierwszych 8,5 latach przeżycie kobiet po limfadenektomii było znacznie lepsze niż u kobiet, u których nie wykonano tej procedury i wynosiło prawie 100%; po tym okresie zaczęło drastycznie spadać, aby po 12. latach stać się zdecydowanie gorsze). Prawdopodobnie po 12. latach zaczynało przeważać oddziaływanie niekorzystnych czynników ryzyka, które pierwotnie były wskazaniem do limfadenektomii. Limfadenektomia wykonana u kobiet z rakiem bł.śl.t.m. pozbawionych czynników ryzyka, pozwalała utrzymać bardzo wysokie prawdopodobieństwo przeżycia przez około 19 lat.
9. Regionalne usunięcie węzłów chłonnych w przebiegu raka bł.śl.t.m. było zbyt rzadko stosowaną procedurą. Czynniki ryzyka powstania przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych w raku bł.śl.t.m. występowały aż u 3/4 chorych, natomiast limfadenektomię wykonano zaledwie u 1/5 chorych. Limfadenektomia najczęściej wykonywana była u chorych z najgorszym zróżnicowaniem histologicznym nowotworu. Najgorsze zróżnicowanie raka wiązało się z najczęstszym występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych.
10. Nieprawidłowa ocena histopatologiczna materiału uzyskanego z łyżeczkowania jamy macicy była bardzo częsta i dotyczyła prawie połowy chorych. Ta niepoprawna ocena obejmowała w połowie przypadki błędnego rozpoznania typu histologicznego nowotworu

lub stopnia jego zróżnicowania, a w połowie braku określenia stopnia zróżnicowania, co obniżyło prawdopodobieństwo przeżycia chorych w sposób znaczący.

11. Wzrokowa śródoperacyjna ocena głębokości nacieku ściany macicy u chorych charakteryzowała się wysokim wskaźnikiem czułości i wskaźnikiem wyników prawdziwie dodatnich w porównaniu z pooperacyjną oceną mikroskopową. W większości przypadków dotyczących niezgodnych wyników stwierdzono nadinterpretację rozległości naciekania. Wiązało to się z lepszym przeżyciem chorych, u których dokonano błędnej oceny głębokości nacieku.
12. U pacjentek, u których wykonano ocenę cytologiczną popłuczyn z jamy brzusznej, stwierdzono istotnie statystycznie gorsze prawdopodobieństwo przeżycia, co było związane z występowaniem nowotworu o wyższym stopniu zaawansowania klinicznego. Obecność komórek nowotworowych w badaniach śródoperacyjnych popłuczyn z jamy brzusznej nie korelowała z obecnością przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.
13. Wznovy nowotworowe nastąpiły u 11,9% chorych po leczeniu pierwotnym; najczęściej lokalizowały się w kikucie pochwy (56,6%), rzadziej w innych regionach miednicy mniejszej (10,5%). Powstanie wznów nowotworowych zależało od rodzaju zastosowanego leczenia pierwotnego - obserwowano je najczęściej u chorych poddanych wyłącznie radioterapii, a najrzadziej u chorych leczonych wyłącznie operacyjnie.
14. Przebieg raka bł.śl.t.m. u kobiet w Polsce w porównaniu do obserwowanego w krajach Europy Zachodniej charakteryzował się: gorszym całkowitym wynikiem przeżywalności chorych, nieznacznie częstszym rozpoznawaniem nowotworu w wyższych stopniach jego zaawansowania, zdecydowanie silniejszym spadkiem prawdopodobieństwa przeżycia chorych wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania klinicznego, rzadszym występowaniem najlepiej rokującego endometroidalnego typu histologicznego raka, gorszym czasem przeżycia chorych z niekorzystnymi typami histologicznymi.

W oparciu o przeprowadzoną analizę wyników leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy można wysnuć wniosek, iż szczególne znaczenie ma prawidłowa ocena czynników ryzyka zmniejszających szanse na przeżycie chorych. Warunkuje to odpowiednią kwalifikację pacjentek do najbardziej właściwego leczenia ze szczególnym uwzględnieniem regionalnej limfadenektomii.

Natomiast ze względu na mnogość zidentyfikowanych czynników rokowniczych istotne jest indywidualne podejście do postępowania leczniczego chorych na raka błony śluzowej trzonu macicy.

7. STRESZCZENIE

Wstęp i cel

Rosnąca zachorowalność na raka błony śluzowej trzonu macicy (bł.śl.t.m.) w ostatnim półwieczu, zmieniająca się klasyfikacja zaawansowania nowotworu oraz wyniki randomizowanych badań wieloośrodkowych, stały się inspiracją do podjęcia analizy porównawczej wyników leczenia raka bł.śl.t.m. przeprowadzonej w pięciu ośrodkach ginekologii onkologicznej w Polsce.

Material i Metody

Badaniami objęto 1060 kobiet, które w latach 1982-2002 poddano leczeniu z powodu raka bł.śl.t.m. w następujących ośrodkach: Katedrze i Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Oddziale Radioterapii Ginekologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu, Oddziale Ginekologii Szpitala Wojewódzkiego w Olsztynie, Oddziale Położniczo-Ginekologicznym Szpitala Wojewódzkiego w Słupsku, Oddziale Położniczo-Ginekologicznym Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Radomiu. Liczebność pacjentek w poszczególnych ośrodkach była różna i wahała się od 184 do 292. Wszystkie chore były przyjmowane do oddziałów celem podjęcia leczenia operacyjnego, z wyjątkiem chorych z ośrodka poznańskiego, gdzie były przyjmowane w celu rozpoczęcia radioterapii, która była metodą leczenia samodzielnego lub uzupełniającego po leczeniu operacyjnym. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego raka bł.śl.t.m. była dokonywana na podstawie klasyfikacji FIGO obowiązującej od 1988 roku, z wyjątkiem chorych poddanych wyłącznie radioterapii, dla których stosowano klasyfikację z 1971 roku. Zgromadzono następujące informacje o chorych: dane metrykalne, dane z wywiadu internistycznego i ginekologicznego, dane o przebiegu choroby nowotworowej. Badanie czasu przeżycia chorych zakończono 7 kwietnia 2010 roku, uzyskując średni czas obserwacji 10,2 lata ($\pm 7,2$) (zakres od 8 – 29 lat). Przeprowadzono analizę zbiorczą i porównawczą uzyskanych danych wszystkich pacjentek, która dla większości zmiennych spełniała kryteria metaanalizy. Zastosowano nieparametryczne testy statystyczne dla porównania istotności różnic pomiędzy badanymi podgrupami, a metodą Kaplana-Meiera oceniono prawdopodobieństwo przeżycia chorych w zależności od poszczególnych zmiennych.

Wyniki

W badanej populacji kobiet 47,3% (n=501) zmarło w obserwowanym okresie czasu. Mediana czasu przeżycia wynosiła 10,2 lata (zakres obejmował od kilku godzin do 29. lat). Współczynnik pięcioletniego przeżycia kobiet z rakiem bł.śl.t.m. wynosił 73,3%, dziesięcioletniego 62,2%, piętnastoletniego 53,0%, dwudziestoletniego 43,7%, a dwudziestopięcioletniego 34,0%.

Średnia wartość wieku badanych w chwili rozpoczynania leczenia wynosiła 60,6 lat ($\pm 8,8$ lat, od 31 do 86 lat). Stwierdzono istnienie zależności pomiędzy długością przeżycia pacjentek a ich wiekiem w chwili rozpoczęcia leczenia ($p < 0,00001$). U młodych kobiet z rakiem bł.śl.t.m. wystąpienie niekorzystnych czynników prognostycznych skutkowało bardziej agresywnym przebiegiem choroby niż u kobiet w średnim i podeszłym wieku.

Pomiędzy porównywanymi ośrodkami nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych dotyczących ogólnej charakterystyki chorych. Zdecydowana większość stanowiły kobiety w okresie pomenopauzalnym, wieloródki, pochodzące z ośrodków miejskich, mężatki, a w trakcie aktywnego życia zawodowego pracownice fizyczne, przy czym w chwili rozpoznania nowotworu chore były na emeryturze lub rencie.

Stwierdzono, że ze wzrostem liczby przebytych porodów czas przeżycia chorych na raka bł.śl.t.m. skracał się ($p = 0,0007$), co pośrednio związane było ze starszym ich wiekiem ($p = 0,005$), częstszym ich pochodzeniem z obszarów wiejskich ($p < 0,00001$) oraz częstszym występowaniem u nich niższego stopnia zróżnicowania nowotworu ($p = 0,02$) i większym stopniem jego zaawansowania klinicznego ($p = 0,01$). Nie stwierdzono różnicy w ogólnym czasie przeżycia grupy nieródek i grupy wieloródek.

Od momentu pojawienia się pierwszych objawów choroby do wdrożenia postępowania diagnostycznego upływało średnio 4,3 miesiąca. Długość trwania objawów nie miała istotnego statystycznie wpływu na długość przeżycia pacjentek. U kobiet bez objawów choroby nowotworowej stwierdzono nieznacznie częstsze występowanie bardziej zaawansowanych postaci raka niż u kobiet z objawami klinicznymi.

Najczęstszym typem histologicznym raka bł.śl.t.m. wśród badanych kobiet był typ endometrioidalny (71,7%), dla którego współczynnik pięcioletnich przeżyć wynosił 74,8%. Choroba nowotworowa najczęściej diagnozowana była w I stopniu zaawansowania klinicznego (68,4%) i stopniu zróżnicowania histologicznego G 1 (44,5%) oraz z płytkim naciekaniem ściany macicy (54,0%). Naciekanie szyjki macicy stwierdzono u 19,8% chorych.

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych pogarszało się wraz z następującymi cechami choroby nowotworowej: wzrostem stopnia zaawansowania raka ($p = 0,00001$)

i zmniejszeniem jego zróżnicowania histologicznego ($p < 0,00001$). Pozostałymi czynnikami niekorzystnie rokującymi były: obecność nacieku nowotworowego szyjki macicy ($p < 0,00001$), obecność głębokiego nacieku ściany macicy ($p < 0,00001$) i obecność zatorów w naczyniach limfatycznych ($p < 0,00001$). Niezależnym czynnikiem wpływającym negatywnie na czas przeżycia było pojawienie się tkanek nowotworowych raka bł.śl.t.m. w okolicy dolnej części trzonu macicy ($p = 0,03$), co zmieniało przebieg choroby upodabniając go do przebiegu w raku gruczołowym szyjki macicy. Stwierdzona wśród chorych wzajemna zależność pomiędzy stopniem zaawansowania nowotworu, stopniem jego zróżnicowania i głębokością naciekania mięśniówki macicy wykazała, że im niższe zróżnicowanie nowotworu tym wyższy stopień jego zaawansowania ($p < 0,00001$), im głębszy naciek ściany macicy tym częstszy rozsiew procesu nowotworowego poza obręb trzonu macicy ($p < 0,00001$), im niższe zróżnicowanie nowotworu tym głębsze naciekanie ściany macicy ($p < 0,00001$).

Wzrokowa śródoperacyjna ocena głębokości nacieku ściany macicy w porównaniu z pooperacyjną oceną mikroskopową charakteryzowała się wskaźnikiem czułości 0,82, wskaźnikiem specyficzności 0,97 oraz wartością predykcyjną dodatnią i ujemną odpowiednio 0,98 i 0,79. W większości przypadków dotyczących niezgodnych wyników stwierdzono nadinterpretację rozległości naciekania. Wiązało się to z lepszym przeżyciem chorych, u których dokonano błędnej oceny głębokości nacieku ($p = 0,03$).

Nieprawidłowa ocena histopatologiczna materiału uzyskanego z wyłyżeczkowania jamy macicy dotyczyła prawie połowy chorych (47,7%). Ta niepoprawna ocena obejmowała przypadki błędnego rozpoznania typu histologicznego nowotworu (8,4%) lub stopnia jego zróżnicowania (39,8%), i braku określenia stopnia zróżnicowania (51,8%), co obniżyło prawdopodobieństwo przeżycia chorych w sposób znaczący ($p = 0,007$).

Pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu poddanych było 92,4% wszystkich pacjentek. Samodzielnemu leczeniu operacyjnemu poddano 33,1%, samodzielnej radioterapii 7,7%, a leczeniu operacyjnemu z radioterapią poddano 59,0% chorych. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych leczonych wyłącznie radioterapią było znacznie gorsze od chorych leczonych wyłącznie operacyjnie oraz leczonych zarówno operacyjnie i radioterapią ($p < 0,00001$). Natomiast zastosowanie radioterapii po leczeniu operacyjnym u chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi pozwoliło osiągnąć porównywalne wyniki leczenia, jakie uzyskano u chorych pozbawionych tych czynników ($p = 0,79$).

Regionalne usunięcie węzłów chłonnych w badanej grupie było wykonywane u 16,8% chorych, a w poszczególnych ośrodkach obejmowało od 14,0 do 30,4% pacjentek (w jednym

ośrodku pacjentki w ogóle nie były objęte powyższą procedurą). Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych stwierdzono u 18,1% pacjentek. Stwierdzono, że limfadenektomia miała korzystny efekt terapeutyczny u wszystkich chorych z rakiem bł.śl.t.m. Limfadenektomia regionalna przedłużyła przeżycie chorych z rakiem bł.śl.t.m., u których stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych. Procedura ta przyniosła korzystny efekt również u chorych, u których rozpoznawano czynniki ryzyka występowania przerzutów w węzłach chłonnych, ale tylko na przestrzeni pierwszych 12. lat od zabiegu operacyjnego (w pierwszych 8,5 latach przeżycie kobiet po limfadenektomii było znacznie lepsze niż u kobiet, u których nie wykonano tej procedury i wynosiło prawie 100%; po tym okresie zaczęło drastycznie spadać, aby po 12. latach stać się zdecydowanie gorsze). Prawdopodobnie po 12. latach zaczynało przeważać oddziaływanie niekorzystnych czynników ryzyka, które pierwotnie były wskazaniem do limfadenektomii. Limfadenektomia wykonana u kobiet z rakiem bł.śl.t.m. pozbawionych czynników ryzyka, pozwala utrzymać bardzo wysokie prawdopodobieństwo przeżycia przez około 19 lat.

Regionalne usunięcie węzłów chłonnych w przebiegu raka bł.śl.t.m. było zbyt rzadko stosowaną procedurą, tym bardziej że czynniki ryzyka powstania przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych w raku bł.śl.t.m. występowały aż u 3/4 chorych, natomiast limfadenektomię wykonano zaledwie u 1/5 chorych. Limfadenektomia najczęściej wykonywana była u chorych z najgorszym zróżnicowaniem histologicznym nowotworu. Najgorsze zróżnicowanie raka wiązało się z najczęstszym występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych.

Ocena cytologiczna płynu pobranego podczas diagnostycznego płukania otrzewnej była procedurą wykonaną u 18,4%, z czego u 21,4% chorych uzyskano potwierdzenie obecności komórek nowotworowych. U pacjentek, u których wykonano ocenę cytologiczną popłuczyn z jamy brzusznej, stwierdzono istotnie statystycznie gorsze prawdopodobieństwo przeżycia, co było związane z występowaniem nowotworu o wyższym stopniu zaawansowania klinicznego. Obecność komórek nowotworowych w badaniach śródoperacyjnych popłuczyn z jamy brzusznej nie korelowała z obecnością przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.

Wznovy nowotworowe nastąpiły u 11,9% chorych, średnio po 21,9 miesiącach ($\pm 19,9$) od leczenia pierwotnego; najczęściej lokalizowały się w kikucie pochwy (56,6%), rzadziej w innych regionach miednicy mniejszej (10,5%). Powstanie wznów nowotworowych zależało od rodzaju zastosowanego leczenia pierwotnego - obserwowano je najczęściej

u chorych poddanych wyłącznie radioterapii, a najrzadziej u chorych leczonych wyłącznie operacyjnie.

Konkluzja

W oparciu o przeprowadzoną analizę wyników leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy można wysnuć wniosek, iż szczególne znaczenie ma prawidłowa ocena czynników ryzyka zmniejszających szanse na przeżycie chorych. Warunkuje to odpowiednią kwalifikację pacjentek do najbardziej właściwego leczenia ze szczególnym uwzględnieniem regionalnej limfadenektomii.

Natomiast ze względu na mnogość zidentyfikowanych czynników rokowniczych istotne jest indywidualne podejście do postępowania leczniczego chorych na raka błony śluzowej trzonu macicy.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Creasman WT. Adenocarcinoma of the Uterus. W: DiSaia PJ, Creasman WT. (red.) Clinical Gynecologic Oncology. 7th edition. Mosby Elsevier. 2007; 147-151.
2. Endometrial Carcinoma. W: Nucci MR, Olivia E, Goldblum JR (red.) Gynecologic Pathology. Churchill Livingstone Elsevier. 2009; Rozdział 7: 240-259.
3. Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, Mutter GL, Kubik-Huch PA, Tavasoli FA. Epithelial tumors and related lesions of endometrium. W: Tavassoli FA, Devilee P (red.) Pathology & Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon. IARC. 2003; 221-232.
4. Gabryś MS. Epidemiologia i etiopatogeneza raka błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. (red.) Ginekologia onkologiczna. Tom 2. Elsevier Urban & Partner. Wrocław, 2006; 683-694.
5. Management of endometrial cancer. ACOG Practice Bulletin No. 65. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2005; 106:413-25.
6. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005; 55:74-108.
7. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. International Agency of Research on Cancer. WHO. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=968#WOMEN>
8. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol. 2007; 18:581-92.
9. Curado P, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P. (red.) Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX. IARC Scientific Publication No. 160, Lyon, IARC, 2007, 732-735.
10. Bray F, Dos Santos Silva I, Moller H, Weiderpass E. Endometrial cancer incidence trends in Europe: underlying determinants and prospects for prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14:1132-42.
11. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii. Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Warszawa, 2008; 30-32.
12. Raporty na podstawie Centrum Onkologii. Krajowa Baza Danych Nowotworowych. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie. <http://www.onkologia.org.pl/pl/p/7/>
13. Boronow RC. Surgical Staging of Endometrial Cancer: Evolution of Evaluation and Responsible Challenge – A personal Perspective. Gynecol Oncol. 1997; 66:179-189.
14. Creasman WT. FIGO stage 1988 revision. Gynecol Oncol. 1989; 35:125.
15. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Corpus cancer staging. Int J Gynecol Obstet. 1989; 28:190.

16. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Obst.* 2000; 70:209-262
17. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Obstet.* 2009; 105:109.
18. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 105:103-4.
19. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;83 Suppl 1:79-118.
20. Wolfson AH, Sightler SE, Markoe AM, Schwade JG, Averette HE, Ganjei P, Hilsenbeck SG. The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol.* 1992; 45:142-6.
21. Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population. *Cancer.* 1991; 67:3093-103.
22. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1991; 40:55-65.
23. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE. Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 22:905-11.
24. Gabryś MS, Jędryka M. Czynniki prognostyczne w raku błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. (red.) *Ginekologia onkologiczna. Tom 2.* Elsevier Urban & Partner. Wrocław, 2006; 726-734.
25. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 95 Suppl 1:S105-43.
26. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, Grosclaude P, Hédelin G, Matsuda T, Möller H, Möller T, Verdecchia A, Capocaccia R, Gatta G, Micheli A, Santaquilani M, Roazzi P, Lisi D; EURO CARE Working Group. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 - results and commentary. *Ann Oncol.* 2003; 14 Suppl 5:v61-118.
27. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG; Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004; 92:744-51. Erratum in: *Gynecol Oncol.* 2004; 94:241-2.
28. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with

stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet*. 2000; 355:1404-11.

29. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D, Parmar MK, Amos C, Murray C, Qian W. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373:137-46.

30. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, Delaloye JF, Frankendal B. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19:873-8.

31. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC, van Bunningen BN, Ansink AC, van Putten WL, Creutzberg CL; PORTEC Study Group. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010; 375:816-23.

32. Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol*. 1984; 17:85-103.

33. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983; 15:10-7.

34. Sajdak S. Objawy kliniczne raka endometrium. W: Markowska J. (red.) *Ginekologia onkologiczna*. Tom 2. Elsevier Urban & Partner. Wrocław, 2006; 695-696.

35. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol*. 2004; 35:649-62.

36. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005; 366:491-505.

37. Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol*. 2002; 9:145-84.

38. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage - a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1996; 77:1115-21. Erratum in: *Cancer*. 1997; 79:422.

39. Brémond A, Bataillard A, Thomas L, Achard JL, Fervers B, Fondrinier E, Lansac J, Bailly C, Hoffstetter S, Basuyau JP, d'Anjou J, Descamps P, Farsi F, Guastalla JP, Laffargue F, Rodier JF, Vincent P, Pigneux J; Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Standards, options and recommendations for the surgical management of carcinoma of the endometrium. *Bull Cancer*. 2001; 88:181-98.

40. Emerich J. Leczenie operacyjne raka błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. *Onkologia ginekologiczna*. Urban & Partner. Wrocław. 2002; 674-683.

41. Emerich J. Leczenie raka błony śluzowej trzonu macicy – leczenie operacyjne. W: Markowska J. *Rak błony śluzowej trzonu macicy*. Springer PWN. Warszawa. 1998; 153-163.

42. Gabryś MS, Siejkowski R. Leczenie operacyjne raka endometrium. W: Markowska J. (red.) *Ginekologia onkologiczna*. Tom 2. Elsevier Urban & Partner. Wrocław, 2006; 740-748.
43. Creasman WT. Adenocarcinoma of the Uterus. W: DiSaia PJ, Creasman WT. (red.) *Clinical Gynecologic Oncology*. 7th edition. Mosby Elsevier. 2007; 168-184.
44. The writing committee on behalf of the ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (ASTEC): a randomised trial. *Lancet*. 2009; 373: 125-36.
45. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Garozzo G, Campagnutta E, Donadello N, Greggi S, Melpignano M, Raspagliesi F, Ragni N, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Amoroso M, Crocè C, Mangioni C. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100:1707-16.
46. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, Lybeert ML, Slot A, Lutgens LC, Stenfert Kroese MC, Beerman H, van Lent M; postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol*. 2004; 22:1234-41.
47. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2007; 50:1365-74.
48. Chubak J, Tworoger SS, Yasui Y, Ulrich CM, Stanczyk FZ, McTiernan A. Associations between reproductive and menstrual factors and postmenopausal sex hormone concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13:1296-301.
49. MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1974; 2:122.
50. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11:1531-1543.
51. Papaioannou S, Tzafettas J. Anovulation with or without PCO, hyperandrogenaemia and hyperinsulinaemia as promoters of endometrial and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010; 24:19-27.
52. Schindler AE. Progestogen deficiency and endometrial cancer risk. *Maturitas*. 2009; 20:334-7.
53. Albrektsen G, Heuch I, Tretli S, Kvaøle G. Is the risk of cancer of the corpus uteri reduced by a recent pregnancy? A prospective study of 765,756 Norwegian women. *Int J Cancer*. 1995; 61:485-90.
54. Franceschi S. Reproductive factors and cancers of the breast, ovary and endometrium. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989; 25:1933-43.
55. Brinton LA, Sakoda LC, Lissowska J, Sherman ME, Chatterjee N, Peplonska B, Szeszenia-Dabrowska N, Zatonski W, Garcia-Closas M. Reproductive risk factors for endometrial cancer among Polish women. *Br J Cancer*. 2007; 96:1450-1456.

56. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lannom L, Hoover RN. Reproductive, Menstrual, and Medical Risk-Factors for Endometrial Cancer - Results from a Case-Control Study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167:1317–1325.
57. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland. *Int J Cancer.* 2002; 98:912–15.
58. Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P. Infertility as a cancer risk factor - a review. *Placenta.* 2008; 29 Suppl B:169-77.
59. Klip H, Burger CW, Kenemans P, van Leeuwen FE. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. *Cancer Causes Control.* 2000; 11: 319–44.
60. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Althuis MD, Mabie JE, Moghissi KS. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. *Epidemiology.* 2005; 16:500-507.
61. Kva^ole G, Heuch I, Ursin G. Reproductive factors and risk of cancer of the uterine corpus: a prospective study. *Cancer Res.* 1988; 48:6217-21.
62. Pfeiffer RM, Mitani A, Landgren O, Ekblom A, Kristinsson SY, Björkholm M, Biggar RJ, Brinton LA. Timing of births and endometrial cancer risk in Swedish women. *Cancer Causes Control.* 2009; 20:1441-9.
63. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Fournier A, Chabbert-Buffet N, Boeing H, Schütze M, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Lagiou P, Palli D, Krogh V, Tumino R, Vineis P, Mattiello A, Bueno-de-Mesquita HB, Onland-Moret NC, Peeters PH, Dumeaux V, Redondo ML, Duell E, Sanchez-Cantalejo E, Arriola L, Chirlaque MD, Ardanaz E, Manjer J, Borgquist S, Lukanova A, Lundin E, Khaw KT, Wareham N, Key T, Chajes V, Rinaldi S, Slimani N, Mouw T, Gallo V, Riboli E. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2010 15; 127:442-51.
64. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, Pedersen B, Jønsson L, Eriksen PS, Ottesen B. Risk factors among young women with endometrial cancer: A Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182:23-29.
65. Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, De Roos AJ, Checkoway H, Thomas DB. Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. *Cancer Causes Control.* 2006; 17:949-955.
66. Tinelli A, Vergara D, Martignago R, Leo G, Malvasi A, Tinelli R. Hormonal carcinogenesis and socio-biological development factors in endometrial cancer: a clinical review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87:1101-13.
67. Kitchener H. Management of endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32:838-843.
68. Salvesen HB, Akslen LA. Molecular pathogenesis and prognostic factors in endometrial carcinoma. *APMIS.* 2002; 110:673-89.
69. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a metaanalysis. *Obstet Gynecol.* 1995; 85:304-14.

70. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:321-33.
71. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005; 365:1543-51.
72. Strom BL, Schinnar R, Weber AL, Bunin G, Berlin JA, Baumgarten M, DeMichele A, Rubin SC, Berlin M, Troxel AB, Rebbeck TR. Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial. *Cancer Am J Epidemiol*. 2006; 164:775-86.
73. Van Gorp T, Neven P. Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. *Maturitas*. 2002; 42: 93-104.
74. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003; 290:1739-48.
75. McKean-Cowdin R, Spencer Feigelson H, Pike MC, Coetzee GA, Kolonel LN, Henderson BE. Risk of endometrial cancer and estrogen replacement therapy history by cyp17 genotype. *Cancer Res*. 2001; 61:848-9.
76. Berstein LM, Imyanitova EN, Kovalevskij AJ, Maximov SJ, Vasilyev DA, Buslov KG, Sokolenko AP, Iyevleva AG, Chekmariova EV, Thijssen JH. CYP17 and CYP19 genetic polymorphisms in endometrial cancer: association with intratumoral aromatase activity. *Cancer Lett*. 2004; 207:191-6.
77. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86:527-537.
78. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Van Hooff I, Vanderick G. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. *Lancet*. 1998; 351: 36.
79. Neven P, Vernaëve H. Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf* 2000; 22: 1-11.
80. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, Boyle P. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet*. 2003; 361: 296-300.
81. Slomovitz BM, Sun CC, Ramirez PT, Bodurka DC, Diaz P, Lu KH. Does tamoxifen use affect prognosis in breast cancer patients who develop endometrial cancer? *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 255-60.
82. Wu H, Chen Y, Liang J, Shi B, Wu G, Zhang Y, Wang D, Li R, Yi X, Zhang H, Sun L, Shang Y. Hypomethylation-linked activation of PAX2 mediates tamoxifen-stimulated endometrial carcinogenesis. *Nature*. 2005; 438: 981-7.

83. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*. 1999; 10:277-84.
84. Kaufman DW, Shapiro S, Slone D, Rosenberg L, Miettinen OS, Stolley PD, Knapp RC, Leavitt T Jr, Watring WG, Rosenshein NB, Lewis JL Jr, Schottenfeld D, Engle RL Jr. Decreased risk of endometrial cancer among oral-contraceptive users. *N Engl J Med*. 1980; 303:1045-7.
85. Deligeoroglou E, Michailidis E, Creatsas G. Oral contraceptives and reproductive system cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 997:199-208.
86. Oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study. *JAMA*. 1983; 249:1600-4.
87. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer*. 2001; 91:421-430.
88. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer*. 1975; 15:617-31.
89. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Persky V, Lurain JR. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88:1127-35.
90. Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, Koenig KL, Shore RE, Kim MY, Levitz M, Mittal KR, Raju U, Banerjee S, Toniolo P. Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br J Cancer*. 2001; 84:975-81.
91. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003; 348:1625-38.
92. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr*. 1987; 45: 277-82.
93. Longcope C, Pratt JH, Schneider SH, Fineberg SE. Aromatization of androgens by muscle and adipose tissue in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 46: 146-52.
94. Adesanya OO, Zhou J, Samathanam C, Powell-Braxton L, Bondy CA. Insulin-like growth factor 1 is required for G2 progression in the estradiol-induced mitotic cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96:3287-91.
95. Lacey JV Jr, Potischman N, Madigan MP, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lurain JR, Fillmore CM, Sherman ME, Brinton LA. Insulin-like growth factors, insulin-like growth factor-binding proteins, and endometrial cancer in postmenopausal women: results from a US case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13:607-12.
96. Gielen SC, Hanekamp EE, Blok LJ, Huikeshoven FJ, Burger CW. Steroid-modulated proliferation of human endometrial carcinoma cell lines: any role for insulin-like growth factor signaling? *J Soc Gynecol Investig*. 2005; 12:58-64.

97. Trentham-Dietz A, Nichols HB, Hampton JM, Newcomb PA. Weight change and risk of endometrial cancer. *Int J Epidemiol*. 2006; 35:151-8.
98. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors, and cancer. *Horm Metab Res*. 2003; 35:694-704.
99. Berstein LM, Kvatchevskaya JO, Poroshina TE, Kovalenko IG, Tsyrlina EV, Zimarina TS, Ourmantcheeva AF, Ashrafian L, Thijssen JH. Insulin resistance, its consequences for the clinical course of the disease, and possibilities of correction in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004; 130:687-93.
100. Zendejdel K, Nyren O, Ostenson CG, Adami HO, Ekblom A, Ye W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95:1797-800.
101. Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16:276-280.
102. Austin H, Drews C, Partridge EE. A case-control study of endometrial cancer in relation to cigarette smoking, serum estrogen levels, and alcohol use. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169:1086-1091.
103. Brinton LA, Barrett RJ, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Wilbanks GD. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol*. 1993; 137:281-291.
104. Weiderpass E, Baron JA. Cigarette smoking, alcohol consumption, and endometrial cancer risk: a population-based study in Sweden. *Cancer Causes Control*. 2001; 12:239-247.
105. Viswanathan AN, Feskanich D, De Vivo I, Hunter DJ, Barbieri RL, Rosner B, Colditz GA, Hankinson SE. Smoking and the risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer*. 2005; 114:996-1001.
106. Lindemann K, Vatten LJ, Ellström-Eng M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer*. 2008; 98:1582-1585.
107. Lawrence C, Tessaro I, Durgerian S, Caputo T, Richart R, Jacobson H, Greenwald P. Smoking, body weight, and early-stage endometrial cancer. *Cancer*. 1987; 59:1665-9.
108. Sowers MF, Beebe JL, McConnell D, Randolph J, Jannausch M. Testosterone concentrations in women aged 25–50 years: associations with lifestyle, body composition, and ovarian status. *Am J Epidemiol*. 2001; 153:256-264.
109. Matikainen T, Perez GI, Jurisicova A, Pru JK, Schlezinger JJ, Ryu HY, Laine J, Sakai T, Korsmeyer SJ, Casper RF, Sherr DH, Tilly JL. Aromatic hydrocarbon receptor-driven Bax gene expression is required for premature ovarian failure caused by biohazardous environmental chemicals. *Nat Genet*. 2001; 28:355-360.
110. Bandera EV, Kushi LH, Olson SH, Chen WY, Muti P. Alcohol consumption and endometrial cancer: some unresolved issues. *Nutr Cancer*. 2003; 45:24-9.

111. Loerbroeks A, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control*. 2007; 18:551-60.
112. Weiderpass E, Ye W, Mucci LA, Nyren O, Trichopoulos D, Vainio H, Adami HO. Alcoholism and risk for endometrial cancer. *Int J Cancer*. 2001; 93:299-301.
113. Hemminki K, Vaittinen P, Dong C. Endometrial cancer in the family-cancer database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999; 8:1005-10.
114. Lynch, H., and Smyrk, T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Cancer (Phila.)*. 1996; 78:1149-1167.
115. Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Barrett JC. Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 153–58.
116. Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, Comeras I, La Jeunesse J, Nakagawa H, Westman JA, Prior TW, Clendenning M, Penzone P, Lombardi J, Dunn P, Cohn DE, Copeland L, Eaton L, Fowler J, Lewandowski G, Vaccarello L, Bell J, Reid G, de la Chapelle A. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res*. 2006; 66:7810-7.
117. Kim HS, Song YS. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system revised: what should be considered critically for gynecologic cancer? *J Gynecol Oncol*. 2009; 20:135-6.
118. Clement PB, Young RH. Non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol*. 2004; 11:117-42.
119. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynecologic oncology group study. *Cancer*. 1987; 60:2035-2041.
120. Chambers SK, Kapp DS, Peschel RE, Lawrence R, Merino M, Kohorn EI, Schwartz PE. Prognostic factors and sites of failure in FIGO Stage I, Grade 3 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1987; 27:180-188.
121. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol*. 2000; 13:295-308.
122. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJ, Hedrick L. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer*. 2000; 88:814-24.
123. Tashiro H, Isacson C, Levine R, Kurman RJ, Cho KR, Hedrick L. p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am J Pathol*. 1997; 150:177-85.
124. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162:418-426.

125. Carcangiu ML, Chambers JT. Uterine papillary serous carcinoma: a study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1992; 47:298-305.
126. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattson LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *BJOG.* 1995; 102: 133-36.
127. MacDonald PC, Edman CD, Hemsell DL, Porter JC, Siiteri PK. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 130:448-55.
128. Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, Lyu LC, McDuffie K, Liu LQ, Kolonel LN. Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res.* 1997; 57:5077-85.
129. Hofmeister FJ. Endometrial biopsy: another look. *Am J Obstet Gynecol.* 1974; 118.
130. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, Hefler-Frischmuth K, Leipold H, Concin N, Reinthaller A, Hefler L. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer.* 2009; 9:460.
131. Gerber B, Krause A, Muller H, Reimer T, Kulz T, Kundt G, Friese K. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *Eur J Cancer.* 2001; 37:64-71.
132. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, Seino-Noda H, Ohira H, Saji F: Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004; 85:145-50.
133. Osmers RG, Osmers M, Kuhn W: Prognostic value of transvaginal sonography in asymptomatic endometrial cancers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 6:103-7.
134. Gabryś MS, Siejkowski R. Diagnostyka raka endometrium. W: Markowska J. (red.) *Ginekologia onkologiczna. Tom 2.* Elsevier Urban & Partner. Wrocław, 2006; 697-699.
135. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG.* 2002; 109:313-21.
136. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer.* 2000; 89:1765-72.
137. Gordon SJ, Westgate J. The incidence and management of failed Pipelle sampling in a general outpatient clinic. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1999; 39:115-8.
138. Sajdak S. Diagnostyka endoskopowa rozrostów endometrium. W: Markowska J. (red.) *Ginekologia onkologiczna. Tom 2.* Elsevier Urban & Partner. Wrocław, 2006; 716-719.
139. Egarter C, Krestan C, Kurz C. Abdominal dissemination of malignant cells with hysteroscopy. *Gynecol Oncol.* 1996; 63:143-4.

140. Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S, Messini CI, Valachis A, Messinis IE. Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20:261-7.
141. Wang X, Huang Z, Di W, Lin Q. Comparison of D&C and hysterectomy pathologic findings in endometrial cancer patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2005; 272:136-41.
142. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Grady D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*. 1998; 280:1510-7.
143. Minagawa Y, Sato S, Ito M, Onohara Y, Nakamoto S, Kigawa J. Transvaginal ultrasonography and endometrial cytology as a diagnostic schema for endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2005; 59:149–154.
144. Weaver J, McHugo JM, Clark TJ. Accuracy of transvaginal ultrasound in diagnosing endometrial pathology in women with post-menopausal bleeding on tamoxifen. *Br J Radiol*. 2005; 78:394-397.
145. Czekierdowski A. Diagnostyka ultrasonograficzna w raku endometrium. W: Markowska J. (red.) *Ginekologia onkologiczna*. Tom 2. Elsevier Urban & Partner. Wrocław, 2006; 700-715.
146. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172:1488-94.
147. Ferrazzi E, Torri V, Trio D, Zannoni E, Filiberto S, Dordoni D. Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding: an Italian multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996; 7:315-21.
148. Gull B, Carlsson S, Karlsson B, Ylostalo P, Milsom I, Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182:509-15.
149. Epstein E, Valentin L. Rebleeding and endometrial growth in women with postmenopausal bleeding and endometrial thickness ≥ 5 mm managed by dilatation and curettage or ultrasound follow-up: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18:499-504.
150. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilatation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188:401-8.
151. Goldstein SR. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *AJOG*. 2009; 201, 5-11.
152. Creasman WT. Adenocarcinoma of the Uterus. W: DiSaia PJ, Creasman WT. (red.) *Clinical Gynecologic Oncology*. 7th edition. Mosby Elsevier. 2007; 151-154.
153. Kinkel K, Forstner R, Danza FM, Oleaga L, Cunha TM, Bergman A, Barentsz JO, Balleyguier C, Brkljacic B, Spencer JA; European Society of Urogenital Imaging. Staging of

endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. *Eur Radiol.* 2009; 19:1565-74.

154. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Zaloudek C, Hricak H. Prediction of deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer: clinical utility of contrast-enhanced MR imaging-a meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology.* 2000; 216:444-449.

155. Koyama T, Tamai K, Togashi K. Staging of carcinoma of the uterine cervix and endometrium. *Eur Radiol.* 2007; 17:2009-19.

156. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, Hricak H. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology.* 1999; 212:711-718.

157. Seki H, Kimura M, Sakai K. Myometrial invasion of endometrial carcinoma: assessment with dynamic MR and contrast-enhanced T1-weighted images. *Clin Radiol.* 1997; 52:18-23.

158. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, Johnson SR, Espeland MA, Trabala JF, Barnabei VM, Merino MJ, Scully RE. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease: Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *N Engl J Med.* 1997; 337:1792-98.

159. Robertson G. Screening for endometrial cancer. *Med J Aust.* 2003; 178:657-59.

160. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1974; 44:265-272.

161. Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G, Katsaros D, Pellegrino A, Selvaggi L, Ghezzi F, Scambia G, Zola P, Grassi R, Milani R, Giannice R, Caspani G, Mangioni C, Floriani I, Rulli E, Fossati R. Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer: results from the ILIAD randomized study. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16:3431-41.

162. Mohan DS, Samuels MA, Selim MA, Shalodi AD, Ellis RJ, Samuels JR, Yun HJ. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 1998; 70: 165-171 .

163. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F 3rd, Conner W. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol.* 1995; 56: 29-33 .

164. Fanning J, Nanavati PJ, Hilgers RD. Surgical staging and high dose rate brachytherapy for endometrial cancer: limiting external radiotherapy to node-positive tumors. *Obstet Gynecol.* 1996; 87:1041-1044 .

165. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 1506-1519.

166. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Shin KH. Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38: 373-380.

167. Zuurendonk LD, Smit RA, Mol BW, Feijen HW, de Graaff J, Sykora D, de Winter KA, vd Wurff A, Snijders MP, Kruitwagen RF. Routine pelvic lymphadenectomy in apparently early stage endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32:450-454.
168. Seracchioli R, Solfrini S, Mabrouk M, Facchini C, Di Donato N, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S. Controversies in surgical staging of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int.* 2010;2010:181963. Epub 2010 Jun 23.
169. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1) Art. No.: CD007585. DOI: 10.1002/14651858.CD007585.pub2.
170. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, Kapp DS. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer.* 2006; 107:1823-1830.
171. Chan JK, Urban R, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Walker JL, Kapp DS, Osann K. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients. *Cancer.* 2007; 109:2454-2460.
172. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23:3668-3675.
173. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Soper JT. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol.* 2006; 102:92-97.
174. Bernardini MQ, Murphy JK. Issues surrounding lymphadenectomy in the management of endometrial cancer. *J Surg Oncol.* 2009; 99:232-241.
175. Frederick PJ, Straughn JM., Jr. The role of comprehensive surgical staging in patients with endometrial cancer. *Cancer Control.* 2009; 16:23–29.
176. Galaal K, Fisher A, Kew F, Lopes A. Laparoscopy versus laparotomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3) Art. No.: CD006655. DOI: 10.1002/14651858.CD006655.
177. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2008; 11:436-447.
178. Reicher M, Łasiński W. Narządy płciowe żeńskie. W: Bochenek A, Reicher M. (red.) *Anatomia człowieka. Tom II.* PZWL. Warszawa, 1992; 608-713.
179. Henriksen E. The lymphatic dissemination in endometrial carcinoma. A study of 188 necropsies. *Am J Obstet Gynecol.* 1975; 123:570-576.
180. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol.* 1996; 62:169-173.

181. Yokoyama Y, Maruyama H, Sato S, Saito Y. Indispensability of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancers. *Gynecol Oncol.* 1997; 64:411-417.
182. Panici PB, Scambia G, Baiocchi G, Matonti G, Capelli A, Mancuso S. Anatomical study of para-aortic and pelvic lymph nodes in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol.* 1992; 79:498-502.
183. Chuang L, Burke TW, Tornos C, Marino BD, Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Levenback C, Morris M, Gershenson DM. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 1995; 58:189-193.
184. Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Prognostic factors in surgical stage III and IV carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 1994; 84:983-986 .
185. Nelson G, Randall M, Sutton G, Moore D, Hurteau J, Look K. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: analysis of treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol.* 1999; 75:211-214.
186. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Johnson G, Walker JL, Mannel R. Analysis of FIGO stage IIIC endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2001; 81: 273-278.
187. Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, Brown CL, Abu-Rustum NR. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18:269-73.
188. Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, Yokoyama Y, Takano T, Shoji T, Nakahara K, Yamada H, Mizunuma H, Yaegashi N, Sugiyama T, Kurachi H, Sato A, Tanaka T. Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive pelvic lymph node stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007; 107:253-9.
189. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Scribner DR, Kamelle S, Tillmanns TD, Mannel R. Nodal distribution and its significance in FIGO stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2001; 82:375-379.
190. Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in nodepositive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005; 96:651-657.
191. Bristow RE, Zahurak ML, Alexander CJ, Zellars RC, Montz FJ. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: resection of macroscopic nodal disease and other determinants of survival. *Int J Gynecol Cancer.* 2003; 13:664-672.
192. Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, Alvarez Secord A, Valea FA, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Soper JT. The prognostic significance of positive peritoneal cytology and adnexal/serosal metastasis in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007; 104:401-5.
193. Havrilesky LJ, Secord AA, O'Malley DM, Broadwater G, Bae-Jump V, Cohn DE, Gehrig PA. Multicenter analysis of recurrence and survival in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2009; 114:279-83.

194. Saga Y, Imai M, Jobo T, Kuramoto H, Takahashi K, Konno R, Ohwada M, Suzuki M. Is peritoneal cytology a prognostic factor of endometrial cancer confined to the uterus? *Gynecol Oncol.* 2006; 103:277–80.
195. Fadare O, Mariappan MR, Hileeto D, Wang S, McAlpine JN, Rimm DL. Upstaging based solely on positive peritoneal washing does not affect outcome in endometrial cancer. *Mod Pathol.* 2005; 18:673-80.
196. Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol.* 2009; 115:18-25.
197. Zuna RE, Behrens A. Peritoneal washing cytology in gynecologic cancers: long-term follow-up of 355 patients. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88:980-7.
198. Taskiran C, Yuce K, Geyik PO, Kucukali T, Ayhan A. Predictability of retroperitoneal lymph node metastasis by using clinicopathologic variables in surgically staged endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2006; 16:1342-7.
199. Fujiwara H, Saga Y, Takahashi K, Ohwada M, Enomoto A, Konno R, Tanaka A, Suzuki M. Omental metastases in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18:165-7.
200. Smith SM, Hoffman MS. The role of vaginal hysterectomy in the treatment of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197:202.e1-6.
201. Chan JK, Lin YG, Monk BJ, Tewari K, Bloss JD, Berman ML Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women. *Obstet Gynecol.* 2001; 97:707-11.
202. Łapińska-Szumczyk S, Emerich J, Abacjew-Chmyłko A, Kobierski J. Operacje metodą pochwową w raku błony śluzowej trzonu macicy. *Curr Gynecol Oncol.* 2009; 7:206-216.
203. Susini T, Massi G, Ammuni G, Carriero C, Marchionni M, Taddei G, Scarselli G. Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol.* 2005; 96:362-7.
204. Berretta R, Merisio C, Melpignano M, Rolla M, Ceccaroni M, DE Ioris A, Patrelli TS, Nardelli GB. Vaginal versus abdominal hysterectomy in endometrial cancer: a retrospective study in a selective population. *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18:797-802.
205. Cliby W, Dodson M, Podratz K. Uterine prolapse complicated by endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172:1675-83.
206. Olsen A, Smith V, Bergstrom J, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 1997; 89:501-6.
207. Gadducci A, Greco C. The evolving role of adjuvant therapy in endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010; doi:10.1016/j.critrevonc.2010.03.009.
208. Rittenberg PV, Lotocki RJ, Heywood MS, Jones KD, Krepart GV. High-risk surgical stage 1 endometrial cancer: outcomes with vault brachytherapy alone. *Gynecol Oncol.* 2003; 89:288-94.

209. Jolly S, Vargas C, Kumar T, Weiner SA, Brabbins DS, Chen PY, Floyd W, Martinez AA. Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005; 97:887-92.
210. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol.* 1980; 56:419-27.
211. Kornafel J, Szelachowska J, Bojarowska K. Rola radioterapii w leczeniu raka błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. (red.) *Ginekologia onkologiczna. Tom 2.* Elsevier Urban & Partner. Wrocław, 2006; 752-758.
212. Lee CM, Szabo A, Shrieve DC, Macdonald OK, Gaffney DK. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial adenocarcinoma. *JAMA.* 2006; 295:389-97. Erratum in: *JAMA.* 2006; 295:2482.
213. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, Colombo A, Fossati R. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer.* 2006; 95:266-71.
214. Kuoppala T, Mäenpää J, Tomas E, Puistola U, Salmi T, Grenman S, Lehtovirta P, Fors M, Luukkaala T, Sipilä P. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2008; 110:190-5.
215. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spirtos NM, Morris RT, DeGeest K, Lee R, Montag A. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2009; 112:543-52.
216. Mądry R. Chemioterapia raka błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. (red.) *Ginekologia onkologiczna. Tom 2.* Elsevier Urban & Partner. Wrocław, 2006; 749-751.
217. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R; Japanese Gynecologic Oncology Group. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2008; 108:226-33.
218. Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR. Old and new perspectives in the pharmacological treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: hormonal therapy, chemotherapy and molecularly targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006; 58:242-56.
219. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, Andersson H, Grenman S, Lundgren C, Rosenberg P, Boman K, Tholander B, Scambia G, Reed N, Cormio G, Tognon G, Clarke J, Sawicki T, Zola P, Kristensen G. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer.* 2010; 46:2422-31.

220. Jakimiuk AJ, Grzybowski W. Leczenie hormonalne raka błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. (red.) Ginekologia onkologiczna. Tom 2. Elsevier Urban & Partner. Wrocław, 2006; 759-765.
221. Piver MS, Barlow JJ, Lurain JR, Blumenson LE. Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) vs. hydroxyprogesterone caproate (Delalutin) in women with metastatic endometrial adenocarcinoma. *Cancer*. 1980; 45:268-72.
222. Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian Jr GD, Decker DG, Jefferies JA, Edmonson JH. Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1985; 66:106-10.
223. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, Soper JT, Given FT. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1999; 17:1736-44.
224. Chaudhry P, Asselin E. Resistance to chemotherapy and hormone therapy in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009; 16:363-80.
225. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17:964-78.
226. Martin-Hirsch PL, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R. Progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 1999; (4): Art. No.: CD001040. DOI: 10.1002/14651858.CD001040.
227. von Minckwitz G, Loibl S, Brunnert K, Kreienberg R, Melchert F, Mösch R, Neises M, Schermann J, Seufert R, Stiglmayer R, Stosiek U, Kaufmann M. Adjuvant endocrine treatment with medroxyprogesterone acetate or tamoxifen in stage I and II endometrial cancer--a multicentre, open, controlled, prospectively randomised trial. *Eur J Cancer*. 2002; 38(17):2265-71.
228. de Waal JC, Lochmüller H. Preoperative radium insertion in the management of carcinoma of the endometrium. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1982; 42:394-6.
229. Creasman WT. Adenocarcinoma of the Uterus. W: DiSaia PJ, Creasman WT. (red.) *Clinical Gynecologic Oncology*. 7th edition. Mosby Elsevier. 2007; 154-168.
230. Eifel P, Hendrickson M, Ross J, Ballon S, Martinez A, Kempson R. Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus. *Cancer*. 1982; 50:163-70.
231. Ulbright TM, Roth LM. Metastatic and independent cancers of the endometrium and ovary: a clinicopathologic study of 34 cases. *Hum Pathol*. 1985; 16:28-34.
232. Brinkmann D, Ryan A, Ayhan A. A molecular genetic and statistical approach for the diagnosis of dual-site cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96:1441-46.
233. Pschyrembel W, Strauss G, Petrie E (red.) *Ginekologia praktyczna*. PZWL, Warszawa 1984.

234. Bidziński M. Chirurgiczne leczenie nawrotów i przerzutów u chorych na nowotwory ginekologiczne. *Gin Onkol* 2004; Suppl 1:51-54.
235. Bidziński M, Lindner B, Krynicki R, Bujko K. Diagnostyka, leczenie i postępowanie po leczeniu raka trzonu macicy. *Gin Onkol*. 2003; 1:25-36.
236. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van der Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M; PORTEC Study Group. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol*. 2003; 89:201-9.
237. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 151:1009-1015.
238. Yamazawa K, Seki K, Matsui H, Kihara M, Sekiya S. Prognostic factors in young women with endometrial carcinoma: A report of 20 cases and review of literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2000; 10:212-222.
239. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008; 34:776-83.
240. Gatta G., Lasota M.B., Verdecchia A. Survival of European women with gynecological tumours, during the period 1978-1989. EURO CARE. Working Group. *Eur J Cancer*. 1998; 34:2218-2225.
241. Fanning J. Long-Term Survival of Intermediate Risk Endometrial Cancer (Stage IG3, IC, II) Treated with Full Lymphadenectomy and Brachytherapy without Teletherapy. *Gynecol Oncol*. 2001; 82:371-374.
242. Zwierko M, Wronkowski Z. Epidemiologia. W: Markowska J. (red.) *Ginekologia onkologiczna*. Tom 1. Elsevier Urban & Partner. Wrocław, 2006; 17.
243. Stewart KD, Martinez AA, Weiner S, Podratz K, Stromberg JS, Schray M, Mitchell C, Sherman A, Chen P, Brabbins DA. Ten-year outcome including patterns of failure and toxicity for adjuvant whole abdominopelvic irradiation in high-risk and poor histologic feature patients with endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54:527-535.
244. Łapińska-Szumczyk S. Analiza kliniczna i przebieg leczenia operacyjnego pacjentek z nowotworem złośliwym błony śluzowej trzonu macicy. Gdańsk 2002 – rozprawa doktorska
245. Bratos K. Analiza czynników prognostycznych u chorych leczonych z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy. Poznań 2002 – rozprawa doktorska.
246. Waśniewski T. Retrospektywna ocena wybranych czynników prognostycznych u chorych leczonych z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy. Gdańsk 2007 – rozprawa doktorska.
247. Studziński Z. Analiza kliniczna chorych na raka śluzówki macicy, ze szczególnym uwzględnieniem występowania innych nowotworów. Gdańsk 1998 – rozprawa doktorska.
248. Czeakański L. Wielokierunkowa ocena kliniczna chorych na raka trzonu macicy. Gdańsk 1998 – rozprawa doktorska.

249. Jaeschke R, Cook D, Guyatt G, Bochenek T. Evidence based medicine (EBM), czyli praktyka medyczna oparta na wiarygodnych i aktualnych publikacjach (POWAP) Odcinek 4: Ocena artykułów przeglądowych i metaanaliz. *Med Prakt.* 1999; 1:51-58.
250. Stanisław A. Przystępny kurs statystyki z wykorzystaniem programu STATISTICA PL na przykładach z medycyny. Tom II. StatSoft. Kraków, 2000; 309-368.
251. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958; 53:457-481.
252. Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K. The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;93:9-13.
253. Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Eng J Med.* 1996;335:640-9.
254. Salvesen HB, Akslen LA, Iversen T, Iversen OE. Recurrence of endometrial carcinoma and the value of routine follow up. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:1302-7.
255. Dmochowska H. (red.) Rocznik Demograficzny 2009. Główny Urząd Statystyczny, 2009, 394-395.
256. Britton LC, Wilson TO, Gaffey TA, Lieber MM, Wieand HS, Podratz KC. Flow cytometric DNA analysis of stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1989; 34:317-22.
257. Quinn MA, Kneale BJ, Fortune DW. Endometrial carcinoma in premenopausal women: a clinicopathological study. *Gynecol Oncol.* 1985; 20:298-306.
258. Leo L, Arduino S, Febo G, Bellino R, Tessarolo M, Wierdis T, Lanza A. Endometrial carcinoma in women 45 years of age or younger. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1996; 17:403-5.
259. Schmeler KM, Soliman PT, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Endometrial cancer in young, normal-weight women. *Gynecol Oncol.* 2005; 99:388-92.
260. Jeffery JD, Taylor R, Robertson DI, Stuart GC. Endometrial carcinoma occurring in patients under the age of 45 years. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156:366-70.
261. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol.* 2001; 83:388-93.
262. Kaczmarek M. Określenie wieku menopauzy naturalnej w populacji polskich kobiet. *Przegl Menop.* 2007; 2:77-82.
263. Izdebski Z. Zachowania seksualne młodzieży. *Remedium.* 2001; 6:20-23.
264. Skouby SO. Contraceptive use and behavior in the 21st century: a comprehensive study across five European countries. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2004; 9:57-68.
265. De Ward F, De Ridder CM, Baanders-van Halewyn EA, Slotboom BJ. Endometrial cancer in a cohort screened for breast cancer. *Eur J Cancer Prev.* 1996;6:99-104.
266. Lochen ML, Lund E. Childbearing and mortality from cancer of the corpus uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76:373-7.

267. Albrektsen G, Heuch I, Wik E, Salvesen HB. Parity and time interval since childbirth influence survival in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19:665-9.
268. Hachisuga T, Fukuda K, Hirakawa T, Kawarabayashi T. The effect of nulliparity on survival in endometrial cancer at different ages. *Gynecol Oncol*. 2001 Jul;82(1):122-6.
269. Salvesen HB, Akslen LA, Albrektsen G, Iversen OE. Poorer survival of nulliparous women with endometrial carcinoma. *Cancer*. 1998; 82:1328-33.
270. von Gruenigen VE, Gil KM, Frasure HE, Frasure HE, Hopkins MP, Jenison EL. Complementary medicine use, diet and exercise in endometrial cancer survivors. *J Cancer Integ Med*. 2005; 3:13-8.
271. Candiani GB, Belloni C, Maggi R, Colombo G, Frigoli A, Carinelli SG. Evaluation of surgical approaches endometrial cancer at FIGO stage I. *Gynecol Oncol*. 1990; 37:6-8.
272. Occelli B, Samouelian V, Narducci F, Leblanc E, Querleu D. The choice of approach in the surgical management of endometrial carcinoma: a retrospective serie of 155 cases. *Bull Cancer*. 2003; 90:347-55.
273. Mariani A, Sebo TJ, Webb MJ Riehle D, Katzmman JA, Keeney GL, Roche PC, Lesnick TG, Podratz KC. Molecular and histopathologic predictors of distant failure in endometrial cancer. *Cancer Detect Prev*. 2003; 27:434-441.
274. Hachisuga T, Fukuda K, Iwasaka T, Hirakawa T, Kawarabayashi T, Tsuneyoshi M. Carcinoma of the lower uterine segment. *Int J Gynecol Pathol*. 1989; 8:26-53.
275. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol*. 1984; 63:825-832.
276. Abeler VM, Kjordstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: A histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer*. 1992; 2:9-22.
277. Faught W, Krepart GV, Lotocki R, Heywood M. Should selective paraaortic lymphadenectomy be part of surgical staging for endometrial cancer? *Gynecol Oncol*. 1994; 55:51-55.
278. Hording U, Hansen U. Stage I endometrial carcinoma: a review of 140 patients primarily treated by surgery only. *Gynecol Oncol*. 1985; 22:51-58.
279. Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 1996; 88:394-398.
280. Larson DM, Copeland LJ, Gallager HS, Wharton JT, Gershenson DM, Edwards CL, Malone JM Jr, Rutledge FN. Prognostic factors in stage II endometrial carcinoma. *Cancer*. 1987; 60:1358-1361.
281. Cade TJ, Quinn MA, Rome RM, Neesham D. Progestogen treatment options for early endometrial cancer. *BJOG*. 2010; 117:879-84.

282. Gadducci A, Spirito N, Baroni E, Tana R, Genazzani AR. The fertility-sparing treatment in patients with endometrial atypical hyperplasia and early endometrial cancer: a debated therapeutic option. *Gynecol Endocrinol*. 2009; 25:683-91.
283. Höckel M, Dornhöfer N. Treatment of early endometrial carcinoma: is less more? *Lancet*. 2009; 373:97-9.
284. Höckel M, Horn LC, Fritsch H. Association between the mesenchymal compartment of uterovaginal organogenesis and local tumour spread in stage IB-IIB cervical carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2005; 6:751-56.
285. Höckel M, Dornhöfer N. The Hydra phenomenon of cancer: why tumors recur locally after microscopically complete resection. *Cancer Res*. 2005; 65:2997-3002.
286. Girardi F, Petru E, Heydarfadi M, Haas J, Winter R. Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1993; 49:177-80.
287. Partridge EE, Shingleton HM, Menck HR. The National Cancer Data Base report on endometrial cancer. *J Surg Oncol*. 1996; 61:111-23.
288. Ayhan A, Celik H, Dursun P. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynecological cancers: a critical review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2008; 6:53.
289. Hacker NF. Uterine cancer. W: Berek JS, Hacker NF. (red.) *Practical gynecologic oncology*. Wyd. 2. Williams & Wilkins. Philadelphia, 1994; 285-327.
290. Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, Yaegashi N. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2004; 92: 669-74.
291. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008; 109:11-8.
292. Arango HA, Hoffman MS, Roberts WS, DeCesare SL, Fiorica JV, Drake J. Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol*. 2000; 95:553-6.
293. Savino L, Borruto F, Comparetto C, Massi GB. Radical vaginal hysterectomy with extraperitoneal pelvic lymphadenectomy in cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2001; 22:31-35.
294. Cabrita S, Rodrigues H, Abreu R, Martins M, Teixeira L, Marques C, Mota F, de Oliveira CF. Magnetic resonance imaging in the preoperative staging of endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008; 29:135-137.
295. Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role of paraaortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2000; 76:348-356.
296. Goudge C, Bernhard S, Cloven NG, Morris P. The impact of complete surgical staging on adjuvant treatment decisions in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2004; 93:536-539.

297. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, Copeland LJ, Ramirez N, Manolitsas T, Fowler JM. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2005; 105:487-493.
298. Stowall TG, Solomon SK, Ling FW. Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 1989;73:405-9.
299. Word B, Gravlee LC, Wideman GL. The fallacy of simple uterine curettage. *Obstet Gynecol.* 1958; 12:642-7.
300. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well differentiated carcinoma. *Cancer.* 1982; 49:2547-2559.
301. Trimble CL. Atypical endometrial hyperplasia: a tough call. *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15:401.
302. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer.* 1985; 56:403-12.
303. Sajdak S. Leczenie rozrostów błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. (red.) *Ginekologia onkologiczna. Tom 2.* Elsevier Urban & Partner. Wrocław, 2006; 735-739.
304. Malviya VK, Deppe G, Maloe JM, Sundareson AS, Lawrence WD. Reliability of frozen section examination in identifying poor prognostic indicators in stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 1989; 34:299-304.
305. Fanning J, Tsukada Y, Piver MS. Intraoperative frozen section diagnosis of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 1990; 37:47-50.
306. Noumoff JS, Menzin A, Mikuta J, Lusk EJ, Morgan M, LiVolsi VA. The ability to evaluate prognostic variables on frozen section in hysterectomies performed for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1991; 42:202-8.
307. Goff BA, Rice LW. Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 1990; 38:46-8.
308. Altintas A, Cosar E, Vardar MA, Demir C, Tuncer I. Intraoperative assessment of depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999; 20:329-31.
309. Shim JU, Rose PG, Reale FR, Soto H, Tak WK, Hunter RE. Accuracy of frozen-section diagnosis at surgery in clinical stage I and II endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166:1335-8.
310. Kucera E, Kainz C, Reinthaller A, Sliutz G, Leodolter S, Kucera H, Breiteneker G. Accuracy of intraoperative frozen-section diagnosis in stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 49:62-6.
311. Atad J, Weill S, Ben-David Y, Hallak M, Klein O, Lurie M, Abramovici H. Intraoperative frozen section examination of myometrial invasion depth in patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 1994; 4:352-5.

312. Fotiou S, Vlahos N, Kondi-Pafiti A, Zarganis P, Papakonstantinou K, Creatsas G. Intraoperative gross assessment of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer: Role of tumor grade and size. *Gynecol Oncol.* 2009; 112:517-20.
313. Franchi M, Ghezzi F, Melpignano M, Cherchi PL, Scarabelli C, Apolloni C, Zanaboni F. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2000; 76:357-61.
314. Traen K, Hølund B, Mogensen O. Accuracy of preoperative tumor grade and intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86:739-41.
315. Obrzut B, Obrzut M, Skret-Magierło J, Skret A, Ulman D, Król P, Zmuda M. Value of the intraoperative assessment of the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Ginekol Pol.* 2008; 79:404-9.
316. Vorgias G, Hintipas E, Katsoulis M, Kalinoglou N, Dertimas B, Akrivos T. Intraoperative gross examination of myometrial invasion and cervical infiltration in patients with endometrial cancer: decision-making accuracy. *Gynecol Oncol.* 2002; 85:483–6.
317. Sanjuán A, Cobo T, Pahisa J, Escaramís G, Ordi J, Ayuso JR, Garcia S, Hernández S, Torné A, Martínez Román S, Lejárcegui JA, Vanrell JA. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion and histologic grade in endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging and frozen section. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16:385–90.
318. Surwit EA. Stage II carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1974; 5:323.
319. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol.* 2001; 82:470–3.
320. Sutton GP. Peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Cancer Treat Res.* 1989; 49:41-52.
321. Kasamatsu T, Onda T, Katsumata N, Sawada M, Yamada T, Tsunematsu R, Ohmi K, Sasajima Y, Matsuno Y. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus. *Br J Cancer.* 2003; 88:245-50.
322. Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Peritoneal washings in endometrial carcinoma. A study of 298 patients with histopathologic correlation. *Acta Cytol.* 2000; 44:783-9.
323. Obermair A, Geramou M, Tripcony L, Nicklin JL, Perrin L, Crandon AJ. Peritoneal cytology: impact on disease-free survival in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Cancer Lett.* 2001; 164:105-10.
324. Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, Medl M, Rosen A, Wierrani F, Neunteufel W, Frech I, Preyer O, Speiser P, Kainz C. Impact of hysteroscopy on disease-free survival in clinically stage I endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2000; 10:275-9.

325. Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, Neunteufel W, Frech I, Kaider A, Kainz C. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D and C) versus hysteroscopy and D and C. *Cancer*. 2000; 88:139-43.
326. Persson I, Adami HO, Malmer B, Pettersson B. Long-term survival in endometrial cancer with special reference to age as a prognostic factor. *Ups J Med Sci*. 1984; 89:159-70.
327. Hiura M, Nogawa T, Matsumoto T, Yokoyama T, Shiroyama Y, Wroblewski J. Long-term survival in patients with para-aortic lymph node metastasis with systematic retroperitoneal lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20:1000-5.