

Analiza czynników ryzyka nawrotu po leczeniu raka błony śluzowej trzonu macicy

Pattern of failure in endometrial cancer patients

Zalewski Kamil¹, Rzepka Jakub¹, Mądry Radosław², Dańska-Bidzińska Anna¹, Bidziński Mariusz¹

¹ Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa,

² Oddział Ginekologii Kliniki Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy była analiza wybranych czynników diagnostycznych, histologicznych i klinicznych, pod kątem przydatności w prognozowaniu czasu i miejsca wznowy raka błony śluzowej trzonu macicy (rtm) oraz próba opracowania efektywniejszego protokołu nadzoru nad pacjentkami po leczeniu rtm.

Materiał i metody: Przeprowadzono retrospektywną ocenę dokumentacji medycznej 196 chorych leczonych z powodu rtm, u których po zakończeniu leczenia zdiagnozowano nawrót choroby. Analizowano miejsce wystąpienia wznowy, obecność lub brak objawów oraz metody diagnostyczne, które doprowadziły do jej wykrycia. Zwrócono również uwagę na wpływ czynników związanych ze stopniem zaawansowania, zróżnicowania i typem nowotworu a charakterystyką i czasem pojawienia się choroby nawrotowej.

Wyniki: 88% wznów pojawiło się w czasie pierwszych trzech lat od zakończenia pierwotnego leczenia. 55% pacjentek zgłaszało dolegliwości w momencie wykrycia wznowy. Czas do wznowy miejscowej był istotnie krótszy niż w przypadku wznów odległych ($p=0,049$).

Zaobserwowano zależność pomiędzy stopniem zróżnicowania histologicznego nowotworu, a czasem do wystąpienia niepowodzenia ($p=0,039$). W przypadku rtm typu I i II zaobserwowano różnicę w częstości nawrotów ($p=0,064$).

W wykrywaniu wznowy badanie dwuręczne, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i miednicy mniejszej a także badanie rtg klatki piersiowej wykazywały blisko 95% czułość.

Wnioski: Prowadzenie intensywnej obserwacji w trakcie pierwszych trzech lat po zakończeniu leczenia onkologicznego jest przydatne w wykrywaniu wznów. Prowadzenie kontroli po leczeniu rtm, u kobiet z grupy niskiego ryzyka nie wymaga intensywnego nadzoru w porównaniu z grupą chorych średniego i wysokiego ryzyka nawrotu. Badanie dwuręczne, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i miednicy mniejszej a także badanie rtg klatki piersiowej są skutecznymi i tanimi metodami wykrywania nawrotu choroby nawrotowej. W celu stwierdzenia nawrotu, rutynowe wykonywanie badań cytologicznych nie znajduje uzasadnienia.

Słowa kluczowe: **nowotwory błony śluzowej trzonu macicy / wznowa / nadzór po leczeniu /**

Adres do korespondencji:

Kamil Zalewski
Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych
Centrum Onkologii Instytut
02-781 Warszawa, Roentgena 5
Tel. +48 225462295 Fax. +48 226484471
e-mail: kzalewski@coi.waw.pl

Otrzymano: 15.06.2009
Zaakceptowano do druku: 10.08.2009

Abstract

Objective: The aim of this study was to evaluate selected clinical, histological and diagnostic factors as prognostics of time and location of endometrial cancer recurrence. We also attempted to design a more efficient follow-up protocols for patients with recurrent endometrial cancer.

Methods: A retrospective review of 196 patients with recurrent endometrial cancer treated at the Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center, Warsaw, was done. Recurrence was analyzed by site, presence or absence of symptoms and methods of detection. We focused our attention on the impact of specific disease characteristics on pattern and risk of recurrence.

Results: Vast majority of recurrences (88%) occurred within the first 3 years after the primary treatment, whereas 71% within the first two years after the completion of the treatment. More than half of the patients (55%) were symptomatic when relapse occurred, while no statistically significant differences were found in time to relapse between the symptomatic and the asymptomatic group. Disease-free time observed when vaginal relapse occurred was significantly shorter compared to distant sites ($p=0.049$).

Histological maturity of primary tumor seems to be a prognostic of disease-free time ($p=0.039$). Also patients with histological type I and II seem to have different courses of the disease ($p=0.064$).

Among recurrent endometrial cancer cases, pelvic examination, abdominal or pelvic ultrasound and chest x-ray could detect 95% of relapses.

Conclusions: A follow-up program in the first three years after the primary treatment of endometrial cancer is useful in detecting recurrent disease. There is no reason to use an intensive program of follow-up in patients with low risk primary disease. Pelvic examination, vaginal and abdominal ultrasound, chest x-ray are good and not expensive methods in relapse detection. There is no clinical justification for the routine use of the Pap smear in the follow-up of patients with endometrial cancer.

Key words: **endometrial neoplasms / recurrence / duty to recontact /**

Wstęp

Według danych Ministerstwa Zdrowia w 2005 r. w Polsce zanotowano 4196 zachorowań na raka błony śluzowej trzonu macicy (rtm). Był to najczęstszy nowotwór złośliwy kobiecego narządu płciowego w Polsce, nie licząc nowotworów złośliwych piersi [1]. Pomimo dobrych wyników leczenia rtm, ryzyko nawrotu wynosi od 4% – w grupie pacjentek z niskim ryzykiem wznowy (Ia G1 i G2, Ib G1) do 23% u chorych z chorobą zaawansowaną [2, 3]. Zatem nadzór po leczeniu jest w tej grupie chorych bardzo ważnym elementem postępowania medycznego. Powszechnie uważa się, że wczesne wykrycie wznowy, jeszcze przed pojawieniem się objawów, pozwoli na efektywniejsze leczenie i tym samym zwiększy przeżywalność chorych. Strategia postępowania mająca na celu wykrycie lokalnej bądź odległej wznowy jest standardowym postępowaniem w przypadku każdego nowotworu. Jak dotąd nie wypracowano optymalnego modelu postępowania w zakresie nadzoru nad kobietami po leczeniu rtm. Strategia obserwacji pacjentów opiera się głównie na doświadczeniu danej instytucji. Wydaje się również, że regularne wizyty i kontakt z lekarzem są istotne dla psychiki pacjenta.

Cel pracy

Celem pracy była analiza wybranych czynników diagnostycznych, histologicznych i klinicznych, pod kątem ich przydatności w prognozowaniu czasu i miejsca wznowy rtm oraz próba opracowania efektywniejszego protokołu nadzoru nad pacjentkami po leczeniu rtm.

Materiał i Metody

Przeprowadzono retrospektywną ocenę dokumentacji medycznej 196 chorych leczonych z powodu rtm, u których po zakończeniu leczenia zdiagnozowano nawrót choroby.

Materiał do analizy stanowiła populacja chorych leczonych w Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej Curie w latach 1997-2007.

Z wybranej grupy 196 operowanych kobiet pierwotnie leczonych chirurgicznie w COI było 48 (34%) pacjentek, a pozostałe zostały skierowane do COI z innych szpitali, w celu przeprowadzenia leczenia uzupełniającego. Z opracowania wyłączono 26 pacjentek z rozpoznaniem mięsaka macicy, 2 kobiety u których występował w tym samym czasie inny nowotwór niezwiązany z trzonem macicy, 8 pacjentek z progresją w trakcie leczenia i 4 z powodu braku podstawowych danych. W grupie badanych kobiet ostatecznie znalazło się 156 chorych. Za wznowę przyjęto pojawienie się choroby w okresie minimum 3 miesięcy od zakończenia leczenia onkologicznego.

Materiał podzielono wg grup ryzyka nawrotu choroby, zależnie od stopnia zaawansowania nowotworu (FIGO) oraz stopnia dojrzałości histologicznej. Zdefiniowano trzy grupy ryzyka: niskie, średnie i wysokie. (Rycina 1).

W grupie niskiego ryzyka zdecydowana większość chorych miała zastosowaną wyłącznie obserwację. W grupie średniego ryzyka u chorych stosowano uzupełniającą pooperacyjną brachyterapię (3 frakcje HDR, każda 7,5Gy). W grupie wysokiego ryzyka chore leczone były przy zastosowaniu uzupełniającej teleradioterapii przy użyciu dawki 46-50Gy oraz brachyterapii w przypadku zajęcia pochwy. Analizowano czas wystąpienia nawrotu a także jego lokalizację oddzielnie w każdej z w/w grup ryzyka. Dodatkowo oceniono wpływ innych czynników histopatologicznych i klinicznych na czas i miejsce pojawienia się nawrotu choroby. Do opracowania wyników użyto statystyk opisowych, jednoczynnikowej ANOVY, testu U Manna-Whitneya oraz testu korelacji Spearmana. Za poziom istotny statystycznie przyjęto wartość $p<0,05$.

Analiza czynników ryzyka nawrotu po leczeniu raka bony śluzowej trzonu macicy.

	IA	IB	IC	IIA	IIB	III	IV
G1							
G2							
G3							

	GRUPA NISKIEGO RYZYKA
	GRUPA ŚREDNIEGO RYZYKA
	GRUPA WYSOKIEGO RYZYKA

Rycina 1. Grupy ryzyka nawrotu choroby w zależności od stopnia zaawansowania FIGO i stopnia zróżnicowania histologicznego – G (*grading*).

Wyniki

Średnia wieku pacjentek w momencie wykrycia wznovy wynosiła 62,1 lat. Najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym u chorych z nawrotem nowotworu był rak gruczolowy – 133/156 (85,3%) rozpoznań, rzadziej rak surowiczy – 9/156 (5,8%), rak jasnokomórkowy 7/156 (4,5%), rak płaskonabłonkowy 5/156 (3,2%), typ mieszany 2/156 (1,3%). 19/156 (12,6%) niepowodzeń wystąpiło u pacjentek ze zdiagnozowanym stopniem zróżnicowania nowotworu G1, 92/156 (60,9 %) z G2 a 40/156 (26,5%) z G3.

Rozkład stopni klinicznego zaawansowania chorych przedstawia tabela I.

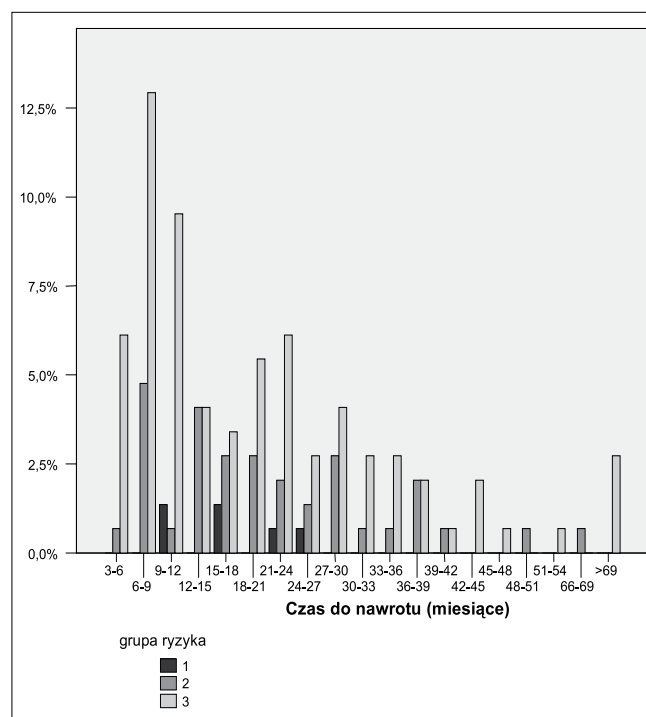
Tabela II. Porównanie efektów leczenia pierwszorutowego w zależności od zakresu leczenia chirurgicznego.

FIGO	Liczba przypadków	Procent
Ia	1	0,6
Ib	32	20,5
Ic	18	11,5
IIa	18	11,5
IIb	15	9,6
IIIa	37	23,7
IIIb	11	7,1
IIIc	12	7,7
IVa	3	1,9
IVb	1	0,6
Łącznie	148	94,9
Brak	8	5,1
Łącznie	156	100,0

Tabela II. Lokalizacja nawrotu.

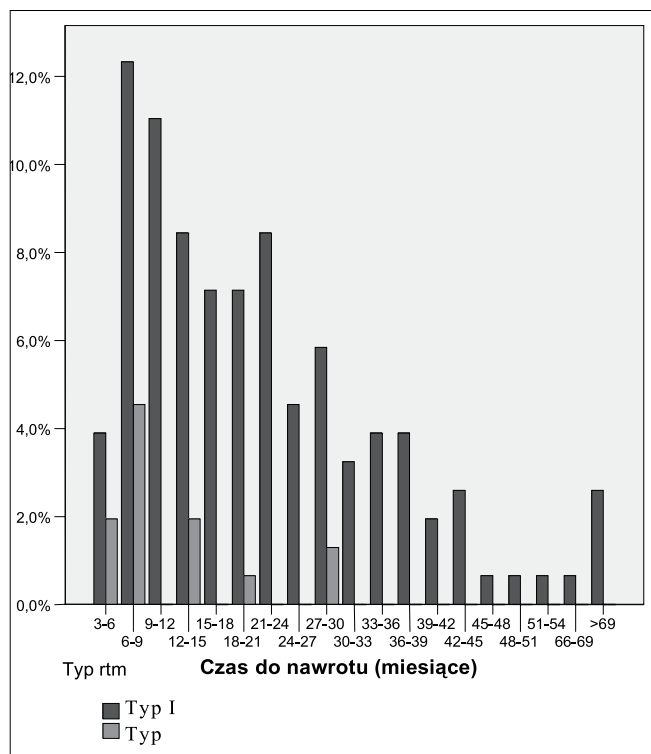
Lokalizacja nawrotu	Liczba przypadków	Procent
Miejscowy	58	37,2
Odległy	77	49,4
Mieszany	13	8,3
Brak	8	5,1
Łącznie	156	100,0

Tabela II przedstawia liczbowe i procentowe wartości lokalizacji wznów w analizowanej populacji chorych. 4,1% (6/156) pacjentek, u których wystąpiła wznova zostało pierwotnie włączonych do grupy niskiego ryzyka nawrotu choroby, 27,2% (42/156) do grupy średniego ryzyka, zdecydowana większość bo 68,7% (108/156) znalazła się w grupie wysokiego ryzyka nawrotu nowotworu.



Rycina 2. Wznovy rtm w zależności od grupy ryzyka w poszczególnych miesiącach po zakończeniu leczenia pierwotnego.

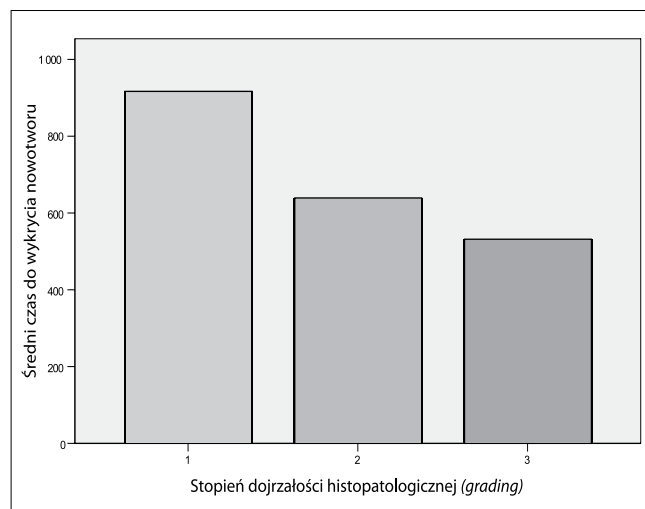
Grupy nie różniły się czasem do wystąpienia wznovy. (Rycina 2). 77/156 (52%) chorych miało nawrót odległy, natomiast wznova miejscowa pojawiła się u 58/156 (39,2%). Jednocześnie zmiany miejscowe i odległe zdiagnozowano u 13/156 (1,8%) pacjentek. Nie wykazano zależności pomiędzy typem histologicznym nowotworu, a lokalizacją nawrotu ($p=0,4$). W analizie materiału zgodnej z podziałem rtm na typ I i II zarysowuje się pewna zależność choć nieistotna statystycznie ($p=0,064$), tzn. częstość nawrotów w przypadku rtm typu II była wyższa. (Rycina 3).



Rycina 3. Wznowy rtm typu I i typu II w poszczególnych miesiącach po zakończeniu leczenia pierwotnego.

Ponad połowa pacjentek (55,5%) w trakcie nawrotu choroby wskazała na towarzyszące wznowie objawy (ból, nieprawidłowe krwawienia, duszność, spadek masy ciała). W przypadku 96/156 (61,5%) pacjentek wznowa została wykryta w trakcie planowej wizyty kontrolnej, natomiast u 55/156 (35,2%) została zdiagnozowana przy okazji hospitalizacji niezwiązanej z nowotworem, bądź w badaniu wykonanym przez pacjentkę we własnym zakresie. Średnia czasu od zabiegu operacyjnego do pojawienia się nawrotu wynosiła 645 dni (min. 101, max. 4117 SD 539,6) i nie była zależna od rodzaju histopatologicznego nowotworu $p=0,064$ ani od grupy ryzyka nawrotu ($p=0,2$). (Tabela III).

Zaobserwowano jednak korelację pomiędzy stopniem zróżnicowania histologicznego nowotworu a czasem do wystąpienia niepowodzenia ($p=0,039$). (Rycina 4).



Rycina 4. Średni czasu do wykrycia wznowy zależny od stopnia dojrzałości nowotworu.

Wykazano zależność pomiędzy czynnikiem czasu a lokalizacją nawrotu ($p=0,049$). (Tabela IV).

Średnia czasu do wykrycia wznowy miejscowej wynosiła 518 dni (17, 3 miesiące) i była krótsza niż w przypadku wznowy odległej – 694 dni (27 miesięcy). Najdłuższy czas wolny od nawrotu zaobserwowaliśmy w grupie pacjentek z jednoczesną wznową miejscową i odległą – 871dni (29 miesięcy). Średnia okresu do wykrycia wznowy w przypadku raka w stopniu dojrzałości histologicznej G3 wyniosła 530 dni (17,7 miesiąca) z kolei dla nowotworów o wysokim stopniu dojrzałości – G1, 916 dni (30,5 miesiąca). Nawroty w rakach o średnim stopniu zróżnicowania występowały średnio po 640 dniach (21,3 miesiąca) od leczenia pierwotnego.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że najwięcej nawrotów pojawia się pomiędzy 6 a 24 miesiącem po leczeniu. Zaobserwowano, że 30% nawrotów u pacjentek z najwyższej grupy ryzyka wystąpiło między 6 a 12 miesiącem po leczeniu.

W wykrywaniu wznowy miejscowej badanie dwuręczne wykazywało 96,5% czułość. Nie wykazano różnicy w czułości tego badania w zależności od typu histologicznego guza ($p=0,39$), ani od grupy ryzyka nawrotu choroby, do której zakwalifikowano pacjentki ($p=0,34$).

Tabela III. Czas do wykrycia wznowy w zależności od typu histologicznego nowotworu.

Typ nowotworu	Średni czas (dni)	N	Odchylenie standardowe	Czas minimalny	Czas maksymalny
Rak gruczolowy	695,19	133	560,410	114	4117
Rak surowiczy	229,11	9	95,746	101	380
Rak płaskonabłonkowy	475,00	5	353,697	145	1056
Rak jasnokomórkowy	479,29	7	299,393	154	877
Typ mieszany	233,00	2	98,995	163	303
Łącznie	645,63	156	539,684	101	4117

Tabela IV. Czas do wystąpienia wznowy w zależności od jej lokalizacji.

lokalizacja nawrotu	Średni czas	N	Odchylenie standardowe	Czas minimalny	Czas maksymalny
miejskowa	518,60	58	355,297	114	1599
odległa	694,70	77	533,555	101	2616
mieszana	871,46	13	1041,114	123	4117
łącznie	641,22	148	544,731	101	4117

Także ultrasonografia przezpochwowa wykazuje wysoką, bo aż 96,5% czułość w wykrywaniu wznowy miejscowej. Cennym badaniem w monitorowaniu chorych po zabiegach jest tomografia komputerowa, wykrywająca zarówno wznowę odległą jak i miejscową, której czułość w naszym badaniu wyniosła 95,2%. Badanie RTG klatki piersiowej może stanowić alternatywę dla TK i wykazuje ponad 90% czułość w wykrywaniu przerzutów do płuc. Rezonans magnetyczny nie został uwzględniony w analizie ze względu na zbyt małą liczbę wykonanych badań. Rutynowe wykonywanie cytologii wydaje się być bezużyteczną metodą w diagnozowaniu nawrotowego rtm. W naszej analizie stosując cytologię, wznowę wykryto u 2/71 (2,8%) chorych.

Dyskusja

Podstawowym celem obserwacji pacjentek leczonych z powodu nowotworu trzonu macicy jest wczesne wykrycie nawrotu choroby. Pozwala to efektywnie leczyć takich chorych a tym samym poprawić ich rokowanie.

Przyjęty w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych COI protokół postępowania po leczeniu rtm zakłada pierwszą wizytę kontrolną po 3 miesiącach od zakończenia leczenia, kolejne co 3 miesiące przez pierwszy rok. W drugim i trzecim roku co 4 miesiące, w czwartym roku po zakończeniu leczenia co 6 miesięcy. Kolejne wizyty kontrolne umawiane są raz w roku. W trakcie wizyty kontrolnej wykonywane są następujące badania: rozmaz cytologiczny raz do roku (pierwsza cytologia 12 miesięcy po zakończeniu leczenia), oznaczenie poziomu CA 125 przy każdej wizycie u chorych, u których poziom tego markera był powyżej normy na początku leczenia. Raz w roku wykonuje się: RTG klatki piersiowej, USG miednicy małej i jamy brzusznej, mammografię, a pozostałe badania według wskazań.

Intensywność programów obserwacyjnych nie jest ujednoczona. W ciągu pierwszych pięciu lat po zakończeniu leczenia pacjentki są umawiane w niektórych ośrodkach na mniej niż 12 wizyt (np. 8) [4, 5, 6, 7], w innych od 12 do 14 [8, 9, 10, 11, 12].

Spotyka się również zalecenia, które proponują od 20 do 32 wizyt [13]. W większości ośrodków okres obserwacji zamyka się po upływie 5 lat od zakończenia leczenia nowotworu [14, 15, 16, 17].

Z przedstawionych w literaturze informacji wydaje się, że cytowana powyżej częstość wizyt nie ma wpływu na losy chorych [14].

Algorytmy zawarte w piśmiennictwie mające na celu określenie najlepszego schematu postępowania po leczeniu pierwotnego rtm nie są jednoznaczne. Jak dotąd nie udokumentowano wzrostu korzyści wyrażonego czasem przeżycia chorych na rtm, pomimo intensywnego nadzoru po leczeniu.

Rutynowo wykonywane badania kontrolne wydają się przynosić umiarkowaną korzyść w grupie chorych z niskim ryzykiem nawrotu choroby, podczas gdy wykazują zdecydowaną przydatność w grupie chorych z wysokim ryzykiem nawrotu. Blisko 90% wznów w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu obserwujemy w pierwszych 3 latach, z czego 71% (111/156) pojawiła się w okresie do dwóch lat od zakończenia leczenia, a większości z nich towarzyszą objawy. Ta obserwacja potwierdza tezę o konieczności intensywniejszego nadzoru nad chorym w okresie pierwszych trzech lat od zakończenia leczenia. W naszej analizie średnia czasu do wznowy wyniosła 21 miesięcy, podczas gdy w badaniach prezentowanych w literaturze okres ten wynosił 12,8-19 miesięcy [8, 16, 18].

Nasze wyniki są zatem zbieżne z obserwacjami innych autorów. W przeprowadzonej przez nas analizie czas wolny od choroby zależny był od lokalizacji nawrotu ($p=0,049$) oraz od stopnia zróżnicowania nowotworu ($p=0,03$). Inaczej jednak niż w dostępnej literaturze, nie korelował ze stopniem zaawansowania (FIGO), ani z grupą ryzyka nawrotu ($p=0,20$) [2, 9, 17, 19].

Możliwym wytłumaczeniem jest niedostateczne określenie stopnia zaawansowania chorych. Większość z pacjentek nie miała przeprowadzonego pełnego protokołu chirurgiczno-patologicznego. Tymczasem przerzuty do węzłów chłonnych u chorych z klinicznie określonym I stopniem zaawansowania według klasyfikacji FIGO są stwierdzane u 12,4% pacjentek, a w II stopniu zaawansowania u 27,3% zmieniając stopień zaawansowania na III [20, 21].

U pacjentów z II typem rtm wznowa wydaje się bardziej prawdopodobna niż u tych z typem I. W naszej analizie podobnie do danych literaturowych, najwcześniej bo już średnio po około 330 dniach pojawiły się nawroty u chorych z typem II rtm. Czas do wznowy w typie I był ponad dwukrotnie dłuższy i wynosił ok. 690 dni. Również pacjentki z niskim stopniem zróżnicowania nowotworu wykazywały tendencję do szybszego pojawienia się nawrotu choroby. Do innych znanych czynników ryzyka pojawienia się wznowy po leczeniu rtm należy występowanie choroby poza macicą, głęboka inwazja mięśniówki macicy, zajęcie szyjki i naciekanie przestrzeni naczyniowej [2, 22].

Przegląd szeregu badań oceniających ryzyko wznowy po zakończeniu leczenia rtm pokazuje, że wynosi ono od 4 do 23% [2, 3, 23].

Choroba, w zależności od lokalizacji wznowy jest najczęściej klasyfikowana jako miejscowa (pochwa/miednica) lub odległa (poza miednicą).

W naszym materiale stwierdziliśmy wznowy miejscowe u 39,2% pacjentek, u 52% odległe, a u 8,8% niepowodzenia występowały w obu lokalizacjach.

Dane dostępne w literaturze określają miejsce poszczególnych typów nawrotów określają odpowiednio na 21% do 34%, 57% do 79% i 10% [15, 16, 17, 24].

5-letnie przeżycia dla wznów odległych wynoszą 6%, podczas gdy dla izolowanych wznów miejscowych 50% [18]. Możliwość skutecznego leczenia i wydłużenia przeżywalności pacjentek ze wznową miejscową wskazuje na konieczność identyfikacji tej grupy.

Uwagę zwraca jednak fakt, że wśród wszystkich pacjentek objętych analizą tylko 4% to pacjentki, które po leczeniu pierwotnym zostały zakwalifikowane do grupy niskiego ryzyka. Z danych dostępnych w literaturze wynika, że w grupie niskiego ryzyka nawroty zdarzają się z częstością 1% do 3% [2, 3].

Wydaje się, że nie jest konieczny intensywny nadzór w pierwszych 9 miesiącach od zabiegu w tej grupie ryzyka, a pozostały okres powinien być objęty mniej intensywną obserwacją i prowadzony w ośrodkach rejonowych. Shumsky i wsp. proponują nawet, by w grupie pacjentek niskiego ryzyka nawrotu nie prowadzić długoterminowej obserwacji [8]. Po przekazaniu informacji dotyczącej potencjalnych objawów choroby nawrotowej powinny one zostać pod opieką lekarza rodzinnego. Dopiero wątpliwości lub niepokojące objawy są diagnozowane w ośrodku o wysokim stopniu referencyjności. U pacjentek wysokiego ryzyka nawrotu rtm proponuje obserwację 3-letnią. Głównym celem jest monitorowanie powikłań odległych po towarzyszącej leczeniu radio- i brachyterapii. Nie ma jednoznacznych dowodów przemawiających na korzyść obserwacji prowadzonej w wysoko specjalistycznych lub regionalnych ośrodkach czy też przez lekarza pierwszego kontaktu. Wydaje się, że wymaga to prospektywnej oceny, czego przykładem może być randomizowane badanie dotyczące obserwacji w raku sutka przez specjalistyczny zespół oraz przez lekarza rodzinnego. Nie zaobserwowano różnic w przeżyciach pomiędzy obiema grupami [25].

Do najczęściej wykonywanych badań podczas obserwacji pacjentek należą: badanie przedmiotowe, badanie cytologiczne, rentgen klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne i tomografia komputerowa. O ile trzy pierwsze badania we wszystkich ośrodkach są stosowane rutynowo, to usg i CT i oznaczanie poziomu Ca-125 nie są stosowane powszechnie. W naszej analizie badanie RTG klatki piersiowej wykazało się ponad 90% (47/52) czułością w wykrywaniu przerzutów do płuc. Choć rzeczywiście, badanie to może pomóc w wykryciu bezobjawowej choroby przerzutowej w płucach – ma to znikomy wpływ na rokowanie tych pacjentek. Związane jest to ze złym rokowaniem zarówno objawowych jak i bezobjawowych pacjentów z chorobą przerzutową o tej lokalizacji z powodu braku skutecznego leczenia [26].

Wyniki naszej analizy pokazują, że rutynowe wykonywanie badań cytologicznych przynosi korzyść w postaci wykrycia nawrotu tylko w grupie 1,3% wszystkich pacjentek (2/156) i 2,9% (2/69) bezobjawowych wznów lokalnych. Mała skuteczność metody wynika z czasu jaki jest potrzebny by guz przez ciągłość naciekał śluzówkę pochwy, a komórki nowotworowe pojawiły się w jej świetle. Prezentowane wyniki zgodne są z doniesieniami wskazującymi, że badanie cytologiczne jest nieefektywne w monitorowaniu pacjentek po leczeniu rtm [4,5,8,12]. Szczegółowe badanie dwuręczne jest metodą dużo skuteczniejszą w wykrywaniu wznowy lokalnej. W naszej analizie w wykrywaniu wznowy miejscowej badanie dwuręczne wykazywało 96,5% czułość.

Dodatkowo, ponad połowa pacjentek (55,5%) w trakcie nawrotu choroby wskazała na towarzyszące wznowie objawy. Do najczęstszych należały: ból, nieprawidłowe krwawienia, utrata masy ciała, duszność. Zwraca to uwagę na fakt, że na nadzór nad pacjentkami po leczeniu raka trzonu macicy powinna składać się staranna edukacja i instrukcje dotyczące objawów, które mogą towarzyszyć wznowie. Pacjenci objawowi powinni być poddawani natychmiastowej ocenie mającej na celu potwierdzić, bądź wykluczyć chorobę nawrotową.

Reddoch i wsp. proponują zaopatrzenie pacjentki po leczeniu raka trzonu macicy w spisana na kartce listę objawów, które powinny skłonić je do wizyty u specjalisty i pogłębionej diagnostyki mającej na celu wykluczenie choroby nawrotowej [18]. (Tabela V).

Tabela V. Informacje dla pacjenta poddanego obserwacji po leczeniu raka trzonu macicy.

Objawy, które należy zgłosić lekarzowi

1. Ból (miednica, brzuch, biodro, plecy).
2. Krwawienie (z pochwy, z pęcherza, z odbytu).
3. Obrzęki (brzuch, nogi).
4. Nudności i wymioty.
5. Spadek apetytu lub spadek masy ciała.
6. Zawroty głowy i omdlenia.
7. Kaszel i brak tchu.
8. Pojawienie się guzków lub zmian na skórze.

Liczni autorzy [5, 11, 12, 27], w retrospektywnych pracach podjęli próbę oceny, czy rutynowe badania kontrolne pacjentek po leczeniu rtm mogą poprawić rokowanie i ich całkowite czasy przeżycia. Wszyscy wysuwają wnioski, że w przypadku bezobjawowej wznowy pacjentki nie odnoszą korzyści wyrażonej dłuższym czasem przeżycia, z wykrycia jej w czasie rutynowego badania.

Kolejnym istotnym aspektem w dyskusji jest psychiczne wsparcie i uspokojenie pacjenta co do stanu jego zdrowia. Nie powinno się niedoceniać znaczenia zmniejszenia niepokoju pacjentki, wynikającego z odbytej wizyty. Z drugiej strony, nie należy zapominać, że każda wizyta kontrolna może wiązać się z dużym stresem u niektórych z pacjentek. Niestety, aspekt psychologiczny wizyt kontrolnych jest trudny do ujęcia statystycznego. Istnieją badania pokazujące, że prowadzenie obserwacji może wręcz odroczyć rozpoznanie nawrotu, gdyż pacjent opóźnia poszukiwanie pomocy aż do czasu umówionej z wyprzedzeniem wizyty [27].

Wydaje się, że konieczna jest prospektywna ocena schematów obserwacji pacjentek po leczeniu raka błony śluzowej trzonu macicy, mająca na celu ustalenie opartych na zasadach Evidence Based Medicine algorytmów nadzoru po leczeniu rtm.

Wnioski

1. Stwierdzono zależność pomiędzy niską dojrzałością histologiczną raka błony śluzowej trzonu macicy oraz lokalizacją nawrotu a czasem od zakończenia leczenia onkologicznego.

Analiza czynników ryzyka nawrotu po leczeniu raka błony śluzowej trzonu macicy.

2. Prowadzenie kontroli po leczeniu raka błony śluzowej trzonu macicy, u kobiet z grupy niskiego ryzyka nie wymaga tak intensywnych reżimów jak u chorych średniego i wysokiego ryzyka nawrotu.
3. U chorych z grupy niskiego ryzyka, nie zdarzają się nawroty do 9 miesięcy po zakończeniu leczenia.
4. Wykonywanie badań cytologicznych u chorych po leczeniu raka błony śluzowej trzonu macicy jest nieefektywne w wykrywaniu nawrotu choroby.
5. Badania RTG klatki piersiowej, USG miednicy małej oraz CT jamy brzusznej są bardzo skuteczne w wykrywaniu nawrotów choroby również u pacjentów bezobjawowych.
25. Grunfeld E, Levine M, Julian J, [et al.]. Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *J Clin Oncol.* 2006, 24, 835-848-855.
26. Otsuka I, Ono I, Akamatsu H, [et al.]. Pulmonary metastasis from endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2002, 12, 208-213.
27. Olaitan A, Murdoch J, Anderson R, [et al.]. A critical evaluation of current protocols for the follow-up of women treated for gynecological malignancies: a pilot study. *Int J Gynecol Cancer.* 2001, 11, 349-353.

Piśmiennictwo

1. <http://www.csioz.gov.pl>
2. Morrow C, Bundy B, Kurman R, [et al.]. 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.
3. Tjalma W, van Dam P, Makar A, [et al.]. The clinical value and the cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2004, 14, 931-947.
4. Morice P, Levy-Piedbois C, Ajaj S, [et al.]. Value and post evaluation of routine follow-up for patients with clinical stage I/II endometrial cancer. *Eur J Cancer.* 2001, 37, 985-990.
5. Owen P, Duncan I. Is there any value in the long term follow up of women treated for endometrial cancer? *Br J Obstet Gynaecol.* 1996, 103, 710-713.
6. Gordon A, Owen P, Chien P, [et al.]. A critical evaluation of follow-up of women treated for endometrial adenocarcinoma. *J Obstet Gynaecol.* 1997, 17, 386-389.
7. Salvesen H, Akslen L, Iversen T, [et al.]. Recurrence of endometrial carcinoma and the value of routine follow up. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997, 104, 1302-1307.
8. Shumsky A, Stuart G, Brasher P, [et al.]. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1994, 55, 229-233.
9. Podczaski E, Kaminski P, Gurski K, [et al.]. Detection and patterns of treatment failure in 300 consecutive cases of "early" endometrial cancer after primary surgery. *Gynecol Oncol.* 1992, 4, 323-327.
10. MacDonald J, Kidd G. An audit of endometrial carcinoma: the value of routine follow up. *J Obstet Gynaecol.* 1990, 10, 548-550.
11. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, [et al.]. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2000, 20, 1977-1984.
12. Agboola O, Grunfeld E, Coyle D, [et al.]. Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ.* 1997, 157, 879-886.
13. Berchuck A, Anspach C, Evans A, [et al.]. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 1995, 59, 20-24.
14. Tjama W, Van Dam P, Makar A, [et al.]. The clinical value and cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2004, 14, 931-937.
15. Aalders J, Abeler V, and Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: A clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol.* 1984, 17, 85-103.
16. Burke T, Heller P, Woodward J, [et al.]. Treatment failure in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1990, 75, 96-101.
17. DiSaia P, Creasman W, Boronow R, [et al.]. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1985, 151, 1009-1015.
18. Reddoch J, Burke T, Morris M, [et al.]. Surveillance for Recurrent Endometrial Carcinoma: Development of a Follow-up Scheme. *Gynecol Oncol.* 1995, 59, 221-225.
19. Lurain J, Rice B, Rademaker A, [et al.]. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 1991, 78, 63-69.
20. Hacker N. Uterine cancer. In Practical gynecologic oncology. 2nd edition. Ed. Berek J, Hacker N. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1994, 285-327.
21. Creasman W, Morrow C, Bundy B, [et al.]. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynecologic oncology group study. *Cancer.* 1987, 60, 2035-2041.
22. Rosenberg P, Blom R, Hogberg T, [et al.]. Death rate and recurrence pattern among 841 clinical stage I endometrial cancer patients with special reference to uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1993, 51, 311-315.
23. Łapińska-Szumczyk S, Emerich J, Dębniak J. Ryzyko wznowy procesu nowotworowego wśród chorych na raka błony śluzowej trzonu macicy. *Ginekol Pol.* 2005, 76, 108-114.
24. Tjama W, Van Dam P, Makar A, [et al.]. The clinical value and cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2004, 14, 931-937.