Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Marcin Opławski

Znaczenie terapeutyczno-prognostyczne występowania przerzutów w węzłach chłonnych miednicy małej w operacyjnym raku endometrium.

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Antoni Basta
Pracę wykonano w Katedrze Ginekologii i Położnictwa Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik jednostki: Prof. dr hab. med. Antoni Basta

Kraków, 2009

Panu Profesorowi Antoniemu Baście

składam serdeczne podziękowania

za cierpliwość i trud włożony w przygotowanie tej pracy

SPIS TREŚCI:

str.

1. Wstęp…….....…4
2. Cele pracy……...…….....……25
3. Materiał i metody…….....…26
4. Wyniki…….....37
5. Dyskusja…..…….....64
6. Wnioski…….....76
7. Piśmiennictwo…….....77
8. Streszczenie…….....90
9. Summary.....98

1. WSTĘP

Nowotwory złośliwe są drugą, po chorobach układu krążenia, przyczyną zgonów kobiet. Polska należy do krajów o średniej zachorowalności i wysokiej umieralności z powodu nowotworów. Średnie tempo wzrostu zachorowalności na nowotwory złośliwe u kobiet wynosi 0,55% rocznie. W Polsce zachorowalność na raka błony śluzowej trzonu macicy zajmuje 3 miejsce po raku gruczołu piersiowego i raku płuc. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka endometrium wynosi 13,0/100000 [125]. Liczba zachorowań z powodu raka błony śluzowej macicy systematycznie rośnie począwszy od lat 60-tych. Pomimo wzrostu zachorowań umieralność z powodu raka endometrium ulega zmniejszeniu i zajmuje 14-ste miejsce wśród przyczyn zgonów kobiet z powodu nowotworów złośliwych [23]. W Polsce standaryzowany współczynnik umieralności wynosi 2,2/100000, a stosunek zachorowań do zgonów wynosi 5,0 [125]. Według Cancer Incidence in Five Continents zachorowalność na raka błony śluzowej trzonu macicy wykazuje znaczne zróżnicowanie na różnych kontynentach, w różnych państwach, rasach oraz grupach etnicznych [91]. Najwyższą zachorowalność odnotowano w Ameryce Północnej, Europie i Oceanii, średnią w Ameryce Środkowej i Południowej, najniższą w Azji i Afryce [90]. Najwyższa zachorowalność dotyczy rasy kaukaskiej – współczynnik zachorowalności w USA 21,2/100000 [77]. W Europie najwyższą zachorowalność obserwuje się w Niemczech, Szwajcarii, Danii i Czechach. Najniższą w krajach o niskim statusie socjoekonomicznym tj. w

Indiach (1,7/100000), Algierii (1,1/100000), Chinach (0,4/100000). Średni wiek kobiet w przypadku tej choroby to 58 lat, jednak występują 2 szczyty zachorowań jeden w wieku 54-59 oraz drugi w wieku 65-70 lat. Zachorowania przed 45rż stanowią poniżej 10% wszystkich zachorowań na ten typ nowotworu [44,56,102,108].

Stan przednowotworowy raka błony śluzowej macicy to każdy nieprawidłowy rozrost endometrium z atypią. Rak jest najczęstszym nowotworem złośliwym trzonu macicy i dotyczy 96% wszystkich nowotworów o tej lokalizacji. Pozostałe nienabłonkowe nowotwory stanowią jedynie 4% [52, 80, 118]. Rak błony śluzowej trzonu macicy występuje w dwóch odmiennych patogenetycznie typach. Typ pierwszy, to stanowiący 60 - 70% wszystkich raków błony śluzowej trzonu macicy, rozwijający się na podłożu rozrostów błony śluzowej mający związek z czynnością hormonalną, dlatego nazywany jest typem estrogenozależnym. Natomiast w drugim typie raka, estrogenoniezależnym, błona śluzowa jest atroficzna, a nowotwór wykazuje mniejszą dojrzałość i większą inwazję mięśnia macicy. Rak błony śluzowej macicy w 90-95% przypadków występuje spontanicznie, natomiast występowanie rodzinne dotyczy 5-10% przypadków głównie jako element zespołu Lynch II. W typie I, czyli raku estrogenozależnym szczyt zachorowań przypada w wieku 50-54 lat. W typie II, czyli raku estrogenoniezależnym w 70-74 roku życia.

Występowanie raka błony śluzowej macicy wiąże się z dobrze poznanymi czynnikami ryzyka takimi jak nadmierne spożywanie tłuszczów, wysokokaloryczna dieta, polepszenie warunków socjoekonomicznych [25, 45, 86, 89, 101], późne pojawienie się menopauzy po 52r.ż. [64], stosowanie estrogenów w hormonalnej terapii zastępczej [52], otyłością [6, 86, 96], cukrzycą [37, 39, 42, 94], nadciśnieniem tętniczym [21, 42]. Zdecydowanie najwyższa zachorowalność występuje na terenach wysoko zurbanizowanych, gdzie warunki życia są lepsze oraz dłuższy jest średni czas życia. Otyłość, brak potomstwa

oraz późno występująca menopauza są typowo wiązane z rakiem endometrium. Z licznych badań wynika, że nadwaga odgrywa podstawową rolę w zachorowalności na raka błony śluzowej macicy. Badania nad wpływem BMI (ang. body mass index - kg/m2) wykazały sześciokrotny wzrost ryzyka rozwoju raka endometrium, przy BMI większym lub równym 34 ryzyko względne (RR) wzrasta do 6,3. Wykazano również dodatnią korelację między całkowitym spożyciem kalorii, a rakiem endometrium. Analiza składu żywienia wykazała, że ryzyko zachorowania na raka jest większe przy spożywaniu tłuszczów zwierzęcych (RR=5,0), a mniejsze w diecie składającej się ze świeżych owoców (RR= 0,6). Ryzyko zachorowania na ten nowotwór obniża dieta bogato resztkowa, niskokaloryczna, zawierająca całe ziarna zbóż, warzywa, rośliny i owoce morza. W skłonności do występowania raka endometrium obok obecności nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej, ważne znaczenie ma jej lokalizacja. U kobiet z centralną otyłością ryzyko względne wzrasta od 2,2 do 3,5 [116]. Uważa się, że duża ilość tkanki tłuszczowej powoduje zmniejszenie ilości krążących białek wiążących hormony płciowe (SHBG), których zmniejszenie stwierdza się w przypadku raka endometrium. Obniżenie stężenia SHBG powoduje wzrost endogennej produkcji estradiolu niezwiązanego z białkami osocza. U kobiet stosujących dietę wegetariańską oraz pacjentek po menopauzie, występuje obniżenie stężenia estriolu, estrogenów całkowitych i prolaktyny natomiast wzrasta stężenie SHBG [66]. Niektóre badania [64, 75] wskazują na związek liczby ciąż i porodów u kobiet chorujących na raka endometrium. U kobiet rodzących 4 i więcej razy RR wynosi 0,3 natomiast u nieródek RR wynosi 7,1. Dwie przebyte ciąże o czasie obniżają RR o 88%, a ciąża niedonoszona o 16%. Wykazano, że ryzyko wystąpienia raka endometrium zależy od długości stosowania estrogennej terapii zastępczej oraz od dawki estrogenów [28]. Suplementacja progesteronu lub progestagenów do hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) eliminuje to zagrożenie [111]. U pacjentek stosujących HTZ nowotwór częściej korzystnie

rokuje (jest wysoko zróżnicowany, występuje płytsze naciekanie myometrium, jest mniej przerzutów). Rzadkie występowanie raka błony śluzowej macicy przed 40 rokiem życia oraz wzrost po tym okresie również wskazuje na ochronne działanie progesteronu.

Wykazano większe ryzyko względne występowania raka endometrium u kobiet z cukrzycą [37, 39, 65]. Znaczenie ma również typ cukrzycy, ryzyko względne jest znamiennie wyższe u chorych na cukrzycę typu 1 (RR=13,3) niż typu 2 (RR=1,5). Występowanie nadciśnienia tętniczego podnosi ryzyko względne wystąpienia tego nowotworu (RR=1,7-3,7). Niektórzy autorzy [54, 59] opisują silny związek zapadalności na raka endometrium u kobiet z zespołem policystycznych jajników (ang. PCO syndrome). W nieleczonym PCO stwierdzono przerost błony śluzowej macicy i zwiększoną możliwość przemiany w kierunku atypii. Także hormonalnie czynnym guzom jajników (ziarniszczak, otoczkowiak, rak endometrialny jajnika) częściej towarzyszy rak błony śluzowej macicy. Wykazano związek podwyższonego ryzyka wystąpienia raka endometrium z niedoczynnością tarczycy. Natomiast palenie papierosów ma ochronne znaczenie w rozwoju raka endometrium. W przypadku wypalania 20 papierosów dziennie zmniejsza się o 30% ryzyko względne rozwoju tego nowotworu.

W około 5-10% rak endometrium występuje rodzinnie i dotyczy głównie młodych kobiet ok. 40-45 roku życia. Najczęściej w 70% rak endometrium uwarunkowany genetycznie jest częścią zespołu LYNCH II (ang. LYNCH II syndrome, hereditary nonpolyposis colorectal cancer HNPCC) [70, 71]. Za jego występowanie odpowiedzialne są 4 geny naprawcze DNA (ang. mismatch repair genes): MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 umiejscowione na chromosomach 2, 3 oraz 7 [13, 67, 103]. Dziedziczenie zespołu LYNCH II jest autosomalnie dominujące. Zespół LYNCH II rozpoznawany jest na podstawie min. 3 zachorowań w danej rodzinie na takie nowotwory jak: rak jelita grubego i odbytnicy, rak

endometrium, rak jelita cienkiego, rak żołądka, rak dróg moczowych oraz dróg żółciowych. W całej populacji najczęstszym nowotworem w zespole LYNCH II jest rak jelita grubego, natomiast wśród kobiet z tym zespołem jest rak endometrium [2]. W przypadku transformacji nowotworowej raka endometrium znaczenie mają również onkogeny. Zidentyfikowano protoonkogeny we wszystkich 4 grupach. W grupie receptorów czynników wzrostu, czyli c-ERRBB-1 oraz c-ERBB-2. W grupie przekaźników sygnałów komórkowych (białka gr. G) czyli gen Ki-RAS. W grupie jądrowych czynników transkrypcyjnych-c-MYC [70, 71]. Geny apoptozy BCL-2 oraz geny supresorowe, z których najlepiej zbadany jest gen P-53 [5, 57, 68, 82, 83], a także nieco mniej znaczący RB1 (gen siatkówczaka złośliwego) [49, 124]. W Stanach Zjednoczonych badano zależność występowania raka endometrium od rasy stwierdzając u kobiet rasy kaukaskiej współczynnik zapadalności 21,2/100000, a u kobiet rasy czarnej 9,4/100000 [77]. Uznano jednak, że różnice te należy wiązać z kulturą, sposobem życia, warunkami socjalno-bytowymi tych kobiet, a nie kolorem skóry.

Proces nowotworowy, w przypadku raka endometrium, rozprzestrzenia się w organizmie przez ciągłość, czyli bezpośrednią inwazję, drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych. Rozwojowi nowotworu towarzyszy ilościowa i jakościowa przebudowa obwodowego łożyska naczyniowego. Nowotworzenie naczyń jest procesem złożonym, lecz wiele jego aspektów jest już dość dobrze poznanych. Hipoksja, która jest wynikiem intensywnego metabolizmu w nowotworze może indukować produkcję VEGF A, który aktywuje receptor VEGFR-2 na komórkach śródbłonka prowadząc do klasycznej nowotworowej angiogenezy. Młode naczynia w nowotworze pochodzą wyłącznie z odnóg naczyń włosowatych, przedwłosowatych i zawłosowatych gospodarza. W przeszczepie nowotworu najpierw powstaje krążenie żylne i dominuje ono w trakcie ciągłego rozwoju łożyska naczyniowego. Dlatego odpływ krwi jest sprawniejszy niż jej dopływ.

Prawdopodobnie jest to wynik braku sieci naczyń chłonnych w obrębie nowotworu [72]. W procesie naciekania komórki nowotworowe wrastają w szczeliny międzykomórkowe, a następnie w przestrzenie naczyniowe głównie do naczyń limfatycznych, a także żylnych i tętniczych. Odbywa się to przez migracje między komórkami śródbłonka tzw. odwrotna diapedeza lub wskutek tzw. embolizacji. W wielu typach nowotworów, w tym w raku endometrium, obecność dużego unaczynienia jest związane ze wzrostem częstości przerzutów [123]. W części nowotworów takich jak czerniak skóry czy raki głowy i szyi gęstość unaczynienia nie koreluje z częstością przerzutów [14]. Wytłumaczenie tego zjawiska stało się możliwe po odkryciu VEGF-D i VEGF-C, które mogą być produkowane przez komórki nowotworowe w odpowiedzi na hipoksję podobnie jak to jest z VEGF-A. Czynniki te oddziałują na receptor VEGFR-3 i podobnie jak to się dzieje naturalnie w procesie infekcji stymulują nowotworzenie naczyń limfatycznych, czyli limfangiogenezę. W procesie infekcji nowe naczynia limfatyczne tworzone wokół ogniska infekcji transportują toksyny i patogeny do regionalnych węzłów chłonnych, co pozwala na uniknięcie kontaktu tych substancji z krwią obwodową. Nowotwór może naśladować ten proces w czasie swojej progresji tym bardziej, że pozbawione błony podstawnej naczynia limfatyczne mają dużą przenikliwość nadającą się do formowania przerzutów [15, 16, 20]. VEGF-C i VEGF-D jak wynika z ostatnich doniesień nie tylko regulują wzrost naczyń limfatycznych, ale także w wielu nowotworach zwiększa się występowanie przerzutów do węzłów chłonnych [99, 112]. Połączenia układu krwionośnego z limfatycznym powoduje pojawianie się komórek nowotworowych przedostających się do układu chłonnego w układzie naczyniowym i odwrotnie. Połączenia takie istnieją w obrębie węzła chłonnego, a także poza węzłami. Pojawienie się komórek nowotworowych we wnęce węzła może wynikać z ich obecności w naczyniach krwionośnych i takim sposobem przerzutują do węzłów chłonnych. Dotyczy

przede wszystkim dużych guzów nowotworowych z obfitym unaczynieniem krwionośnym. Podstawową drogą przerzutów do węzłów są aferentne naczynia limfatyczne istniejące wcześniej lub utworzone na nowo kapilary chłonne. Potwierdzeniem tego jest obserwacja, że mikroprzerzuty pojawiają się początkowo w podtorebkowych zatokach węzła. Jednak informacje na temat nowotworzenia naczyń limfatycznych w nowotworach narządu rodnego są często sprzeczne i wymagają dalszych wyjaśnień.

Podstawowym i pierwszym objawem raka endometrium są nieprawidłowe krwawienia, które pojawiają się w 90% przypadków [61]. Krwawienia mają zróżnicowany charakter jednak w zależności od okresu życia kobiety zawsze są one nieprawidłowe. W okresie przedmenopauzalnym objawami raka błony śluzowej macicy mogą być przedłużające się miesiączki, oraz nieregularne krwawienia międzymiesiączkowe. Około 30% krwawień w okresie pomenopauzalnym spowodowana jest rakiem błony śluzowej macicy i wraz z wiekiem prawdopodobieństwo raka wzrasta. Nieprawidłowe krwawienia u kobiety 70 letniej są objawem raka w 50%, a u chorującej na cukrzycę nieródki prawdopodobieństwo raka wzrasta do 87% [28]. Kolejnym, lecz znacznie rzadszym objawem (10% przypadków) są upławy o charakterze tzw. „popłuczyn mięsnych”. W wyższych stopniach zaawansowania klinicznego występują dolegliwości bólowe brzucha, powiększenie macicy, oraz obrzęki kończyn dolnych.

Diagnostyka raka endometrium jest w pełni inwazyjna. Podstawą rozpoznania raka endometrium jest badanie histopatologiczne. Z powodu słabej dostępności do błony śluzowej macicy obecnie nie są stosowane badania przesiewowe [18]. Zaprzestano stosowania badania cytologicznego jako przesiewowego, ze względu na niską czułość, jego zgodność diagnostyczna z badaniem histologicznym wynosiła od 40% do 70% w zależności od sposobu pobierania wymazu [84]. Postuluje się, aby w grupach podwyższonego ryzyka zachorowania

na raka endometrium badania profilaktyczne były uzupełnione o przezpochwowe badanie ultrasonograficzne. W badaniu USG, endometrium uważa się za prawidłowe, jeśli jego szerokość wynosi poniżej 5mm, przy braku objawów klinicznych. Zakłada się, że jest to atrofia błony śluzowej, podczas której rzadko występuje, i są to kazuistyczne przypadki, rak błony śluzowej macicy. Trudności diagnostyczne powstają przy interpretacji endometrium szerokości 5-8mm. Wtedy poszerzenie diagnostyki o inwazyjną zależy od obrazu klinicznego, wieku, fenotypu oraz rodzinnego występowania chorób nowotworowych. Ponadto objawem w badaniu ultrasonograficznym wskazującym raka endometrium jest brak lub przerwanie wyraźnej granicy między błoną śluzową macicy, a mięśniową. Jednak szczególnie w przypadku nowotworu o małym zaawansowaniu ultrasonografia odgrywa drugorzędną rolę. Standardowymi metodami diagnostycznymi w rozpoznawaniu raka błony śluzowej macicy są frakcjonowane łyżeczkowanie jamy macicy oraz histeroskopowa biopsja endometrium, których zgodność oceniana jest do 90% [38, 47, 53, 61]. Pomimo, że histeroskopia jest metodą skuteczniejszą niż „ślepe" pobranie materiału w trakcie łyżeczkowania, to wielu autorów ocenia tę metodę jako mniej wartościową i kontrowersyjną, głownie ze względu zagrożenia zawleczenia komórek nowotworowych do jamy otrzewnowej oraz zagrożenia poszerzenia stanu zapalnego o miednicę mniejszą na skutek wzrostu ciśnienia w jamie macicy [38]. Ponadto główny objaw raka endometrium, czyli krwawienie jest przeciwwskazaniem do stosowania, histeroskopii, co w znaczący sposób zmniejsza populację kobiet mogącą poddać się takiej diagnostyce. Endoskopia jest jednak metodą dokładną pozwalającą na uwidocznienie nawet niewielkich zmian, z których można wykonać następowo biopsję. Dlatego w niektórych ośrodkach histeroskopię diagnostyczną stosuje się w przypadku, gdy pomimo ujemnego wyniku histologicznego łyżeczkowania pozostają objawy choroby, aby w ten sposób minimalizować możliwość pominięcia raka przy „ślepym" pobraniu małych

ograniczonych zmian patologicznych [30]. Diagnostyka obrazowa, antygeny nowotworowe oraz badania biochemiczne w przypadku raka endometrium mają znaczenie jedynie uzupełniające. Z badań obrazowych poza ultrasonografią przezpochwową wykonuje się badanie nuklearnym rezonansem magnetycznym (MRI) oraz tomografię komputerową (CT) [50]. Ciekawą alternatywą badań inwazyjnych może przynieść zastosowanie tomografii emisji pozytonowej (PET), jednak nie opracowano jeszcze wyników tego badania w przypadku raka endometrium. Metoda ta znalazła zastosowanie w klinice nowotworów litych początkowo w ocenie przerzutów w raku sutka [3]. Natomiast w nowotworach dolnego odcinka narządu rodnego kobiety w raku szyjki macicy PET wykazała się 75% czułością i 92% specyficznością w ocenie przerzutów do węzłów okołoaortalnych i miednicznych [46, 104, 121]. Mniejsze znaczenie w diagnostyce raka błony śluzowej macicy mają biochemiczne markery nowotworowe takie jak antygeny CA15.3, CA19.9, CA125, CA72,4, SCC (antygen płaskokomórkowy), CEA (antygen karcinoembrionalny), TPS (tkankowy specyficzny antygen polipeptydowy), OVX1, M-CSF (macrophage colony stimulating factor), gdyż są nieswoiste i mogą być ewentualne stosowane jako badania uzupełniające. U kobiet chorujących z powodu raka endometrium w okresie przedoperacyjnym należy wykonać morfologię wraz z układem krzepnięcia, radiologiczne zdjęcie klatki piersiowej, urografię oraz badania biochemiczne oceniające wydolność narządów wewnętrznych. W przypadku objawów narzucających podejrzenia przerzutów wykonuje się kolonoskopię, wlew kontrastowy jelita grubego, scyntygrafię kości, badanie ultrasonograficzne wątroby oraz tomografię komputerową głowy.

Zgodnie z danymi literatury znaczenie prognostyczne w raku błony śluzowej macicy może mieć postać histologiczna raka, jego stopień zróżnicowania, stopień zaawansowania klinicznego, głębokość naciekania mięśniówki macicy, obecność komórek nowotworowych w

jamie otrzewnowej, obecność przerzutów komórek nowotworowych w węzłach chłonnych oraz obecność przerzutów do pozostałych narządów [10, 24, 28, 79, 105, 116].

Obecnie stosowany podział rozrostu błony śluzowej jest oparty na podstawie 2 elementów: struktury błony śluzowej oraz cech morfologicznych nabłonka gruczołowego. Pod względem strukturalnym podzielono rozrosty na prosty i złożony, w rozroście złożonym stwierdza się zwiększony iloraz gruczołów do podścieliska, a gruczoły mają wygląd tzw. „palca w rękawiczce" (finger-in-glove). Natomiast zmiany morfologiczne to stwierdzenie atypii, które oparte jest na wystąpieniu zmian w budowie jąder komórkowych. W podziale tym wyróżnia się 4 rodzaje rozrostu: prosty i złożony bez atypii oraz prosty i złożony z atypią [29]. U kobiet, u których nie występuje atypia rak rozwija się w ciągu roku w 1.6% przypadków, u kobiet z atypią w 23%, analizując kolejno w rozroście prostym bez atypii 1%, w złożonym bez atypii w 3%, natomiast przy atypii i prostym rozroście w 8%, a w złożonym z atypią u 29% kobiet z takim rozpoznaniem [63]. Wszystkie rozrosty z atypią traktowane jako stany przednowotworowe. W przypadku kobiet w wieku okołomenopauzalnym obserwuje się zaburzenia architektoniki gruczołów oraz zmiany komórkowe (ang. disorder proliferative endometrium), które budzą kontrowersję wśród patomorfologów część uważa taki obraz za prawidłowy inni zaś uważają, iż jest to prosty rozrost bez atypii [40, 110, 118]. Diagnostykę histopatologiczną komplikuje stosowane leczenie hormonalne, gdyż może imitować zarówno rozrosty jak i raka inwazyjnego. Klasyfikacja histologiczna raka błony śluzowej trzonu macicy jest oparta na typie oraz układzie komórek nowotworowych i została przedstawiona w tabeli I.

Tabela I. Klasyfikacja histologiczna raków błony śluzowej macicy.

Klasyfikacja raków błony śluzowej macicy.	
1. Rak gruczołowy endometrioidalny - *Adenocarcinoma endometroides endometrii.*	
WARIANTY	a. ze składnikiem płaskonabłonkowym - łagodnym - *Adenoacanthoma.* - złośliwym - *Carcinoma adenosquamosum.* b. z cechami wydzielania przez gruczoły raka c. z komórkami rzęskowymi
2. Rak gruczołowy śluzowy – *Adenocarcinoma mucinosum.*	
3. Rak (gruczołowy) surowiczy - *(Adeno)carcinoma (papillare) serosum.*	
4. Rak (gruczołowy) jasnokomórkowy - *(Adeno)carcinoma clarocellulare.*	
5. Rak płaskonabłonkowy -*Carcinoma planoepitheliale.*	
6. Rak niezróżnicowany – *Carcinoma nondifferentiatum.*	
7. Rak mieszany – *Carcinoma mixtum.*	
8. Rak niesklasyfikowany.	

Rak gruczołowy endometrioidalny (*adenocarcinoma endometroides endometrii)* jest w 80% zbudowany z komórek „ciemnych", które są nowotworowym odpowiednikiem komórek nabłonka endometrialnego. Wśród utkania gruczołowego tego raka można spotkać komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Jeśli nabłonek płaski nie wykazuje cech złośliwości histologicznej taki nowotwór nazywany jest adenoacanthoma i daje on najlepsze rokowanie ze wszystkich raków endometrium. Natomiast, jeśli składnik nabłonkowy raka gruczołowego przedstawia utkanie raka płaskonabłonkowego nazywany jest carcinoma adenosquamosum i rokowanie jest złe. Jeśli komórki raka endometrium przypominają komórki endocerwikalne lub komórki raka śluzowego jajnika jest to rak gruczołowy śluzowy (*Adenocarcinoma mucinosum)* stanowiący ok. 5% wszystkich raków endometrium. Rzadziej spotykany to nowotwór przypominający raka surowiczego jajnika, czyli rak (gruczołowy) surowiczy – (*(adeno)carcinoma (papillare) serosum),* najczęściej mający utkanie

brodawkowate, często z tzw. ciałkami piaszczakowatymi (ang. *psammoma bodies)*. Rokowanie w przypadku tego guza jest złe jednak lepsze niż w carcinoma adenosquamosum. Nowotwór złożony z jasnych komórek i wyraźnych obrysach to rak (gruczołowy) jasnokomórkowy - *(adeno)carcinoma clarocellulare.* W jego utkaniu można spotkać tzw. komórki hufnalowe (ang. *hobnail cells*), który jest najgorzej rokującym typem raka błony śluzowej trzonu macicy. Wyjątkowo i bardzo rzadko występuje w obrębie błony śluzowej macicy pierwotny rak płaskonabłonkowy *(carcinoma planoepitheliale)*. Kolejny to rak niezróżnicowany (*carcinoma nondifferentiatum)*, w którego strukturze mogą znajdować się komórki olbrzymie, wrzecionowate oraz drobne niezróżnicowane. Jeżeli nowotwór jest zbudowany z dwóch lub więcej składników i każdy z nich zajmuje więcej niż 10% guza nazywany jest rakiem mieszanym (*carcinoma mixtus)*.

Z korelacji zawartości receptorów sterydowych, a strukturą morfologiczną raka można stwierdzić, że klinicznie postać zależna od estrogenów tego raka to rak gruczołowy endometrioidalny (*adenocarcinoma endometroides endometrii)*, o stosunkowo nieinwazyjnym przebiegu, występujący w ok. 81.3% przypadków [52, 118]. Niezależne od estrogenów formy tego raka to wysoko złośliwe raki gruczołowe surowicze śluzowe, typy mieszane, bardzo rzadki rak płaskonabłonkowy oraz najbardziej złośliwy rak jasnokomórkowy [52].

Raki błony śluzowej mogą być również dzielone na podgrupy zgodnie z układem komórek na raka gruczołowego-*glandulare*, raka brodawkowatego-*papillare* oraz guza o charakterze litym-*solidum.* Najgorsze rokowanie dotyczy nowotworów o brodawkowatym układzie komórek.

W badaniu histologicznym określa się również, mający znaczenie prognostyczne, stopień zróżnicowania nowotworu, który przedstawia tabela II [110]. Przeżycie pięcioletnie

jest odwrotnie proporcjonalne do stopnia dojrzałości histologicznej, i tak w przypadku 1 stopnia klinicznego zaawansowania w guzie wysoko zróżnicowanym G1 pięcioletnie przeżycie wynosi 80-85%, w średnio zróżnicowanym G2 wynosi 74-78%, natomiast w przypadku guza nisko zróżnicowanego G3 przeżycie pięcioletnie wynosi 50-64% [28].

Tabela II. Ocena stopnia zróżnicowania raka błony śluzowej macicy.

Ocena stopnia zróżnicowania raka błony śluzowej macicy.	
G1 *(bene differentiatum)*	Jeśli w utkaniu występuje 5% lub mniej komórek nienabłonkowych lub komórek utkania raka litego.
G2 *(medicore differentiatum)*	Jeśli w utkaniu występuje 6-50% komórek nienabłonkowych lub komórek utkania raka litego.
G3 *(male differentiatum)*	Jeśli w utkaniu występuje ponad 50% komórek nienabłonkowych lub komórek utkania raka litego.

Obecnie używany podział kliniczny raka endometrium został przyjęty na konferencji FIGO 1988 *(International Federation of Gynecology and Obstetrics)*, przedstawiony jest w tabeli III. Nowy podział jest oparty na kryteriach morfologiczno-chirurgicznych. Autorzy tego podziału postanowili zastosować nową ocenę wyników leczenia raka błony śluzowej macicy, dlatego zmieniono podział kliniczny z 1971 roku (FIGO 1972). Weryfikacja podejścia do klasyfikacji tego nowotworu była spowodowana, jej niedokładnością, poszerzeniem wiedzy dotyczącej istoty powstawania raka, poznania dróg szerzenia się poza macicę oraz nowych informacji dotyczących czynników ryzyka i zależnego od nich rokowania choroby [76, 87]. Obecnie klasyfikację FIGO 1972 (tabela IV) stosuje się jedynie w przypadku nieoperacyjnego raka endometrium przed napromienianiem.

Tabela III. Stopień zaawansowania klinicznego raka trzonu macicy FIGO 1988.

Stopień zaawansowania klinicznego	Charakterystyka grupy.
I	Rak ograniczony do trzonu macicy.
Ia	Nowotwór ograniczony do endometrium
Ib	Naciekanie błony mięśniowej do ½ grubości
Ic	Naciekanie błony mięśniowej ponad ½ grubości
II	Przejście na szyjkę macicy
IIa	Naciekanie jedynie gruczołów szyjkowych
IIb	Naciekanie podścieliska
III	Przekracza macicę, ale nie poza miednicę mniejszą
IIIa	Nacieka surowicówkę i/lub przydatki i/lub obecność komórek w wymazach z jamy otrzewnowej
IIIb	Przerzuty do pochwy
IIIc	Przerzuty do węzłów chłonnych
IV	Nowotwór przechodzi poza miednicę mniejszą
IVa	Nacieka pęcherz moczowy lub odbytnicę
IVb	Przerzuty odległe

Tabela IV. Stopień zaawansowania klinicznego raka trzonu macicy stosowany w przypadku chorych leczonych wyłącznie napromienianiem FIGO 1972.

Stopień zaawansowania klinicznego	Charakterystyka grupy.
I	Rak ograniczony do trzonu macicy z cieśnią włącznie.
Ia	Ograniczony do trzonu macicy – długość jamy macicy do 8cm
Ib	Ograniczony do trzonu macicy – długość jamy macicy powyżej 8cm
II	Przejście na szyjkę macicy (zajęcie szyjki potwierdzone badaniem histopatologicznym, HSG lub histeroskopią.
III	Przekracza macicę, ale nie przekracza miednicy mniejszej
IV	Nowotwór przechodzi poza miednicę mniejszą.
IVa	Nacieka pęcherz moczowy lub odbytnicę
IVb	Przerzuty odległe

Prawidłowa kwalifikacja do określonych stopni zaawansowania wg FIGO 1988 ma podstawowe znaczenie prognostyczne. Przeżycie pięcioletnie kobiet jest relatywnie niższe wraz wyższym stopniem zaawansowania klinicznego. W I° zaawansowania klinicznego pięcioletnie przeżycie notuje się w 86% przypadków, w II° zaawansownia klinicznego 66% kobiet ma szanse na powodzenie terapii, w III° 44%, a w IV° zaawansowania klinicznego na możliwość przeżycia pięcioletniego może liczyć jedynie 16% kobiet. [28]. W pierwszym stopniu zaawansowania klinicznego nowotwór dotyczy jedynie trzonu macicy, a czynnikiem różnicującym jest wystąpienie nacieku mięśnia macicy. W stopniu klinicznym Ia, przy braku nacieku, przeżywalność pięcioletnia wynosi 92%, w stopniu Ib, gdy zajęte jest do ½ grubości mięśnia 82%, natomiast w stopniu Ic, gdy zajęte jest powyżej ½ mięśniówki trzonu macicy pięcioletnia przeżywalność spada do 66,8% [28]. W drugim stopniu zaawansowania następuje zajęcie szyjki macicy. W stopniu IIa jest to zajęcie jedynie gruczołów szyjkowych natomiast w stopniu IIb również podścieliska. W trzecim stopniu zaawansowania nowotwór przechodzi poza macicę, ale nie przekracza granic miednicy mniejszej. W stopniu IIIa stwierdza się komórki nowotworowe w popłuczynach z otrzewnej lub jest stwierdzany w błonie surowiczej trzonu macicy, do tego stopnia zaliczane są też przypadki w których ogniska nowotworu stwierdzane są w przydatkach. Przerzuty do pochwy występują w stopniu IIIb zaawansowania klinicznego. W stopniu IIIc stwierdzane są przerzuty do węzłów chłonnych, co ma zdecydowanie negatywny wpływ na rokowanie, szczególnie przerzuty do węzłów chłonnych okołoaortalnych, gdy przeżywalność 5 letnia nie przekracza 40% [36]. W IV stopniu zaawansowania stwierdza się przerzuty do narządów sąsiednich (stopień IVa) oraz przerzuty odległe (stopień IVb).

Pozostałymi czynnikami prognostycznymi nie ujętymi jednak w klasyfikacji FIGO z 1988 roku jest obecność komórek nowotworowych w świetle naczyń, naciekanie przestrzeni

kapilarnej, stan receptorów estrogenowych oraz progesteronowych, cytometryczna ocena ploidii DNA, nieprawidłowa ekspresja genów, a także nowotworzenie naczyń (neoangiogeneza). Obecność komórek nowotworowych w naczyniach jest negatywnym czynnikiem prognostycznym, a ich stwierdzenie ogranicza pięcioletnią przeżywalność do 35% [92]. Stan receptorów estrogenowych i progesteronowych uznawany jest za niezależny czynnik prognostyczny. Zastosowanie techniki imunohistochemicznej z przeciwciałami monoklonalnymi pozwala na lokalizowania białek receptora na poziomie komórki. W prawidłowej błonie śluzowej macicy istnieją receptory zarówno estrogenowe (ER) jak i progesteronowe (PgR) ich obecność w guzie nowotworowym daje szanse na dłuższe przeżycie [9, 26, 85]. Do syntezy receptorów progesteronowych potrzebne są czynne receptory, estrogenowe [109], dlatego większość guzów ma pozytywne lub negatywne oba typy receptorów. U pacjentek nieleczonych oraz ze wznową w przypadku grupy receptorowo pozytywnej średnie przeżycie to 46 miesięcy, zaś w grupie receptorowo negatywnej jedynie 6,5 miesiąca [9]. Na tej podstawie stan receptorów uznawany jest za jedno z kryteriów prognostycznych [85]. Czynnikiem uważanym za istotny prognostycznie jest naciekanie przestrzeni kapilarnej (ang. CLS- capillary lymphatic space) najczęściej jest związane z nowotworem o niskim zróżnicowaniu. W przypadku CLS nawrót następuje w 44% przypadków, gdy przy braku nacieku jedynie w 2% [28]. Pewną rolę odgrywa również ilość aneuploidii DNA w komórkach raka. Uważa się, że guz nowotworowy, w którym większość komórek jest aneploidalnych ma gorsze rokowanie niż guz gdzie większość stanowią komórki euploidalne. W badaniach przy użyciu cytometrii przepływowej potwierdzono także korelację pomiędzy obecnością komórek aneuploidalnych w guzie nowotworowym, a stopniem zróżnicowania histologicznego nowotworu. W guzie wysoko zróżnicowanym tj. G1 - 35% stanowiły komórki aneuploidalne, w G2 - 33%, natomiast w G3 – 88% [104]. Stąd badanie

ploidii DNA może mieć duże znaczenie jako element uzupełniający szczególnie w przypadkach guzów niskozróżnicowanych dla prognozowania przeżycia pacjentek. Od dawna budzi zainteresowanie problem nowotworzenia naczyń dla rozwoju choroby nowotworowej. Ostatnio pojawiły się również doniesienia o znaczeniu neowaskularyzacji w procesie tworzenia się przerzutów w niektórych nowotworach litych jak rak sutka, prostaty, czerniak czy rak jelita grubego [10, 17, 48, 78]. Zaobserwowano też taki związek w przypadku raka błony śluzowej macicy. Kolejnym czynnikiem, który jest uważany za wskaźnik prognostyczny jest białko p53 uczestniczące w regulacji proliferacji komórki. [43, 69, 97, 104]. W większości nowotworów stwierdzono nieprawidłowości w funkcjonowaniu tego białka, jednak nie w każdym raku endometrium występuje. W przypadku pacjentek z rakiem błony śluzowej macicy, u których występuje nadekspresja genu supresorowego kodującego białko p53 5 letnie przeżycie obserwowano u 12% kobiet. Natomiast w pozostałych przypadkach 5 letnie przeżycie dochodziło do 90% [97]. Niektórzy autorzy [31, 32, 70] przypisują także znaczenie rokownicze niektórym markerom nowotworowym jak CA125, CA15.3, CA19.9, CA72.4. Jednak należy uwzględnić tu fakt, że odsetek przypadków z dodatnimi markerami wrasta wraz ze stopniem zaawansowania nowotworu.

Dla lekarza planującego leczenie raka endometrium istotne znaczenie ma uzyskanie jak najszerszej informacji dotyczącej czynników rokowniczych. Zarówno tych, które poprawiają jak i tych, które pogarszają rokowanie. W terapii raka endometrium stosuje się wszystkie podstawowe metody leczenia stosowane we współczesnej medycynie. Wieloletnie doświadczenie kliniczne wskazuje, że najbardziej skutecznym postępowaniem terapeutycznym jest leczenie operacyjne tego nowotworu. Pierwsze opisy leczenia operacyjnego raka błony śluzowej macicy pochodzą z początku XX wieku. Zabiegi polegały na usunięciu macicy wraz z przydatkami. Następnym etapem było wprowadzenie w 1935

roku radu do terapii raka endometrium. Dzięki radioterapii uzyskiwano, porównywalne do leczenia chirurgicznego odsetki 5 letnich przeżyć. Jednak poprawa technik operacyjnych i znieczulenia sprawiły, że w latach 40-tych ubiegłego wieku ponownie uznano, że terapia raka endometrium winno rozpoczynać się od leczenia operacyjnego. Obecnie postępowaniem z wyboru w raku endometrium w przypadkach tzw. operacyjnych jest leczenie chirurgiczne.

W Polsce w większości przypadków wykonywane jest proste wycięcie macicy wraz z przydatkami. Jest to postępowanie nieprawidłowe, gdyż nie daje możliwości oceny stanu węzłów chłonnych, stanu przymacicz oraz łożyska naczyniowego. Takie postępowanie utrudnia w znacznym stopniu prawidłową kwalifikację do dalszego leczenia uzupełniającego zabieg chirurgiczny. Prawidłowym postępowaniem terapeutycznym jest operacja rozszerzonego wycięcia macicy wraz z węzłami chłonnym miednicy mniejszej z zachowaniem tzw. sterylności onkologicznej, tj. podwiązaniem dystalnych odcinków jajowodów, zamknięciem ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy lub umieszczeniem w dystalnym odcinku kanału szyjki gazika nasączonego jodalkoholem. Po otwarciu jamy brzusznej, a przed przystąpieniem do rozszerzonego wycięcia macicy, powinno się wykonać tzw. „wash" jamy brzusznej i uzyskany płyn przesłać do badania cytologicznego. W przypadku stwierdzenia, w śródoperacyjnym badaniu histologicznym, obecności komórek nowotworowych w węzłach chłonnych miednicy małej należy wykonać limfadenektomię okołoaortalną. Pewne nadzieje na ograniczenie radykalności zabiegu operacyjnego, bez negatywnego skutku na ostateczny wynik leczenia i długości przeżycia, budzi oznaczenie węzła wartownika i uzależnienia od wyniku tego badania wykonania limfadenektomii selektywnej bądź systemowej. Zabieg operacyjny można wykonać na drodze laparotomii brzusznej, laparoskopowej przez usunięcie węzłów chłonnych wraz z rozszerzonym usunięciem macicy lub laparoskopowe usunięcie węzłów z następowym usunięciem macicy

drogą pochwową. Takie postępowanie pozwala na ostateczne chirurgiczno-patomorfologiczne ustalenie stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu oraz ustalenie najbardziej optymalnego postępowania pooperacyjnego. W ustaleniu następowego po zabiegu operacyjnym postępowania terapeutycznego pomocne są takie dane jak lokalizacja i wielkość zmiany nowotworowej, jej typ histologiczny, stopień dojrzałości guza, grubość naciekania mięśniówki trzonu macicy, obecność komórek nowotworowych w przestrzeniach naczyniowych, przymaciczach, regionalnych węzłach chłonnych, obecność komórek raka w popłuczynach z otrzewnej oraz obecność receptorów estrogeno-progesteronowych. Dalsze postępowanie terapeutyczne po zabiegu chirurgicznym powinno być zindywidualizowane w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego i obecności innych wymienionych powyżej czynników rokowniczych. W przypadkach o pomyślnym rokowaniu wystarczającym postępowaniem terapeutycznym może być leczenie chirurgiczne uzupełnione jedynie o hormonoterapię. W prawidłowo zaplanowanej hormonoterapii niezbędne jest ustalenie obecności, ilości oraz rodzaju receptorów progesteronowych i estrogenowych. Szacuje się, że odpowiedź pozytywna na leczenie progesteronem pacjentek z receptorami dodatnimi wynosi 71-75%, w przypadkach receptorowo ujemnych tylko 8-10% [116]. Występowanie receptorów ER i PgR zmniejsza się wraz ze wzrostem utkania litego w strukturze nowotworu [58]. Między innymi, dlatego skuteczność leczenia progesteronem obniża się wraz z obniżeniem dojrzałości histologicznej tkanki nowotworowej. Obecnie uważa się oba rodzaje receptorów, czyli zarówno ER jak i PgR mają istotne znaczenie jako marker hormonoterapii, gdyż ich występowanie związane jest z proliferacją komórek oraz ekspresją specyficznych białek jak np.: BCL-2 lub pS2 [60, 106]. Ograniczenia w stosowaniu terapii hormonalnej dotyczą osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, a szczególnie ze schorzeniami zatorowo-zakrzepowymi.

W przypadkach gorzej rokujących i bardziej zaawansowanych wskazane jest zastosowanie radioterapii w postaci brachyterapii lub brachyterapii skojarzonej z teleterapią. Aktualnie radioterapia jest również kojarzona z chemioterapią, głównie z pochodnymi platyny. Dane z literatury na temat wartości uzupełniającej radioterapii są niejednoznaczne, obok danych o jej wpływie na poprawę 5 letnich przeżyć, występują też liczne dane, że radioterapia uzupełniająca nie poprawia 5 letniego przeżycia. Podczas stosowania radioterapii należy też zwrócić uwagę na możliwość występowania odczynów popromiennych, które dotyczą głównie błony śluzowej przewodu pokarmowego, pęcherza moczowego, pochwy i które obniżają znacznie jakość życia kobiet [114]. Leczenie chemiczne w Polsce rzadko jest stosowane jako rutynowe postępowanie uzupełniające, jednak jest użyteczne w przypadku pacjentek z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi oraz w przypadku nawrotu choroby. Ze względu na niezadowalające wyniki monolekowej terapii takimi chemioterapeutykami jak cyklofosfamid, cisplatyna, czy taksoidy w chemioterapii raka błony śluzowej macicy stosuje się obecnie terapie wielolekowe wykorzystujące cysplatynę, karboplatynę, doksorubicynę, cyklofosfamid, 5-fluorouracyl, melfalan, alkaloidy vinca. Stosowanie schematów wielolekowych daje dłuższy okres remisji. Najczęściej stosowane są schematy PAC, CAP, FAC, AC. W przypadku zastosowania schemat CAP można uzyskać 30-60% remisję [116]. Leczenie chemiczne stosowane w przypadku raka endometrium jest często w Polsce leczeniem w ostatniej fazie zaawansowania choroby spełniające rolę leczenia paliatywnego objawiającego się nieznaczną remisją lub nieznacznym przedłużeniem życia.

Spośród wymienionych metod terapeutycznych leczenia raka endometrium w codziennej praktyce klinicznej dominuje leczenie chirurgiczne. Jednak duża część ginekologów w Polsce ciągle podważa celowość usuwania węzłów chłonnych i związanego z takim postępowaniem, pozytywnego wpływu na 5 letnie przeżycia kobiet chorujących na raka

endometrium. Uważają takie postępowanie za dyskusyjne pomimo, że w latach 90-tych ubiegłego stulecia zrezygnowano z prostego wycięcia macicy wraz z przydatkami w raku endometrium na korzyść rozszerzonego wycięcia macicy wraz z limfadenektomią miedniczną. Stąd uzasadniona jest, po okresie kilkunastu lat takiego postępowania, ocena częstości występowania przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka. Analiza czynników zwiększających możliwość przerzutowania oraz wpływ obecności przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych na rokowanie.

2. CELE PRACY

1. Ocena częstości występowania przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych miednicy małej w raku endometrium.

2. Określenie korelacji pomiędzy występowaniem przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych miednicy małej w raku endometrium, a wybranymi czynnikami kliniczno-morfologicznymi jak stopień zaawansowania klinicznego, postać histologiczna, stopień dojrzałości guza nowotworowego, układ komórek guza nowotworowego, głębokość nacieku mięśniówki trzonu macicy, obecność receptorów estrogenowych.

3. Określenie znaczenia rokowniczego obecności przerzutów raka endometrium w węzłach chłonnych miednicy małej.

4. Określenie korelacji pomiędzy 5 letnim przeżyciem pacjentek z rakiem endometrium, a wybranymi czynnikami kliniczno morfogenicznymi tj. stopniem zaawansowania klinicznego, postacią histologiczną, stopniem dojrzałości guza nowotworowego, układem komórek guza nowotworowego, głębokością nacieku mięśniówki trzonu macicy, obecnością receptorów estrogenowych oraz przerzutami komórek nowotworowych do węzłów chłonnych miednicy małej.

3. MATERIAŁ I METODY

Materiał pracy stanowią 183 kobiety w wieku 43-84 lat diagnozowane i operowane w Klinice Ginekologii i Onkologii CM UJ w latach 1992-2002 z powodu raka endometrium.

Pacjentki podzielono na dwie grupy. Grupa I to 97 (53%) kobiet diagnozowanych i operowanych w latach 1992-1997 z powodu raka endometrium, u których wykonano usunięcie macicy wraz z przydatkami. Grupę II stanowi 86 (47%) pacjentek diagnozowanych i operowanych w latach 1998-2002 u których wykonano rozszerzone usunięcie macicy tj. wycięcie macicy z przydatkami wraz z usunięciem węzłów chłonnych miednicy małej. Kryterium włączenia do badania było histopatologiczne rozpoznanie raka endometrium (tabela V).

Tabela V. Materiał kliniczny.

Badane grupy	**n**	**%**
GRUPA I	97	53%
GRUPA II	86	47%

Charakterystykę kliniczną badanych grup tj: wiek pacjentek w momencie rozpoznania choroby, wiek wystąpienia pierwszej miesiączki, wzrost, masę ciała, liczbę ciąż oraz

porodów, zobrazowano w tabelach VI i VIII, a występowanie cukrzycy, nadciśnienia tętniczego w tabeli IX.

Tabela VI. Charakterystyka materiału klinicznego.

Zmienna	**GRUPA 1 n=97 (53%)**			**GRUPA II n=86 (47%)**			**Test U Manna –Whithney`a**
	średnia	***min***	***max***	***średnia***	***min***	***max***	**Wartość p**
Wiek (lata)	62,4 (±8,5)	30	88	61,5 (±9,3)	43	81	0,567
wiek pierwszej miesiączki (lata)	13,6 (±1,3)	12	15	12,8 (±1,2)	11	14	0,414
wzrost (cm)	162,2 (±8,6)	145	175	162,8 (±5,52)	143	178	0,696
Masa ciała (kg)	81,9 (±14,2)	50	130	89,7 (±14,9)	50	115	0,133
BMI	31,2 (±5,6)	18,6	47,8	30 (±5,2)	16,9	45,5	0,077
liczba ciąż	2,4 (±1,3)	0	7	2 (±1,4)	0	7	0,611
liczba porodów	2,1 (±1,2)	0	6	1,9 (±1,5)	0	7	0,549

Wskaźnik Masy Ciała (BMI) został wyliczony na podstawie danych o wzroście i wadze pacjentek. Obliczeń dokonano podstawiając wyżej wymienione wartości do wzoru będącego ilorazem masy ciała (wyrażonej w kilogramach) i kwadratu wzrostu (wyrażonego w metrach). Uzyskane wyniki klasyfikowano zgodnie z kryteriami WHO, które przedstawiono w tabeli VII. Celem zachowania przejrzystości skali, nie wprowadzano dalszego podziału otyłości na stopień pierwszy, drugi i trzeci.

Tabela VII. Charakterystyka wartości wskaźnika masy ciała (BMI).

Wartość BMI	Opis
<18	Niedowaga
18,5-24,9	Prawidłowa masa ciała
25-29,9	Nadwaga
>30	Otyłość

Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano wg kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) tj., gdy wartość skurczowego ciśnienia tętniczego krwi wynosiła powyżej 140mmHg oraz wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego powyżej 90mmHg uzyskane, w co najmniej trzech kolejnych, pomiarach metodą nieinwazyjną za pomocą mankietu o odpowiedniej szerokości, założonego na ramię lewe lub prawe, techniką Korotkowa.

W grupie I średnią wieku pacjentek wynosiła 62,4 lat. W grupie II 61,5 lat. Wiek pierwszej miesiączki w grupie pierwszej wynosił 13,6 lat, natomiast w grupie II 12,8 lat.

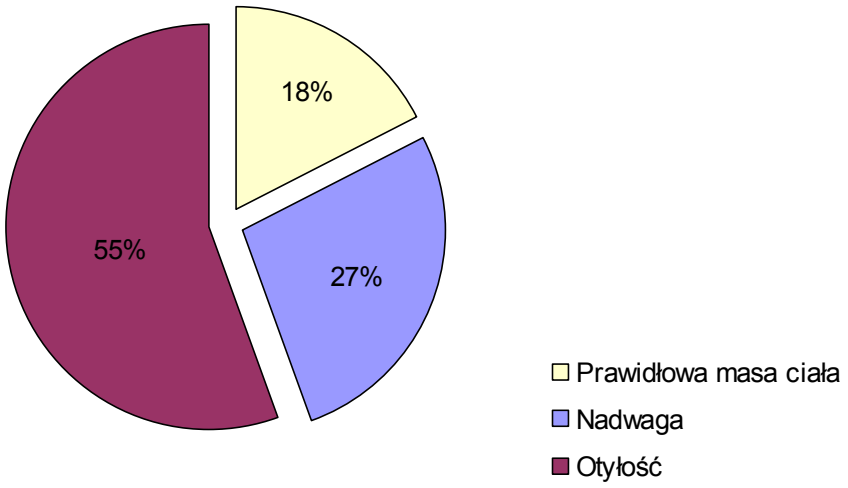
Średnia wartość wzrostu w grupie I wynosiła 162,2 cm, natomiast w grupie II wynosi 162,8 cm. Średnia wartość masy, ciała wyrażonej w kg w I grupie wynosiła 81,9 kg, a średnia arytmetyczna dla BMI wynosiła 31,2. Natomiast średnia wartość masy ciała w grupie II, wynosi 79,7kg, średnia arytmetyczna dla BMI 30,0. Powyższe wartości charakteryzujące materiał kliniczny nie różniły się istotnie statystycznie.

Ponieważ kobiety, u których rozwija się rak endometrium charakteryzują się wyższymi wartościami BMI w porównaniu z ogólną populacją kobiet dokonano rozszerzonej analizy tego parametru. Tabela VIII oraz ryciny 1 i 2 przedstawiają rozkład występowania wskaźnika BMI w badanych grupach. Wartości charakteryzujące rozkład masy ciała w obu grupach nie różniły się statystycznie.

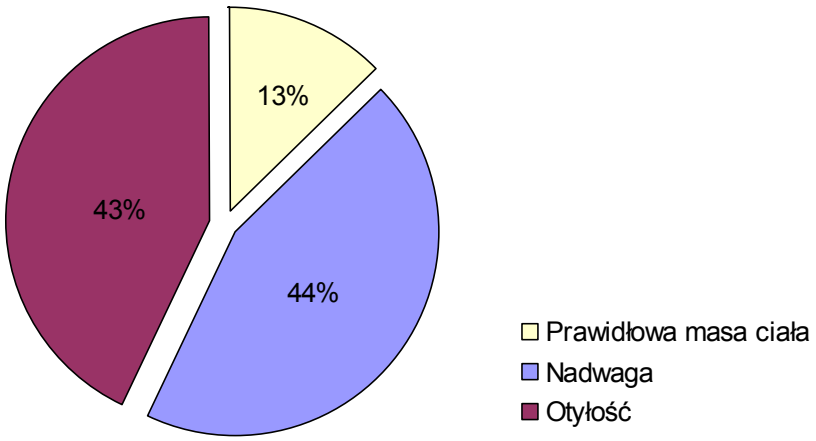
Tabela VIII. Rozkład występowania wskaźnika BMI w obu badanych grupach.

BMI	**Grupa I** **n=97**	**Grupa II** **n=86**
<18	0	0
18,5-24,9	17 (17.5%)	11 (12.7%)
25-29,9	26 (26.8%)	38 (44.2%)
>30	54 (55.7%)	37 (43%)

Rycina 1. Charakterystyka grupy I pod względem BMI.



Rycina 2. Charakterystyka grupy II pod względem BMI.



Średnia liczba ciąż w grupie I wyniosła 2,4 a średnia liczba porodów 2,1 w grupie II średnia liczba ciąż wyniosła 2,0 porodów 1,9. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W grupie I na cukrzycę w chwili przyjęcia do kliniki stwierdzono u 23(23,7%) pacjentek, a w grupie II 20 (23,3%) Występowanie cukrzycy u chorych na raka endometrium przedstawia tabela IX. Różnice w obu badanych grupach nie były istotne statystycznie.

W grupie I 37 (38,2%) kobiet miało prawidłowe wartości CTK w wywiadzie w chwili przyjęcia do Kliniki, a 60 (61,8%) stwierdzono pierwotne nadciśnienie tętnicze, w grupie II na nadciśnienie chorowało 49 (57,0%) kobiet, natomiast 37 (43,0%) pacjentek miało prawidłowe wartości CTK. Występowanie nadciśnienia u chorych na raka endometrium przedstawia tabela IX. W przypadku tego parametru również nie zaobserwowano różnic statystycznych w obu badanych grupach.

Tabela IX. Występowanie cukrzycy i nadciśnienia u chorych na raka endometrium.

Rodzaj schorzenia	**GRUPA I** **n = 97**	**GRUPA II** **n = 86**	**Test U Manna-Whitney`a** **Wartość p**
Cukrzyca	23 (23,7%)	20 (23,3%)	0,674
Nadciśnienie	60 (61,8%)	49 (57%)	0,549

W celu ustalenia rozpoznania, u wszystkich kobiet przeprowadzono wywiad lekarski oraz wykonano badanie ginekologiczne wraz z badaniem per rectum, badanie ultrasonograficzne sondą przezpochwową, a w części przypadków wykonano także badanie histeroskopowe. Badanie ginekologiczne obejmowało badanie we wziernikach, w którym oceniano ściany pochwy, szyjkę macicy oraz pobierano materiał do badania cytologicznego, ocenę kolposkopową szyjki macicy, badanie dwuręczne macicy określające jej wielkość, konsystencję, ruchomość oraz bolesność przy palpacji. Ocenę ultrasonograficzną narządu płciowego w tym błony śluzowej macicy wykonywano za pomocą standardowych sond przezpochwowych o częstotliwości 5-9MHz aparatów Voluson Expert oraz Medison HD8800. W ocenie ultrasonograficznej błony śluzowej uwzględniano poza jej grubością, również morfologię (jednorodne, niejednorodne). Rozpoznanie kliniczne ustalono na podstawie badania histopatologicznego wyskrobin z jamy macicy we wszystkich przypadkach grupy I oraz u 66 kobiet grupy II (163 pacjentki 89%). U pozostałych 20 (11%) kobiet rozpoznanie ustalono na podstawie badania histopatologicznego wycinków pobranych podczas badania histeroskopowego. Do badania histeroskopowego używano histeroskopu firmy Storz wraz z optyką typu Hamou I i II. Badanie histopatologiczne wykonywano w Katedrze Patomorfologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego – kierownik Prof. dr hab. med. Jerzy Stachura.

W 6 przypadkach grupy I pierwsze wyskrobiny z jamy macicy były fałszywie ujemne, w tym w 2 przypadkach wynik fałszywy wystąpił dwukrotnie. W grupie II pierwszy wynik badania histopatologicznego był fałszywie ujemny w 4 przypadkach. Siedem zabiegów wyłyżeczkowania, w obu grupach, przeprowadzono poza Kliniką Ginekologii i Onkologii CMUJ w Krakowie.

W obu badanych grupach podstawowym leczeniem był zabieg chirurgiczny z zachowaniem sterylności onkologicznej tj. zamknięciem ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy i podwiązaniem dystalnych odcinków jajowodów. W grupie kobiet leczonych w latach 1992-1997 wykonano, stosowany w tym czasie zabieg operacyjny usunięcia macicy wraz z przydatkami. W grupie kobiet operowanych w latach 1998-2002 po otwarciu powłok jamy brzusznej wykonano tzw. "wash", czyli płukanie jamy otrzewnej 100-200ml soli fizjologicznej. Następnie uzyskany płyn po odwirowaniu przesyłano do badania cytologicznego w Katedrze Patomorfologii CMUJ. Następnym etapem zabiegu była inspekcja wzrokowa oraz palpacyjna jamy brzusznej oraz miednicy mniejszej. We wszystkich przypadkach wykonano rozszerzone usunięcie macicy wraz z przydatkami oraz węzłami chłonnymi miednicy małej zachowując zasady operacyjnej aseptyki onkologicznej, tj. zamiast kulociągów do fiksacji ułatwiającej manipulację trzonem macicy zakładano obustronnie klemy na przymaciczne odcinki przydatków. Przed odcięciem preparatu zakładano obustronnie klemy pochwowe poniżej szyjki macicy na mankiet pochwy zamykając jej światło oraz osłaniano otrzewną, zatokę Douglasa i jelita chustą operacyjną chroniąc otrzewną przed kontaktem z ewentualną wydzieliną z kanału szyjki. Minimalna ilość pobranych węzłów chłonnych wynosiła 12 maksymalna 38, średnio usunięto 23 węzły. W obu badanych grupach materiał operacyjny był badany w Katedrze Patomorfologii CMUJ – kierownik Prof. dr hab. med. Jerzy Stachura. W grupie II stopień klinicznego zaawansowania ustalano w oparciu o stan kliniczny oceniany w trakcie zabiegu operacyjnego oraz badanie histopatologiczne materiału operacyjnego.

W obu grupach kobiet w badaniu histopatologicznym oceniano lokalizację i rozprzestrzenianie się raka w obrębie błony śluzowej macicy, głębokość naciekania, postać histologiczną nowotworu, jego stopień zróżnicowania oraz występowanie receptorów

sterydowych. W grupie drugiej dodatkowo oceniano obecność komórek nowotworowych w popłuczynach z jamy brzusznej, w węzłach chłonnych miednicy małej oraz przymaciczach, a tym samym precyzyjniej ustalano stopień zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej.

Jako leczenie uzupełniające w obu grupach, jeśli nie było przeciwwskazań ze strony układu sercowo naczyniowego, stosowano hormonoterapię gestagenami i ich pochodnymi (Provera Depot) przez okres 8-12 miesięcy.

W grupie I w przypadku stwierdzenia niskiego i średniego zróżnicowanie guza (G2,G3), naciek nowotworu ponad ½ grubości mięśnia macicy, rozprzestrzenianie się guza na dolny odcinek macicy oraz rozrost brodawczakowaty lub lity guza stosowano radioterapię uzupełniającą obejmującą zarówno brachy jak i teleterapię. W grupie II radiochemioterapię zastosowano w przypadkach obecność komórek nowotworowych w węzłach chłonnych, popłuczynach z jamy otrzewnowej, w przymaciczach oraz przydatkach, niskiego stopnia zróżnicowania guza (G3), naciekania przez komórki nowotworowe ponad połowę grubości mięśnia macicy oraz w przypadkach raka surowiczo-brodawczakowatego. We wszystkich przypadkach do radioterapii kwalifikował zespół składający się ze specjalisty radioterapii oraz lekarza ginekologa. W przypadku wznowy procesu nowotworowego stosowano chemioterapię paliatywną.

W obu grupach porównano postacie histologiczne guza, jego rozprzestrzenianie się w jamie macicy, stopień zróżnicowania, grubość naciekania mięśnia macicy oraz występowanie receptorów estrogenowych. W II grupie porównano ponadto występowanie przerzutów do węzłów chłonnych w zależności od typu histologicznego, zróżnicowania, lokalizacji, grubości nacieku nowotworu obecności komórek nowotworowych w popłuczynach z jamy otrzewnowej oraz obecności receptorów estrogenowych.

W obu grupach porównano odsetek 5 letniego przeżycia i występowania wznowy nowotworowej w zależności od wieku kobiet, postaci histologicznej guza, stopnia zróżnicowania, grubości naciekania mięśnia macicy, rozprzestrzeniania się nowotworu oraz obecności receptorów estrogenowych. Dodatkowo w grupie drugiej porównano odsetek 5 letnich przeżyć w zależności od obecności przerzutów komórek nowotworowych w jamie otrzewnej, w węzłach chłonnych i przymaciczach.

Jakość życia wg WHO definiowana jest jako indywidualny sposób postrzegania przez jednostki ich pozycji życiowej, w kontekście kulturowym i systemie wartości, w których żyją oraz w odniesieniu do ich zadań, oczekiwań i standardów wyznaczonych uwarunkowaniami środowiska. W zakres „jakości życia" WHO włącza stan fizyczny, stan psychiczny, stopień niezależności, relacje społeczne, środowisko, religię, wierzenia i poglądy

Jakość życia oceniono w grupie 183 kobiet w 2 miesiące oraz 6 miesięcy po wdrożeniu terapii. Na podstawie kwestionariusza STAI przeanalizowano samoocenę pacjentek, a także określono poziom depresji wg skali Becka, ponadto oceniono stan pacjentki przed leczeniem choroby nowotworowej w stosunku do stanu po leczeniu, uwzględniając rodzaj leczenia: proste usunięcie macicy, rozszerzone usunięcie macicy, leczenie uzupełniającą radioterapią. W badaniu zwrócono uwagę na takie powikłania po leczeniu jak zaburzenia funkcjonowania dolnego odcinka układu pokarmowego, ze szczególnym uwzględnieniem dolegliwości z jelita grubego oraz zaburzeń w oddawaniu stolca, oceniono stan układu moczowego z uwzględnieniem wysiłkowego nietrzymania moczu, nadreaktywności pęcherza moczowego, parć naglących, nawracających stanów zapalnych błony śluzowej pęcherza moczowego. Oceniono wpływ rozpoznania i rodzaju leczenia choroby na funkcjonowanie w społeczeństwie oraz relacje z osobami bliskimi.

Uzyskane dane kliniczne przedstawiono w formie tabel i wykresów posługując się parametrami rozkładu takimi jak: średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe (SD - Standard Deviation), mediana, zakres oraz częstość występowania. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Do określenia rozkładu danych klinicznych użyto testu Shapiro-Wilka. Do analizy zmiennych ilościowych ciągłych, które charakteryzowały się rozkładem różnym od normalnego użyto testu nieparametrycznego U - Manna-Whitneya. Do porównania danych klinicznych zdefiniowanych przez zmienne jakościowe i porządkowe użyto również testu U - Manna-Whitneya. Analiza zmiennych, których rozkład zbliżony był do rozkładu normalnego została wykonana przy użyciu testu parametrycznego t-Studenta, badane zmienne przedstawiono podając ich wartość średnią i odchylenie standardowe. Celem testowania hipotezy badawczej – ocena czasu przeżycia dwóch grup pacjentek, u których zastosowano różne metody leczenia - użyto metody Kaplana-Meiera. Do oceny związku pomiędzy analizowanymi zmiennymi zastosowano test korelacji Spearmana.

4. WYNIKI

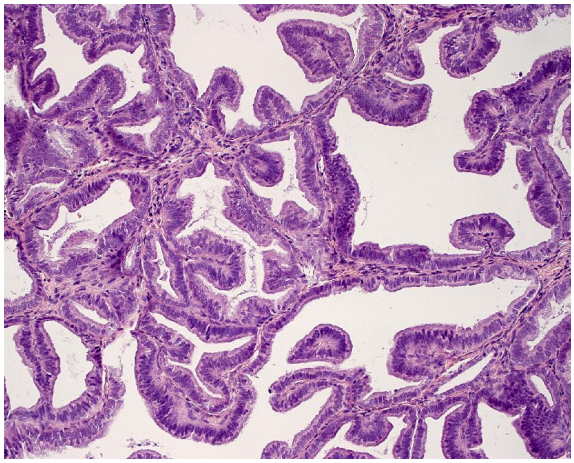
Na podstawie badania histopatologicznego w grupie I w 80 (82.47%) przypadkach stwierdzano raka gruczołowego endometroidalnego, w 7 (7,22%) raka gruczołowego śluzowego, w 4 (4,12%) postać brodawczakowatą raka gruczołowego surowiczego, w kolejnych 4 (4,12%) przypadkach raka jasnokomórkowego, oraz raka mieszanego w 2 (2,06%) przypadkach. W grupie II na podstawie rozpoznania histopatologicznego raka gruczołowego endometroidalnego stwierdzono u 71 (82,56%) operowanych pacjentek, u 5 (5,81%) raka gruczołowego śluzowego, u 3 (3,49%) postać brodawczakowatą raka gruczołowego surowiczego, w 6 (6,98%) raka jasnokomórkowego oraz raka mieszanego w 1 (1.63%) przypadku (ryciny 3, 4, 5, 6). Różnice pomiędzy grupami w odsetkach postaci histologicznych raka nie były istotne statystycznie (tabela X).

Podział raka endometrium ze względu na układ komórek wykazał w grupie I w 89 (91.75%) przypadkach nowotwór o układzie komórek gruczołowych, oraz 8 (8.25%) o układzie brodawczakowatym i litym. W grupie drugiej układ gruczołowy komórek nowotworowych dotyczył 76 (88.37%) przypadków, a brodawczakowaty i lity 10 (11.63%) przypadków. Różnice pomiędzy grupami także nie były istotne statystycznie (tabela X).

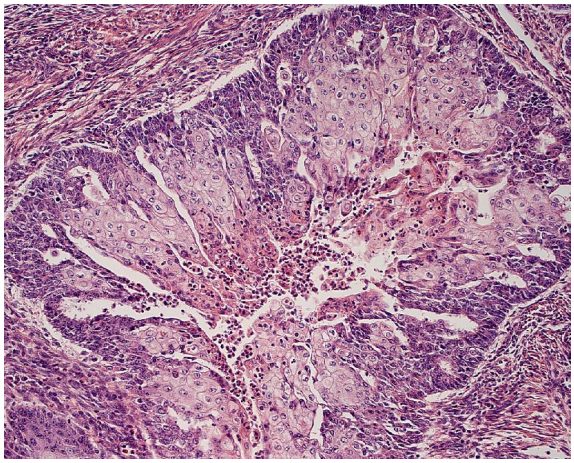
Receptory estrogenowe w tkance nowotworowej w grupie I stwierdzono w 79 (81,44%) przypadkach, natomiast ich brak dotyczył 18 (18,56%) przypadków. W grupie II obecność receptorów w guzie nowotworowym stwierdzono w 70 (81,4%) przypadkach, a ich

brak w 16 (18,60%) przypadkach. Tak, więc postać estrogenozależna i estrogenoniezależna w obu grupach dotyczyła podobnego odsetka przypadków.

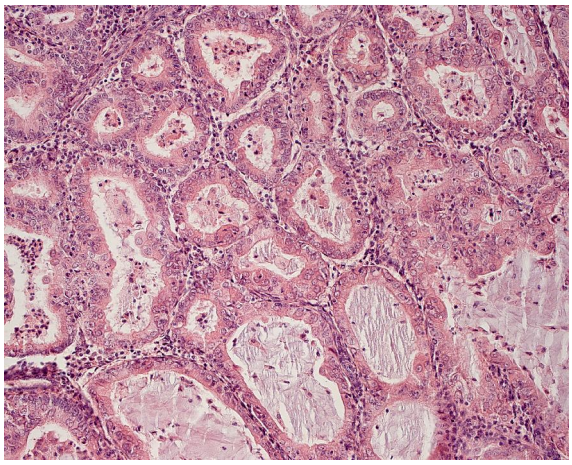
Rycina 3. Obraz mikroskopowy (pow. 200x) raka gruczołowego endometrialnego.



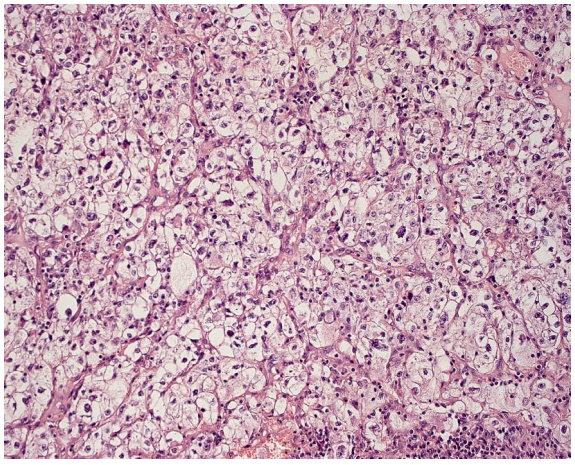
Rycina 4. Obraz mikroskopowy (pow. 200x) raka gruczołowego endometrialnego z metaplazją płaskonabłonkową.



Rycina 5. **Obraz mikroskopowy (pow. 200x) raka gruczołowego śluzowego**.



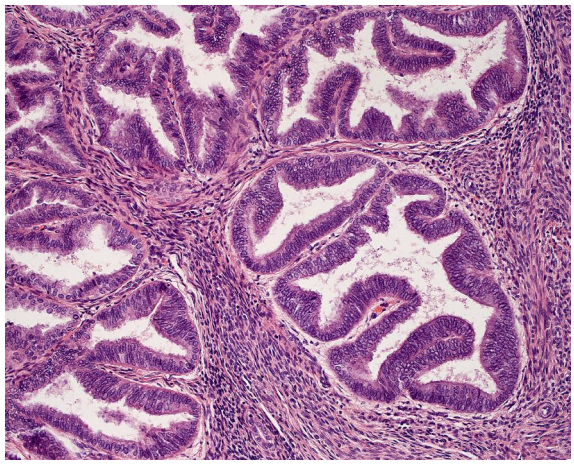
Rycina 6. **Obraz mikroskopowy (pow. 200x) raka gruczołowego jasnokomórkowego**.



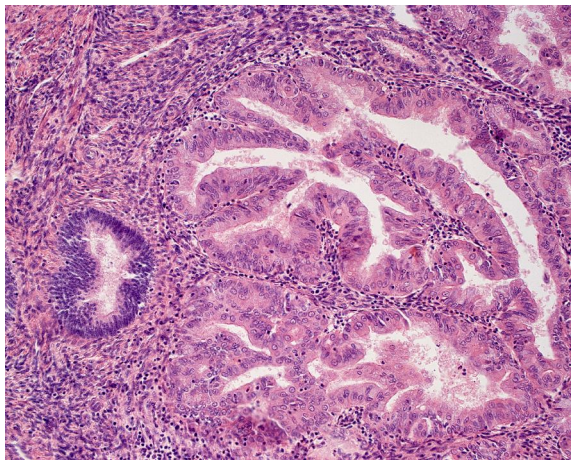
Ocena stopnia zróżnicowania guza, wykazała w grupie I guz wysokozróżnicowany G1 w 54 (55,67%) przypadkach, w 28 (28,87%) średniozróżnicowany G2, i niskozróżnicowany G3 w 15 (15,46%) przypadkach. W grupie II nowotwór w stopniu zróżnicowania G1 stwierdzono w 43 (50%) przypadkach, G2 w 30 (34,88%) i G3 w 13 (15,12%) przypadkach (ryciny 7, 8, 9). Także analiza tych danych nie wykazała istotnych różnic statystycznych pomiędzy badanymi grupami (tabela X).

W grupie I naciek raka nie przekraczał błony śluzowej macicy w 25 (25,77%) przypadkach, naciekał mięsień macicy do połowy jego grubości w 48 (49,48%) i przekraczał połowę grubości mięśnia w 24 (24,74%) przypadkach. W grupie II naciek raka nie przekraczał błony śluzowej macicy w 23 (26.74%) przypadkach, naciekał mięsień macicy do połowy jego grubości w 44 (51,62%) i przekraczał połowę grubości mięśnia w 19 (22,09%) przypadkach. Tak, więc głębokość naciekania miejscowego trzonu macicy w obu grupach były podobne (tabela XI).

Rycina 7. Obraz mikroskopowy (pow. 200x) raka gruczołowego endometrialnego. wysokozróżnicowanego G1.



Rycina 8. **Obraz mikroskopowy (pow. 200x) raka gruczołowego endometrialnego. średniozróżnicowanego G2.**



Rycina 9. **Obraz mikroskopowy (pow. 200x) raka gruczołowego endometrialnego. niskozróżnicowanego G3.**

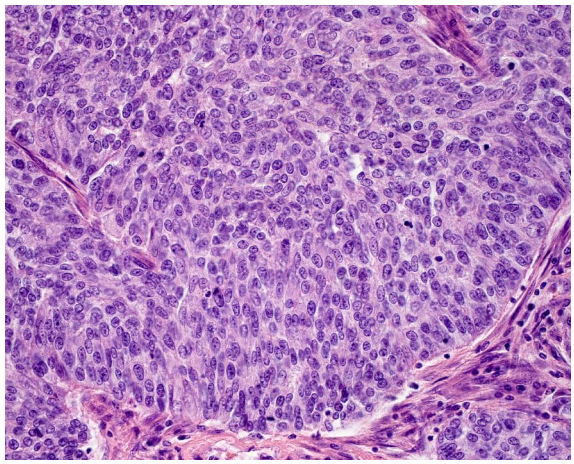


Tabela X. Porównanie cech morfologicznych guzów nowotworowych endometrium w grupach badanych kobiet.

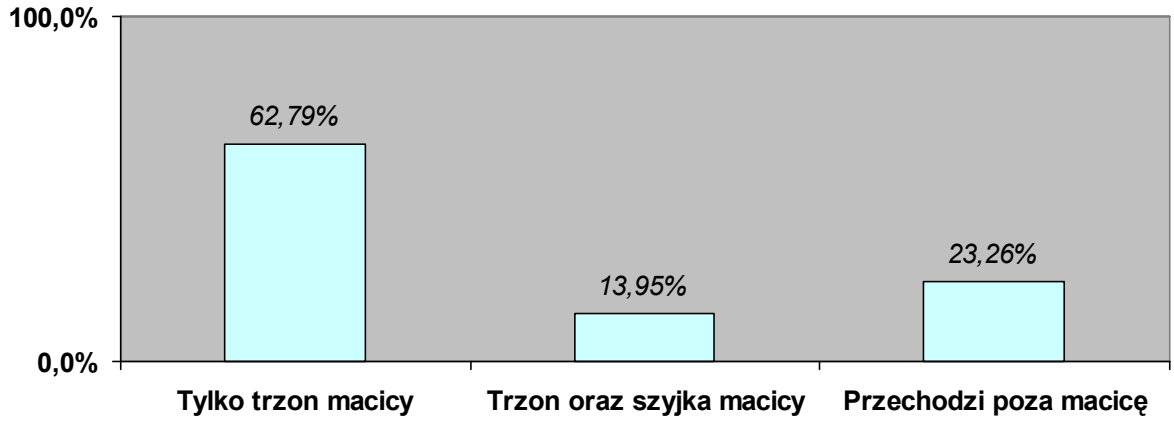
Morfologiczne cechy guza.		**Grupa I n=97**	**Grupa II n=86**	**Wartość p**
Typ histologiczny	Rak gruczołowy endometroidalny	80 (82,47%)	71 (82,56%)	0,995
	Rak gruczołowy śluzowy	7 (7,22%)	5 (5,81%)	
	Rak gruczołowy surowiczy	4 (4,12%)	3 (3,49%)	
	Rak jasnokomórkowy	4 (4,12%)	6 (6,98%)	
	Guz mieszany	2 (2,06%)	1 (1,63%)	
Układ komórek guza	Postać gruczołowa	89 (91,75%)	76 (88,37%)	0,793
	Postacie brodawczakowate i lite	8 (8,25%)	10 (11,63%)	
Obecność receptorów estrogenowych	Receptory obecne	79 (81,44%)	70 (81,4%)	0,261
	Receptory nieobecne	18 (18,56%)	16 (18,6%)	
Stopień zróżnicowania guza	Stopień G1	54 (55,67%)	43 (50%)	0,571
	Stopień G2	28 (28,87%)	30 (34,88%)	
	Stopień G3	15 (15,46%)	13 (15,12%)	

Tabela XI. Głębokości naciekania mięśnia macicy przez nowotwór.

Głębokość nacieku mięśnia macicy	Grupa I n=97	Grupa II n=86	Wartość p
tylko endometrium	25 (25,77%)	23 (26,74%)	0,235
do ½ mięśnia	48 (49,48%)	44 (51,62%)	
powyżej ½ mięśnia	24 (24,74%)	19 (22,09%)	

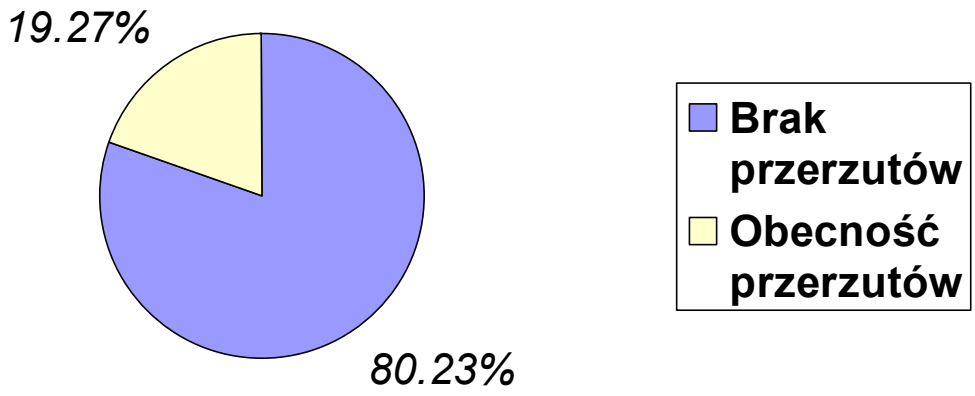
W grupie I ustalenie liczby przypadków, w których rak endometrium dotyczył tylko macicy było niemożliwe, gdyż nie uzyskano podczas zabiegu operacyjnego informacji na temat stanu regionalnych węzłów chłonnych. Natomiast w grupie II obejmującej 86 kobiet w 54 (62,79%) przypadków rak dotyczył jedynie trzonu macicy, w 12 (13,95%) trzonu oraz szyjki macicy, a w 20 (23,26%) przypadkach przechodził poza trzon macicy (rycina 10).

Rycina 10. Lokalizacja guza nowotworowego endometrium.



W grupie I obejmującej 97 kobiet zabieg operacyjny polegał na prostym wycięciu macicy wraz z przydatkami, natomiast w grupie II obejmującej 86 kobiet wykonano radykalne usunięcie macicy wraz z węzłami chłonnymi miednicy małej. Podczas zabiegu ilość usuniętych węzłów chłonnych wynosiła od 16 do 37, średnio 23. Przerzuty w węzłach chłonnych miednicy małej stwierdzono u 17 (19,77%) kobiet. Liczba zajętych węzłów chłonnych przez przerzuty komórek nowotworowych wynosiła od 1 do 19 (rycina 11).

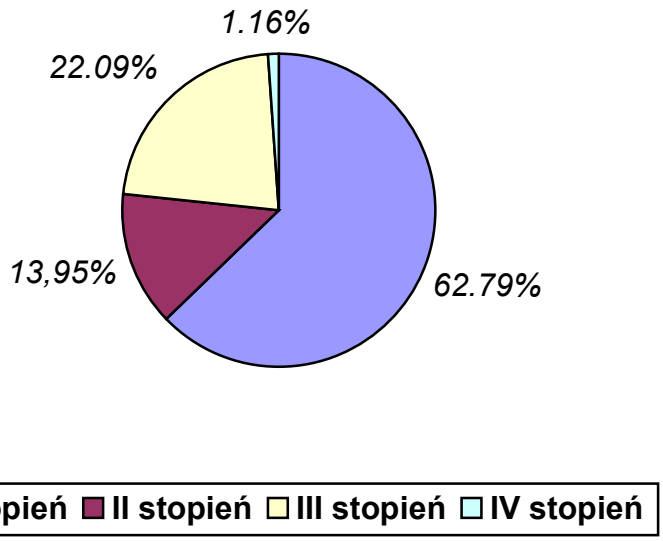
Rycina 11. Obecność przerzutów raka endometrium do węzłów chłonnych miednicy małej w Grupie II.



Na podstawie oceny śródoperacyjnej oraz wyników badania histologicznego usuniętej macicy wraz z przydatkami i węzłami chłonnymi miednicy małej w grupie II oceniono

stopień zaawansowania klinicznego nowotworu (w grupie I brak informacji na temat stanu regionalnych węzłów chłonnych uniemożliwił prawidłową ocenę stopnia zaawansowania klinicznego wg FIGO). I stopień klinicznego zaawansowania raka endometrium stwierdzono w 54 (62,79%) przypadkach, II stopień zaawansowania u 12 (13,95%), III stopień w 19 (22,09%) i IV stopień klinicznego zaawansowania u 1 (1,16%) kobiety (rycina 12).

Rycina 12. Stopień zaawansowania klinicznego nowotworu w grupie II.



Na 43 przypadki raka endometrium o wysokim stopniu zróżnicowania stwierdzono przerzuty komórek nowotworowych do węzłów chłonnych miednicy małej w 3 (3,98%) przypadkach tj. w statystycznie istotnym niższym odsetku niż w raku o średnim stopniu zróżnicowania, w którym przerzuty komórek nowotworowych do węzłów chłonnych

stwierdzono w 7 (23,3%) przypadkach, a szczególnie w porównaniu do raka o niskim stopniu zróżnicowania, w której to grupie przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono w 7 (53,8%) przypadków (tabela XII)

Przeprowadzona analiza wykazała także, że odsetek przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych zależy od głębokości naciekania mięśnia macicy przez guz nowotworowy (tabela XII). W przypadku nowotworu ograniczonego tylko do endometrium przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono jedynie u 2 (8,7%) kobiet, w 9 (20,45%) przypadkach, gdy guz naciekał mięsień macicy do połowy jego grubości, oraz w 6 (31,57%) przypadkach, gdy nowotwór naciekał mięsień macicy powyżej połowy jego grubości. Współczynnik korelacji Spearmana r=0,37 przy poziomie istotności $p \leq 0,05$ (tabela XII).

Analizując zależność przerzutów komórek nowotworowych od postaci histologicznej stwierdzono, że postać brodawczakowata i lita nowotworu u kobiet wiązała się z statystycznie istotnie wyższym odsetkiem przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych dotyczącym 8 (80%) przypadków, w porównaniu z postacią gruczołową, w której przerzuty komórek nowotworowych do węzłów chłonnych stwierdzono w 9 (11,8%) przypadkach. Współczynnik korelacji Spearmana r=0,42; $p \leq 0,001$ (tabela XII)

W guzach nowotworowych, w których stwierdzono obecność receptorów estrogenowych występowanie przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych dotyczył jedynie 7 (10%) przypadków, a więc istotnie statystycznie mniej niż w guzach estrogenoniezależnych, gdzie przerzuty występowały u 10 (62,5%) kobiet. Współczynnik korelacji Spearmana r=0,47; $p \leq 0,001$ (tabela XII).

Tabela XII. Związek pomiędzy występowaniem przerzutów komórek raka endometrium do węzłów chłonnych miednicy małej, a stopniem dojrzałości guza nowotworowego, głębokością nacieku, typem układu komórek raka oraz obecnością receptorów estrogenowych.

Zmienna		n	Liczba przerzutów n (%)	Współczynnik korelacji r	Wartość p
Stopień dojrzałości guza nowotworowowego	Stopień G1	43	3 (6,98%)	0,45	≤0,001
	Stopień G2	30	7 (23,3%)		
	Stopień G3	13	7 (53,8%)		
Naciek mięśnia macicy	Błona śluzowa	23	2 (8,71%)	0,37	≤0,05
	> ½ mięśnia	44	9 (20,45%)		
	< ½ mięśnia	19	6 (31,57%)		
Typ układu komórek guza	Postać gruczołowa	76	9 (11,8%)	0,42	≤0,001
	Postacie brodawczakowate i lite	10	8 (80%)		
Obecność receptorów estrogenowych	Receptory obecne	70	7 (10%)	0,47	≤0,001
	Receptory nieobecne	16	10 (62,5%)		

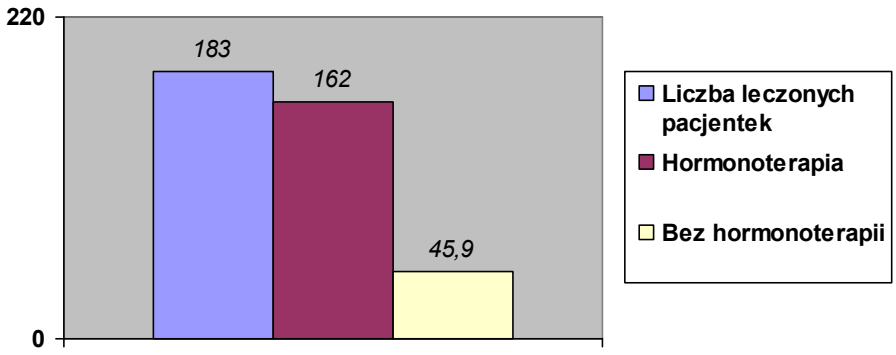
Analiza występowania przerzutów komórek nowotworowych w węzłach chłonnych w zależności od typu histologicznego nowotworu wykazała statystycznie istotny niższy odsetek przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych w raku gruczołowym endometrialnym tj. w 7 (9,9%) przypadkach w porównaniu z odsetkami przerzutów w raku gruczołowym śluzowym w 3 (60%)przypadkach, a szczególnie gruczołowym surowiczym 2 (66,7%) i jasnokomórkowym w 4 (66,7%) przypadkach. Współczynnik korelacji Spearmana r=0,32; p≤0,001 (tabela XIII).

Tabela XIII. Typ histologiczny raka endometrium, a odsetek przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych.

Typ histologiczny nowotworu	**n**	**Liczba przerzutów**		**Współczynnik korelacji r**	**Wartość p**
		n	**%**		
Rak gruczołowy endometroidalny	**71**	**7**	**9,9**	**0,32**	**0,001**
Rak gruczołowy śluzowy	**5**	**3**	**60**		
Rak gruczołowy surowiczy (postać brodawczakowata)	**3**	**2**	**66,7**		
Rak jasnokomórkowy	**6**	**4**	**66,7**		
Guz mieszany	**1**	**1**	**100**		

Spośród 183 przypadków obu grup kobiet z rozpoznanym rakiem endometrium w 162 (88,57%) zastosowano jako leczenie uzupełniające po postępowaniu chirurgicznym hormonoterapię, w znakomitej większości Proverę Depot. W 21 (11,43%) przypadkach odstąpiono od hormonoterapii uzupełniającej ze względu na przeciwwskazania ze strony układu sercowo naczyniowego (rycina 13).

Rycina 13. Hormonoterapia jako leczenie uzupełniające po zabiegu operacyjnym.



W grupie I w której leczenie operacyjne polegało na prostym wycięciu macicy wraz z przydatkami, do radioterapii jako leczenia uzupełniającego zakwalifikowano 59 (60.82%) pacjentek, a więc w istotnie wyższym odsetku niż w grupie II, w której leczenie operacyjne polegało na radykalnym usunięciu macicy wraz z węzłami chłonnymi, a radioterapię uzupełniającą zastosowano w 30 (34,88%) przypadkach. W związku z brakiem możliwości oceny histologicznej węzłów chłonnych w grupie I z radioterapii uzupełniającej zwolniono tylko te pacjentki, u których rak był ograniczony do endometrium lub naciekał mięsień macicy do połowy jego grubości. Różnice były istotne statystycznie przy p=0,003 (tabela XIV). Łącznie w obu grupach radioterapii poddano 89 (48,63%) pacjentek (rycina 14).

5 letnie przeżycie kobiet leczonych z powodu raka endometrium obrazuje tabela XV.

Tabela XIV. Radioterapia jako leczenie uzupełniające po zabiegu operacyjnym.

Badane grupy	n	Radioterapia		P
		n	%	
Grupa I	97	59	60,82	0,003
Grupa II	86	30	34,88	
Razem	183	89	48,63	

Rycina 14. Częstość stosowania radioterapii jako leczenia uzupełniającego w badanych grupach.

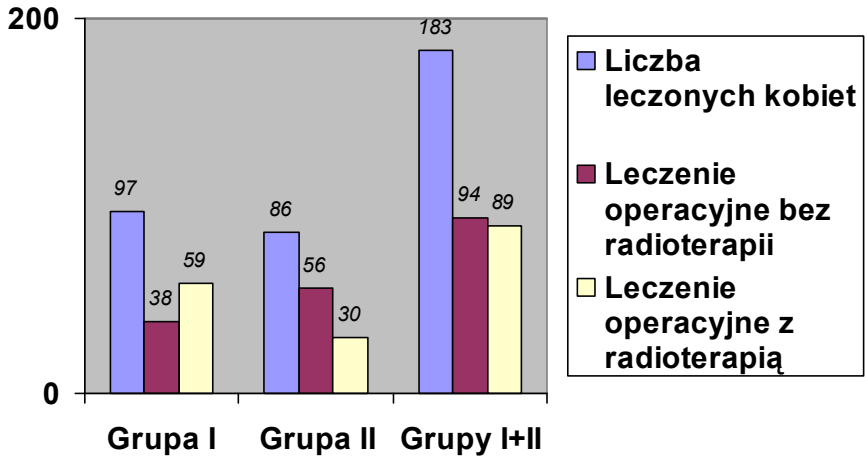
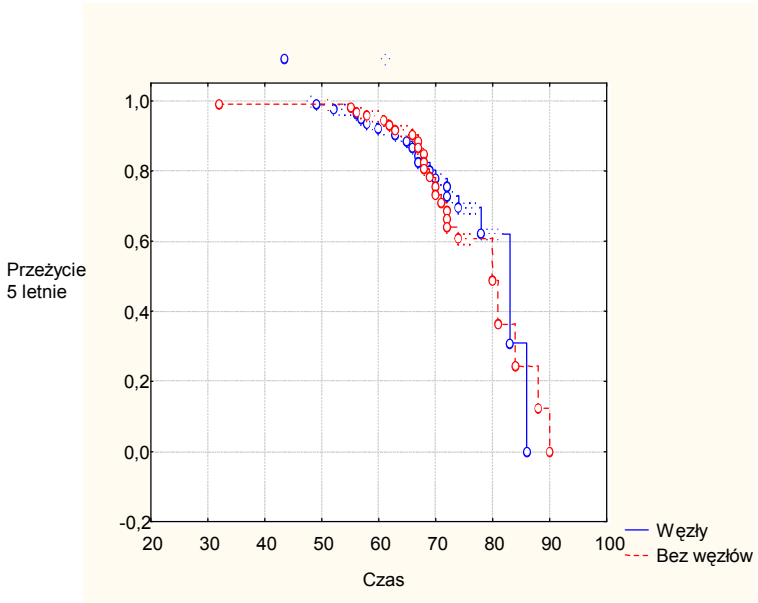


Tabela XV. Przeżycia 5 letnie kobiet leczonych z powodu raka endometrium w badanych grupach.

Grupy kobiet	n	Przeżycie 5 letnie		P
		n	%	
Grupa I	97	71	73,20	0,756
Grupa II	86	67	77,91	
Razem	183	138	75,41	

W grupie I 5 letnie przeżycie miało miejsce w 71 (73,2%) przypadkach, a w grupie II przeżycie 5 letnie uzyskano w wyższym odsetku w 67 (77,91%) przypadkach. Różnice w 5-letnim przeżyciu pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (rycina 15).

Rycina 15. Krzywe pięcioletnich przeżyć kobiet grupy II, u których wykonano rozszerzone wycięcie macicy miedniczą limfadenektomię i grupy I u których wykonano proste usunięcie macicy bez węzłów chłonnych miedniczych.



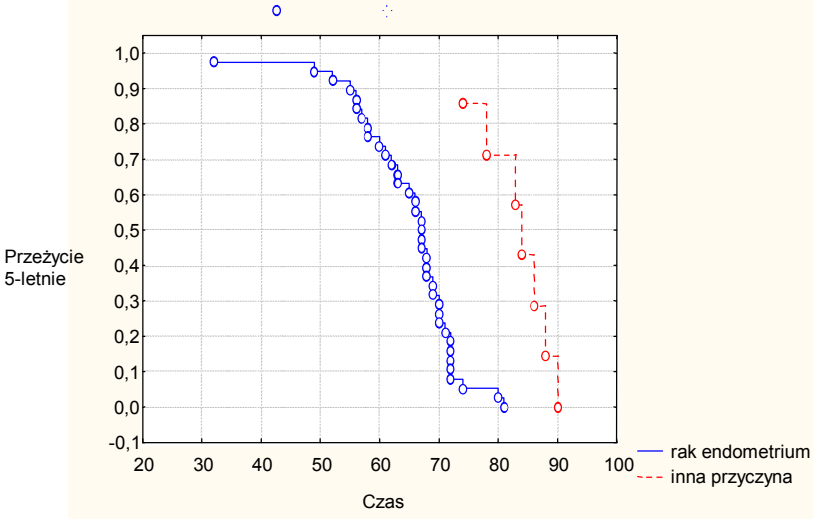
Zgony do 5 lat od rozpoczęcia leczenia w grupie I dotyczyły 26 (26,8%) kobiet, a w grupie II 19 (22,09%) przypadków. Razem w obu grupach stwierdzono 45 (24,59%) zgonów w okresie do 5 lat od rozpoczęcia leczenia (tabela XVI). Przy czym w 7 (3,88%) przypadkach tj. w 4 grupy I i 3 grupy II przyczyną zgonu nie była choroba nowotworowa (rycina 16).

Tabela XVI. Zgony do 5 lat od ustalenia rozpoznania i rozpoczęcia leczenia.

Grupy kobiet	n	Zgony do 5 lat		p
		n	%	
Grupa I	97	26 (22*)	26,80 (22,68*)	0,12
Grupa II	86	19 (16*)	22,09 (18,60*)	
Razem	183	45 (38*)	24,59 (20,77*)	

* zgony związane z chorobą nowotworową.

Rycina 16. Zgony do 5 lat od ustalenia rozpoznania i rozpoczęcia leczenia z powodu choroby nowotworowej i z innych przyczyn.



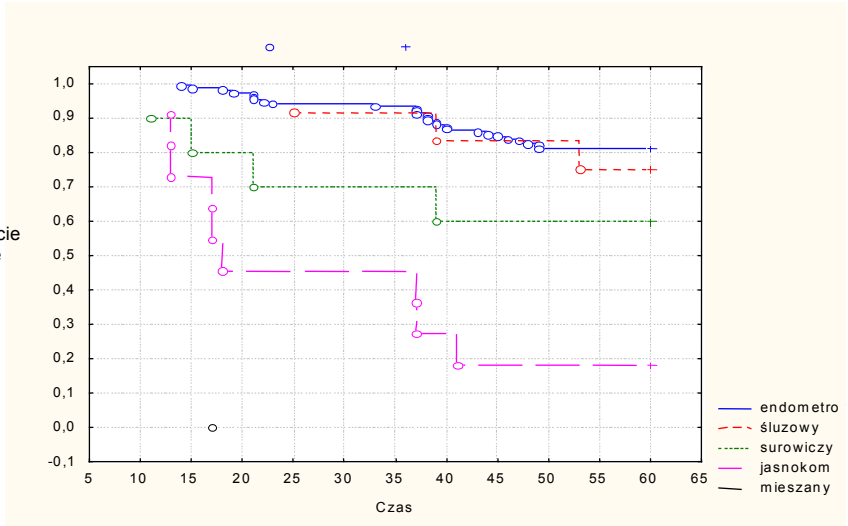
Analizę odsetka 5-letnich przeżyć w zależności od typu histologicznego, układu komórek guza, obecności receptorów estrogenowych, stopnia zróżnicowania guza oraz naciekania mięśnia macicy przedstawia tabela XVII.

Tabela XVII. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od typu histologicznego, układu komórek guza, obecności receptorów estrogenowych, stopnia zróżnicowania guza oraz głębokości naciekania mięśnia macicy.

Analizowane parametry		Grupa I n=97	Grupa I Przeżycie 5 letnie n	%	Grupa II n=86	Grupa II Przeżycie 5 letnie n	%	Grupa I+II n=183	Grupa I+II Przeżycie 5 letnie n	%
Typ histologiczny	Rak gruczołowy endometroidalny	80	**63**	**78,75%**	71	**61**	**85,92%**	151	**124**	**82,12%**
	Rak gruczołowy śluzowy	7	**5**	**71,43%**	5	**3**	**60,00%**	12	**8**	**66,67%**
	Rak gruczołowy surowiczy	4	**2**	**50,00%**	3	**1**	**33,33%**	7	**3**	**42,86%**
	Rak jasnokomórkowy	4	**1**	**25,00%**	6	**2**	**33,33%**	10	**3**	**33,00%**
	Guz mieszany	2	**0**	**00,00%**	2	**0**	**00,00%**	3	**0**	**0,00%**
Układ komórek guza	Postać gruczołowa	89	**69**	**77,53%**	76	**64**	**84,21%**	165	**133**	**80,60%**
	Postacie brodawczakowate i lite	8	**2**	**25,00%**	10	**3**	**30,00%**	18	**5**	**27,78%**
Obecność receptorów estrogenowych	Receptory obecne	79	**63**	**79,75%**	70	**59**	**84,29%**	149	**122**	**81,88%**
	Receptory nieobecne	18	**8**	**44,44%**	16	**8**	**50,00%**	34	**16**	**47,06%**
Stopień Zróżnicowania	Stopień G1	54	**50**	**92,59%**	43	**39**	**90,70%**	97	**89**	**91,47%**
	Stopień G^3	28	**17**	**60,71%**	30	**23**	**76,77%**	58	**40**	**68,97%**
	Stopień G3	15	**4**	**26,67%**	13	**5**	**38,46%**	28	**9**	**32,14%**
Naciek mięśnia macicy.	Ograniczony do błony śluzowej	25	**24**	**96,00%**	23	**22**	**95,65%**	48	**46**	**95,83%**
	< ½ mięśnia	48	**36**	**75,00%**	44	**34**	**77,27%**	92	**70**	**76,08%**
	> ½ mięśnia	24	**12**	**50,00%**	19	**11**	**57,89%**	43	**23**	**53,48%**

5 letnie przeżycie w zależności od typu histologicznego w grupie I było najwyższe w raku gruczołowym endometrialnym w 63 (78,75%) przypadkach, gruczołowym śluzowym w 5 (71,43%), zdecydowanie gorsze przeżycie 5 letnie w raku gruczołowym surowiczym u 2 (50%) kobiet, jasnokomórkowym u 1 (25%) pacjentki. Podobne zależności dotyczyły grupy II odpowiednio 5 letnie przeżycie uzyskano w raku gruczołowym endometrioidalnym w 61 (85,92%) przypadkach, gruczołowym śluzowym w 3 (60,00%), gruczołowym surowiczym w 1 (33,33%), jasnokomórkowym w 2 (33,33%) przypadkach. W obu grupach łącznie w raku gruczołowym endometrialnym 5 letnie przeżycie uzyskano w 124 (82,12%) przypadkach, gruczołowym śluzowym w 8 (66,67%), gruczołowym surowiczym tylko w 3 (42,86%) przypadkach, w raku jasnokomórkowym w 3 (33,33%) przypadkach. Różnice przeżywalności 5 letniej w zależności od typu histologicznego były istotne statystycznie przy p≤0,001 (rycina 17).

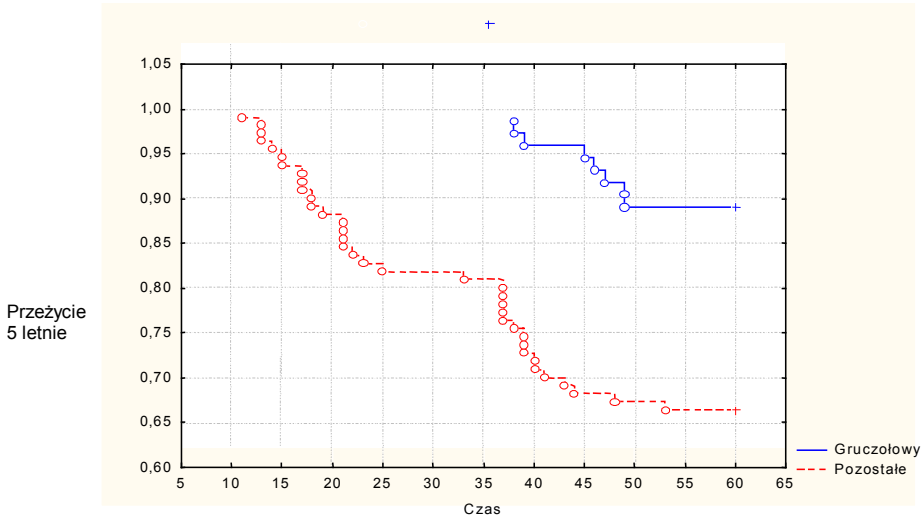
Rycina 17. Krzywe pięcioletnich przeżyć w grupie kobiet w zależności od typu histologicznego raka. (1-endometroidalny, 2-śluzowy, 3-surowiczy, 4-jasnokomórkowy, 5-mieszany).



Analizując 5 letnie przeżycie w zależności od układu komórek guza to w grupie I w postaci gruczołowej uzyskano 5 letnie przeżycie w 69 (77,53%) przypadkach, a postaciach

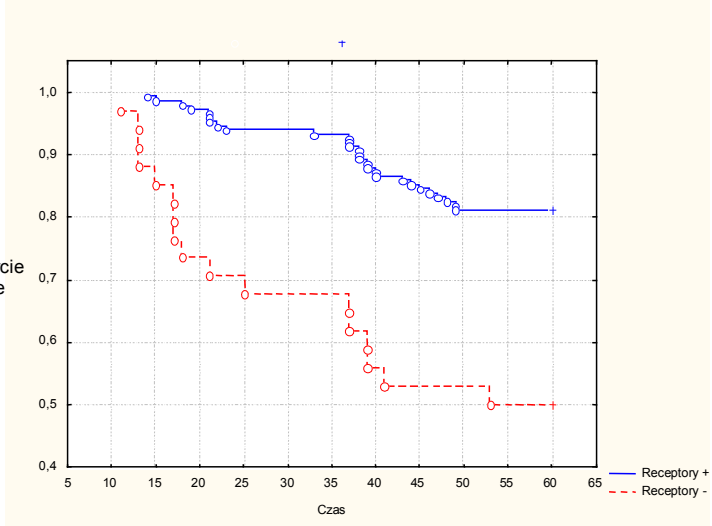
brodawczakowatej i litej w tylko w 2 (25%) przypadkach. Wyniki w grupie II były podobne tj. 5 letnie przeżycie w typie gruczołowym uzyskano w 64 (84,21%) przypadkach, a w pozostałych postaciach u 3 (30%) kobiet. Łącznie 5 letnie przeżycie w typie gruczołowym uzyskano w 133 (80,60%) przypadkach, a w typie brodawczakowatym i litym u 5 (27,78%) kobiet. Różnice przeżywalności 5 letniej w zależności od układu komórek były istotne statystycznie przy p≤0,001 (rycina 18).

Rycina 18. 5 letnie przeżycie kobiet chorujących z powodu raka endometrium w zależności od układu komórek guza.



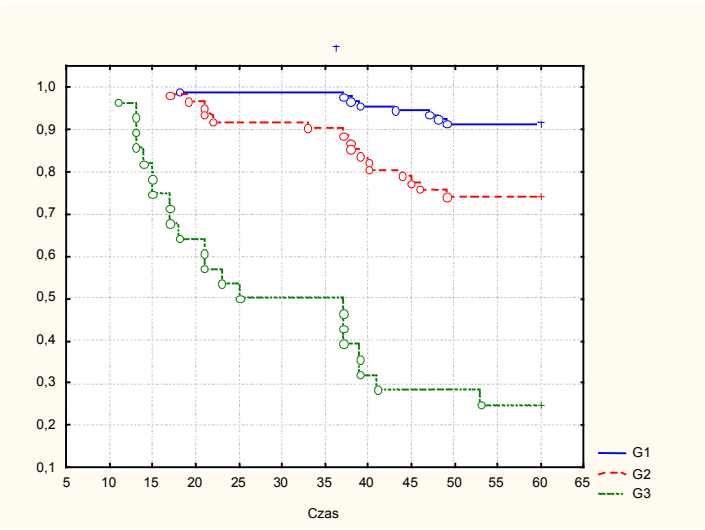
W grupie I w przypadku stwierdzenia receptorów estrogenowych 5 letnie przeżycie dotyczyło 63 (79,75%) kobiet, w przypadku braku tych receptorów w 8 (44,44%) przypadkach. Podobny odsetek przeżyć 5 letnich miał miejsce w grupie II i wynosił odpowiednio 59 (84,29%) i 8 (50%) przypadków. W obu grupach łącznie 5 letnie przeżycie w przypadku stwierdzenia receptorów estrogenowych dotyczyło 122 (81,88%) pacjentek, a w których nie stwierdzono tych receptorów tylko u 16 (47,06%) kobiet. Różnice były istotne statystycznie przy p≤0,001 (rycina 19).

Rycina 19. 5 letnie przeżycie kobiet, a obecność receptorów estrogenowych.



Ocena zależności 5 letniego przeżycia od stopnia zróżnicowania guza wykazała najwyższy odsetek 5 letnich przeżyć wysoko zróżnicowanych tj. G1, które w grupie I dotyczyło 50 (92,59%), w grupie II 39 (90,70%), a łącznie w obu grupach 89 (91,47%) kobiet. W przypadku średniego stopnia zróżnicowania tj. G2 w grupie I przeżyło 5 lat 17 (60,71%) pacjentek, w grupie II 23 (76,77%) łącznie w obu badanych grupach 40 (68,97%) kobiet. W stopniu G3 w grupie I 5 letnie przeżycie stwierdzono u 4 (26,67%) kobiet, w grupie II u 5 (38,46%), a łącznie w obu grupach u 9 (32,14%) pacjentek. Różnice były istotne statystyczne przy $p \leq 0{,}001$ (rycina 20).

Rycina 20. 5 letnie przeżycie, a stopień zróżnicowania histopatologicznego guza.



Ocena 5 letniego przeżycia w zależności od naciekania przez nowotwór mięśnia macicy wykazała w raku ograniczonym do endometrium 5 letnie przeżycie u 24 (96%) kobiet z grupy I, 22 (95,65%) przypadków w grupie II, łącznie u 46 (95,83%) kobiet. Gdy naciek obejmuje mięsień macicy do połowy grubości 5 letnie przeżycie stwierdzono u 36 (75%) kobiet grupy I, u 34 (77,27%) grupy II, u 70 (76,08%) kobiet w przypadkach gdy naciek przekracza połowę grubości mięśnia macicy w grupie I 5 letnie przeżycie stwierdzono u 12 (50%) kobiet, w grupie II u 11 (57,89%), łącznie u 23 (53,48%) pacjentek. Różnice w 5 letnim przeżyciu w zależności od głębokości nacieku mięśnia macicy były istotne statystycznie przy $p \leq 0,05$.

Pięcioletnie przeżycie u kobiet grupy II w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu zobrazowano w tabeli XVIII. W I stopniu klinicznego zaawansowania pięcioletnie przeżycie dotyczyło 50 (92,59%) pacjentek, w stopniu II 8 (66,67%) kobiet. W stopniu III przeżyło 9 (47,37%), zaś w IV leczona była jedynie jedna kobieta, która zmarła po 21 miesiącach od rozpoznania. 5 letnie przeżycie było statystycznie istotnie wyższe w przypadkach niższego klinicznego zaawansowania nowotworu $p \leq 0,05$..

Tabela XVIII. Przeżycia 5 letnie, a stopień zaawansowania klinicznego nowotworu kobiet w grupie II.

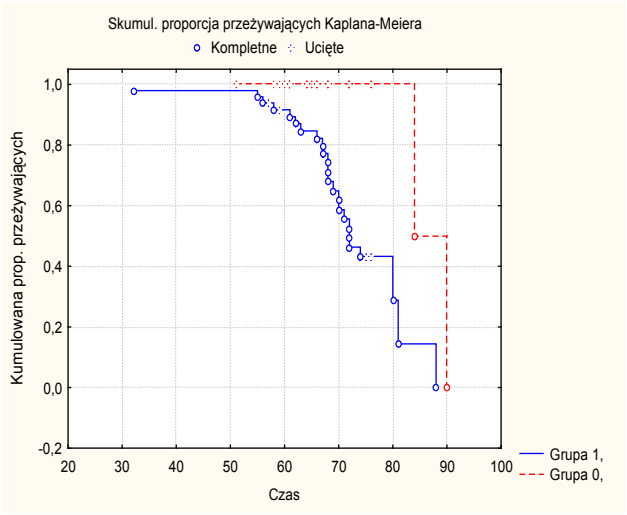
Stopień zaawansowania klinicznego	N	5 letni okres przeżycia	
		n	%
Stopień I	54	50	92.59%
Stopień II	12	8	66.67%
Stopień III	19	9	47.37%
Stopień IV	1	0	00.00%
Razem	86	67	77.91%

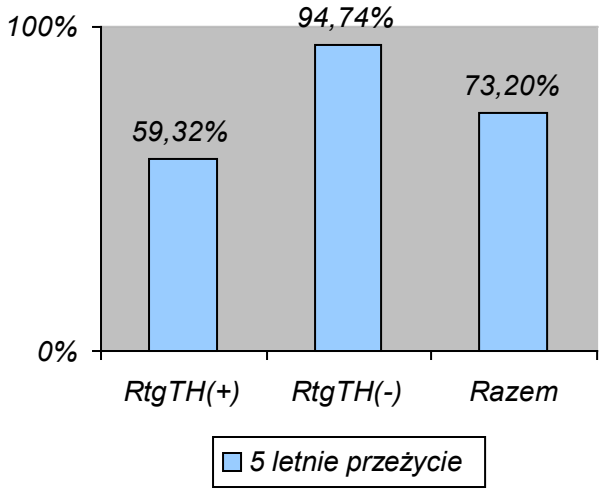
Analiza 5 letniego przeżycia u kobiet obu grup, w przypadkach, gdy leczenie chirurgiczne uzupełniono radioterapią wykazała, że w grupie I 5 letnie przeżycie u kobiet, u których leczenie chirurgiczne uzupełniono radioterapią dotyczyło 35 (59,32%) przypadków, natomiast u pacjentek bez radioterapii 5 letnie przeżycie uzyskano u 36 (94,74%) kobiet (rycina 21).

W grupie II, 5 letnie przeżycie u pacjentek z zastosowaną radioterapią uzupełniającą dotyczyło 17 (56,67%) przypadków natomiast bez radioterapii uzupełniającej w 50 (89,29%) przypadkach (rycina 22).

W obu badanych grupach łącznie 5 letnie przeżycie miało miejsce u 52 (58,43%) kobiet leczonych uzupełniającą radioterapią, a bez radioterapii uzupełniającej u 86 (91,49%) kobiet. Analizując przeżycia 5 letnie w obu grupach leczonych pacjentek stwierdzono istotnie statystycznie dłuższe pięcioletnie przeżycie pacjentek, u których nie stosowano następczej radioterapii przy $p \leq 0{,}001$ (rycina 23).

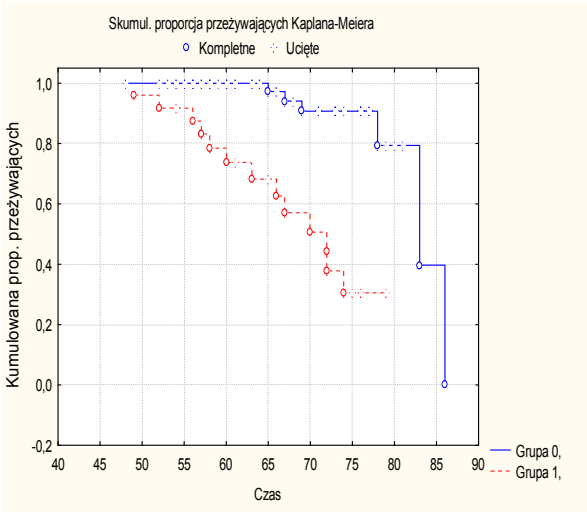
Rycina 21. 5 letnie przeżycie w grupie I u kobiet z uzupełniającą radioterapią i bez radioterapii.

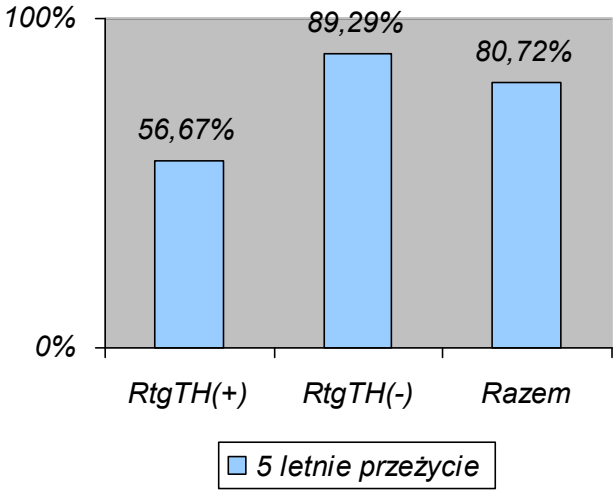




(1-radioterapia; 0-bez radioterapii)

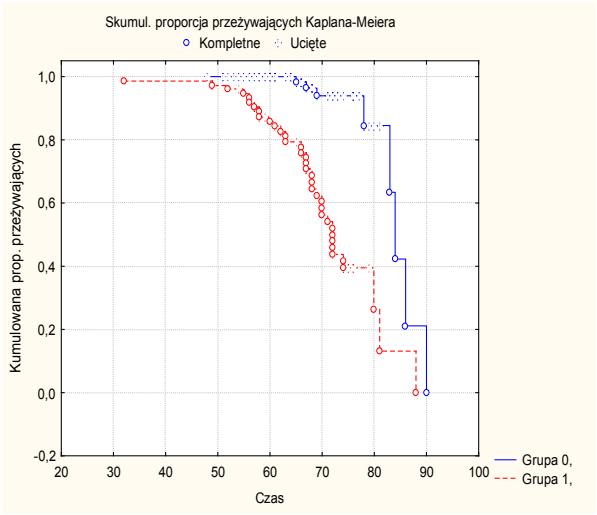
Rycina 22. 5 letnie przeżycie w grupie II u kobiet z uzupełniającą radioterapią i bez radioterapii.

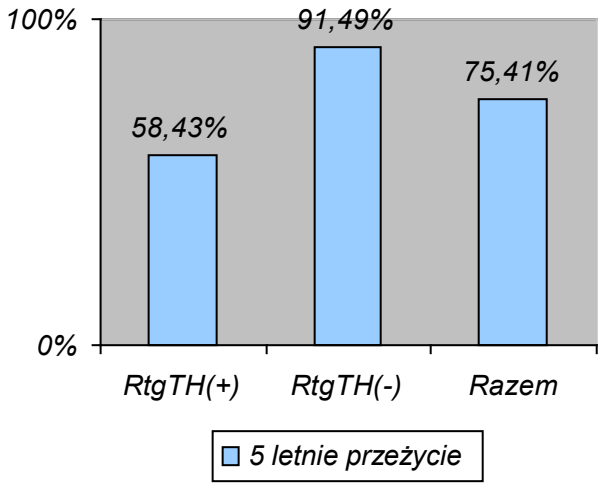




(1-radioterapia; 0-bez radioterapii).

Rycina 23. 5 letnie przeżycie u kobiet grup I i II łącznie u których zastosowano uzupełniające leczenie radioterapią i bez radioterapii.





(1-radioterapia; 0-bez radioterapii)

Jakość życia oceniono u wszystkich badanych kobiet wg kwestionariusza QOL uwzględniając rodzaj leczenia operacyjnego oraz zastosowanie radioterapii. Oceniono również subiektywne odczucia pacjentek po leczeniu radioterapią i bez radioterapii. Przeanalizowano samoocenę pacjentek, a także określono poziom depresji. W tabeli XIX zobrazowano zależność pomiędzy samooceną jakości życia kobiet w zależności rodzaju zabiegu operacyjnego.

Tabela XIX. Samoocena oraz poziom depresji pacjentek w 2 i 6 miesięcy po leczeniu operacyjnym raka endometrium bez radioterapii, w zależności od zastosowanego zabiegu operacyjnego.

Okres	Rodzaj zabiegu operacyjnego	n	Bez zmian lub lepsza	Gorsza	p
po 2 miesiącach	Proste usunięcie macicy z przydatkami	38	32(84,21%)	6(15,79%)	≤0,05
	Radykalny zabieg operacyjny	61	40(65,57%)	21(34,43%)	
Po 6 miesiącach	Proste usunięcie macicy z przydatkami	38	36(94,74%)	2(5,26%)	0,23
	Radykalny zabieg operacyjny	61	55(90,16%)	6(9,83 %)	

Dokonana ocena jakości życia kobiet w 2 i 6 miesięcy po leczeniu operacyjnym bez radioterapii w zależności od rodzaju zabiegu operacyjnego wykazała, że w 2 miesiące po histerektomii prostej 32 (84,21%) kobiety oceniały jakość życia jako bez zmian lub lepszą, a w 6 (15,79%) przypadkach jako gorszą. W grupie po radykalnym usunięciu macicy bez radioterapii w 2 miesiące po operacji 40 (65,57%) kobiet określało jakość życia jako bez zmian lub lepszą, a 21 (34,43%) jako gorszą. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie przy ≤0,05.

Ta sama ocena dokonana w 6 miesięcy po leczeniu operacyjnym wykazała, że kobiety w grupie po histerektomii prostej, w 36 (94,74%) przypadkach określały swoją jakość życia

jako bez zmian, w 2 (5,26%) jako gorszą. W grupie po radykalnym usunięciu macicy 55 (90,16%) kobiet określała swoją jakość życia jako bez zmian lub lepszą, a tylko 6 (9,83%) jako gorszą. Po 6 miesiącach od operacji nie stwierdzono już różnic istotnych statystycznie w zależności od rodzaju operacji.

W tabeli XX zobrazowano zależność pomiędzy samooceną jakości życia kobiet leczonych chirurgicznie bez radioterapii i u których leczenie operacyjne uzupełniono radioterapią.

Tabela XX. Samoocena oraz poziom depresji kobiet po leczeniu chirurgicznym raka endometrium bez radioterapii oraz leczeniu chirurgicznym uzupełnionym radioterapią. W 2 i 6 miesięcy od zakończenia leczenia.

Okres	Rodzaj leczenia	n	Bez zmian lub lepsza	Gorsza	P
2 miesiące po leczeniu	Tylko leczenie operacyjne	99	72(72,73%)	27(27,27%)	≤0,05
	Leczenie operacyjne uzupełnione radioterapią	84	23(27,38%)	61(72,62%)	
6 miesięcy po leczeniu	Tylko leczenie operacyjne	99	91(91,21%)	8(8,79%)	≤0,05
	Leczenie operacyjne uzupełnione radioterapią	84	47(55,95%)	37(44,05%)	

Ocena jakości życia kobiet w 2 miesiące po leczeniu wykazała, że po leczeniu operacyjnym bez uzupełniającej radioterapii 72 (72,73%) kobiet określiło swoją jakość życia jako bez zmian lub lepszą, a jako gorszy 27 (27,27%) pacjentek. Natomiast w grupie po leczeniu operacyjnym uzupełnionym radioterapią 23 (27,38%) kobiet określało swoją jakość życia jako lepszą lub bez zmian, a aż 61 (72,62%) jako gorszą niż przed leczeniem. Różnice pomiędzy grupami są istotne statystycznie przy $p \leq 0,05$.

W 6 miesięcy po leczeniu operacyjnym bez uzupełniającej radioterapii 91 (91,21%) kobiet określało swoją jakość życia jako lepszą lub bez zmian, a 8 (8,79%) jako gorszą. Wśród kobiet po leczeniu operacyjnym uzupełnionym radioterapią w 47 (55,95%) przypadkach jakość życia jako lepszą lub bez zmian natomiast 37 (44,05%) jako gorszą niż przed leczeniem. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie przy $p \leq 0,05$.

5. DYSKUSJA

Według danych piśmiennictwa, raka endometrium najczęściej stwierdza się w przedziale wieku 50-54 lat i 70-74 lat, a średnia wieku kobiet z tym nowotworem wynosi od 58 do 62 lat [42, 92, 95, 107, 120]. W analizowanym materiale liczącym 183 kobiety przedział wieku pacjentek z rakiem endometrium wynosił od 43 do 88 lat, a średnia wieku kobiet w grupie I wynosiła 62,4 lat, w grupie II 61,5 lat natomiast w obu grupach łącznie 62 lata.

Analizując charakterystykę kobiet z rakiem błony śluzowej macicy w znacznym odsetku dotyczy on nieródek. W naszym materiale nieródki stanowiły 17%, a więc w niższym odsetku w porównaniu z danymi na temat jego występowania u kobiet z rozwiniętych krajów Europy Zachodniej oraz USA gdzie w grupie kobiet z rakiem endometrium odsetek nieródek wynosi 20-38%, ale wyższy niż np. Chinek, u których odsetek nieródek wynosi 7,5% [21, 127]. Wydaje się, że podstawowe znaczenie ma tu nie fakt czy kobieta rodziła czy nie, ale obecność zaburzeń hormonalnych, które utrudniają zajście w ciążę w tym zespół policystycznych jajników, czy występowanie cykli bezowulacyjnych, które obecnie można skutecznie leczyć. Ze względu na te uwarunkowania odsetek raka endometrium zależnego od rodności najprawdopodobniej będzie się zmieniał.

Według danych piśmiennictwa rak endometrium częściej występuje u kobiet otyłych z nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą [11]. W analizowanym materiale na podstawie oceny BMI stwierdzono w 35 % przypadków kobiety z nadwagą, w 49,7% otyłe i tylko w 15,3% przypadków obserwowano prawidłową masę ciała. Wg danych Bjorge T. i wsp. oraz Haslam i

wsp. [8, 51] wśród kobiet po 50 roku życia zamieszkujących Europę w 33% stwierdza się otyłość lub nadwagę. Weiderpass i wsp. [122] w grupie kobiet z wskaźnikiem masy ciała powyżej 34 stwierdzili, że rak endometrium występuje 6 razy częściej w porównaniu z grupą kobiet o prawidłowej masie ciała.

Cukrzyca w grupie I dotyczyła 23,7%, w grupie II 23,3% pacjentek, łącznie w obu grupach na cukrzycę chorowało 23,49% kobiet. Wg danych literatury cukrzyca współwystępuje z rakiem endometrium od 11-29% przypadków i głównie jest to cukrzyca insulinoniezależna [58, 60, 111]. Związek zarówno otyłości jak i cukrzycy z rakiem endometrium nie jest jednak dokładnie wyjaśniony. Pewną rolę mogą tu odgrywać podwyższone stężenia estrogenów, a także hiperinsulinemia [55].

W badanym materiale nadciśnienie tętnicze łącznie w obu grupach stwierdzano w 59,6% przypadków, w większości wiązało się z otyłością lub nadwagą. Z powodu tych powiązań panuje powszechne przekonanie, że nadciśnienie nie jest samodzielnym czynnikiem, który wiąże się z częstszym występowaniem raka endoemtrium, a jedynie współistnieje z otyłością i cukrzycą. Dopiero w przypadku występowania triady tych chorób częściej występuje rak endometrium [41, 122].

Oceniając kryteria morfologiczno-histologiczne raka endometrium stwierdzono w obu grupach, głównie raka gruczołowego endometrioidalnego dotyczącego ok. 80% badanych kobiet. Rokowanie w tej postaci histologicznej jest znacznie korzystniejsze niż w pozostałych typach morfologicznych, a szczególnie postaci brodawczakowatej raka gruczołowego surowiczego, która w badanej grupie dotyczyła poniżej 10% przypadków, ale 5 letnie przeżycie w tych przypadkach wynosi znacznie poniżej 50%. Również guz o gruczołowym układzie komórek w analizowanym materiale stanowił większość tj. ok. 90% przypadków,

pozostałe to raki o układzie komórek brodawczakowatym i litym o znacznie gorszym rokowaniu.

W znakomitej większości w badanych grupach, bo powyżej 80% przypadków badaniem histologicznym wykazano obecność receptorów estrogenowych. Wg danych piśmiennictwa rak estrogenozależny dotyczy ok. 80% przypadków raka gruczołowego i rozwija się na bazie zmienionego nieprzewidywalnymi wzrostami endometrium. Częściej mu towarzyszą zaburzenia metaboliczne tj. otyłość, hiperlipidemia, brak owulacji, niepłodność. Są one rokowniczo lepsze w porównaniu z rakami estrogenoniezależnymi, gdzie nie stwierdza się receptorów estrogenowych, a wywodzącymi się z atroficznego endometrium [35, 110].

Guzy wysokozróżnicowane G1, które również są rokowniczo lepsze dotyczyły 55% przypadków grupy I oraz 50% przypadków grupy II. Natomiast guzy niskozróżnicowane G3 o gorszym rokowaniu dotyczyły w obu grupach 15% przypadków.

Obecnie w kwalifikacji do leczenia uzupełniającego bierze się pod uwagę grubość naciekania mięśnia macicy przez komórki nowotworowe. W naszym materiale w 25% przypadków w obu grupach rak był ograniczony jedynie do endometrium, w około 50% naciekał mniej niż ½ mięśnia macicy i w 25% powyżej ½ mięśnia macicy.

III stopień zaawansowania klinicznego raka endometrium to rak przechodzący poza macicę między innymi dający przerzuty do węzłów chłonnych. Wykonując w raku endometrium proste usunięcie macicy wraz z przydatkami nie ma możliwości oceny stopnia zaawansowania klinicznego raka endometrium, stąd ze względu na ocenę stopnia zaawansowania jak i rokowanie interesującym jest, w jakim odsetku rak endometrium daje przerzuty do węzłów chłonnych i od czego zależy występowanie przerzutów oraz czy usunięcie węzłów chłonnych poprawia wyleczalność. W liczącej 86 kobiet grupie II, w której

wykonano rozszerzone usunięcie macicy wraz z węzłami chłonnymi miednicy mniejszej ustalono stopień zaawansowania klinicznego nowotworu wg FIGO. W najwyższym odsetku, bo wynoszącym 62,79% przypadków był to rak w I stopniu zaawansowania klinicznego, II stopień dotyczył 13,95% kobiet, III stopień 22,09%, a w jednym przypadku był to IV stopień klinicznego zaawansowania. Tak, więc rak endometrium w przeciwieństwie do raka jajnika, a także raka szyjki macicy w najwyższym odsetku jest wykrywany we wczesnym etapie klinicznego zaawansowania, co przekłada się na odsetek 5 letnich przeżyć, które w I stopniu zaawansowania klinicznego raka endometrium wynosi powyżej 80%, w II stopniu zaawansowania 73%, a w III jedynie w połowie przypadków [23, 36]. Odsetek przerzutów do węzłów chłonnych miednicy małej komórek nowotworowych w raku endometrium ocenia się na 9-26% [23, 25, 42]. W analizowanym materiale tj. u kobiet grupy II z rakiem endometrium stwierdzono w 19,27% przypadków przerzuty komórek nowotworowych do węzłów chłonnych miednicy małej.

Usuwanie węzłów chłonnych jest główną składową leczenia nowotworów żeńskiego narządu płciowego. Usuwanie węzłów chłonnych powoduje usunięcie większej masy guza nowotworowego, co powinno poprawić, wyleczalność. Jednak w około 80% przypadków usuwane są węzły chłonne, w których nie stwierdza się przerzutów komórek nowotworowych. Rodzi się tu pytanie o ile radykalność operacji poprawia 5 letnie przeżycie oraz jaki ma wpływ na jakość życia. W analizowanym materiale w grupie gdzie usunięto węzły chłonne 5 letnie przeżycie uzyskano w 77,9% przypadków, czyli o prawie 5% wyższym, choć nieistotnie statystycznym odsetku, niż w grupie I w której węzły chłonne nie były usuwane, a 5 letnie przeżycie wynosiło 73,2% kobiet. Gdy uwzględnimy, że w 4 przypadkach grupy I oraz w 3 przypadkach grupy II przyczyną zgonu nie była choroba

nowotworowa to 5 letnie przeżycie związane z chorobą nowotworową w grupie II było wyższe o ponad 5%.

Podratz i wsp. wykazali w oparciu o materiał własny dużą wartość terapeutyczną limfadenektomii [100]. Trimble i wsp. również wskazują na korzyści terapeutyczne płynące z usunięcia węzłów chłonnych w tym nowotworze [120]. Podobny pogląd prezentuje Mohan i wsp. [78]. Za poszerzonym leczeniem operacyjnym, ze względów terapeutycznych przemawiają retrospektywne badania Bristow i wsp. stwierdzające pozytywne efekty każdej cytoredukcji [12]. Potwierdzają to badania Morrow i wsp. [79] wskazujące na korzyści prognostyczno-decyzyjne, usunięcia węzłów chłonnych dające wymierną wartość terapeutyczną. Badanie to wykazało, że w grupie pacjentek, u których wykonano limfadenektomię, a nie zastosowano radioterapii przeżywalność była wyższa niż u chorych poddanych napromienianiu bez limfadenektomii. Część autorów uważa, że korzystne jest usunięcie powiększonych węzłów chłonnych z przerzutami. Natomiast w badaniach przeprowadzonych natomiast Carierro i wsp. wskaźniki przeżywalności w grupie pacjentek z rakiem endometrium, w zależności od wykonanej lub nie limfadenektomii, nie były istotne statystycznie [17]. Według DiSaja i Creasmana [28] usunięcie węzłów chłonnych jako element chirurgicznej oceny zaawansowania raka endometrium, ma nie tylko wartość diagnostyczno-rokowniczą, ale znaczenie decyzyjne. Bez tej oceny niemożliwe staje się zaplanowanie adekwatnej terapii uzupełniającej. Określenie rozległości procesu nowotworowego podczas operacji cechuje się znacznie większą precyzją niż ocena dokonana podczas badania klinicznego zgodnie z FIGO 1972 [28]. Coraz więcej ośrodków uznaje usuwanie węzłów chłonnych jako element niezbędny w leczeniu operacyjnym raka endometrium [19, 24, 28]. Część autorów, uzależnia jednak decyzję o poszerzeniu zabiegu o limfadenektomię miedniczną od takich wskazań jak średnie i niskie zróżnicowanie

nowotworu (G2, G3), innych niż endometriodalny typ histologiczny, nowotwory głęboko naciekające mięsień macicy, a także w przypadku nowotworów estrogenoniezależnych, brodawczakowatych, litych oraz u pacjentek w II stopniu zaawansowania klinicznego, gdzie nowotwór przechodzi na szyjkę macicy [4, 19, 28, 92]. Jednak uzyskanie tych danych w śródoperacyjnym badaniu histologicznym jest bardzo trudne.

W analizowanym materiale potwierdzono większy odsetek przerzutów do węzłów chłonnych u pacjentek z niskim (G3) i średnim (G2) stopniem zróżnicowania nowotworu. Stwierdzono również wyższy odsetek przerzutów do węzłów chłonnych w postaci brodawczakowatej i litej w porównaniu z postacią gruczołową raka endometrialnego oraz w przypadkach nowotworów, które naciekają mięsień macicy powyżej ½ jego grubości. Podobne wyniki wykazały badania przeprowadzone przez Creasmana [25] potwierdzające większe ryzyko przerzutów w przypadku niskiej dojrzałości guza oraz nacieku mięśnia macicy powyżej ½ jego grubości. W badaniach naszych potwierdzono również wyższą częstość występowania przerzutów w raku estrogenoniezależnym (62,5%) w stosunku do nowotworu estrogenozależnego (10%). Układ komórek guza również wpływał na występowanie przerzutów do węzłów chłonnych i w przypadku nowotworów brodawczakowatych i litych stwierdzano je w 80% natomiast w przypadku raków gruczołowych jedynie w 11,8%. Potwierdzono również dodatnią korelację pomiędzy przerzutami do węzłów chłonnych, a szerzeniem się guza poza trzon macicy. Jednak dane te trudno uzyskać w trakcie zabiegu operacyjnego stąd nie ma możliwości ograniczenia limfadenektomii tylko do tych przypadków. Podobne wyniki uzyskali DiSaja i Creasman [24, 28]. Według badań Creasmana w raku endometrium sklasyfikowanym pierwotnie jako I stopień zaawansowania klinicznego odsetek przerzutów do węzłów wynosi 9,6-11,8% [23].

Analiza naszego materiału wykazuje korelację pomiędzy zwiększonym odsetkiem przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych miednicy małej, a takimi cechami morfologiczno-klinicznymi jak niski stopień zróżnicowania guza nowotworowego, postać morfologiczna guza, głębokość naciekania mięśnia ściany macicy przez nowotwór, brak receptorów estrogenowych w guzie nowotworowym. Także te cechy guza nowotworowego i obecność przerzutów do węzłów chłonnych wiążą się ze spadkiem odsetka 5 letnich przeżyć

Wprowadzenie przez FIGO w 1989 roku klasyfikacji patomorfologiczno-chirurgicznej raka błony śluzowej trzonu macicy jest wyrazem tendencji, do coraz powszechniejszego wprowadzania chirurgii do leczenia tego nowotworu jak również radykalizacji postępowania operacyjnego. Świadczy o tym wymagana wg tej klasyfikacji ocena węzłów chłonnych oraz zalecanie wykonania rozszerzonego usunięcia macicy nawet we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania [128]. Obecnie stosowany system chirurgicznej oceny zaawansowania nowotworów (FIGO1988) został po raz pierwszy zaprezentowany w 1989 roku przez FIGO. Autorzy tego podziału postanowili zastosować nową ocenę wyników leczenia raka błony śluzowej macicy, zmieniając podział kliniczny z 1971 roku. Zmiana podejścia do klasyfikacji tego nowotworu była spowodowana, z jednej strony jej niedokładnością, a z drugiej poszerzeniem wiedzy na temat biologii tego nowotworu oraz lepszego poznania dróg szerzenia się raka endometrium poza macicę [76, 87].

Na podstawie wykonanych badań retrospektywnych stwierdzono, że każda pacjentka z rakiem błony śluzowej macicy powinna mieć usunięte węzły chłonne [22, 74, 120]. Jednak pomimo 20 letniego obowiązywania klasyfikacji chirurgiczno-patomorfologicznej FIGO 1988 usuwanie węzłów chłonnych w przypadku występowania raka błony śluzowej macicy wzbudza wśród ginekologów kontrowersje. Także w Polskim piśmiennictwie ukazującym się

obecnie w wielu przypadkach stosuje się klasyfikację stopnia klinicznego zaawansowania wg FIGO 1972 roku [113, 119]

Problemem, który jest wymieniany przez niektórych autorów w przypadku poszerzonego wycięcia macicy wymagającego rozległej eksploracji przestrzeni zaotrzewnowej, pomimo pewnych jego korzyści podkreślane jest zwiększone ryzyko operacyjne, co staje się kolejnym argumentem przeciwko usuwaniu węzłów chłonnych. Chore z nowotworem błony śluzowej macicy to najczęściej pacjentki starsze, otyłe, obciążone wieloma schorzeniami internistycznymi (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze). Według niektórych autorów poszerzenie zabiegu o wycięcie węzłów chłonnych zwiększa ogólne ryzyko operacyjne [74]. Dlatego postulują oni o wykonywanie jedynie biopsji podejrzanych makroskopowo węzłów chłonnych. Jednak śródoperacyjna ocena węzłów chłonnych, rzadko koreluje z pooperacyjnym rozpoznaniem histopatologicznym [93, 115]. Opracowany system oceny skrawków mrożonych w przypadku raka endometrium oparty o głębokość naciekania mięśnia, powierzchnię zajętą przez guza i stopień zajęcia naczyń jest także zbyt mało precyzyjny, aby określić konieczność zastosowania terapii uzupełniającej [74].

Badania na dużych grupach pacjentek wskazują, że rozszerzone usunięcie macicy wraz z węzłami chłonnymi, wykonywane przez doświadczonego operatora nie zwiększa ryzyka operacyjnego [87, 100]. Alternatywą tradycyjnego rozszerzonego usunięcia macicy wraz z węzłami chłonnymi jest laparaskopowe radykalne usunięcie macicy. Operacja laparoskopowa nie zmniejsza skuteczności postępowania oraz sterylności onkologicznej, a wyniki leczenia są porównywalne z zabiegiem tradycyjnym. Zabieg laparoskopowy jest mniej inwazyjny oraz mniej obciążający dla pacjentki, jednak wykonywany powinien być przez doświadczony zespół operacyjny [33, 34, 88].

Doświadczenia, jakie uzyskano dotychczas w leczeniu operacyjnym nowotworów zmierzają do maksymalnie oszczędzającego i skutecznego leczenia operacyjnego, na co pozwala zwiększona wykrywalność wczesnych postaci tego nowotworu. Dużym postępem w kwalifikacji i leczeniu operacyjnym raka endometrium byłaby możliwość wykrywania przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych przed lub podczas zabiegu i selektywna limfadenektomia. Jednak obecnie nie ma żadnej skuteczniejszej niż operacyjna, metody wykrycia przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych.

Sposób przerzutowania nowotworu na podstawie wieloletnich doświadczeń klinicznych może wskazywać na uprzywilejowane pojawienie się komórek nowotworowych w określonych grupach węzłów chłonnych w pierwszej kolejności. Przyjęto, więc założenie, że spływ chłonki z guza nowotworowego jest uporządkowany oraz że komórki raka lokalizują się w kolejnych węzłach chłonnych. Wong oraz Morton [81, 126] zaproponowali definicję węzła wartowniczego (ang. sentinel node - SN) określając ten węzeł jako dowolny węzeł, do którego chłonka spływa bezpośrednio z guza nowotworowego. Stan histologiczny węzła wartowniczego powinien odzwierciedlać stan pozostałych węzłów chłonnych położonych w zakresie spływu chłonki. W przypadku raka endometrium dotyczy to węzłów miednicy mniejszej. Stwierdzili również, że decyzja o totalnej regionalnej limfadenektomii powinna być oparta o wynik oceny histologicznej węzła wartowniczego. Koncepcja węzła wartowniczego stanowi nową jakość w optymalizacji oceny układu chłonnego. Mapowanie układu chłonnego i detekcja węzła wartowniczego w raku endometrium, jak wykazały badania nasze i z innych ośrodków, jest skomplikowana [7, 62, 98]. System limfatyczny jest tu bardziej złożony, co wykazano w szczegółowych badaniach anatomicznych. Również większe trudności istnieją z podawaniem znacznika i jego detekcja przed i śródoperacyjna. Obecnie nie istnieją przekonywujące badania na temat techniki podawania, a zatem

bezpiecznego dla pacjentki oznaczenia węzła wartowniczego. Dlatego, pomimo rozwoju nauk podstawowych, oznaczania markerów nowotworowych, próby zastosowania koncepcji węzła wartowniczego, w raku błony śluzowej macicy ocena chirurgiczna stopnia zaawansowania nowotworu jest niezbędna do prawidłowej kwalifikacji leczenia uzupełniającego.

Stan węzłów chłonnych miednicy małej w przypadkach raka endometrium ma duże znaczenie w planowaniu leczenia uzupełniającego [120]. W analizowanym materiale w większości przypadków stosowano hormonoterapię uzupełniającą, głównie Proverę depot. Podawano ją pacjentkom niezależnie od wyniku badania receptorów estrogenowych, chociaż wiadome jest, że efekt leczenia zależy od statusu receptorowego komórek. W przypadkach, gdzie są obecne receptory estrogenowe oraz progesteronowe leczenie hormonalne uzupełniające daje pozytywny efekt w 71-75% przypadków. Natomiast w przypadku braku obecności receptorów jedynie w 8-10% przypadków. Istnieją także inne czynniki wpływające na skuteczność hormonoterapii takie jak otyłość, cukrzyca, powolny wzrost nowotworu z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych oraz płucach [116]. Odnotowano także pozytywny efekt stosowania progestagenów u chorych z nawrotem choroby nowotworowej oraz procesem rozsianym [58].

W naszym materiale stwierdziliśmy statystycznie istotny wyższy odsetek 5-letnich przeżyć u kobiet z rakiem estrogenozależnym w porównaniu z estrogenoniezależnym. Podobne obserwacje uzyskał Borazini i wsp. oraz Nycholm i wsp. [9, 85].

Istotnym problemem jest kwalifikacja do uzupełniającej radioterapii. W grupie I do radioterapii uzupełniającej zakwalifikowano 60,82% operowanych. Do uzupełniającej radioterapii nie kwalifikowano jedynie chorych z rakiem gruczołowym, o wysokim stopniu zróżnicowania, ograniczonym do endometrium lub naciekającym poniżej ½ mięśnia macicy.

W grupie II radioterapię zastosowano jedynie w 34,88% przypadkach. Czynnikiem, który uzależniał zastosowanie radioterapii uzupełniającej w tej grupie było przede wszystkim występowanie przerzutów węzłach chłonnych miednicy małej. W grupie II gdzie leczenie operacyjne polegało na rozszerzonym usunięciu macicy wraz z węzłami chłonnymi miednicy istotnie statystycznie mniej kobiet poddano uzupełniającej radioterapii. Wśród kobiet leczonych radioterapią uzupełniającą stwierdzono statystycznie istotny niższy odsetek przeżyć niż u kobiet leczonych jedynie operacyjnie. Jednak radioterapii były poddane kobiety o wyższym stopniu klinicznego zaawansowania i niekorzystnych czynnikach prognostycznych.

Badania Aaldersa i wsp. [1] oraz Creutzberga i wsp. [27] w oparciu o duży materiał kliniczny nie potwierdziły pozytywnego wpływu radioterapii na odsetek 5-letnich przeżyć w raku endometrium w I stopniu klinicznego zaawansowania, natomiast zaobserwowali oni 4-krotnie wyższe ryzyko powikłań po leczeniu promieniami. W przypadku zastosowania rozszerzonego usunięcia macicy wraz z usunięciem węzłów chłonnych wskaźnik 5 letniego przeżycia był prawie o 5% wyższy niż w przypadku prostego usunięcia macicy. Dane te przemawiają przeciwko rutynowemu stosowaniu radioterapii uzupełniającej. Podobne obserwacje uzyskał Podratz i wsp. oraz Straughn wsp. [100, 117], którzy zalecają jedynie brachyterapię jako leczenie uzupełniające w przypadkach wznów miejscowych procesu nowotworowego.

Przeprowadzona analiza jakości życia pacjentek i poziomu depresji wykazała, że w 2 miesiące po prostym usunięciu macicy bez radioterapii statystycznie istotny odsetek kobiet oceniał swoją jakość życia jako bez zmian lub lepszą niż po rozszerzonym usunięciu macicy wraz z węzłami chłonnymi. Kolejna ocena w 6 miesięcy po operacji pomiędzy oboma grupami kobiet nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy obiema grupami kobiet.

Podobna ocena dokonana w 2 miesiące po operacji pomiędzy kobietami leczonymi tylko operacyjnie, a kobietami leczonymi operacyjnie wraz z uzupełniającą radioterapią wykazała statystycznie istotny wyższy odsetek kobiet oceniających swoją jakość życia jako gorszą niż przed leczeniem u kobiet leczonych uzupełniającą radioterapią w porównaniu z grupą leczoną tylko operacyjnie. Lecz różnice te utrzymywały się również w dokonanej ocenie po 6 miesiącach od zakończonego leczenia. Stąd niezwykle istotna jest selekcja chorych do uzupełniającej radioterapii, która znacząco pogarsza jakość życia kobiet. Na podstawie przeprowadzonych badań i obserwacji klinicznych sformułowano następujące wnioski.

6. WNIOSKI

1. Częstość występowania przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych miednicy mniejszej w raku endometrium dotyczy blisko 20% przypadków.
2. Istnieje korelacja pomiędzy przerzutami komórek nowotworowych do regionalnych węzłów chłonnych miednicy małej w raku endometrium, a postacią histologiczną nowotworu, stopniem zróżnicowania guza nowotworowego, układem komórek nowotworu, głębokością nacieku mięśnia macicy przez guz nowotworowy, obecnością receptorów estrogenowych.
3. Występowanie przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych miednicy małej w raku endometrium pogarsza rokowanie, co do 5 letniego przeżycia pacjentek.
4. Na odsetek 5 letniego przeżycia obok stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu mają także wpływ wymienione powyżej czynniki histologiczno morfologiczne, które korelują z odsetkiem przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych tj. postacią histologiczną guza, jego stopniem dojrzałości, układem komórek guza, głębokością nacieku mięśnia macicy przez guz i obecność receptorów estrogenowych.
5. Radykalna histerektomia wraz usunięciem węzłów chłonnych miednicy małej nieznacznie pogarsza jakość życia pacjentek w pierwszych miesiącach po operacji w porównaniu z histerktomią prostą ale pozwala istotnie obniżyć odsetek radioterapii pooperacyjnej, która istotnie pogarsza jakość życia tych kobiet.

7. PIŚMIENNICTWO

1. Aalders J, Abeler V, Kolstad P et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. Obstet Gynecol 1980; 56:419-426.
2. Aarino M, Sankila R, Pukkala E et al: Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch –repair-genes. Int J Cancer 1999; 81: 24-218.
3. Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC et al. Axillary lymph node metastases: Screening with [F-18]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose(FDG) PET. Radiology 1992; 203: 323-327.
4. Arango HA, Hoffman MS, Roberts WS et al. Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynecologic malignancies. Obstet Gynecol 2000; 95: 553-556.
5. Bae I, Smith ML, Fornace AJ. Induction of p53, MDM2-, and WAF1/CIP1- like molecules in insect cells by DNA-damaging agents. Exp Cell Res 1995; 217: 541-545.
6. Ballard-Barbash R, Swanson CA. Body weight estimation of risk for breast and endometrial cancer. Am J Clin Nutr 1996; 63: 437-441.
7. Basta A, Pityński K, Basta P et al. Sentinel node in gynecological oncology. Rep Pract Oncol Radiother 2005; 10: 91-94.
8. Bjorge T, Engeland A, Tretli S et al. Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. Int J Cancer 2007; 120: 378-383.

9. Borazjani G, Twiggs LB, Leung BS et al. Prognostic significance of steroids receptors measured in primary metastatic and reccurent endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynacol 1989; 161: 1253-1257.

10. Bręborowicz J., Bręborowicz D. Diagnostyka histopatologiczna. W: Rak Błony śluzowej trzonu macicy. Markowska J.(red.) Warszawa : Springer PWN; 1998.

11. Brinton LA, Sakoda LC, Lissowska J et al. Reproductive risk factors for endometrial cancer among Polish women. Br J Cancer 2007; 96: 1450-1456.

12. Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenhein NB et al. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. Gynecol Oncol 2000; 78: 85-91.

13. Burks RT, Kessis TD, Cho KR, Hedrick L. Microsatellite instability in endometrial carcinoma. Oncogene 1994; 9: 1163-1166.

14. Busam KJ, Berwick M, Blessing K et al. Tumor vascularity is not a prognostic factor for malignant melanoma of the skin. Am J Pathol 1995; 147: 1049-1056.

15. Cann SA, van Netten JP, Ashby TL et al. Role of lymphagenesis in neovascularisation. Lancet 1995; 346: 903-904.

16. Cann SA, van Netten JP, van Westhuizen NG. The lymphatic system in cancer. J Pathol 2002; 196: 364-366.

17. Carierro C., Nappi L., Melilli G. A. et al. Prognostic factors and selective use of vaginal hysterectomy in early stage endometrial carcinoma. Eur J Gynaec. Oncol. 1999; vol.XX n. 5-6: 408-412.

18. Casey M. Endometrial screening. Europ J Gynecol Oncol 1991; 3: 198-215.

19. Christopherson W, Connely P, Alberhusky R; Carcinoma of endometrium, 5: an analysis of prognosticators in patients with favourable subtypes and stage I disease. Cancer 1983, 51; 1705-1709.

20. Clarijs R, Ruiter DJ, W.de Waal RM. Lymphangiogenesis in malignant tumours:does it occur?. J Pathol 2001; 193: 143-146.

21. Cohen CJ, Rahaman J. Endometrial cancer management of high risk and recurrence including the Tamoxifen controversy. Cancer 1995; 76: 2044-2052.

22. COSA-NZ-UK Endometrial cancer study group: Pelvic lymphadenectomy in high-risk endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 1996,6:102-107.

23. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri: annual report on the result of treatment in gynecologic. J Epidemiol Biostat 1998; 3: 35-61.

24. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. Cancer 1987; 60: 2035-2037.

25. Creasman WT. Endometrial cancer: incidence, prognostic factors, diagnosis and treatment. Semin Oncol 1997; 24 (supl. 1): 140-150.

26. Creasman WT. Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. Cancer 1993; 71: 1467-1470.

27. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: multicenter randomized trial. Lancet 2000; 355: 1404-1411.

28. DiSaia PJ, Creasman WT: Ginekologia Onkologiczna. Lublin Czelej; 1999.

29. Domizio P, Lowe D. Reporting histopathology sections. Chapman and Hall; London: 1997.

30. Dones F, Maniscalco V, Cadili G. Hysteroscopy as a diagnostic method in postmenopausal metrorrhagial. Minerva Ginecol 1992; 1: 433-441.

31. Dotters DJ: Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? Am J Obstet Gynecol 2000,182:1328-1334.

32. Duk EP, Aalders JG, Fleuren GJ, de Brujin HWA. Ca 125: A useful marker in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 1097-1102.

33. Eltabbakh GH, Shamonki MI, Moody JM et al. Hysterectomy for obese women with endometrial cancer: laparoscopy or laparotomy. Gynecol Oncol 2000; 78: 329-335.

34. Eltabbakh GH, Shamonki MI, Moody JM et al. Laparoscopy as the primary modality for the treatment of women with endometrial cancer. Cancer 2001; 15: 378-387.

35. Emons G, Fleckenstein G, Hinney B et al. Hormonal interactions in endometrial cancer. Endocr Relat Cancer 2000; 7: 227-230.

36. FIGO Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. Journal of Epidemiology and Biostatics.2001;6(1): 1-184.

37. Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT et al. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometroid carcinoma of the endometrium Gynecol Oncol 1996; 61: 189-196.

38. Fothegill DJ. Histological sampling of the endometrium. A comparison between formal cuuttage and the Pipelle sampler. Br J Obstet Gynecol 1992; 44: 779-784.

39. Fox H, Sen DK. A controlled study of the constitutional stigmata of endometrial carcinoma. Br J Cancer 1970; 24: 30-36.

40. Fox H, Wells M. Haines and Taylor Obstetrical and Gyneacological pathology. Churchill Livingstone; New York: 1995.

41. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. Int J Cancer 2003; 104: 799-804.

42. Garcia-Demenech RV, Inesta JM, Asius E et al. Prognostic factors in endometrial carcinoma: risk groups and adjuvant radiotheraphy. Eur J Gyneacol Oncol 1997; 18: 164-170.

43. Geisler JP, Wiemann MC, Zhen Zhou, Miller GA. P53 as a prognostic indicator in endometrial cancer. Gynecol Oncol 1996; 61: 245-248.

44. Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Gynaecological Cancer Centre in Royal Hospital for Women, Sydney, Australia. Obstet Gynecol 1995; 85: 504-508.

45. Goodman MT, Wilkens LR, Hankin JH et al. Association of soy and fiber consumption with the risk of endometrial cancer. Am J Epidemiol 1997; 146: 294-306.

46. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 2001; 19(1): 3745-3749.

47. Grimes DA. Diagnostic office curettage, heresy no longer. Contemp Obstet Gynecol 1986; 27: 96-101.

48. Gusberg SB. Viruence factors in endometrial cancer. Cancer 1993; 71: 1464-1466.

49. Hamel PA, Phillips RA, Muncaster M et al. Speculations on the roles of RB1 in tissue-specific differentiation, tumor initiation, and tumor progression. FASEB J 1993; 7: 846-854.

50. Harisinghani M. MRI contrast agents detects cancer`s spread to nodes. Hospi Medica Int 2002; 20(1-2): 3-8.

51. Haslam DW, James WP. Obesity. Lancet 2005; 366: 1197-1209.

52. Hendrickson M, Ross J, Eifel P et al. Uterine papillary serous carcinoma: highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. Am J Surg Path 1982; 6: 93-98.

53. Hoffmeister F. Endometrial biopsy. Another look. Am J Obstet Gynecol 1974; 118: 773-778.

54. Jackson RI, Dockerty MB. The Stein-Leventhal syndrome: An analysis of 43 cases with special reference to association 164 with endometrial carcinoma. Am J Obstet. Gynecol 1957; 73: 161-164.

55. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer M. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11: 1531-1543.

56. Kaku T, Matsuo K, Tsukamoto N et al. Endometrial carcinoma in women aged 40 years or younger: a Japanase experience. Int J Gynecol. Cancer 1993; 3: 147-149.

57. Kastan MB, Kuerbitz SJ. Control of G sub(1) arrest after DNA damage. Cell Proliff Chemical Carcinogenesis 1993; 101: 55-58.

58. Kędzia W. Oznaczanie receptorów dla hormonowów steroidowych w raku endometrium. Gin Pol 1996; 67: 254-258.

59. Konishi L, Koshiyama M, Mandai M et al. Increased expression of LH/hCG receptors in endometrial hyperplasia and carcinoma in anovulatory women. Gynecol Oncol 1997; 65: 273-280.

60. Koshiyama M, Yoshida M, Konishi M et al. Expression of pS2 protein in endometrial carcinomas: correlation with clinicopathologic features and sex steroid receptor status. Int J Cancer 1997; 74(3): 237-244.

61. Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG et al. Detection of endometrial cancer and hyperplasia in asymptomatic women. Obstet Gynecol 1984; 6: 6-11.

62. Kuehn T, Kreienberg R. sentinel node mapping in gynecologic malignancies. Arch Gynecol Obstet 2000; 264: 113-115.

63. Kurman RL, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial neoplasia. A long term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985; 56: 403-412.

64. La Vecchia C, Francesschi S, Decarli A et al. Risk factors for endometrial cancer at different ages. J Nat Cancer Inst 1989; 73: 667-771.

65. Lalos A, Eisemann M. Personality fraits in women with endometrial or cervical cancer. Eur J Gyneacol Oncol 1997; 5: 383-386.

66. Levi F, Franeschi S, Negri E, LaVecchia C. Dietetary factors and the risk of endometrial cancer. Cancer 1993; 71: 3775-3779.

67. Liu B, Nicolaides NC, Markowitz S et al. Mismatch repair gene defects in sporadic colorectal with microsatellite instability. Nat Genet 1995; 9: 48-55.

68. Liu M, Pelling JC. UV-B/A irradiation of mouse keratinicytes results in p53-mediated WAF/CIP1 expression. Oncogene 1995; 10: 1955-1960.

69. Lukes AS, Kohler MF, Pieper CF et al. Multivariate analysis of DNA ploidy, P53 and HER-22/neu as prognostic factors in endometrial cancer. Cancer 1994; 73: 2380-2385.

70. Lynch HT, Krzsh AJ, Larsen AL, Magnuson CW. Endometrial Carcinoma: Multiple Primary Malignancies, Constitutional Factors and Heredity. Am J Med Sci 1966; 252: 381-390.

71. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. Gastroenterology 1993; 104: 1535-1549.

72. Madej JA. Etiologia i patogeneza nowotworów. Kraków: α-medica press; 1999.

73. Mariani A, Webb M, Galli L et al. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node positive endometrial cancer. Gynecol Oncol 2000; 76: 348-356.

74. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1506-1519.

75. Mc Person CP, Sellers TA, Potter JD et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa women`s Healt Study. Am J Epidemiol 1966; 15: 1195-1202.

76. Mikuta JJ. International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of endometrial cancer 1988. Cancer 1993; 71: 1460-1463.

77. Miller BA, Ries LA, Henkey BF et al. SEER Cancer Statistic Review: 1973-1990. National Cancer Institute NIH Publication 1993; 93: 2789-2893.

78. Mohan DS, Samuels MA, Selim MA et al. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma.Gynecol Oncol 1998; 70: 165-171.

79. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ. 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.

80. Morrow PC, Curtin JP. Synopsis of gynecologic oncology. Livingstone: NY Churchil; 1999

81. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992, 127; 392-399

82. Namba H, Hara T, Tukazaki T et al. Radiaton-induced G(1) arrest in selectively mediated by the p53-WAF1/Cip1 pathway in human thyroid cells. Cancer Res 1995; 55: 2075-2080.

83. Nelson WG, Kastan MB. DNA strand breaks, the DNA template alterations that trigger p53-dependent DNA damage response pathways. Mol Cell Biol 1994; 14: 1815-1823.

84. Noib AM. Exfoliative cytology. Boston : Little Brown and Co; 1970.

85. Nyholm HC, Nielsen AL, Lyndrup J et al. Biochemical and immunocystochemical evaluation of estrogen and progesterone receptors in endometrial carcinoma and adenomatous hyperplasia: Correlation with stage, grade and other clinicopathological features. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 1334-1342.

86. Olson SH, Trevisan M, Marschall JR et al. Body mass index, weight gain, and risk of endometrial cancer. Nutr Cancer 1995; 23: 141-149

87. Orr Jr JW, Orr PF, Taylor PT. Surgical staging of endometrial cancer. Clin Obstet Gynecol 1996; 39: 656-668.

88. Orr Jr JW, Roland PY, Orr PJ et al. Subspecialty training: does it affect the outcome of women treated for gynecologic malignancy? Curr Opin Obstet Gynecol 2001; 13: 1-8.

89. Parazzini F, la Vecchia C, Bocciolone L, Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. Gynecol Oncol 1991; 41: 1-16.

90. Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the word-wide frequency of sixteen major cancers in 1980. Int J Cancer 1988; 41: 184-197.

91. Parkin DM, Muircs CS, Whelan SI et al. Cancer Incidence in Five Continents vol. VI JARC Sci Publ 1992; 120: 964-965.

92. Pertschuk LP, Masood S, Simone J et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in endometrial carcinoma: A prognostic marker for survival. Gynecol Oncol 1996; 63: 28-33.

93. Petersen RW, Quinilivan JA, Casper GR et al. Endometrial adenocarcinoma: presenting pathology is a poor predictor to surgical managment. Aust N Z J Obstet Gynecol 2000; 40: 191-194.

94. Peterson EP. Endometrial cancer young woman. Obstet Gynecol 1968; 31: 702-707.

95. Peterssonn F. Annual Report on the result of treatment in Gynecological cancer. International Federation of Gynecology and Obstetrics 1991; Stockholm: vol.21.

96. Pettigrew R, Hamilton-Firley D. Obesity and female reproductive function. Br Med Bull 1997; 53: 341-358.

97. Pisani AL, Barbuto DA, Chen D et al. HER-22/neu, P53, and DNA analyses as prognosticators for survival in endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1995; 75: 729-734.

98. Pityński K, Basta A, Opławski M et al. Znakowanie węzłów limfatycznych i poszukiwanie węzła wartowniczego w raku szyjki macicy, raku endometrium i raku sromu. Gin Pol 2003; 74: 830-835.

99. Plate KH. From angiogenesis to lympangiogenesis. Nature Medicine 2001; 7(2): 151-152.

100. Podratz KC, Mariani A, Webb MJ. Staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer. Gynecol Oncol 1998; 70: 163-164.

101. Prentice RL, Sheppard L. Dietary fat and cancer: consistency of the epidemiologic date and disease prevention that may follow from a oil practical reduction in fat consumption cancer. Causes Control 1990; 1: 81-97.

102. Quin MA, Kneale BJ, Fortune DW. Endometrial carcinoma in premenopausal women.: a clinicopathological study. Gynecol Oncol 1985; 20: 298-306.

103. Risinger JI, Berchuck A, Kohler MF et al. Genetic instability of microsatellites in endometrial carcinoma. Cancer Res 1993; 53: 5100-5103.

104. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M et al. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathological study. J Clin Oncol 1999; 17: 41-45.

105. Rosenberg P, Wingren S, Simonsen E et al. Flow cytometric measurements of DNA index and S-phase on parafine embedded early stage endometrial cancer: an important prognostic indicator. Gynacol Oncol 1989; 35: 50-54.

106. Saegusa M, Okayasu I. Down regulation of bcl-2 expression is closely related to squamous differentation and progesterone therapy in endometrial carcinomas. J Pathol 1997; 1182(4): 429-436.

107. Schoottenfeld D. Epidemiology of endometrial neoplasia. J Cell Biochem Suppl 1995; 23: 151-159.

108. Scurry J, Brand A, Sheehan P, Planner R. High-grade endometrial carcinoma in secretory endometrium in young women. A raport of five cases. Gynecol Oncol 1996; 60: 224-227.

109. Segreti E, Novotny E, Soper J et al. Endometrial cancer: histological correlated of immunohistochemical localisation of progesterone receptor and estrogen receptor. Obstet Gynecol 1989; 73: 780-785.

110. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. Mod Pathol 2000; 13: 295-299.

111. Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. Am J Epidemiol 1998; 148: 234-240.

112. Skobe M, Hawighorst T, Jackso DG et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. Nature Medicine 2001; 7(2): 192-198.

113. Skręt A, Obrzut M, Madoń B et al. Limfadenektomia w raku endometrium – wskazania i ograniczenia. Ginek Prakt 2004; 12: 7-10.

114. Small Jr W, Mahadevan A, Roland P et al. Whole abdominal radiation in endometrial carcinoma: an analysis of toxity, patterns of reccurence, and survival. Cancer J 2000; 8: 394-400.

115. Society of Gynecologic Oncologists: Guidelines for referral to a gynecologic oncologist: rationale and benefits. Gynecol Oncol 2000; 78: 1-13.

116. Spaczyński M. Onkologia Ginekologiczna. Wrocław: Urban&Partner; 1997.

117. Straughn JM, Kleinberg MJ, Leath CA, et al. Conservative managment of endometrial carcinoma with myometrial invasion after surgical staging. Gynecol Oncol 2001; 80: 275-279.

118. Szamborski J, Sieński W. Rozrosty trzonu macicy-Atlas histopatologiczny. Kraków; 1992.

119. Szpakowski M, Szyłło K, Bartodziej U et al. Czynniki ryzyka występowania do węzłów chłonnych zaotrzewnowych w przebiegu raka endometrium. Onkol Pol 2001; 4: 107-111.

120. Trimble EL. Saving the lymph nodes. Eur J Gynaec Oncol.2000; 21(1): 13-16.

121. Vorgias G, Katsoulis M, Argyrou K et al. Preoperative imaging of primary intraabdominal gynecological malignancies. Diagnostic accuracy of CT-scan and MRI. A Greek cohort study. Eur .J Gynaec Oncol 2002; 23(2): 139-144.

122. Weiderpass E, Persson I, Adami HO et al. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). Cancer Causes Control 2000; 11: 185-192.

123. Weidner N. Intratumoral microvessels density as a prognostic factor in cancer. Am J Pathol 1995; 147: 9-19.

124. Wiman KG. The retinoblastoma gene, role in cell cycle control and cell differentation. FASEB J 1993; 7: 841-845.

125. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Warszawa: Wydawnictwo Centrum Onkologii; 2005

126. Wong HJ, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to sentinel node in the feline model. Arch Surg 1991; 214: 637-641.

127. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. Int J Cancer 2004; 108: 613-619.

128. Zaino RJ. Lymph-vascular space invasion in endometrial adenocarcinoma: confusion, confessions, and conclusions. Gynecol Oncol 2002; 87: 240-242.

8. STRESZCZENIE

W Polsce zachorowalność na raka błony śluzowej trzonu macicy zajmuje 4 miejsce po raku gruczołu piersiowego, raku płuc i raku szyjki macicy. Liczba zachorowań z powodu raka błony śluzowej macicy systematycznie rośnie począwszy od lat 60-tych. Pomimo wzrostu zachorowań umieralność z powodu raka endometrium ulega zmniejszeniu i zajmuje 14-ste miejsce wśród przyczyn zgonów kobiet z powodu wszystkich nowotworów złośliwych. Wieloletnie doświadczenie kliniczne wskazuje, że najbardziej skutecznym postępowaniem terapeutycznym jest leczenie operacyjne tego nowotworu, które jest w większości przypadków uzupełniane hormonoterapią, w części przypadków także radioterapią, a ostatnio również radiochemioterapią. W Polsce w większości przypadków wykonywane jest proste wycięcie macicy wraz z przydatkami. Takie postępowanie utrudnia w znacznym stopniu prawidłową kwalifikację do dalszego leczenia uzupełniającego. Stąd aktualnie obserwuje się, że coraz więcej ośrodków rozpoczyna leczenie operacyjne polegające na rozszerzonym wycięciu macicy wraz z węzłami chłonnym miednicy mniejszej z zachowaniem tzw. sterylności onkologicznej, co pozwala na ostateczne chirurgiczno-patomorfologiczne ustalenie stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu oraz ustalenie następowego leczenia, uzupełniającego postępowanie operacyjnego w tym szczególnie radioterapii pooperacyjnej. Przeciwnicy takiego postępowania uważają, że w większości przypadków nie stwierdza się przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych, stad radykalizacja zabiegu operacyjnego nie tylko nie poprawia wyników leczenia, ale może być także czynnikiem zwiększającym odsetek powikłań i powodować pogorszenie jakości życia operowanych kobiet.

Stąd celem obecnej pracy jest:

1. Ocena częstości występowania przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych miednicy małej w raku endometrium.
2. Określenie korelacji pomiędzy występowaniem przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych miednicy małej w raku endometrium, a wybranymi czynnikami kliniczno-morfologicznymi jak stopień zaawansowania klinicznego, postać histologiczna, stopień dojrzałości guza nowotworowego, układ komórek guza nowotworowego, głębokość nacieku mięśniówki trzonu macicy, obecność receptorów estrogenowych.
3. Określenie znaczenia rokowniczego obecności przerzutów raka endometrium w węzłach chłonnych miednicy małej.
4. Określenie korelacji pomiędzy 5 letnim przeżyciem pacjentek z rakiem endometrium, a wybranymi czynnikami kliniczno morfogenicznymi tj. stopniem zaawansowania klinicznego, postacią histologiczną, stopniem dojrzałości guza nowotworowego, układem komórek guza nowotworowego, głębokością nacieku mięśniówki trzonu macicy, obecnością receptorów estrogenowych oraz przerzutami komórek nowotworowych do węzłów chłonnych miednicy małej.

Materiał pracy stanowią 183 kobiety w wieku 43-84 lat diagnozowane i operowane w Klinice Ginekologii i Onkologii CM UJ w latach 1992-2002 z powodu raka endometrium. W celu ustalenia rozpoznania, u wszystkich kobiet przeprowadzono wywiad lekarski, badanie ginekologiczne, badanie ultrasonograficzne, w części przypadków wykonano także badanie histeroskopowe. Rozpoznanie kliniczne ustalono na podstawie badania histopatologicznego wyskrobin z jamy macicy lub na podstawie badania histopatologicznego wycinków

pobranych podczas histeroskopii. Podstawowym leczeniem był zabieg chirurgiczny z zachowaniem sterylności onkologicznej. Pacjentki podzielono na dwie grupy. Grupa I to 97 (53%) kobiet diagnozowanych i operowanych w latach 1992-1997 z powodu raka endometrium, u których wykonano proste usunięcie macicy wraz z przydatkami. Grupę II stanowi 86 (47%) pacjentek diagnozowanych i operowanych w latach 1998-2002 u których wykonano rozszerzone usunięcie macicy tj. wycięcie macicy z przydatkami wraz z usunięciem węzłów chłonnych miednicy małej, także z zachowaniem sterylności onkologicznej. W obu grupach kobiet w badaniu histopatologicznym oceniano lokalizację i rozprzestrzenianie się raka w obrębie błony śluzowej macicy, głębokość naciekania przez guz nowotworowy mięśnia macicy, postać histologiczną nowotworu, jego stopień zróżnicowania oraz obecność receptorów estrogenowych. W grupie II dodatkowo oceniano obecność komórek nowotworowych w popłuczynach z jamy brzusznej, w węzłach chłonnych miednicy małej oraz przymaciczach. Jako leczenie uzupełniające w obu grupach, jeśli nie było przeciwwskazań ze strony układu sercowo naczyniowego, stosowano hormonoterapię gestagenami i ich pochodnymi. W grupie I w przypadku stwierdzenia niskiego i średniego zróżnicowanie guza (G2,G3), naciek nowotworu ponad ½ grubości mięśnia macicy, rozprzestrzenianie się guza na dolny odcinek macicy oraz rozrost brodawczakowaty lub lity guza stosowano radioterapię uzupełniającą obejmującą zarówno brachy jak i teleterapię. W grupie II radiochemioterapię zastosowano w przypadkach obecność komórek nowotworowych w węzłach chłonnych, popłuczynach z jamy otrzewnowej, w przymaciczach oraz przydatkach, niskiego stopnia zróżnicowania guza (G3), naciekania przez komórki nowotworowe ponad połowę grubości mięśnia macicy oraz w przypadkach raka surowiczo-brodawczakowatego. W obu grupach porównano postacie histologiczne guza, jego rozprzestrzenianie się w jamie macicy, stopień zróżnicowania, grubość naciekania mięśnia

macicy przez nowotwór. W II grupie porównano ponadto występowanie przerzutów do węzłów chłonnych w zależności od typu histologicznego, stopnia zróżnicowania guza nowotworowego jego lokalizacji, grubości ściany macicy objętej naciekiem nowotworowym obecności komórek nowotworowych w popłuczynach z jamy otrzewnowej. W obu grupach porównano odsetek 5 letniego przeżycia i występowania wznowy nowotworowej w zależności od postaci histologicznej guza, stopnia jego zróżnicowania, grubości naciekania mięśnia macicy przez guz nowotworowy, rozprzestrzeniania się nowotworu i obecności receptorów estogenowych. Dodatkowo w grupie drugiej porównano odsetek 5 letnich przeżyć w zależności od obecności przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych miednicy małej.

Na podstawie badania histopatologicznego w 151 (82.51%) przypadkach stwierdzano raka gruczołowego endometroidalnego, w 12 (6,56%) raka gruczołowego śluzowego, w 8 (4,37%) postać brodawczakowatą raka gruczołowego surowiczego, w 10 (5,46%) przypadkach raka jasnokomórkowego, oraz raka mieszanego w 3 (1,64%) przypadkach. Podział raka endometrium ze względu na układ komórek wykazał w 165 (90,16%) przypadkach nowotwór o układzie komórek gruczołowych, oraz w 18 (9,83%) przypadkach o układzie brodawczakowatym i litym. Ocena receptorów estrogenowych w tkance nowotworowej wykazała ich obecność u 149 (81,42%) kobiet, natomiast ich brak, a więc raka estrogenoniezależnego u 34 (18,58%) kobiet. Ocena stopnia zróżnicowania guza, wykazała guz wysokozróżnicowany (G1) w 97 (53%) przypadkach, w 58 (31,69%) średniozróżnicowany (G2), i niskozróżnicowany (G3) w 28 (15,3%) przypadkach. W analizowanych grupach naciek raka nie przekraczał błony śluzowej macicy w 48 (26.23%) przypadkach tj. w grupie I 25 (25,77%), a w grupie II w 23 (26,74%) przypadkach, naciekał mięsień macicy do połowy jego grubości w 92 (50,27%) tj. w grupie I 48 (49,48%), a w

grupie II w 44 (51,62%) przypadkach i przekraczał połowę grubości mięśnia macicy w 43 (23,5%) przypadkach tj. w grupie I 24 (24,74%), a w grupie II w 19 (22,09%) przypadkach. W grupie II obejmującej 86 kobiet w 54 (62,79%) przypadków rak dotyczył jedynie trzonu macicy, w 12 (13,95%) trzonu oraz szyjki macicy, a w 20 (23,3%) przypadkach przechodził poza trzon macicy. Przerzuty w węzłach chłonnych miednicy małej stwierdzono u 17 (19,27%) kobiet grupy II. W grupie II oceniono stopień zaawansowania klinicznego raka endometrium tj. I stopień klinicznego zaawansowania stwierdzono w 54 (62,79%) przypadkach, II stopień zaawansowania u 12 (13,95%), III stopień w 19 (22,09%) i IV stopień klinicznego zaawansowania u 1 (1,16%) kobiety. W przypadku wysokiego stopnia zróżnicowania G1 stwierdzono przerzuty komórek nowotworowych do węzłów chłonnych w 3 (3,98%) przypadkach, w raku o średnim stopniu zróżnicowania G2 w 7 (23,3%) przypadkach, a w raku o niskim stopniu zróżnicowania G3 w 7 (53,8%) przypadkach. W przypadku nowotworu ograniczonego tylko do endometrium przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono jedynie u 2 (8,7%) kobiet. W 9 (20,45%) przypadkach, gdy guz naciekał mięsień macicy do ½ jego grubości, oraz w 6 (31,57%) przypadkach, gdy nowotwór naciekał mięsień macicy powyżej ½ jego grubości. Postać brodawczakowata i lita nowotworu u kobiet wiązała się z statystycznie istotnie wyższym odsetkiem przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych dotyczącym 8 (80%) przypadków, w porównaniu z postacią gruczołową, w której przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono w 9 (11,8%) przypadkach. W guzach estrogenozależnych przerzuty komórek nowotworowych do węzłów chłonnych dotyczyły 10% przypadków, a w guzach estrogenoniezależnych wystepowały u 62,5% kobiet. Występowania przerzutów komórek nowotworowych w węzłach chłonnych w zależności od typu histologicznego nowotworu wykazała odsetek przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych w raku gruczołowym endometrialnym w 7 (9,9%) przypadkach w

porównaniu z odsetkami przerzutów w raku gruczołowym śluzowym w 3 (60%), a szczególnie gruczołowym surowiczym w którym przerzuty stwierdzono w 2 (66,7%) i jasnokomórkowym 4 (66,7%) przypadkach. W grupie I w której leczenie operacyjne polegało na prostym wycięciu macicy wraz z przydatkami do radioterapii jako leczenia uzupełniającego zakwalifikowano 59 (60,82%) pacjentek. W grupie II radioterapią uzupełniającą zastosowano w 30 (34,88%) przypadkach. Łącznie w obu grupach radioterapii poddano 89 (48,63%) pacjentek. W grupie I 5 letnie przeżycie miało miejsce w 71 (73,2%) przypadkach, a w grupie II przeżycie 5 letnie uzyskano w wyższym odsetku tj. w 67 (77,91%) przypadkach. W obu grupach łącznie w raku gruczołowym endometrialnym 5 letnie przeżycie uzyskano w 124 (82,12%) przypadkach, gruczołowym śluzowym w 8 (66,67%), gruczołowym surowiczym w 3 (42,86%) przypadkach, w raku jasnokomórkowym w 3 (33,33%) przypadkach. Łącznie 5 letnie przeżycie w typie gruczołowym uzyskano w 133 (80,60%) przypadkach, a w typie brodawczakowatym i litym w 5 (27,78%). Przeżycie 5 letnie w przypadkach stwierdzenia receptorów estrogenowych dotyczyło 122 (81,88%) pacjentek, a w których nie stwierdzono tych receptorów u 16 (47,06%). W przypadkach wysokiego stopnia zróżnicowania guza G1 przeżycie 5 letnie dotyczyło 89 (91,47%) pacjentek, w G2 17 (60,71%), a w niskozróżnicowanym G3 9 (32,14%) pacjentek. Ocena 5 letniego przeżycia w zależności od grubości naciekania przez nowotwór mięśnia macicy wykazała w raku ograniczonym do endometrium 5 letnie przeżycie u 46 (95,83%) kobiet, gdy naciek obejmuje mięsień macicy do ½ grubości 5 letnie przeżycie stwierdzono u 70 (76,08%) kobiet, w przypadkach, gdy naciek przekracza ½ grubości mięśnia macicy u 23 (53,48%) kobiet. U kobiet grupy II w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu przeżycie 5 letnie w I stopniu zaawansowania dotyczyło 50 (92,59%) kobiet, w stopniu II 8 (66,67%), w stopniu III 9 (47,37%) kobiet, zaś w IV leczona była jedynie jedna kobieta, która

zmarła po 21 miesiącach od rozpoznania. W grupie kobiet leczonych uzupełniającą radioterapią, 5 letnie przeżycie miało miejsce u 52 (58,43%), a bez radioterapii uzupełniającej u 86 (91,49%) kobiet. Ocena jakości życia kobiet w 2 miesiące po leczeniu tylko operacyjnym w wyższym odsetku była lepsza w grupie, w której wykonano histerektomię prostą, niż w grupie w której wykonano zabieg radykalny, natomiast po 6 miesiącach nie stwierdzono w tym zakresie różnic. Porównanie grupy kobiet leczonych tylko operacyjnie, z grupą leczonych operacyjnie oraz radioterapią wykazało, że po leczeniu operacyjnym bez uzupełniającej radioterapii 72 (72,73%) kobiet określiło swoją jakość życia jako bez zmian lub lepszą, a jako gorszą 27 (27,27%) pacjentek. Natomiast w grupie po leczeniu operacyjnym uzupełnionym radioterapią 23 (27,38%) kobiet określało swoją jakość życia jako lepszą lub bez zmian, a 61 (72,62%) jako gorszą. W 6 miesięcy po leczeniu operacyjnym bez uzupełniającej radioterapii 91 (91,21%) kobiet określało swoją jakość życia jako lepszą lub bez zmian, a 8 (8,79%) jako gorszą. Wśród kobiet po leczeniu operacyjnym uzupełnionym radioterapią w 47 (55,95%) przypadkach jakość życia jako lepszą lub bez zmian natomiast 37 (44,05%) jako gorszą niż przed leczeniem.

Na podstawie przeprowadzonych obserwacji oraz uzyskanych wyników można wysnuć następujące wnioski:

1. Częstość występowania przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych miednicy mniejszej w raku endometrium dotyczy blisko 20% przypadków.
2. Istnieje korelacja pomiędzy przerzutami komórek nowotworowych do regionalnych węzłów chłonnych miednicy małej w raku endometrium, a postacią histologiczną nowotworu, stopniem zróżnicowania guza nowotworowego,

układem komórek nowotworu, głębokością nacieku mięśnia macicy przez guz nowotworowy, obecnością receptorów estrogenowych.

3. Występowanie przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych miednicy małej w raku endometrium pogarsza rokowanie co do 5 letniego przeżycia pacjentek.
4. Na odsetek 5 letniego przeżycia obok stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu mają także wpływ wymienione powyżej czynniki histologiczno morfologiczne, które korelują z odsetkiem przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych tj. postacią histologiczną guza jego stopniem dojrzałości, układem komórek guza, głębokością nacieku mięśnia macicy przez guz i obecność receptorów estrogenowych.
5. Radykalna histerektomia wraz usunięciem węzłów chłonnych miednicy małej nieznacznie pogarsza jakość życia pacjentek w pierwszych miesiącach po operacji w porównaniu z histerektomią prostą, ale pozwala istotnie obniżyć odsetek radioterapii pooperacyjnej, która istotnie pogarsza jakość życia tych kobiet.

9. SUMMARY

In Poland, incidence of endometrial cancer is the 4th most common cause of cancer, after breast, lung and cervical cancer. Since the 1960's, incidence rate of endometrial cancer is systematically increasing. Despite the increasing incidence, mortality rate of endometrial cancer is decreasing and is the 14th most common cause of death in women from all malignant cancers. Multiannual clinical experience shows, that the most effective therapeutic procedure is operative treatment, in most cases in combination with hormonal therapy, in some cases with radiation therapy, recently with radio chemotherapy. In Poland, in most cases of endometrial cancer, simple hysterectomy with removal of both ovaries is performed. Such procedure makes difficult a proper qualification for further complementary treatment. Hence, currently more centers use operative treatment based on expanded hysterectomy with removal of pelvic lymph nodes, which preserves so called oncologic sterility. This allows for surgical and patho-morfological determination of the stage of carcinoma and establishment of further treatment, complementary to surgical procedure, in particular postoperative radiation therapy. Opponents of such procedures consider that in most cases there are no metastases to lymph nodes, therefore radical operative procedures do not improve results of the treatment. But it can also be a factor which increases postoperative complications and worsens the quality of life in operated women.

Therefore the objective of this paper is:

1. Evaluation of the frequency of metastasis to pelvic lymph nodes in endometrial cancer.

2. Determination of the correlation between occurrence of metastasis to pelvic lymph nodes in endometrial carcinoma and selected clinical morphological factors such as clinical stage of carcinoma, histological type, degree of maturity of the tumor, arrangement of cancer cells, depth of invasion of the myometrium, presence of estrogen receptors.
3. Determination of prognostic importance of metastasis to pelvic lymph nodes from the endometrial carcinoma.
4. Determination of the correlation between 5-year survival of the patients with endometrial cancer and selected clinical and morphological factors such as clinical stage of carcinoma, histological type, degree of maturity of the tumor, arrangement of cancer cells, depth of invasion of the myometrium, presence of estrogen receptors and metastasis to pelvic lymph nodes.

This study was based on data from 183 women, from 43 to 84 years old, diagnosed with endometrial carcinoma and operated between 1992 and 2002 in Chair of Gynecology&Oncology Jagiellonian University. To come to a diagnosis, all women were interviewed about their medical history. Gynecologic and ultrasonographic examination was carried out in all patients. In some cases hysteroscopy was also performed. Clinical diagnosis was based on histopathological examination of scrapings from uterine cavity or biopsy specimens obtained during hysteroscopy. Primary treatment was surgical procedure with preservation of oncologic sterility. Subjects were divided into two groups. Group I was composed of 97 (53%) women with endometrial carcinoma, diagnosed and operated between 1992 and 1997 using simple hysterectomy with removal of both ovaries. Group II was composed of 86 (47%) women diagnosed and operated using expanded hysterectomy i.e.

hysterectomy with removal of both ovaries and pelvic lymph nodes, with the preservation of oncologic sterility. In both groups using histopathological examination, localization and spread of cancer within the endometrium, depth of malignant invasion of the myometrium, histological type of carcinoma, degree of tumor differentiation and the presence of estrogen receptors were assessed. Additionally, in group II, the presence of cancer cells in washings from the peritoneal cavity, in pelvic lymph nodes and the parametrium were evaluated. With no contraindications from the cardiovascular system, adjuvant treatment using hormonal therapy with gestagens and their derivatives was used in both groups. In group I, with the verification of G2 (intermediate) or G3 (low) grade of tumor, neoplastic invasion of more than ½ of the myometrium, spread of tumor to the lower segment of the uterus and papillomatous or solid hyperplasia, adjuvant radiotherapy containing brachytherapy and teletherapy was used. In group II, radiochemotherapy was applied in the presence of cancer cells in the lymph nodes, washings from the peritoneal cavity, the parametrium and uterine appendages; low grade of the tumor (G3); neoplastic invasion of more than half of the myometrium and in the serous papillary carcinoma cases.

In both groups histological type of the carcinoma, its spread in the uterine cavity, degree of differentiation and depth of invasion of the myometrium were compared. Furthermore, in group II, presence of metastasis in lymph nodes depending on histological type, degree of differentiation of the tumor, its location, depth of invasion of the myometrium and the presence of cancer cells in washings of peritoneal cavity were compared. In both groups, 5-year survival rates and the recurrence of neoplasm depending on histological type, degree of differentiation, depth of invasion of myometrium, spread of the neoplasm and the presence of estrogen receptors were compared. In addition, in the second group, 5- year survival rates were compared, depending on the presence of pelvic lymph node metastasis.

Based on the histopatological examination, in 151 (82,51%) cases endometroid adenocarcinoma was found, in 12 (6,56%) mucinous adenocarcinoma, in 8 (4,37%) papillary type of serous adenocarcinoma, in 10 (5,46%) clear cell carcinoma and in 3 cases (1,64%) mixed cell carcinoma. Distribution of endometrial carcinoma in relation to cellular line showed 165 (90,16%) cases of neoplasm of glandular cell line, and in 18 (9,83%) cases papillary or solid cell line. Assessment of the estrogen receptors in the neoplastic tissue demonstrated their presence in 149(81,42%) women, and their absence in 34 (18,58%) women (non-estrogen-dependant carcinoma). Evaluation of the grading system showed well differentiated (G1) tumors in 97 (53%) cases, 58 cases (31,69%) moderately differentiated (G2) tumors and 28 (15,3%) cases of poorly differentiated (G3) tumors. In the analyzed groups, neoplastic invasion did not cross the endometrium in 48 (26,23%) cases i.e. in group I 25 (25,77%) and in group II 23 (26,74%) cases. It invaded the myometrium to less than ½ of its thickness in 92 (50,27%) cases i.e. in group I 48 (49,48%) and in group II in 44 (51,62%) cases. It invaded more than ½ of the thickness of the myometrium in 43 (23,5%) cases i.e. in group I 24 (24,74%) and in group II in 19 (22,09%) cases, respectively. In group II composed of 86 women, carcinoma was limited to body of the uterus in 54 (62,79%) cases, involved uterine body and cervix in 12 (13,95%) cases, and in 20 (23,3%) cases it extended beyond uterine body. Pelvic lymph node metastasis were found in 17 (19,27%) women from group II. In group II, staging of endometrial carcinoma was assessed i.e. stage I was detected in 54 (62,79%), stage II in 12 (13,95%), stage III in 19 (22,09%) and stage IV in 1 (1,16%) woman, respectively.

In high grade carcinoma G1, the presence of lymph node metastasis were detected in 3 (3,98%), in intermediate grade G2 in 7 (23,3%) and in low grade G3 in 7 (53,8%) cases, respectively. In the case of neoplasm being limited only to endometrium, lymph nodes

metastasis were detected only in 2 (8,7%) women; in 9 (20,45%) cases, when the tumor invaded the myometrium to less than half of its thickness and in 6 (31,57%) cases when tumor invaded more than ½ of the myometrium. Papillomatous and solid type of neoplasm in women involved statistically and significantly higher proportion of lymph node metastasis - 8 cases (80%). In comparison, in glandular type, lymph node metastasis were detected in 9 (11,8%) cases. In estrogen-dependent tumors, lymph node metastasis involved 10% of cases; in estrogen-non-dependent tumors in 62,5% of women. Lymph node metastasis were present in 7 (9,9%) cases of endometrial glandular carcinoma, in 3 (9,9%) cases of mucinous adenocarcinoma, 2 (66,7%) cases of serous adenocarcinoma and in 4 (66,7%) cases of clear cell carcinoma. In group I, where operative treatment consisted of simple hysterectomy with removal of ovaries, 59 (60,82%) patients were qualified for radiotherapy as adjuvant treatment. In group II, radiation therapy as adjuvant treatment was used in 30 (34,88%) cases. In 2 groups, a total of 89 (48,63%) patients had radiation therapy. In group I, 5-year survival involved 71 (73,2%) cases, and in group II 67 (77,91%) cases. In both groups, 5-year survival for endometrial glandular carcinoma involved 124 (82,12%) cases, mucinous adenocarcinoma 8 (66,67%) cases, serous adenocarcinoma 3 (42,86%) cases and clear cell carcinoma 3 (33,33%) cases. In total, 5-year survival in glandular type of carcinoma involved 133 (80,60%) cases and 5 cases (27,78%) in papillomatous and solid carcinoma. 5-year survival in the presence of estrogen receptors involved 122 (81,88%) cases and 16 (47,06%) cases in their absence. High grade G1 had 89 (91,47%) patients with 5-year survival, compared to 17 (60,71%) and 9 (32,14%) patients in moderate (G2) and low (G3) grade, respectively. Evaluation of the 5-year survival in women with depth of invasion limited to endometrium involved 46 (95,83%) cases; with spread of neoplasm to less than half of the myometrium 70 (76,08%) and with more than half 23 (53,48%) cases ,respectively. In group II, depending on

the staging of neoplasm, 5-year survival involved 50 (92,59%) women in stage I, 8 (66,67%) in stage II, 9 (47,37%) in stage III and in stage IV only one woman, who died at 21 months after diagnosis. In the group of subjects treated with adjuvant radiation therapy, 5-year survival involved 52 (58,43%) women, in the non-treated group 86 (91,49%) women. Assessment of the quality of life in women, 2 months after only surgical treatment, was higher in the group operated using simple hysterectomy, in comparison with the group operated using radical hysterectomy. After 6 months no differences were present. In comparing group treated only surgically with the group treated using surgery and radiation therapy, quality of life was higher or the same in 72 (72,73%) and lower in 27 women from the only-surgery group. On the other hand, in the group treated surgically and with adjuvant radiation therapy, quality of life was higher or the same in 23 (27,73%) and lower in 61 (72,62%) women. After 6 months following operative treatment without radiation therapy, 91 (91,21%) women described their quality of life as being higher or the same and 8 (8,79%) as being lower. Among women treated surgically and with adjuvant radiotherapy, 47 (55,95%) had quality of life higher or the same, whereas 37 (44,05%) had lower than before the treatment.

Based on the observations and obtained results one can come to the following conclusions:

1. Incidence of pelvic lymph nodes metastasis in endometrial carcinoma involves almost 20% of cases.
2. There is a correlation between metastasis to regional pelvic lymph nodes in endometrial carcinoma and histological type, grading of the tumor, arrangement of cancer cells, depth of invasion of the myometrium and the presence of estrogen receptors.

3. Presence of metastasis to pelvic lymph nodes in endometrial carcinoma worsen 5-year survival rate.
4. Besides the clinical grade of differentiation of the carcinoma, other histo-morphological factors mentioned above, which correlate with the proportion of lymph node metastasis i.e. histology of the tumor, its maturity grade, cell tumor arrangement, depth of malignant invasion of the myometrium and the presence of estrogen receptors, have an effect on 5-year survival rates.
5. Radical hysterectomy with removal of pelvic lymph nodes, in comparison to simple hysterectomy, slightly lowers quality of life in women few months after operation, but it significantly decreases the proportion of postoperative radiotherapy, which significantly lowers quality of life in these women.