

Dojrzałość histologiczna raka błony śluzowej trzonu macicy. Analiza kliniczna i patomorfologiczna

Histological grading of endometrial carcinoma. Clinical and patomorphological analysis

Sylwia Roguz, Katarzyna Wójcik Krowiranda, Tomasz Michalski, Andrzej Bieńkiewicz

Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Streszczenie

Cel pracy: Retrospektywna analiza kliniczno-patomorfologiczna pacjentek operowanych z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy. Badanie dojrzałości histologicznej raka błony śluzowej trzonu macicy wobec wybranych parametrów wyników badań histopatologicznych.

Materiał i metody: Analizę statystyczną przeprowadzono na podstawie wyników badań histopatologicznych w grupie 353 pacjentek operowanych z powodu raka endometrium w latach 2003-2013 w Oddziale Klinicznym Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zbadano zależności zróżnicowania histologicznego nowotworu z jego stopniem zaawansowania klinicznego, głębokością naciekania błony mięśniowej macicy, naciekaniami przymacicza, obecnością przerzutów do biodrowo – zastonowych węzłów chłonnych.

Wyniki: Wśród nowotworów niskozróżnicowanych G3 nacieki błony mięśniowej ponad połowę grubości stwierdzono w 67,44% przypadków, podczas gdy wśród G2 w 60,82% przypadków, a wśród G1 w 39,33% przypadków. Nacieki na przymacicza obecny był wśród nowotworów G3 w 24,39% przypadków tj. 4,23 razy więcej niż wśród G2 (5,76%) i 10,65 razy więcej niż wśród G1 (2,29%). Przerzuty do węzłów chłonnych wśród nowotworów niskozróżnicowanych występowały w 27,50% przypadków, wśród nowotworów średniozróżnicowanych w 10,86% przypadków, podczas gdy wśród wysokoźróżnicowanych niewiele mniej, bo w 8,11% przypadków. Natomiast nacieki na przydatki wśród nowotworów G3 dotyczyły 23,25% przypadków tj. 3,45 razy więcej niż wśród G2 (6,73%) i 6,82 razy więcej niż wśród G1 (3,41%).

Wnioski: Stopień zaawansowania klinicznego nowotworu w chwili rozpoznania jest zależny od jego zróżnicowania komórkowego. Nie wykazano związku między wiekiem pacjentek operowanych a dojrzałością histologiczną nowotworu ani stopniem zaawansowania. Ryzyko zajęcia układu chłonnego w nowotworach wysokoźróżnicowanych jest porównywalne z ryzykiem nowotworów średniozróżnicowanych i powinno stanowić wskazanie do limfadenektomii również w tej grupie chorych.

Słowa kluczowe: **rak endometrium / dojrzałość histologiczna / kliniczny stopień zaawansowania / przerzuty do węzłów chłonnych /**

Adres do korespondencji:

Sylwia Roguz
91-465 Łódź, Murarska 5a m 12
tel.: +48 792 080 805
e-mail: roguz.sylwia@gmail.com

Otrzymano: 06.07.2014
Zaakceptowano do druku: 14.12.2014

Sylwia Roguz, et al. Dojrzałość histologiczna raka błony śluzowej trzonu macicy. Analiza kliniczna i patomorfologiczna.

Abstract

Objective: Retrospective clinical and pathomorphological analysis of patients undergoing surgery due to endometrial carcinoma; analysis of the correlation between histological grading of endometrial cancer and selected pathomorphological results.

Material and methods: Statistical analysis was based on the pathomorphological results in a group of 353 patients operated because of endometrial carcinoma at the Clinical Department of Gynecologic Oncology, Medical University of Lodz, between 2003 and 2013. A possible correlation between histological grading, clinical staging, myometrial infiltration, parametrial invasion and nodal metastases to ilio-obturator lymph nodes was investigated.

Results: Among poorly differentiated carcinomas G3, myometrial infiltration above half of its thickness was observed in 67.44% of the cases, whereas in the G2 and G1 groups it was detected in 60.82% and 39.33% of the affected individuals, respectively. Parametrial invasion was found in 24.39% of G3 cases, i.e. 4.23 times more often than in G2 (5.76%) and 10.65 times more often than in G1 (2.29%). Nodal metastases to ilio-obturator lymph nodes were present in 27.50% of poorly, 10.86% of moderately, and 8.11% of well-differentiated carcinomas. Uterine appendages were infiltrated in 23.25% of G3 cases – 3.45 times more than in G2 (6.73%) and 6.82 times more than in G1 (3.41%).

Conclusions: Histologic grading for carcinoma at the time of diagnosis is significantly related to clinical staging. No correlation between patient age and carcinoma grading or its clinical staging was observed. Risk of lymph node invasion for well-differentiated carcinomas is similar to the risk for moderately differentiated carcinomas, and should also be an indication for lymphadenectomy in that group of patients

Key words: **endometrial carcinoma / grading / clinical staging / nodal metastases /**

Wstęp

Rak endometrium jest najczęstszym nowotworem narządów płciowych kobiecych w krajach rozwiniętych i stanowi około 50% wszystkich nowotworów ginekologicznych.

W Polsce zajmuje czwarte miejsce wśród zachorowań na raka u kobiet [1]. W roku 2003 zachorowało na ten nowotwór 3953 kobiet a zmarły z tej przyczyny 783 pacjentki. Porównując do roku 2011 kiedy stwierdzono 5251 nowych zachorowań i 1085 zgonów [2], obserwuje się ciągle rosnącą zachorowalność i umieralność związaną prawdopodobnie z coraz bardziej powszechnymi czynnikami ryzyka jak otyłość, cukrzyca, stosowanie Tamoxifenu w leczeniu raka piersi oraz wzrost ilości chorych z zespołem PCO [3].

System histopatologicznego różnicowania raków endometrialnych wyróżnia trzy stopnie G1 – rak dobrze zróżnicowany, G2- rak średnio zróżnicowany, G3- rak niskozróżnicowany w zależności od zawartości odsetkowej składnika niezróżnicowanego w badanej tkance nowotworowej [4]. (Tabela I). Istotna rola takiego podziału stopnia zróżnicowania histologicznego w prognozowaniu przeżycia została wykazana przy użyciu analizy jednowariantowej przez Zaino i wsp. w dużym badaniu (600 pacjentek w stopniu I lub utajonym II wg FIGO). Przeżycie 5-letnie dotyczyło 94% pacjentek ze stopniem zróżnicowania G1, i odpowiednio 84% z G2 oraz 72% z G3 [5, 6].

Cel pracy

Celem pracy jest analiza wyników badań histopatologicznych 353 pacjentek operowanych z powodu raka endometrium, pozwalająca określić zależność stopnia zaawansowania klinicznego wg FIGO, głębokości naciekania endometrium, zajęcia przymacicz, obecności przerzutów do węzłów chłonnych biodrowo – zasłonowych a także obecności zmian w przydatkach od dojrzałości histologicznej nowotworu. Retrospektywna analiza oparta jest na wynikach patomorfologicznej oceny materiału pooperacyjnego uzyskanego od kobiet operowanych z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy.

Materiał i metody

Badaniem o charakterze retrospektywnym objęto 353 pacjentki w przedziale wiekowym 31-89 lat (mediana 62 lata) z rakiem błony śluzowej trzonu macicy, leczone operacyjnie w Oddziale Klinicznym Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2003-2013. W analizie statystycznej zastosowano test niezależności (Pearsona) Chi-kwadrat (zależność między zmiennymi gdy $p < 0,05$) z użyciem poprawki na ciągłość Yates'a w grupach gdzie wystąpiło mniej niż 5 obserwacji. Analizie poddano wybrane parametry wyników histopatologicznych tj.: dojrzałość histologiczna raka endometrium, stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO, głębokość naciekania endometrium, zajęcie przymacicz, obecność przerzutów do węzłów chłonnych biodrowo-zasłonowych, obecność zmian w przydatkach a także wiek pacjentek.

Wyniki

Analiza uzyskanych wyników histopatologicznych wykazała, że najczęściej rozpoznawany był rak endometrioidalny (288 pacjentek tj. 81,35%). Znaczną grupę stanowił rak endometrioidalny z różnicowaniem płaskonabłonkowym (25 pacjentek tj. 7,06%) i dlatego został on wyodrębniony w tabeli rozpoznania. (Tabela II). Rak endometrioidalny częściowo śluzowy lub częściowo surowiczny, ze względu na sporadyczne występowanie (6 pacjentek tj. 1,68%) ujęto łącznie. Inne raki endometrialne (jasnokomórkowy, śluzowy, surowiczny i niezróżnicowany) połączono w jedną grupę rozpoznania stwierdzonych u 15 pacjentek

Tabela I. Charakterystyka stopni dojrzałości raka endometrium [4].

| Stopień dojrzałości | Charakterystyka |
|---------------------|--------------------------------|
| Stopień G1 | Składnik niezróżnicowany <5% |
| Stopień G2 | Składnik niezróżnicowany 5-50% |
| Stopień G3 | Składnik niezróżnicowany >50% |

Tabela II. Obraz patomorfologiczny endometrium operowanych pacjentek.

| Rozpoznanie patomorfologiczne | Ilość pacjentek n (%) |
|---|-----------------------|
| <i>Adenocarcinoma endometrioidale</i> | 288 (81,36) |
| <i>Adenocarcinoma endometrioidale cum metaplasia planoepitheliale</i> | 25 (7,06) |
| <i>Adenocarcinoma endometrioidale partim claro-cellulare</i> | 12 (3,39) |
| <i>Adenocarcinoma endometrioidale partim mucinosum/ serosum</i> | 6 (1,69) |
| <i>Endometrial carcinoma: claro-cellulare, mucinosum, serosum, undifferentiated</i> | 15 (4,24) |
| <i>Mixed cell adenocarcinoma</i> | 7 (1,98) |
| Razem | 353 (100) |

(tj. 4,20%). Rak endometrialny o przynajmniej 3 różnych komponentach określony został jako *mixed cell adenocarcinoma*. (Tabela II).

Z dalszej analizy wyłączono 17 pacjentek (6,72%) ze względu na brak oceny dojrzałości histopatologicznej raka w uzyskanych wynikach badań.

Badanie zależności zaawansowania klinicznego raka endometrium od stopnia dojrzałości histologicznej (327 pacjentek) wykazało istotne statystycznie prawidłowości ($p < 0,001$). Współczesne algorytmy postępowania w ginekologii powodują, że ok. 70% nowotworów diagnozowanych jest w I stopniu zaawansowania klinicznego. Także w tym badaniu grupa pacjentek z rozpoznaniem raka w I stopniu wg FIGO jest najliczniejsza (217 pacjentek tj. 66,36%). W żadnym z wyników badań, gdzie dojrzałość histologiczna nowotworu endometrium oceniona została na G1, nie odnotowano IV stopnia zaawansowania klinicznego wg FIGO, a z kolei stosunkowo niewiele wyników badań o złośliwości G3 zdiagnozowano w I stopniu FIGO. Zaobserwowano, że wraz ze wzrostem dojrzałości histologicznej G maleje zaawansowanie kliniczne choroby w momencie jej rozpoznania. (Tabela III).

Analiza głębokości naciekania błony mięśniowej przez raka endometrium w zależności od zróżnicowania histologicznego także wykazała istotne zależności ($p = 0,0058$). (Tabela IV). Najważniejszą prawidłowością jest fakt, że wraz ze zmniejszeniem dojrzałości histologicznej guza, rośnie głębokość naciekania myometrium. Rak endometrium o typie histologicznym G1 aż w 48,31% wyników badań ograniczony był wyłącznie do błony śluzowej trzonu macicy, podczas gdy rak w stopniu G3 w 67,44% przypadków naciekał ponad połowę grubości mięśniówki trzonu macicy. Zwraca uwagę fakt, że relatywnie niewielki odsetek chorych (9,50%), niezależnie od stopnia zróżnicowania nowotworu, wykazywał naciekanie poniżej połowy grubości myometrium. (Tabela IV).

Ocena naciekania raka endometrium na przymacicza w zależności od dojrzałości histologicznej (319 pacjentek) wykazała również pewne prawidłowości statystycznie ($p = 0,0002$). Naciekanie raka endometrium na przymacicza w badanej grupie pacjentek stwierdzono łącznie u 23 chorych (7,77%) we wszystkich stopniach dojrzałości histologicznej.

Najwięcej przypadków (10 pacjentek tj. 24,39%) naciekania raka endometrium na przymacicza wykazano wśród nowotworów niskozróżnicowanych G3, a najmniej (2 pacjentki tj. 2,29%) wśród nowotworów wysokozróżnicowanych G1. Mała liczba przypadków powoduje, że zagadnienie to wymaga dalszych obserwacji na większej grupie chorych. (Tabela V).

Analiza częstości występowania przerzutów raka endometrium do biodrowo-zastłonowych węzłów chłonnych w zależności od jego dojrzałości histologicznej G objęła grupę 289 pacjentek, u których wykonano limfadenektomię. (Tabela VI).

Interpretacja zebranych wyników wyraźnie wskazuje na większe ryzyko występowania przerzutów do układu limfatycznego wraz ze wzrostem złośliwości histologicznej nowotworu.

Ocena zależności między wiekiem operowanych kobiet a zapadalnością na raka endometrium wykazała w badanej grupie pacjentek, że zgodnie z dostępnym piśmiennictwem rak błony śluzowej trzonu macicy występuje zazwyczaj po menopauzie, z najwyższą częstością w wieku 55-70 lat. Najczęściej (129 chorych tj. 38,39%) nowotwór został rozpoznany w przedziale wiekowym 60-69 lat. Po uwzględnieniu stopni dojrzałości histologicznej nowotworu w analizowanych przedziałach wiekowych pacjentek, zaobserwowano, że w każdej grupie wiekowej dominuje stopień G2. Nie znaleziono jednak zależności istotnej statystycznie między wiekiem a występowaniem raków endometrium o poszczególnych stopniach dojrzałości ($p = 0,190$). (Tabela VII).

Poddano analizie zależność obecności przerzutów raka błony śluzowej trzonu macicy do przydatków od jego dojrzałości histologicznej G. Ze względu na zakres operacji, jakim poddane zostały chore, analizą objęto grupę 324 pacjentek. Naciekanie raka na przydatki w niniejszym badaniu został stwierdzony u 26 chorych (8,02%). Wśród nowotworów wysokozróżnicowanych, naciekanie na przydatki stwierdzono w 3,41% przypadków, podczas gdy wśród nowotworów niskozróżnicowanych odsetek ten wynosił 23,25%. Analiza statystyczna wykazała bardzo dużą istotność tej zależności ($p < 0,001$). Niewielka ilość przypadków powoduje, że zagadnienie to wymaga dalszych obserwacji na większej grupie chorych.

Dyskusja

Przeprowadzone badanie potwierdziło, na podstawie analizy ryzyka naciekania błony mięśniowej macicy, przymacicza, przydatków i powstawania przerzutów do węzłów chłonnych, że trzy-stopniowa skala oceny dojrzałości histologicznej raka endometrium (grading) jest czułym wyznacznikiem dynamiki rozrostu i przerzutowania nowotworu [6, 10, 11].

Najczęstszym objawem patologii błony śluzowej macicy jest nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych. Każda kobieta, u której występuje krwawienie/plamienie z dróg rodnych pojawiające się szczególnie po upływie ponad 6 miesięcy od ostatniej miesiączki, w trakcie terapii hormonalnej, a także zgłaszająca upławy o wyglądzie popłuczyn mięsnych powinna zostać poddana diagnostyce histopatologicznej endometrium [12]. Dzięki takiemu postępowaniu uzyskano największą rozpoznawalność i przeżywalność w I stopniu zaawansowania klinicznego FIGO [7-9].

W przeprowadzonym badaniu także najliczniejszą grupę wyników stanowiły nowotwory w I stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO, gdzie przeważał stopień zróżnicowania histologicznego G2.

Sylwia Roguz, et al. *Dojrzałość histologiczna raka błony śluzowej trzonu macicy. Analiza kliniczna i patomorfologiczna.***Tabela III.** Stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO w zależności od dojrzałości histologicznej nowotworów.

| Stopień zaawansowania klinicznego wg. FIGO | Suma pacjentek n (%) | G1 ilość pacjentek n (%) | G2 ilość pacjentek n (%) | G3 ilość pacjentek n (%) |
|--|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| I | 217 (66,36) | 73 (33,64) | 126 (58,06) | 18 (8,29) |
| II | 65 (19,88) | 13 (20,00) | 44 (67,69) | 8 (12,31) |
| III | 39 (11,93) | 3 (7,69) | 22 (56,41) | 14 (35,90) |
| IV | 6 (1,83) | 0 (0,00) | 2 (33,33) | 4 (66,67) |
| Razem | 327 (100,00) | 89 (27,22) | 194 (59,33) | 44 (13,45) |

Tabela IV. Głębokość naciekania myometriem w zależności od dojrzałości histologicznej.

| Grading | Głębokość naciekania myometriem | | |
|---------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | 0 liczba pacjentek n (%) | <1/2 liczba pacjentek n (%) | >1/2 liczba pacjentek n (%) |
| 1 | 43 (48,31) | 11 (12,36) | 35 (39,33) |
| 2 | 60 (30,93) | 16 (8,25) | 118 (60,82) |
| 3 | 10 (23,26) | 4 (9,30) | 29 (67,44) |
| Razem | 113 (34,66) | 31 (9,50) | 182 (55,83) |

Tabela V. Naciekanie raka endometrium na przymacicza w zależności od dojrzałości histologicznej.

| Grading | Naciekanie raka endometrium na przymacicza | | |
|---------|--|---|--|
| | brak nacieku ilość pacjentek n(%) | Obecność nacieku jednostronnie ilość pacjentek n(%) | Obecność nacieku obustronnie. ilość pacjentek n(%) |
| 1 | 85 (97,70) | 1 (1,15) | 1 (1,15) |
| 2 | 180 (94,24) | 6 (3,14) | 5 (2,62) |
| 3 | 31 (75,61) | 6 (14,63) | 4 (9,76) |

Tabela VI. Obecność przerzutów raka endometrium do węzłów chłonnych biodrowo-zasłonowych w zależności od dojrzałości nowotworu.

| Grading | Węzły chłonne biodrowo-zasłonowe | | Wartość procentowa pacjentek u których stwierdzono naciekanie raka |
|---------|--|--|--|
| | Liczba pacjentek , u których pobrano węzły chłonne | Liczba pacjentek , u których stwierdzono naciekanie raka w węzłach chłonnych | |
| 1 | 74 | 6 | 8,11% |
| 2 | 175 | 19 | 10,86% |
| 3 | 40 | 11 | 27,50% |
| Razem | 289 | 36 | 12,46% |

Tabela VII. Zależność wieku pacjentki od występowania określonych typów dojrzałości histologicznej raka endometrium.

| Przedział wieku (Lata) | G1 ilość pacjentek N (%) | G2 ilość pacjentek N (%) | G3 ilość pacjentek N (%) | Razem N (%) |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| <50 | 10 (38,46) | 11 (42,31) | 5 (19,23) | 26 (7,74) |
| 50-59 | 34 (30,91) | 67 (60,91) | 9 (8,18) | 110 (32,74) |
| 60-69 | 34 (26,36) | 75 (58,14) | 20 (15,50) | 129 (38,39) |
| 70-79 | 9 (17,31) | 33 (63,46) | 10 (19,23) | 52 (15,48) |
| ≥ 80 | 7 (46,84) | 11 (57,89) | 1 (5,26) | 19 (5,65) |
| Razem | 94 (27,98) | 197 (58,63) | 45 (13,39) | 336 (100) |

Tabela VIII. Obecność przerzutów raka endometrium do przydatków w zależności od dojrzałości histologicznej nowotworu.

| Grading | Naciek raka endometrium w przydatkach Ilość pacjentek N (%) | Brak nacieku raka endometrium w przydatkach Ilość pacjentek N (%) |
|---------|---|---|
| 1 | 3 (3,41) | 85 (96,59) |
| 2 | 13 (6,73) | 180 (93,26) |
| 3 | 10 (23,25) | 33 (76,74) |
| Razem | 26 (8,02) | 298 (91,98) |

Tabela VIII. Obecność przerzutów raka endometrium do przydatków w zależności od dojrzałości histologicznej nowotworu.

| Grading | Naciek raka endometrium w przydatkach | | Brak nacieku w przydatkach Liczba pacjentek N= 298 (%) |
|---------|--|---|--|
| | Jednostronnie Ilość pacjentek N=15 (%) | Obustronnie Ilość pacjentek N= 11 (%) | |
| 1 | 1 (1,14) | 2 (2,27) | 85 (96,59) |
| 2 | 8 (4,14) | 5 (2,59) | 180 (93,26) |
| 3 | 6 (13,95) | 4 (9,30) | 33 (76,74) |

Mała ilość rozpoznań niskozróżnicowanego raka w stopniu I wg FIGO, w porównaniu z dominacją rozpoznań G3 w stopniu IV wg FIGO, wskazuje na większą dynamikę wzrostu nowotworów niskozróżnicowanych, co zgodnie z innymi doniesieniami, ma swoje odzwierciedlenie w mniejszej ilości wyników histopatologicznych w najwyższych stopniach zaawansowania wg FIGO [10].

Na stopień zaawansowania klinicznego składa się między innymi ocena głębokości naciekania błony mięśniowej trzonu macicy. Wykazany w przeprowadzonym badaniu ścisły związek niskiego zróżnicowania raka G3 z głębszym naciekaniami myometrium znajduje poparcie w literaturze [13]. Określenie głębokości nacieku mięśnia trzonu macicy ma duże znaczenie praktyczne w podjęciu decyzji o wykonaniu zabiegu wycięcia węzłów chłonnych biodrowo-zaślonowych i przyaortalnych [6, 14].

Użyteczny algorytm postępowania opracowany w 2013 r. przez amerykańskich naukowców z uniwersytetu w Mayo, określił prawdopodobieństwo przerzutów w zależności od nacieku myometrium [15]. W badaniu tym nowotwór ograniczony do błony śluzowej trzonu macicy nie stwarzał takiego ryzyka, niezależnie od stopnia histologicznego zróżnicowania. Ryzyko zajęcia węzłów chłonnych było znaczące w przypadkach powierzchownego nacieku mięśnia trzonu macicy, tylko w guzach niskozróżnicowanych. Przy infiltracji ponad połowy grubości myometrium, jeśli jednocześnie stwierdzano G2 i G3 oraz dla każdego G przy nacieku całej grubości myometrium ryzyko to wynosiło ponad 25%.

Inwazja naczyniowa jest rzadka w przypadku raka endometrioidalnego, lecz jej częstość wzrasta w przypadkach nowotworów nisko zróżnicowanych a także histologicznie niekorzystnych oraz przy głębokim naciekaniami myometrium [14, 16]. Obecność nacieku przestrzeni naczyniowych, niezależnie od głębokości infiltracji mięśnia trzonu macicy jest czynnikiem prognostycznym zajęcia węzłów chłonnych [17-19].

W przeprowadzonym badaniu przerzuty do biodrowo-zaślonowych węzłów chłonnych wystąpiły u 12,46% chorych, u któ-

rych wykonano limfadenektomię. Wykazano ponad trzykrotnie częstsze występowanie przerzutów do biodrowo-zaślonowych węzłów chłonnych u chorych z guzami niskozróżnicowanymi w stosunku do kobiet z rakiem wysoko zróżnicowanym (G1) w całej grupie badanych. Podobną zależność wykazała grupa koreańskich badaczy z Uniwersytetu Medycznego w Yonsei: w badaniu z 2010 r. gdzie wykonano limfadenektomię u 166 pacjentek. Wśród chorych z G1 węzły chłonne były zajęte u 5,3% chorych, wśród kobiet z guzami G2 – 21,1% oraz wśród G3 – 15,8% [19]. Uwagę zwraca nie tylko znaczny odsetek przerzutów do węzłów chłonnych wśród guzów niskozróżnicowanych i średniozróżnicowanych, ale także niemały odsetek wśród guzów wysokozróżnicowanych.

W analizowanej w niniejszej pracy grupie kobiet z rakiem w stopniu G1, odsetek ten (8,11%) był bardzo zbliżony do tego, który stwierdzono w grupie chorych z rakiem G2 (10,86%). Wobec powyższych danych istnieje potrzeba ponownej weryfikacji wskazań do limfadenektomii w grupie kobiet z rakiem wysokozróżnicowanym. Prawidłowość wykazaną w badaniach tłumaczą doniesienia o zwiększonej gęstości mikronaczyń limfatycznych wewnątrz guzów niskozróżnicowanych G3 w stosunku do wysokozróżnicowanych G1 [21]. Mechanizm w jakim komórki nowotworowe uzyskują dostęp do naczyń limfatycznych, dając przerzuty do węzłów chłonnych jest przedmiotem badań nowych strategii terapeutycznych [22]. Ekspansja raka endometrium z trzonu macicy do przymacicz, podścieliska szyjki macicy, przydatków oraz pochwy następuje poprzez ciągłość [23]. Naciek raka endometrium na przymacicza świadczy o wysokim zaawansowaniu klinicznym (IIIB wg FIGO).

W przeprowadzonym badaniu jedynie 7,77% wyników wykazało nacieki nowotworu na przymacicza. Wśród nowotworów G1 nacieki na przymacicza stwierdzono w 2,29% przypadków, podczas gdy wśród guzów G3 w 24,39%. Nacieki nowotworu na przydatki (stopień IIIA zaawansowania klinicznego wg FIGO) w badanej grupie chorych został stwierdzony w 9,32% analizowanych wyników.

Sylwia Roguz, et al. Dojrzałość histologiczna raka błony śluzowej trzonu macicy. Analiza kliniczna i patomorfologiczna.

Wśród nowotworów G1 naciek na przydatki stwierdzono w 3,41% przypadków a u chorych z guzem G3 w 23,25%. Wykazano, że wraz ze zmniejszeniem zróżnicowania histologicznego G rośnie odsetek wyników, w których stwierdzono naciekanie raka trzonu macicy na przymacicza oraz przydatki. Można przypuszczać, że dynamika wzrostu raka endometrium poprzez ciągłość zależy od stopnia zróżnicowania histologicznego i większa jest w nowotworach nisko zróżnicowanych.

W niniejszym badaniu nie wykazano zależności między wiekiem a zróżnicowaniem histologicznym nowotworów złośliwych błony śluzowej trzonu macicy.

Wnioski

Stopień zaawansowania klinicznego nowotworu w chwili rozpoznania jest zależny od jego zróżnicowania komórkowego.

Rak błony śluzowej trzonu macicy występuje zazwyczaj u kobiet po menopauzie, z najwyższą zapadalnością w wieku 55-70 lat i nie zaobserwowano związku dojrzałości histologicznej raka z wiekiem pacjentki.

Ryzyko zajęcia układu chłonnego w nowotworach wysoko zróżnicowanych jest porównywalne z ryzykiem nowotworów średniozróżnicowanych i powinno stanowić wskazanie do limfadenektomii również w tej grupie chorych.

Oświadczenie autorów:

1. Sylwia Roguz – opracowanie materiału badawczego, tekstu pracy, analiza statystyczna – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Katarzyna Wójcik-Krowiranda – współpraca przy opracowaniu materiału badawczego, kolekcja materiału badawczego.
3. Tomasz Michalski – współpraca przy opracowaniu materiału badawczego, kolekcja materiału badawczego.
4. Andrzej Bienkiewicz – kolekcja materiału badawczego, ostateczna weryfikacja tekstu pracy do druku.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Bednarek M, Constantinou M, Kępczyński Ł, [et al.]. Ocena niezrównoważenia genomu w przypadkach rozrostu oraz raka endometrium. *Ginekol Pol.* 2014, 85, 828-832
2. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa. <http://85.128.14.124/krn/>
3. Bidziński M, Dańska-Bidzińska A. Nowotwory endometrium. W: Praktyczna Ginekologia Onkologiczna. Red. Spaczyński M, Nowak-Markwitz E, Kędzia W. Poznań: Wielkopolskie Towarzystwo Onkologii Ginekologicznej. 2012, 110-117.
4. Hendrickson MR, Kempson RL. Ciliated carcinoma, a variant of endometrial adenocarcinoma: a report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1983, 2, 1-12.
5. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathological models to predict outcome of women with endometrial adenocarcinoma: The importance of distinction between surgical stage and clinical stage. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 1996, 77, 1115-1121.
6. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol.* 2004, 35, 649.
7. Coppleson M. Gynecologic Oncology. *Churchill Livingstone,* 1992, 1, 32.
8. Sorosky JT. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2008, 111, 436-447.
9. Ries LAG, Young JL, Keel GE, [et al.]. U.S. SEER Survival Monograph :Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1998-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No 07-6215 Bethesda, MD, 2007. Available from URL: http://seer.cancer.gov/archive/publications/survival/seer_survival_mono_lowres.pdf
10. Sagae S, Saito T, Satoh M, [et al.]. The reproducibility of a binary tumor grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma, compared with FIGO system and nuclear grading. *Oncology.* 2004, 67 (5-6), 344-350.
11. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, [et al.]. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2002, 84 (3), 437-442.
12. Zajac A, Pertyński T. MDM2 gene polymorphism and endometrial cancer risk. *Przeгляд Menopauzalny.* 2009, 5, 269-272.
13. Ignat FL, Irimie A, Costin N, [et al.]. Predictors of lymph node metastasis in endometrial cancer. *Ciujul Medical.* 2013, 86 (4), 362-366.
14. Gabryś MSt, Jędryka M. Czynniki prognostyczne w raku błony śluzowej trzonu macicy. Tom 2. W: Ginekologia Onkologiczna. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban& Partner, 2006, 726-734.
15. Kumar S, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, [et al.]. Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer. *Gynecol Oncol.* 2013, 130, 441-445.
16. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, [et al.]. Relationship between surgical – pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of endometrium. A Gynecology Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 1991, 40, 55-65.
17. Briet JM, Hollema H, Reesink N, [et al.]. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005, 96, 799-804.
18. Erdem O, Erdem M, Dursun A, [et al.]. Angiogenesis, p53, and bcl-2 expression as prognostic indicators in endometrial cancer: comparison with traditional clinicopathological variables. *Int J Gynecol Pathol.* 2003, 22, 254-260.
19. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, [et al.]. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 1991, 68 (10), 2293-2302.
20. Cho H, Kim YT, Kim JH. Accuracy of preoperative tests in clinical stage I endometrial cancer: the importance of lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010, 89, 175-181.
21. Donoghue JF, Lederman FL, Susil BJ, Rogers PAW. Lymphangiogenesis of normal endometrium and endometrial adenocarcinoma. *Hum Reprod.* 2007, 22, 1705-1713.
22. Kawamura L, Carvalho FM, Alves BGL, [et al.]. Association between intratumoral lymphatic microvessel density (LMVD) and clinicopathologic features in endometrial cancer: a retrospective cohort study. *World J Surg Oncol.* 2010, 8, 89.
23. Tamussino KF, Reich O, Gucer F, [et al.]. Parametrial spread in patients with endometrial carcinoma undergoing radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2000, 10, 313-317.