

Ocena ryzyka nawrotu nowotworu u chorych leczonych z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy w stopniu I wg klasyfikacji klinicznej FIGO

Recurrence risk analysis in patients treated for I clinical stage of endometrial cancer

Bidziński Mariusz, Dańska-Bidzińska Anna, Derlatka Paweł, Sobiczewski Piotr, Gmyrek Leszek, Jońska-Gmyrek Joanna, Panek Grzegorz

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiecth Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Streszczenie

Wstęp: Ryzyko nawrotu rak błony śluzowej macicy wynosi około 20%. Najczęściej fakt taki ma miejsce do 3 lat po zakończeniu pierwotnego leczenia. Wczesne rozpoznanie ogniska nawrotu nowotworu, może w szeregu przypadków być podstawą do skutecznego i radykalnego leczenia

Cel pracy: Analiza wybranych czynników kliniczno-patologicznych dla oceny ryzyka nawrotu raka trzonu macicy (r.t.m.).

Materiał i metoda: Do analizy włączono 203 chore na raka błony śluzowej macicy, spośród 241 leczonych od 1 stycznia 2001 do 31 grudnia 2003. Spośród czynników klinicznych i histopatologicznych wybrano następujące: wiek, choroby współistniejące, BMI, stosowanie estrogenów, liczbę porodów, a także typ histologiczny nowotworu, stopień histologicznej złośliwości, zajęcie obszarów macicy i miednicy małej oraz przestrzeni zaotrzewnowej ocenianej wg klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej.

Wyniki: W analizowanej grupie chorych w czasie obserwacji trwającej średnio 43 miesiące rozpoznano 29 przypadków nawrotu nowotworu (14,3%). Średni czas do rozpoznania nawrotu wynosił 16 miesięcy (9-51 miesięcy). Przerzuty do węzłów chłonnych, pomimo braku przedoperacyjnych oznak takiego faktu, rozpoznano u 28 chorych (13,7%). Najważniejszymi czynnikami predysponującymi do nawrotu były: niekorzystny typ histopatologiczny nowotworu (rak surowicy lub jasnokomórkowy) i potwierdzenie przerzutowo zajętych węzłów chłonnych. Rozpoznanie minimum 2 przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych zdecydowanie zwiększało ryzyko nawrotu r.t.m.

Wnioski: Ryzyko nawrotu raka błony śluzowej trzonu macicy wzrasta u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych i jest ponad 5-krotnie większe u chorych z minimum 2 zmienionymi węzłami w porównaniu do chorych z rozpoznaniem 1 przerzutowym węzłem chłonnym. Ryzyko nawrotu jest ponad 4-krotnie wyższe u chorych z postacią surowiczą lub jasnokomórkową raka w porównaniu do innych typów histologicznych nowotworu błony śluzowej trzonu macicy.

Słowa kluczowe: **nowotwory błony śluzowej macicy / węzły chłonne – chirurgia / przerzuty nowotworowe / wznowa miejscowa nowotworu / czynniki ryzyka / nawrót / rokowanie /**

Adres do korespondencji:

Mariusz Bidziński

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiecth

Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie. 02-781 Warszawa, ul Roentgena 5

e-mail: mbidzinski@neostrada.pl

Otrzymano: 18.05.2007

Zaakceptowano do druku: 25.05.2007

Abstract

Introduction: The risk of endometrial cancer recurrence is estimated to be about 20%. In most cases, such situations are recognized in the first 3 years after the primary treatment. Early detection of such episodes leads to effective treatment. The aim of this study was to evaluate some histoclinical factors in the risk of recurrence.

Material and methods: Between the year 2001 and 2003, 203 from 243 patients with endometrial cancer underwent surgery. All procedures were performed in accordance with surgical – pathological staging system. The following histoclinical factors were taken into account: age, number of deliveries, BMI, use of estrogens, co-morbidity, histoclinical type, grading and the spread of cancer inside the uterus, pelvis and retroperitoneal space.

Results: 29 recurrences (14,3%) were found in all analyzed groups. The mean time of follow – up was 43 months. The mean time of recurrences was 16 months (9 – 51 months). Lymph node metastases were recognized in 28 patients (13,7%). The most important factors in the multivariate analysis were: type of histology (serous or clear cell cancer) and lymph node involvement. Recognizing 2 or more metastatic lymph nodes significantly increased the risk of recurrences.

Conclusion: In patients with endometrial cancer the risk of recurrences increases when lymph node metastases are recognized. This risk is 5 times higher when 2 or more lymph nodes are involved, comparing with patients with one node metastasis. Four times higher recurrence risk is observed in serous or clear cell cancer, comparing with other histological types.

Key words: **endometrial cancer / lymphadenectomy / neoplasm recurrence local / neoplasm staging / prognosis / risk factors / time factors /**

Wstęp

W roku 2004 w Polsce na raka błony śluzowej macicy zachorowały 4193 kobiety, a zmarły z powodu tego nowotworu 794 chore [1]. Pomimo ogólnie prezentowanej opinii, że w raku błony śluzowej trzonu macicy (r.t.m.) odsetek wyleczeń jest znaczący, 5-letnie przeżycia według *26th Annual Report on the results of treatment in Gynecological Cancer* wyniosły ogółem 80% [2]. Ryzyko niepowodzeń terapii jest przede wszystkim związane ze stopniem klinicznego zaawansowania choroby. Wg w/w raportu w stopniach Ia, Ib i Ic 5-letnie przeżycia kształtują się odpowiednio: 90,8%, 91,1% i 85,4%.

Do roku 1988 r.t.m. był klasyfikowany na podstawie cech klinicznych. Od tej daty, FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) zmieniło zasady kwalifikacji do leczenia, wprowadzając klasyfikację chirurgiczno – patologiczną. Ten podział uwzględniał znacznie większy zakres informacji niż dotychczasowy, między innymi: stan węzłów chłonnych, cytologię płynu pobranego z jamy otrzewnej i był wyraźnie precyzyjniejszy w ocenie rozległości nowotworu w obrębie macicy. Wprowadzenie nowej klasyfikacji spowodowało poprawę wyników leczenia tego nowotworu, co wynikało z dokładniejszej oceny stopnia zaawansowania choroby. Szczególnie skorzystały na tym chore z niedoszacowaniem zaawansowania nowotworu na podstawie starej klasyfikacji klinicznej. Bardziej agresywne formy leczenia uzupełniającego u tych chorych, poprawiały ogólne wyniki 5-letnich przeżyć.

Nawroty w r.t.m. nie są zjawiskiem rzadkim. Najczęściej występują w pierwszych 3 latach od zakończenia leczenia. Biorąc pod uwagę statystykę, na podstawie cytowanego powyżej raportu, u chorych operowanych w I, II i III stopniu zaawansowania odsetki nawrotów do 3 lat od ukończenia terapii wyniosły odpowiednio: 5,9%, 13,7% i 28,9% [2]. W zależności od lokalizacji nawrotu i jego rozmiarów, część chorych może być skutecznie wyleczona z nowotworu. Dlatego istotnym jest ocena czynników determinujących nawrót choroby.

Wiedza ta pozwala skuteczniej obserwować chore po leczeniu i efektywniej postępować w przypadkach nawrotu raka.

Cel pracy

Celem pracy była analiza wybranych czynników kliniczno-patologicznych dla oceny ryzyka nawrotu raka trzonu macicy.

Materiał i metodyka

Do analizy włączono 203 chore na raka błony śluzowej macicy, spośród 241 leczonych od 1 stycznia 2001 do 31 grudnia 2003 w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobiecych Centrum Onkologii w Warszawie, u których na podstawie klasyfikacji klinicznej, przed rozpoczęciem leczenia, ustalono stopień zaawansowania I według FIGO. Jedynie 223 chore były operowane, pozostałe ze względu na zły stan ogólny zakwalifikowano do niechirurgicznych sposobów terapii – głównie radioterapii. U 20 chorych, ze względu na liczne obciążenia internistyczne zabieg ograniczono do wycięcia macicy z przydatkami i wobec niespełnienia wymogów klasyfikacji chirurgiczno – patologicznej, także wyłączono je z ostatecznej analizy. Średni wiek chorych w analizowanej grupie wynosił 61 lat (38–75 lat).

Do rutynowych badań przedoperacyjnych zaliczono:

- frakcjonowane wyskrobiny z jamy macicy i kanału szyjki,
- przezpochwową i przezbrzuszną ultrasonografię,
- rtg klatki piersiowej,
- badanie ginekologiczne zestawione,
- badania biochemiczne i morfologię krwi.

Badania tomografii komputerowej wykonywano jedynie w przypadku wątpliwości przy ocenie ultrasonograficznej.

Zabieg chirurgiczny polegał na:

- wycięciu macicy z przydatkami,
- pobraniu popłuczyn z jamy otrzewnej,
- wycięciu węzłów chłonnych biodrowych zlokalizowanych poniżej rozwidlenia tętnic biodrowych oraz węzłów zaślonych.

Ocena ryzyka nawrotu nowotworu u chorych leczonych z powodu raka błony śluzowej...

Węzły miednicy o średnicy powyżej 10mm, przesyłano do badania śródoperacyjnego. W przypadku potwierdzenia ognisk nowotworu usuwano węzły chłonne okołoaortalne do wysokości lewej żyły nerkowej.

Średnio wycięto 16 węzłów miedniczych (11-29) i 12 okołoaortalnych (5-18).

W przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych ognisk w obrębie jamy brzusznej wycinano je lub wykonywano szeroką biopsję tych miejsc. U chorych z rakiem surowiczym lub jasnokomórkowym standardowo usuwano sieć i wycinano węzły okołoaortalne.

Leczenie uzupełniające u chorych w stopniach Ib – IIb według klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej składało się z łącznej brachyterapii z zastosowaniem Ir¹⁹² w 4 frakcjach do łącznej dawki 30Gy. U chorych z potwierdzonymi przerzutami węzłami chłonnymi stosowano teleterapię w obszarze miednicy, techniką „box” do dawki 50Gy. W przypadku potwierdzenia przerzutów zmienionych węzłów okołoaortalnych dodatkowo stosowano teleterapię na okolicę dużych naczyń, techniką 2 pól przeciwległych do dawki 45Gy. Radioterapię rozpoczynano w czasie od 3-5 tygodni po operacji. Średni czas obserwacji wynosił 49 miesięcy (37-71miesiący). Data rozpoznania nawrotu była definiowana jako termin wizyty ambulatoryjnej w trakcie której udokumentowano nawrót na podstawie dostarczonych badań. Czas do nawrotu liczono od daty zakończenia pierwotnego leczenia r.t.m. do daty rozpoznania nawrotu.

Wybrane do analizy czynniki histokliniczne zostały przedstawione w tabeli I.

Tabela I. Cechy histokliniczne oceniane w analizowanym materiale chorych leczonych z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy.

Chorzy (n=203)	Bez nawrotu (n=174)	Z nawrotem (n=29)	P
Wiek	62 ± 10	59 ± 9	0,31
Nadciśnienie	63	11	0,24
Cukrzyca	42	8	0,4
BMI >27	57	9	0,25
Stosowanie E2	41	7	0,39
Porody <2	32	5	0,17
Typ histopatologiczny			
Gruzołakorak	152	11	<0,01
Rak surowiczy	9	7	
Rak jasnokomórkowy	5	7	
Rak niezróżnicowany lub inny	8	4	
G1	71	4	0,05
G2	56	20	
G3	47	5	
Przerzuty w węzłach			
Miednicy	5	21	<0,01
Okołoaortalnych	0	11	
Liczba w.ch (+)			
1	5	0	<0,01
2-4	0	12	
>4	0	11	
Naciekanie mięśniówki			
≤1/2	133	9	<0,01
>1/2	41	20	
Naciekanie przymacic	1	0	0,2
Przerzuty do jajnika	0	2	<0,01
Dodatnia cytologia płynu z jamy otrzewnej	1	0	0,2
Naciekanie szyjki macicy	1	5	<0,01

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu Statistica 6. Test Studenta został użyty do porównania zmiennych grupowych. Czas do nawrotu analizowano z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera i testu *log-rank* [3].

Analizę wieloczynnikową przeprowadzono przy użyciu metody Coxa.

Wyniki

W analizowanej grupie chorych w czasie obserwacji trwającej średnio 43 miesiące rozpoznano 29 przypadków nawrotu nowotworu (14,3%). W tej grupie u 8 chorych rozpoznano izolowane guzy w pochwie, u 14 ogniska nawrotu zlokalizowane były w miednicy małej a u 10 chorych były to przerzuty odległe (1 w CUN, 1 w wątrobie i po 4 w węzłach chłonnych i płucach). U 3 chorych rozpoznano zarówno ogniska nowotworu w narządach mięszzowych jak i na terenie miednicy małej. Średni okres do rozpoznania nawrotu wynosił 16 miesięcy (9-51 miesięcy).

W tabeli I przedstawiono analizę wybranych czynników kliniczno-patologicznych. W aspekcie nawrotu choroby, grupy różnią się zdecydowanie pod względem takich czynników jak: typ histopatologiczny nowotworu, stopień złośliwości histologicznej, lokalizacja i liczba przerzutów do węzłów chłonnych oraz naciekanie szyjki macicy i głębokość penetracji mięśniówki trzonu macicy przez nowotwór. Nieproporcjonalnie większą liczbę nawrotów rozpoznano w grupie chorych z przerzutami do jajników.

Tabela II. Różnice w rozpoznaniach klinicznych i histologicznych przed i pooperacyjnych w analizowanej grupie chorych na raka błony śluzowej trzonu macicy.

Chorzy (n=203)	Rozpoznanie przedoperacyjne (n%)	Rozpoznanie pooperacyjne (n%)
Stopień I	203 (100%)	165 (81,3%)
A	48 (23,6%)	37 (18,2%)
B	118 (58%)	105 (51,7%)
C	37 (18,4%)	23 (11,4%)
Stopień II	0	6 (3%)
A		5 (2,9%)
B		1 (0,1%)
Stopień III	0	32 (15,7%)
A		4 (2%)
C		28 (13,7%)
Stopień histologicznej złośliwości		
G1	89 (43,8%)	75 (36,9%)
G2	66 (32,5%)	76 (37,4%)
G3	40 (19,8%)	52 (25,7%)
Gx	8 (3,9%)	0

Tabela II przedstawia zgodność rozpoznania klinicznych i stopnia złośliwości histologicznej w ocenie przed i pooperacyjnej. Jak wynika z tej analizy jedynie u 81,3% chorych potwierdzono pooperacyjnie I stopień zaawansowania choroby. W 18,7% zmieniono rozpoznanie na stopień wyższy, najczęściej był to stopień IIIc. Przerzuty do węzłów chłonnych, pomimo braku przedoperacyjnych oznak takiego faktu, rozpoznano u 28 chorych (13,7%). W tej grupie aż u 11 pacjentek (5,4%) rozpoznano przerzuty do węzłów chłonnych okołoaortalnych. W dwóch przypadkach były to izolowane ogniska bez

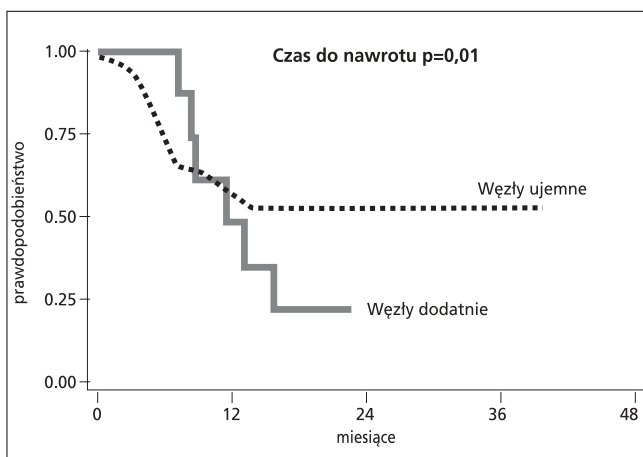
zajęcia węzłów miednicy, zaś u 9 kobiet komórki nowotworowe znaleziono zarówno w węzłach miednicy, jak i w okolicy dużych naczyń.

W analizie wielowariantowej (tabela III) najważniejszymi czynnikami predysponującymi do nawrotu były: niekorzystny typ histopatologiczny nowotworu (rak surowicy lub jasnokomórkowy) i potwierdzenie przerzutowo zajętych węzłów chłonnych. Rozpoznanie minimum 2 przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych zdecydowanie zwiększało ryzyko nawrotu r.t.m.

Tabela III. Najważniejsze czynniki ryzyka nawrotu choroby w analizowanej grupie chorych na raka błony śluzowej trzonu macicy.

Cecha	p	HR(95%CI)
Typ histopatologiczny Rak gruczolowy vs jasnokomórkowy i surowicy	0,02	4,2 (2,8-7,1)
Przerzuty do węzłów (nie vs tak)	0,003	7,9 (4,2-11,2)
Liczba przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych 1 vs ≥2	0,01	5,3 (3,1-6,8)

Rycina 1 przedstawia czas do nawrotu w grupie chorych bez i z przerzutami do węzłów chłonnych. Mediana nawrotu w grupie z przerzutowo zmienionymi węzłami chłonnymi wyniosła 14 miesięcy, zaś w grupie bez przerzutów 25 miesięcy.



Rycina 1. Czas do nawrotu w grupie chorych bez i z przerzutami do węzłów chłonnych

Dyskusja

Rak błony śluzowej trzonu macicy jest nowotworem, który określa się jako dobrze rokujący. Odsetek przeżyć 5-letnich wynosi średnio 80% [2]. Jednak co 5 kobieta umiera z powodu tej choroby. Ryzyko niepowodzenia jest tym większe, im wyższy jest stopień klinicznego zaawansowania choroby. W stopniu I, II i III wg FIGO ryzyko nawrotu w ciągu 2 lat po zakończeniu leczenia nowotworu wynosi odpowiednio: 4%, 9,2% oraz 24,3%. Fakty te znacząco wpływają na ostateczne wyniki leczenia w tej grupie chorych. W naszym materiale odsetek nawrotów w czasie obserwacji trwającej średnio 43 mie-

siące, wynosił 14,3%. Biorąc pod uwagę fakt, że 18,7% stanowiły pacjentki z r.t.m. z zaawansowaniem klinicznym nowotworu wyższym niż I stopień, odsetek ten jest akceptowalny. W materiale prezentowanym przez Łapińską-Szumczyk i wsp. [4] liczba nawrotów r.t.m po leczeniu chirurgicznym wyniosła 4,5% i może być traktowana jako wyjątkowa.

Autorzy podkreślają że najczęstszym miejscem nawrotu był szczyt pochwy i incydenty miały miejsce w okresie do 2 lat po zakończeniu pierwotnej terapii. W naszym materiale także najczęściej potwierdzono nawroty r.t.m w szczycie pochwy oraz w miednicy małej,

Określenie grup ryzyka nawrotu choroby jest stosowane w r.t.m. od 1988 roku, kiedy do leczenia tego nowotworu wprowadzono klasyfikację chirurgiczno-patologiczną. U kobiet z niskim ryzykiem tj. przy rozpoznaniu gruczolakoraka w stopniu IA (G1, G2) i IB (G1) leczenie uzupełniające nie jest zalecane [5]. W pozostałych grupach: średniego i wysokiego ryzyka leczenie uzupełniające zmniejsza ryzyko nawrotów [6, 7]. W badaniu GOG – protokół 99, chore u których po wykonaniu limfadenektomii zastosowano uzupełniającą radioterapię znacząco rzadziej miały rozpoznany nawrót nowotworu w porównaniu do grupy bez leczenia uzupełniającego (3% vs 12%, p=0,007). Do badania PORTEC zrekrutowano grupę 715 chorych w stopniu zaawansowania nowotworu I, które oceniono jako przypadki średniego ryzyka. W grupie z uzupełniającą radioterapią w stosunku do chorych bez leczenia adjuwantowego liczba nawrotów wynosiła odpowiednio 4% i 14% [7, 8].

Niepowodzenia leczenia stanowią wyraźne wyzwanie dla onkologów. Zastanawiając się nad ich przyczynami staramy się zdefiniować czynniki predysponujące do wystąpienia takich zdarzeń. Jedną z głównych przyczyn jest niedodiagnozowanie rozległości choroby, co może wiązać się z nieoptymalnym uzupełniającym postępowaniem. Obowiązująca do 1988 roku klasyfikacja kliniczna w szeregu przypadków niedoszacowywała rozległość nowotworu. Świadczą o tym badania Morrow i wsp. [9] wskazujące na znaczący odsetek niezgodności pomiędzy klasyfikacją kliniczną a wprowadzoną w roku 1988 chirurgiczno-patologiczną. Podobne obserwacje poczynił Kalogiannidis i wsp. [10]. W tej analizie, potwierdzenie I stopnia zaawansowania w ocenie pooperacyjnej dotyczyło 87,2% tzn. u 12,8% chorych stopień zaawansowania nowotworu w ostatecznej ocenie okazał się wyższy. W naszej analizie odsetek niezgodnych wyników przed i pooperacyjnych był wyższy i wynosił 18,7%. Na podstawie pooperacyjnego wyniku histopatologii aż 15,7% przypadków, reklasyfikowano ze stopnia I do stopnia III wg FIGO. U większości chorych powodem zmiany stopnia zaawansowania było potwierdzenie przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych. Taki stan rozpoznano u 13,7% pacjentek. Odsetek kobiet z przerzutowymi węzłami chłonnymi wg danych literaturowych waha się od 13 – 24% [5, 6, 9, 10, 12]. Liczba chorych reklasyfikowanych do stopnia IIIc w naszym materiale jest znacząca. Fakt ten w uzupełnieniu liczbami prezentowanymi w piśmiennictwie wskazuje, że weryfikacja układu chłonnego powinna być integralną procedurą wykonywaną w trakcie operacji u chorych na r.t.m. Nie tylko obecność przerzutów w węzłach, ale i liczba przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych może determinować ryzyko nawrotu.

Ocena ryzyka nawrotu nowotworu u chorych leczonych z powodu raka błony śluzowej...

W naszej analizie stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych było niezależnym czynnikiem ryzyka nawrotu i ryzyko to było prawie 8-krotnie większe niż w grupie kobiet bez przerzutów. Zajęcie dwóch i więcej węzłów ponad 5-krotnie zwiększało ryzyko nawrotu w stosunku do chorych z rozpoznany pojedynczym przerzutem do węzła chłonnego. Podobne wyniki uzyskał Nomura i wsp. [11].

W analizowanej przez nas grupie, rozpoznanie raka jasno-komórkowego czy surowiczego wiązało się ze znacznie większym ryzykiem nawrotu procesu nowotworowego w porównaniu z innymi typami histopatologicznymi r.t.m. Na uwagę zasługuje analiza dokonana przez Abelera i wsp. [13], która wyraźnie wskazuje na znacząco gorsze rokowanie w przypadku raka o typie jasnokomórkowym. Spośród 181 pacjentek 5 lat przeżyło jedynie 43%.

Licząc się z ryzykiem nawrotu u chorych na raka błony śluzowej trzonu macicy należy wnikliwie kontrolować chore z grupy wysokiego ryzyka. Do takich pacjentek należą przede wszystkim kobiety z rakiem w stopniu klinicznym IIIc a także te, u których rozpoznano raka surowiczego lub jasnokomórkowego. Stosowanie uzupełniającej radio- lub radiochemioterapii pooperacyjnej nie zabezpiecza w pełni przed niepowodzeniem leczenia i dlatego istotne jest szczegółowe i staranne realizowanie zaleceń dotyczących prowadzenia obserwacji po leczeniu. Nawrót choroby rozpoznany we wczesnym okresie może być nadal skutecznie leczony.

Wnioski

1. Ryzyko nawrotu raka błony śluzowej trzonu macicy wzrasta u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych i jest ponad 5-krotnie większe u chorych z minimum 2 zmienionymi węzłami w porównaniu do chorych z rozpoznany 1 przerzutowym węzłem chłonnym.
2. Ryzyko nawrotu jest ponad 4-krotnie wyższe u chorych z postacią surowiczą lub jasnokomórkową raka w porównaniu do innych typów histologicznych nowotworu błony śluzowej trzonu macicy.

Piśmiennictwo

1. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, 2004.
2. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, [et al.]. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006, 95, suppl 1, S105-S143.
3. Kaplan E, Meier P. Non parametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958, 53, 457-481.
4. Łapińska-Szumczyk S, Emerich J, Debniak J. Ryzyko wznowy procesu nowotworowego wśród chorych na raka błony śluzowej trzonu macicy. *Ginekol Pol.* 2005, 76, 108-114.
5. Ramondetta L, Burke T, Broaddus R, [et al.]. Treatment of endometrial cancer. Eifel P. Gynecologic cancer. New York: Springer, 2006, 148-174.
6. Keys H, Roberts J, Brunetto V, [et al.]. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004, 92, 744-751.
7. Creutzberg C, van Putten W, Koper P, [et al.]. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PROTEC Study Group. Post operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet.* 2000, 355, 1404-1411.
8. Karolewski K, Kojs Zb, Jakubowicz J, [i wsp.]. Analiza wyników skojarzonego leczenia chorych na niezaawansowanego raka endometrium. *Ginekol Pol.* 2005, 76, 100-107.
9. 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.
10. Kalogiannidis I, Lambrechts S, Amant F, [et al.]. Role of lymphadenectomy and pelvic radiotherapy in patients with clinical FIGO stage I endometrial adenocarcinoma: An analysis of 208 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2006, 16, 1885- 1893.
11. Nomura H, Aoki D, Suzuki N, [et al.]. Analysis of clinicopathologic factors predicting para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2006, 16, 799- 804.
12. Łapińska-Szumczyk S, Emerich J. Kliniczna wartość usuwania węzłów chłonnych miednicy mniejszej w leczeniu operacyjnym raka błony śluzowej trzonu macicy. *Ginekol Pol.* 2002, 73, 976-079.
13. Abeler V, Vergote I, Kjorstad K, [et al.]. Clear cell carcinoma of the endometrium. Prognosis and metastatic pattern. *Cancer.* 1996, 78, 1740- 1747.