

Gruczolakorak *endometrium* typu endometrioidalnego – analiza wartości prognostycznej wybranych parametrów klinicznych i histopatologicznych

Endometrioid endometrial cancer – the prognostic value of selected clinical and pathological parameters

Gottwald Leszek^{1,2,3}, Chałubińska Justyna⁴, Moszyńska-Zielińska Małgorzata⁵, Piekarski Janusz⁶, Tyliński Wiesław⁷, Szwałski Jarosław^{8,9}, Kubiak Robert¹⁰, Pasz-Walczak Grażyna¹⁰, Hendzel Katarzyna⁹, Ciałkowska-Rysz Aleksandra^{1,3}

¹ Pracownia Medycyny Paliatywnej Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

² Poradnia Ginekologii Onkologicznej, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im M. Kopernika w Łodzi, Polska

³ Oddział Medycyny Paliatywnej, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im M. Kopernika w Łodzi, Polska

⁴ Zakład Teleradioterapii, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im M. Kopernika w Łodzi, Polska

⁵ Oddział Brachyterapii, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im M. Kopernika w Łodzi, Polska

⁶ Klinika Chirurgii Onkologicznej Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

⁷ Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Położnictwa i Ginekologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

⁸ Pracownia Histopatologii, ZOZ Olympus Consilio, Łódź, Polska

⁹ Pracownia Histopatologii, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa w Łodzi, Polska

¹⁰ Zakład Patologii Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Streszczenie

Cel pracy: ocena znaczenia rokowniczego wybranych czynników klinicznych i histologicznych dla przeżycia wolnego od choroby (DFS) i przeżycia ogólnego (OS) chorych z gruczolakorakiem endometrioidalnym endometrium.

Materiał i metody: Retrospektywnym badaniem objęto 262 chore w wieku 37–86 lat (62,0±9 lat). Oceniono zależność pomiędzy wybranymi parametrami, a DFS i OS.

Wyniki: Okres obserwacji wynosił 8–123 miesięcy (64,9±27,1). W 4 przypadkach wystąpiła progresja choroby (1,5%), a u 43 chorych (16,4%) stwierdzono wznowy nowotworu w okresie 2–61 miesięcy (23,9±15,7) od rozpoczęcia leczenia. DFS i OS wynosiły odpowiednio 82,1% i 81,3%.

Adres do korespondencji:

Leszek Gottwald

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Ciołkowskiego 2, 93-509 Łódź, Polska

tel.: +48 42 689 54 81; fax: +48 42 689 54 82

e-mail: lgottwald@wp.pl

Otrzymano: 30.08.2011

Zaakceptowano do druku: 25.09.2011

Gottwald L, et al.

W modelu jednoczynnikowym mniejsze DFS było związane ze starszym wiekiem chorych ($p=0,007$) i nieradykalnym zabiegiem operacyjnym ($p<0,001$).

W modelu wieloczynnikowym mniejsze DFS występowało u chorych starszych ($HR=1,058$; $95\%CI=1,024-1,093$; $p<0,001$), z wczesną menopauzą ($HR=0,910$; $95\%CI=0,851-0,973$; $p=0,006$), z wysokim zaawansowaniem klinicznym nowotworu ($HR=2,639$; $95\%CI=1,968-3,539$; $p<0,001$) oraz nieradykalnie zoperowanych ($HR=0,220$; $95\%CI=0,096-0,504$; $p<0,001$).

Mniejsze OS w modelu jednoczynnikowym występowało u chorych starszych ($p=0,018$), z cukrzycą typu II ($p=0,019$) i nieradykalnie zoperowanych ($p<0,001$).

W modelu wieloczynnikowym mniejsze OS dotyczyło chorych z wczesną menopauzą ($HR=0,932$; $95\%CI=0,873-0,996$; $p=0,039$), z cukrzycą typu II ($HR=2,372$; $95\%CI=1,260-4,466$; $p=0,008$), z wysokim zaawansowaniem klinicznym nowotworu ($HR=2,053$; $95\%CI=1,482-2,845$; $p<0,001$) oraz nieradykalnie zoperowanych ($HR=0,240$; $95\%CI=0,091-0,636$; $p=0,004$).

Wnioski: 90,7% wznów gruczolakoraka endometrium wystąpiło w okresie pierwszych czterech lat od rozpoczęcia leczenia, a u 79,1% tych chorych występowały przerzuty odległe. Podstawowe znaczenie rokownicze posiadały radykalność zabiegu operacyjnego, wiek chorych i zaawansowanie kliniczne nowotworu. Współistnienie cukrzycy typu II oraz wcześniejsza menopauza pogarszały rokowanie u chorych.

Słowa kluczowe: **gruczolakorak błony śluzowej macicy, endometrioidalny /
czynniki prognostyczne / wznowa / całkowite przeżycie /**

Abstract

Objectives: to assess the relationship between selected clinical and pathological factors and disease free survival (DFS) and overall survival (OS) in endometrioid endometrial cancer patients.

Material and methods: A retrospective review of 262 patients aged 37-86 (6.0 ± 9.0) was performed. Selected clinical and pathological data were correlated with DFS and OS.

Results: Follow-up was 8-123 months (64.9 ± 27.1). In 4 patients (1.5%) clinical progression was diagnosed during the treatment. In 43 patients (16.4%) relapse was diagnosed 2-61 months (23.9 ± 15.7) after commencing treatment. DFS and OS were 82.1% and 81.3% respectively. In univariate analysis worse DFS was related to older patients ($p=0.007$) and non-radical surgery ($p<0.001$). In multivariate analysis worse DFS was related to older patients ($HR=1.058$; $95\%CI=1.024-1.093$; $p<0.001$), younger at menopause ($HR=0.910$; $95\%CI=0.851-0.973$; $p=0.006$), with higher staging ($HR=2.639$; $95\%CI=1.968-3.539$; $p<0.001$) operated non-radically ($HR=0.220$; $95\%CI=0.096-0.504$; $p<0.001$). In univariate analysis worse OS was connected with older patients ($p=0.018$), diabetes type II ($p=0.019$) and non-radical surgery ($p<0.001$). In multivariate analysis worse OS was related to younger age at menopause ($HR=0.932$; $95\%CI=0.873-0.996$; $p=0.039$), diabetes type II ($HR=2.372$; $95\%CI=1.260-4.466$; $p=0.008$), higher staging ($HR=2.053$; $95\%CI=1.482-2.845$; $p<0.001$), and non-radical surgery ($HR=0.240$; $95\%CI=0.091-0.636$; $p=0.004$).

Conclusions: Relapsed endometrial cancer developed in 90.7% during four years after commencing treatment. In 79.1% of these patients distant metastases were present. Most significant prognostic factors were radicality of surgery, age of patients and staging. The presence of diabetes type II and early menopause were connected with worse prognosis.

Key words: **endometrial adenocarcinoma / endometrioid carcinoma /
prognostic factors / relapse / overall survival /**

Wstęp

Według danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów w Warszawie, trzon macicy stanowi najczęstszą lokalizację pierwotnych nowotworów złośliwych narządów płciowych u kobiet w Polsce z dynamicznie wzrastającą liczbą zachorowań, co zobrazowano na Rycinie 1. Z większą częstością rozpoznawane są obecnie u kobiet jedynie złośliwe guzy piersi oraz oskrzeli i płuc [1].

Większość przypadków nowotworów trzonu macicy dotyczy gruczolakoraka endometrium typu endometrioidalnego [2]. Wzrastająca zachorowalność tłumaczona jest tutaj zwiększoną długością życia, zmianą jego stylu i nawyków żywieniowych oraz poprawą warunków bytowych [3, 4].

Zidentyfikowano jak dotąd liczne czynniki sprzyjające wystąpieniu nowotworu, jak otyłość, cukrzyca, zaawansowany wiek chorych, elementy wywiadu położniczego i cyklu miesięcznego, czy też terapia hormonalna [4-7].

Progresja zmian w *endometrium* począwszy od rozrostu atypowego jest już także dobrze udokumentowana [8], jednak parametry warunkujące przebieg kliniczny gruczolakoraka stanowią nadal element zainteresowania licznych badaczy [4, 9, 10].

Brak jest także jak dotąd ujednoczonego schematu kontroli tych chorych po zakończonym leczeniu onkologicznym [9]. Dobra znajomość czynników rokowniczych oraz charakterystyki wznów choroby ma podstawowe znaczenie dla ustalenia optymalnego schematu postępowania u każdej chorej.

Gruzołakorak *endometrium* typu endometrioidalnego – analiza wartości prognostycznej wybranych parametrów klinicznych i histopatologicznych.

Cel pracy

Celem pracy była ocena znaczenia rokowniczego wybranych czynników klinicznych i histologicznych dla przeżycia wolnego od choroby (DFS) oraz przeżycia ogólnego (OS) chorych z gruczołakorakiem *endometrium* typu endometrioidalnego.

Materiał i metody

Badaniem objęto 262 kolejne chore w wieku 37-86 lat (62,0±9,0), leczone z powodu pierwotnego gruczołakoraka *endometrium* typu endometrioidalnego.

260 chorych było operowanych w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu im. M. Madurowicza w Łodzi w latach 2000-2007. U 2 chorych ze względu na zaawansowanie nowotworu odstąpiono od zabiegu operacyjnego. Dalsze leczenie oraz kontrolę prowadzono w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. M. Kopernika w Łodzi.

W leczeniu uzupełniającym stosowano radioterapię (RT), w niektórych przypadkach chemioterapię (CHT) i hormonoterapię (HT). Kwalifikację do uzupełniającej RT przeprowadzano w oparciu o wywiad, badanie fizykalne, ginekologiczne, opis zabiegu operacyjnego i pooperacyjnego badania histopatologicznego oraz wyniki badań obrazowych wykluczające obecność przerzutów odległych. Pacjentki leczono według jednolitego protokołu terapeutycznego, pod kontrolą stałego zespołu lekarskiego. RT obejmowała skojarzone stosowanie teleterapii i brachyterapii. Dawki podawane wiązkami zewnętrznymi mieściły się w przedziale 40–48Gy w punkcie referencyjnym. Dawka frakcyjna w teleterapii wynosiła 2,0Gy/p.ref. Stosując brachyterapię, 204 chore otrzymały dawkę 18,0 Gy specyfikowaną w odległości 0,5cm od powierzchni aplikatora w trzech frakcjach po 6,0Gy, a 31 chorych otrzymało dawkę 24,0Gy w czterech frakcjach po 6,0Gy. CHT najczęściej stosowano wg schematu PAC (cisplatyna – doksorubicyna – endoxan), AP (doksorubicyna – cisplatyna), lub podając taksol z karboplatyną. W hormonoterapii stosowano octan medroksyprogesteronu w postaci wstrzyknięć domięśniowych lub octan megestrolu drogą doustną. Po zakończonym leczeniu chore znajdowały się pod kontrolą Poradni Ginekologii Onkologicznej.

Poddano analizie zależność pomiędzy wiekiem chorych, wywiadem położniczym, wywiadem onkologicznym (nowotwory u chorej, u krewnych pierwszego i drugiego stopnia), wiekiem menopauzy, współistnieniem cukrzycy typu II, zróżnicowaniem histologicznym nowotworu (*grading*), zaawansowaniem klinicznym gruczołakoraka (*staging*) oraz radykalnością zabiegu operacyjnego, a DFS i OS.

DFS zdefiniowano jako czas od zabiegu operacyjnego do stwierdzenia wznowy nowotworu, lub w przypadku jej braku – do zakończenia obserwacji. OS zdefiniowano jako czas od zabiegu operacyjnego do zakończenia obserwacji. Za całkowitą remisję przyjęto brak cech czynnej choroby nowotworowej w badaniu klinicznym i w badaniach dodatkowych po zakończeniu leczenia. Jako progresję choroby przyjęto dalsze szerzenie się nowotworu mimo stosowanego leczenia. Wznowę nowotworu zdefiniowano jako wystąpienie cech aktywnej choroby nowotworowej po okresie remisji. Jako zabieg radykalny przyjęto całkowite usunięcie macicy (TAH), obustronnie jajników i jajowodów (BSO), wyrostka robaczkowego i miednicznych węzłów chłonnych, bez pozostawienia widocznych ognisk nowotworu.

Ponieważ wszystkie chore były operowane w latach 2000-2007, zaawansowanie kliniczne nowotworów ustalano wg klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej FIGO nowotworów ginekologicznych z 1988 roku [2], a nie wg obecnie obowiązującej klasyfikacji FIGO z 2009 roku [10]. Dokładną charakterystykę grupy badanej przedstawiono w tabeli I.

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu programu CSS Statistica (Statsoft Inc., Tulsa, OK., USA). W celu porównania danych nieparametrycznych wykorzystano test χ^2 oraz test dokładny Fishera. Zależności pomiędzy DFS i OS a kolejnymi parametrami poddano analizie jednoczynnikowej i wieloczynnikowej.

Analizę jednoczynnikową wykonano z użyciem testu *log rank* dla zmiennych nominalnych lub metodą regresji Coxa dla zmiennych ciągłych. Krzywe DFS oraz OS wyznaczono w oparciu o metodę Kaplana-Meiera.

W analizie wieloczynnikowej wykorzystano metodę regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa z krokową wsteczną selekcją zmiennych z pozostawieniem w modelu zmiennych o $p < 0,10$.

Wyniki przedstawiono jako współczynniki ryzyka (Hazard Ratios) z 95% przedziałami ufności (95% *Confidence Interval* – 95% CI). Poziom istotności przyjęto jako $p < 0,05$.

Tabela I. Kliniczna i histopatologiczna charakterystyka grupy badanej.

Oceniane parametry		n	%
Razem chorych		262	100,0
wiek chorych	≤ 50 lat	24	9,2
	51-70 lat	185	70,6
	>70 lat	53	20,2
wywiad onkologiczny	• nowotwory u chorej	9	3,4
	• bez nowotworów u chorej	253	96,6
	• nowotwory w rodzinie	51	19,5
	• bez nowotworów w rodzinie	211	80,5
przebyte ciąży	• nie	36	13,7
	• tak	226	86,3
wiek menopauzy	≤ 50 lat	108	41,2
	>50 lat	154	58,8
cukrzyca typu II	• tak	48	18,3
	• nie	214	81,7
zaawansowanie kliniczne gruczołakoraka (<i>staging</i>)	I	178	68,0
	II	37	14,1
	III	43	16,4
	IV	4	1,5
zróżnicowanie histologiczne gruczołakoraka (<i>grading</i>)	G 1	113	43,1
	G 2	119	45,4
	G 3	30	11,5
zabieg operacyjny	• brak lub zwiadowcza laparotomia	6	2,3
	• operacja cytoredukcyjna	3	1,1
	• zabieg radykalny	253	96,6
leczenie uzupełniające	• bez leczenia	5	1,9
	• tylko brachyterapia	29	11,1
	• brachyterapia i teleterapia	206	78,6
	• chemioterapia +/- radioterapia	22	8,4

Wyniki

Okres obserwacji chorych wynosił od 8 miesięcy do 123 miesięcy (64,9±27,1). U 215 chorych (82,1%) nie wystąpiła w tym okresie progresja, ani wznowa nowotworu. Spośród pozostałych 47 chorych, w 4 przypadkach wystąpiła progresja nowotworu (1,5%), natomiast u 43 chorych (16,4%) stwierdzono wznowę nowotworu w okresie 2 – 61 miesięcy (23,9±15,7) od rozpoczęcia leczenia. (Rycina 2).

U 9 chorych (20,9%) były to tylko wznowy miejscowe, natomiast u 34 chorych (79,1%) występowały przerzuty odległe ($p<0,001$). W 27 przypadkach (62,8%) przerzuty odległe stwierdzano w układzie chłonnym, płucach i w wątrobie. U 7 chorych (16,3%) wznowy odległe nie dotyczyły tych lokalizacji ($p<0,001$). Charakterystykę kliniczną wznów przedstawiono w tabeli II.

DFS wyniosło 82,1%. (Rycina 3). W modelu jednoczynnikowym ryzyko wznowy gruczolakoraka *endometrium* wzrastało wraz ze zwiększaniem się wieku chorych oraz u chorych zoperowanych nieradykalnie. (Tabela III).

W modelu wieloczynnikowym wzrost ryzyka wznowy stwierdzono wraz ze zwiększaniem się wieku chorych (HR=1,058; 95%CI=1,024-1,093; $p<0,001$), z obniżaniem się wieku menopauzy (HR=0,910; 95%CI=0,851-0,973; $p=0,006$), ze wzrostem zaawansowania klinicznego nowotworu (HR=2,639; 95%CI=1,968-3,539; $p<0,001$) oraz u chorych nieradykalnie zoperowanych (HR=0,220; 95%CI=0,096-0,504; $p<0,001$). Nie wykazano związku pozostałych ocenianych parametrów z DFS w modelu jednoczynnikowym i w modelu wieloczynnikowym.

OS wyniosło 81,3%. Dla 49 chorych (18,7%) punktem końcowym obserwacji był zgon chorej. (Rycina 4).

40 chorych zmarło wskutek choroby nowotworowej (81,6%), a pozostałe 9 chorych (18,4%) zmarło z innych przyczyn ($p<0,001$). U 6 chorych ze stwierdzoną i leczoną wznową nowotworu (14,0%) punktem końcowym obserwacji było przeżycie chorej. W modelu jednoczynnikowym OS malało wraz ze zwiększaniem się wieku chorych, u chorych z cukrzycą typu II oraz zoperowanych nieradykalnie. (Tabela III).

W modelu wieloczynnikowym OS malało wraz z obniżaniem się wieku menopauzy (HR=0,932; 95%CI=0,873-0,996; $p=0,039$), u chorych z cukrzycą typu II (HR=2,372; 95%CI=1,260-4,466; $p=0,008$), wraz ze wzrostem zaawansowania klinicznego nowotworu (HR=2,053; 95%CI=1,482-2,845; $p<0,001$) oraz u chorych nieradykalnie zoperowanych (HR=0,240; 95%CI=0,091-0,636; $p=0,004$).

Dodatkowym czynnikiem o granicznej statystycznie istotności było zróżnicowanie histologiczne nowotworu (HR=1,519; 95%CI=0,987-2,338; $p=0,058$). Nie wykazano związku pozostałych ocenianych parametrów z OS w modelu jednoczynnikowym i w modelu wieloczynnikowym.

Dyskusja

W ostatnich latach ukazało się wiele doniesień opisujących coraz to nowsze czynniki, które z różną siłą mogą wpływać na rokowanie u chorych z nowotworami *endometrium*, jednak w codziennej praktyce nadal opieramy się przede wszystkim na ocenie podstawowych danych klinicznych i histopatologicznych, którymi dysponujemy [2, 4, 11]. Przeprowadzona analiza 262 chorych potwierdziła, że za najistotniejsze czynniki wpływające zarówno na DFS jak i OS należy uznać radykalność zabiegu

Tabela II. Wznowy gruczolakoraka *endometrium* typu endometrioidalnego – charakterystyka kliniczna.

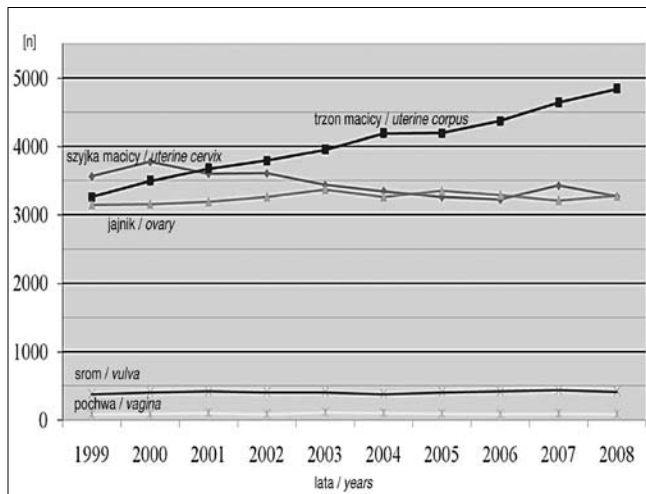
Wznowa gruczolakoraka <i>endometrium</i>		n	%
Lokalizacja	tylko miejscowa	9	20,9
	tylko odległa	28	65,1
	miejscowa i odległa	6	14,0
razem		43	100,0
Lokalizacja wznów odległych			
układ chłonny		15	34,9
płuca		12	27,9
wątroba		11	25,6
powłoki brzuszne		5	11,6
kości		4	9,3
ośrodkowy układ nerwowy		3	7,0
Leczenie wznowy			
tylko chemioterapia		11	25,6
operacyjne i chemioterapia		4	9,3
tylko teleterapia		2	4,6
brachyterapia i teleterapia		3	7,0
hormonoterapia i leczenie objawowe		3	7,0
tylko leczenie objawowe		20	46,5

Tabela III. Analiza jednoczynnikowa wpływu kolejnych parametrów klinicznych i histologicznych na DFS i OS.

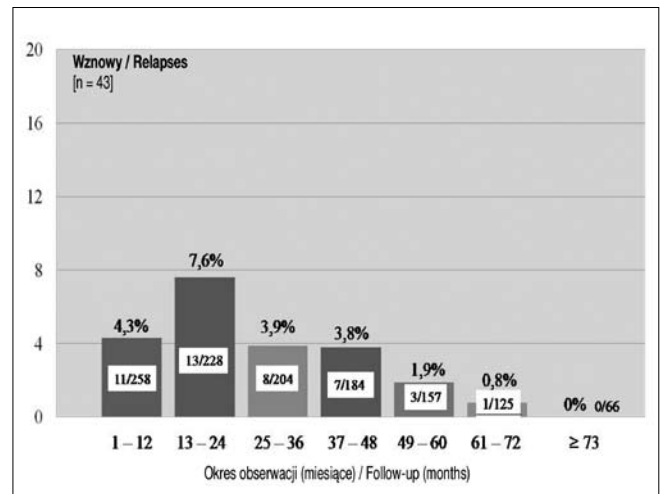
Oceniane parametry	Analiza jednoczynnikowa	
	DFS	OS
Wiek chorych	$p=0,007^*$	$p=0,018^*$
Wywiad onkologiczny u chorych	$p=0,500$	$p=0,336$
Wywiad onkologiczny w rodzinie	$p=0,148$	$p=0,510$
Przebyte ciążę	$p=0,944$	$p=0,933$
Wiek menopauzy	$p=0,123$	$p=0,128$
Cukrzyca typu II	$p=0,122$	$p=0,019^*$
Zaawansowanie kliniczne nowotworu	$p=0,169$	$p=0,294$
Zróżnicowanie histologiczne gruczolakoraka	$p=0,095$	$p=0,064$
Radykalność zabiegu operacyjnego	$p<0,001^*$	$p<0,001^*$

operacyjnego, zaawansowanie kliniczne nowotworu oraz wiek chorych. Znaczenie powyższych parametrów potwierdzają także inni badacze [12-17]. W wielu doniesieniach wśród pierwszoplanowych czynników rokowniczych umieszcza się także zróżnicowanie histologiczne gruczolakoraka [13, 15-19]. Nasze obserwacje nie zaprzeczają tej zależności, ponieważ uzyskane wyniki znajdują się na granicy istotności statystycznej. Stwierdziliśmy natomiast, że menopauza w młodszym wieku ma znaczenie jako parametr zwiększający ryzyko wznowy i pogarszający OS.

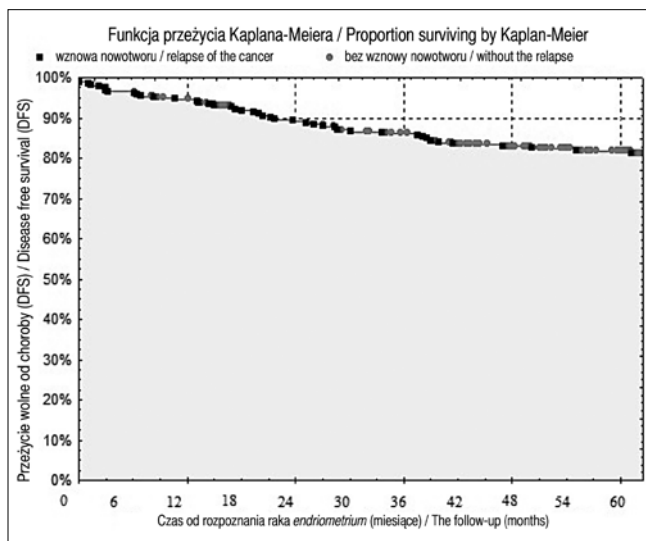
Gruczolakorak *endometrium* typu endometrioidalnego – analiza wartości prognostycznej wybranych parametrów klinicznych i histopatologicznych.



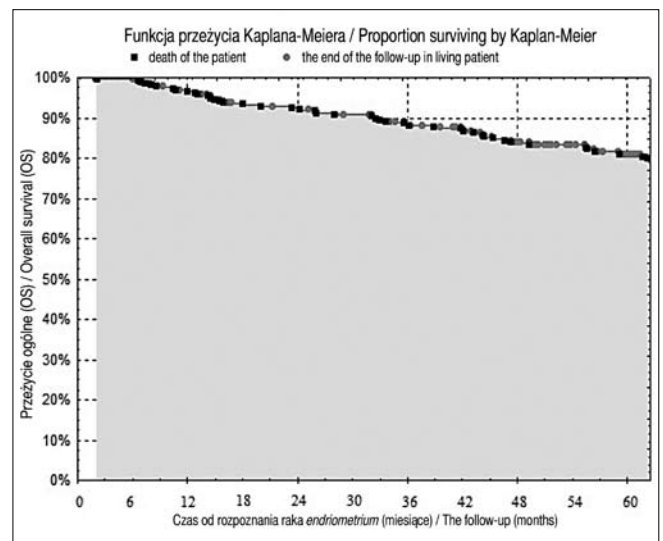
Rycina 1. Epidemiologia ginekologicznych nowotworów złośliwych w Polsce w latach 1999–2008. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów w Warszawie. (www.onkologia.org.pl).



Rycina 2. Częstość wznów gruczolakoraka *endometrium* w kolejnych latach obserwacji.



Rycina 3. DFS u chorych z gruczolakorakiem endometrioidalnym *endometrium*.



Rycina 3. OS u chorych z gruczolakorakiem endometrioidalnym *endometrium*.

Wielu czynników ocenianych przez innych autorów, uważanych za istotne w prognozowaniu przebiegu gruczolakoraka *endometrium* w naszej pracy nie analizowaliśmy. Należą do nich głębokość naciekania mięśnia macicy przez nowotwór, stan węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych, obecność komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i chłonnych, obecność receptorów progesteronowych w komórkach nowotworu, a także rodzaj stosowanego leczenia uzupełniającego [12, 13, 15-17, 20].

Chociaż w większości chorych, u których rozpoznawany jest gruczolakorak *endometrium*, diagnoza ma miejsce we wczesnych stopniach klinicznych gdy nie występują odległe przerzuty, to jednak nawet w tych sytuacjach może dochodzić do wznowy nowotworu.

W naszym materiale progresja lub wznowa nowotworu dotyczyła 17,9% chorych. Wcześniejsze badania pokazały, że rokowanie w przypadkach wznowy zależy od jej lokalizacji jako

najistotniejszego czynnika, ale także od czasu jaki upłynął od zakończenia leczenia i od rodzaju stosowanego leczenia uzupełniającego [19, 21-24]. Uważa się, że wznovy miejscowe w większości przypadków występują wcześniej i dają kliniczne objawy, natomiast wystąpienie wznów odległych z reguły ma miejsce później, może powodować trudności diagnostyczne i rokuje gorzej [19, 21, 22].

W naszym materiale odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie systemowe w przypadkach wznowy wynosił zaledwie 14%. Fakt ten może po części wynikać z tego, że aż u 79,1% chorych w momencie rozpoznania wznowy występowały źle rokujące przerzuty odległe, najczęściej do układu chłonnego (34,9%), płuc (27,9%) i wątroby (25,6%). Podobny odsetek przerzutów odległych odnotowali Esselen i wsp. analizując 72 przypadki wznowy gruczolakoraka *endometrium* [19].

Opisywany w piśmiennictwie odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie w grupie chorych ze wznową wynosi 10-78%,

co wynika z różnic w ocenianych populacjach chorych [25]. Uważa się, że u chorych z przerzutami odległymi średnie przeżycie mimo stosowanego leczenia systemowego rzadko przekracza 1 rok [23, 25].

Omawiając liczne aspekty związane z rokowaniem u chorych z gruczolakorakiem *endometrium* nie należy zapominać, że choroba nowotworowa nie jest jedynym elementem, który warunkuje OS. Jest bowiem powszechnie wiadome, że pacjentki te są często otyłe, obciążone chorobami układu krążenia i cukrzycą typu II, co pogarsza ich stan ogólny [20, 26, 27]. Nierzadko stan internistyczny uniemożliwia zastosowanie leczenia onkologicznego adekwatnego do zaawansowania klinicznego nowotworu. Zły stan ogólny zwiększa więc ryzyko wznowy eliminując składowe elementy leczenia onkologicznego, a dodatkowo każdy z wymienionych czynników powoduje wzrost ryzyka zgonu z przyczyn pozaonkologicznych [2, 20, 26, 27]. Znaczenie cukrzycy typu II jako czynnika zmniejszającego OS potwierdziło przeprowadzone przez nas badanie.

Wnioski

1. 90,7% wznów gruczolakoraka *endometrium* wystąpiło w okresie pierwszych czterech lat od rozpoczęcia leczenia, a u 79,1% tych chorych występowały przerzuty odległe.
2. Podstawowe znaczenie rokownicze posiadały radykalność zabiegu operacyjnego, wiek chorych i zaawansowanie kliniczne nowotworu.
3. Współistnienie cukrzycy typu II oraz wcześniejsza menopauza pogarszały rokowanie u chorych.

12. Uharcek P, Mlyneczek M, Ravinger J, Matejka M. Prognostic factors in women 45 years of age or younger with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2008, 18, 324-328.
13. Yoney A, Yildirim C, Isikli L, Unsal M. Prognostic factors and treatment outcomes in patients with operated endometrial cancer: analysis of 674 patients at a single institution. *J BUON*. 2011, 16, 64-73.
14. Cirisano F, Robboy S, Dodge R, [et al.]. Epidemiopathologic and surgicopathologic findings of papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared to endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1999, 74, 385-394.
15. Steiner E, Eicher O, Sagemüller J, [et al.]. Multivariate independent prognostic factors in endometrial carcinoma: a clinicopathologic study in 181 patients: 10 years experience at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Mainz University. *Int J Gynecol Cancer*. 2003, 13, 197-203.
16. Jolly S, Vargas C, Kumar T, [et al.]. The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation. *Gynecol Oncol*. 2006, 103, 87-93.
17. Labastida R, Dexeus S, Fábregas R, [et al.]. Endometrial cancer: factors affecting survival. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003, 24, 381-383.
18. Alektiar K, McKee A, Lin O, [et al.]. Is there a difference in outcome between stage I-II endometrial cancer of papillary serous/clear cell and endometrioid FIGO grade 3 cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002, 54, 79-85.
19. Esselen K, Boruta D, Del Carmen M, [et al.]. Defining prognostic variables in recurrent endometrioid endometrial cancer: A 15-year single-institution review. *Int J Gynecol Cancer*. 2011, 21, 1078-1083.
20. Steiner E, Schmidt M, Weikel W, Koelbl H. Influence of diabetes mellitus and nodal distribution in endometrial cancer and correlation to clinico-pathological prognostic factors. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006, 27, 477-480.
21. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, [et al.]. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006, 101, 520-529.
22. Sartori E, Laface B, Gadducci A, [et al.]. Factors influencing survival in endometrial cancer relapsing patients: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Int J Gynecol Cancer*. 2003, 13, 458-465.
23. Hirai M, Hirono M, Oosaki T, [et al.]. Prognostic factors relating to survival in uterine endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Obstet*. 1999, 66, 155-162.
24. Creutzberg C, van Putten W, Koper P, [et al.]. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol*. 2003, 89, 201-209.
25. Carey M, Gawlik C, Fung-Kee-Fung M, [et al.]. Systematic review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006, 101, 158-167.
26. Steiner E, Plata K, Interthal C, [et al.]. Diabetes mellitus is a multivariate independent prognostic factor in endometrial carcinoma: a clinicopathologic study on 313 patients. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007, 28, 95-97.
27. Boll D, Verhoeven R, van der Aa M, [et al.]. Adherence to national guidelines for treatment and outcome of endometrial cancer stage I in relation to co-morbidity in southern Netherlands 1995-2008. *Eur J Cancer*. 2011, 47, 1504-2510.

Piśmiennictwo

1. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie. Krajowa baza danych nowotworowych. <http://www.onkologia.org.pl>
2. Benedet J, Bender H, Jones H 3 rd, [et al.]. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000, 70, 209-262.
3. Sonoda Y, Barakat R. Screening and the prevention of gynecologic cancer: endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006, 20, 363-377.
4. Sivridis E, Giatromanolaki A. Endometrial adenocarcinoma: an apostasy from early views. *Gynecol Oncol*. 2004, 95, 772-777.
5. Parazzini F, La Vecchia C, Boccolone L, Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1991, 41, 1-16.
6. Purdie D, Green A. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001, 15, 341-354.
7. Voigt L, Weiss N. Epidemiology of endometrial cancer. *Cancer Treat Res*. 1989, 49, 1-21.
8. Steinbakk A, Gudlaugsson E, Aasprong O, [et al.]. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression. *Am J Obstet Gynecol*. 2011, 204, 357.e1-12.
9. Querleu D, Planchamp F, Narducci F, [et al.]. Clinical practice guidelines for the management of patients with endometrial cancer in France: Recommendations of the Institut National du Cancer and the Société Française d'Oncologie Gynécologique. *Int J Gynecol Cancer*. 2011, 21, 945-950.
10. Pecorelli S, Denny L, Ngan H, [et al.]. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. *Gynecol Oncol*. 2009, 115, :325-328.
11. Engelsen I, Akslen L, Salvesen H. Biologic markers in endometrial cancer treatment. *APMIS*. 2009, 117, 693-707.