

Ewa Iwańska¹ [ORCID: 0000-0001-8597-1989]

Maja Janeczek² [ORCID: 0000-0001-9189-9047]

Konrad Muzykiewicz¹ [ORCID: 0000-0003-0880-265X]

Radosław Kosobucki¹

Marcin Misiek³ [ORCID: 0000-0002-6773-6093]

Maciej Bodzek⁴

Paweł Blecharz⁵ [ORCID: 0000-0001-5310-0054]

1. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie
2. Szpital Specjalistyczny im. Stefana Żeromskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Krakowie
3. Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
4. Szpital Powiatowy w Chrzanowie
5. Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli

ZWIĄZEK WIEKU CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM Z WYSTĘPOWANIEM NIEKORZYSTNYCH CZYNNIKÓW PROGNOSTYCZNYCH CHOROBY NOWOTWOROWEJ

Autor korespondencyjny:

Paweł Blecharz, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli,

ul. dr. K. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin

e-mail: pawel.blecharz@interia.pl

Streszczenie

Wprowadzenie: Celem pracy jest ocena związku między wiekiem chorych na raka endometrium (RE) a występowaniem niekorzystnych, mikroskopowych i klinicznych czynników prognostycznych choroby.

Materiał i metody: Analiza retrospektywna materiału klinicznego obejmującego 128 chorych na raka trzonu macicy, leczonych pierwotnie chirurgicznie w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii w latach 2012–2014. Głównym źródłem informacji były historie chorób z archiwum COOK. Badanie czasu przeżycia zakończono w maju 2020 r. Stopień zaawansowania procesu nowotworowego oceniano zgodnie z klasyfikacją FIGO 2009. Do oceny statystycznej wyników skorzystano z testu Shapiro-Wilka oraz testu Manna-Whitney'a, a na wykresie przedstawiono mediany, kwartyle oraz zakresy wartości poszczególnych zmiennych. Do oceny przeżyć wolnych od wznowy użyto metody Kaplana-Meyera.

Wyniki: Średnia wieku chorych wyniosła 63,9 lata, mediana – 65 lat. Rokowanie w całej grupie chorych było bardzo dobre, odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od wznowy wyniósł 91,57%, a 5-letnich – 88,3%. Średnia i mediana wieku chorych z negatywnymi czynnikami prognostycznymi była wyższa niż u chorych pozbawionych tych czynników.

Wnioski: Można stwierdzić, że najistotniejsze z prognostycznego punktu widzenia jest w RE współwystępowanie różnych czynników populacyjnych, klinicznych i mikroskopowych. Obecnie uważa się, że czynniki molekularne mają kluczowe znaczenie w prognozie chorych na RE, jednak wiek jest ciągle istotnym klinicznie elementem służącym prognozowaniu i planowaniu leczenia chorych na RE.

Słowa kluczowe: rak endometrium, czynniki prognostyczne, klasyfikacja FIGO, inwazja przestrzeni naczyniowych, naciek szyjki macicy, wiek

Wprowadzenie

Pomimo że rak endometrium (RE) jest diagnozowany zwykle we wczesnych stadiach choroby, które rokują dobrze, znaczna część tych przypadków związana jest z występowaniem niekorzystnych czynników prognostycznych i może wymagać bardziej radykalnego leczenia. Należą do nich przed wszystkim: przerzuty do lokoregionalnych węzłów chłonnych, typ histologiczny raka, zróżnicowanie nowotworu, grubość nacieku mięśniówki macicy oraz zajęcie przestrzeni naczyniowych (LVSI), przymacicz, pochwy czy szyjki macicy. Stosunkowo niewielki odsetek chorych na RE stanowią przypadki z rozsiewem otrzewnowym lub do narządów mięszowych (IV stopień zaawansowania wg FIGO). Ponadto według niektórych autorów jednym z niekorzystnych czynników prognostycznych jest wiek chorych na RE w momencie diagnozy [1–5].

Nie do końca wiadomym jest, dlaczego starsze kobiety chore na RE rokują gorzej niż młodsze. Niektórzy autorzy wskazują na ich nieoptymalne

leczenie czy gorszą tolerancję leczenia chirurgicznego bądź uzupełniającego. Prawdopodobną przyczyną jest częstsze występowanie u tych chorych pozostałych niekorzystnych czynników prognostycznych [6–10].

Celem artykułu jest ocena związku między wiekiem chorych na raka endometrium a występowaniem niekorzystnych, histologicznych i klinicznych czynników prognostycznych choroby.

Material i metody

Metodykę pracy oparto na analizie retrospektywnej materiału klinicznego obejmującego 128 chorych na raka trzonu macicy, leczonych pierwotnie chirurgicznie w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii (COOK) w latach 2012–2014. Głównym źródłem informacji o pacjentkach były historie chorób z archiwum COOK, wyniki wykonanych badań obrazowych, biochemicznych oraz histopatologicznych. Badanie czasu przeżycia zakończono w maju 2020 r. uzyskując średni czas obserwacji wynoszący 45 miesięcy (11–73 miesięcy). Chore z badanej grupy kontrolowano co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata obserwacji oraz co 6 miesięcy przez kolejne lata. W trakcie badań kontrolnych rutynowo wykonywano ogólne badanie fizykalne, szczegółowe badanie ginekologiczne, RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej lub przeprowadzano co 12 miesięcy USG przezpochwowe. W razie podejrzeń o wznowę lub rozsiew choroby nowotworowej wykonywano tomografię komputerową jamy brzusznej, scyntyografię kośćca i inne konieczne badania. Stopień zaawansowania procesu nowotworowego oceniano zgodnie z klasyfikacją FIGO 2009. Badania histopatologiczne zostały wykonane w Zakładzie Patomorfologii Nowotworów w COOK.

Do oceny statystycznej wyników skorzystano z testu Shapiro-Wilka oraz testu Manna-Whitney'a, a na wykresie przedstawiono mediany, kwartyle oraz zakresy wartości poszczególnych zmiennych. Do oceny przeżyć wolnych od wznowy użyto metody Kaplana-Meyera. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

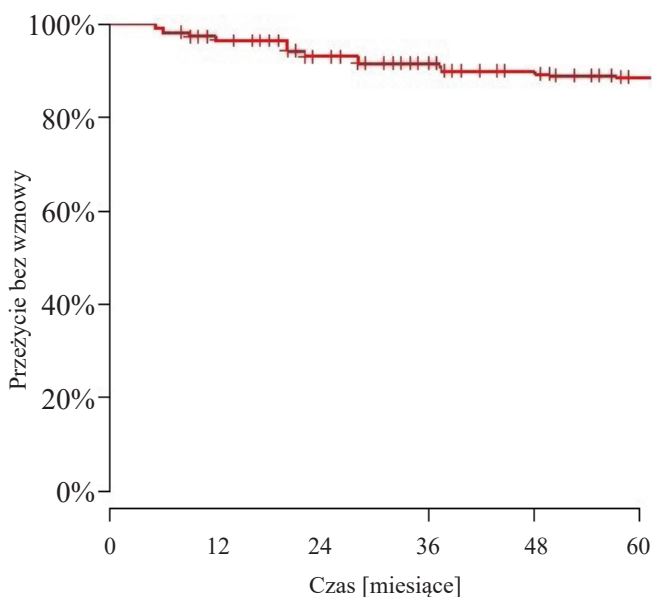
Tabela 1 przedstawia skład badanej grupy z uwzględnieniem cech klinicznych i histologicznych.

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy pod względem cech klinicznych i histologicznych

Cecha	Wartość cechy	Liczba chorych (n)	Odsetek
Stan ogólny wg skali ASA	1	16	12,50%
	2	51	39,84%
	3	51	39,84%
	brak danych	10	7,81%
Poziom markera Ca125 w surowicy	w normie	100	78,12%
	powyżej normy	22	17,19%
	brak danych	6	4,69%
Poziom markera HE4 w surowicy	w normie	48	37,50%
	powyżej normy	38	29,69%
	brak danych	42	32,81%
Przerzuty do lokoregionalnych węzłów chłonnych	brak	87	67,97%
	obecne	9	7,03%
	brak danych	32	25,00%
	<i>adenocarcinoma clarocellulare</i>	2	1,56%
Typ histologiczny raka	<i>adenocarcinoma endometrioides</i>	111	86,72%
	<i>adenocarcinoma endometrioides cum metaplasia planoepitheliale</i>	7	5,47%
	<i>adenocarcinoma serosum</i>	4	3,12%
	<i>carcinosarcoma</i>	2	1,56%
	inny	2	1,56%
	tylko endometrium	14	10,94%
Grubość nacieku mięśniówki macicy	<1/2 mięśniówki	66	51,56%
	≥1/2 mięśniówki	46	35,94%
	brak danych	2	1,56%
	IA	66	51,56%
Stopień zaawansowania wg FIGO 2009	IB	26	20,31%
	II	18	14,06%
	IIIA	1	0,78%
	IIIB	6	4,69%
	IIIC	3	2,34%
	IIIC1	2	1,56%
	IIIC2	1	0,78%
	IVA	3	2,34%
	IVB	2	1,56%
	Zajęcie przestrzeni naczyniowych (LVSI)	tak	14
nie		112	87,50%
brak danych		2	1,56%
Zróżnicowanie histologiczne	G1	55	42,97%
	G2	48	37,50%
	G3	21	16,41%
	brak danych	4	3,12%

Cecha	Wartość cechy	Liczba chorych (n)	Odsetek
Naciekanie szyjki macicy	tak	30	23,44%
	nie	95	74,22%
	brak danych	3	2,34%
Rodzaj leczenia uzupełniającego	bez leczenia	44	34,38%
	brachyterapia	39	30,47%
	brachy- i teleradioterapia	30	23,44%
	chemioterapia	4	3,12%
	radiochemioterapia	9	7,03%
Wznowa choroby nowotworowej	brak danych	2	1,56%
	tak	15	11,71%
	nie	108	84,38%
	brak danych	5	3,91%

Średnia wieku chorych wyniosła 63,9 lata, a mediana 65 lat. Rokowanie w całej grupie chorych było bardzo dobre, odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od wznowy wyniósł 88,3% (rycina 1). Wśród 15 chorych ze wznową RE średni wiek wynosił 67,3 lat. Pięć z nich było w IV stopniu zaawansowania według FIGO 2009, pięć w stopniu III, trzy – II i dwie – I. Dziewięć z nich posiadało 2 lub 3 stopnie zróżnicowania histologicznego G, a sześć – 1 stopień. Cecha LVSI występowała w materiale operacyjnym 8 z nich. Pełną radioterapię uzupełniającą przeżyło 14 spośród tych chorych.



Rycina 1. Przeżycia wolne od wznowy w grupie 128 chorych na RE

Tabela 2 przedstawia występowanie wybranych, istotnie statycznych cech klinicznych i histologicznych RE w zależności od wieku chorych.

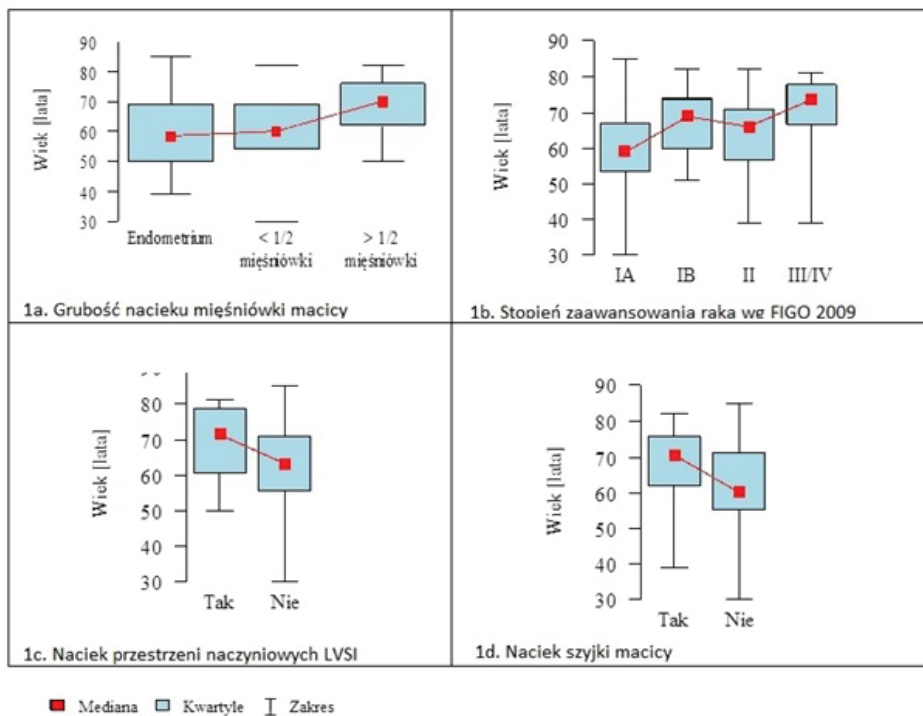
Tabela 2. Zależność wybranych cech klinicznych i histologicznych od wieku chorych na RE

Cecha/wartość	n*	Średnia wieku	SD	Mediana wieku	Minimalny wiek	Maksymalny wiek	p
Grubość nacieku mięśniówki macicy							
Endometrium	14	60,07	14,34	58,5	39	85	
<1/2 mięśn.	66	61,15	10,95	60	30	82	0,001
≥1/2 mięśn.	46	68,74	9,07	70	50	82	
Stopień zaawansowania wg FIGO 2009							
IA	66	60,56	11,02	59	30	85	
IB	26	67,54	8,69	69	51	82	
II	18	64,5	11,79	66	39	82	0,001
III/IV	18	70,28	11,07	73,5	39	81	
Cecha LVSI							
Tak	14	69,57	10,46	71,5	50	81	
Nie	112	63,02	11,19	63	30	85	0,046
Naciekanie szyjki macicy							
Tak	30	67,6	10,88	70,5	39	82	
Nie	95	62,57	11,26	60	30	85	0,029

* różnica w n dotyczących niektórych cech wynika z braku danych w historii choroby

Rycina 2 przedstawia występowanie cech przedstawionych w tabeli 2 w zależności od wieku chorych w postaci median, kwartyli i zakresów.

Jak wynika z danych przedstawionych na rycinie 2, średnia i mediana wieku chorych z negatywnymi czynnikami prognostycznymi w postaci głębszego nacieku mięśniówki macicy, wyższego stopnia zaawansowania raka, inwazji przestrzeni naczyniowych i naciekania szyjki macicy była wyższa niż u chorych pozbawionych tych czynników. Cechy te w analizie wielocехowej miały negatywny, istotny statystycznie wpływ na czas wystąpienia do wznowy u chorych z RE w badanej grupie.



Rycina 2. Zależność wybranych cech klinicznych i histologicznych RE od wieku

Dyskusja

Pomimo dobrego rokowania większości chorych na RE, u części z nich występują czynniki prognostyczne pogarszające rokowanie oraz kwalifikujące chore do bardziej agresywnego leczenia operacyjnego lub uzupełniającego. Jak wspomniano we wprowadzeniu także wiek okazał się w wielu obserwacjach niezależnym czynnikiem prognostycznym. Niektórzy autorzy proponują uznać, że chore powyżej 75 roku życia stanowią grupę podwyższonego ryzyka wznowy [11]. Wydaje się jednak, że bardziej istotne z klinicznego punktu widzenia są czynniki histologiczne choroby, tj. LVSI, przerzuty do węzłów zaotrzewnowych, grubość nacieku mięśniówki macicy i stopień zróżnicowania histologicznego G. Tak przynajmniej sugerują dotychczasowe doniesienia [1,2,5,12,13]. W badanym materiale czynniki te potwierdziły swój niekorzystny wpływ na czas wystąpienia do wznowy choroby nowotworowej. Ponadto zrealizowany został cel pracy – ustalono, że wiek chorych, u których stwierdzono niekorzystne czynniki mikroskopowe był wyższy niż u pozostałych chorych. Ten fakt

wyduje się spójny z teorią 2 typów RE wyodrębnionych przez Shermana. Typ 2 występujący w późniejszym wieku przebiega bardziej agresywnie i związany jest z częstszym występowaniem niekorzystnych czynników ryzyka [14]. W analizowanej grupie rokowanie było bardzo dobre – w ciągu 5 lat wznowa wystąpiła u 15 chorych. Średni wiek całej analizowanej grupy wynosił prawie 64 lata. Pomimo istotności statystycznej różnic średnich i median wieku w grupach z niekorzystnymi czynnikami, które uzyskano w przeprowadzonej analizie, wydają się one niewielkie i trudno będzie wykorzystać te wyniki w praktyce. Trzeba jednak pamiętać, że leczenie starszych chorych jest dla chirurga i onkologa szczególnym wyzwaniem, wymagającym odpowiedniego dopasowania terapii do zmniejszonej jej tolerancji.

Wnioski

Podsumowując, wydaje się, że najistotniejsze z prognostycznego punktu widzenia jest w RE współwystępowanie różnych czynników populacyjnych, klinicznych i histologicznych. W ostatnich latach podnosi się coraz więcej głosów, że to czynniki molekularne – ilość mutacji w guzie, ekspresja genów naprawy i odpowiedzi immunologicznej, mają kluczowe znaczenie w prognozie chorych na RE [15]. Wiek chorych na RE stanowi ciągle istotny klinicznie element służący prognozowaniu i planowaniu leczenia chorych na raka endometrium, choć gorsze rokowanie starszych chorych wynika głównie ze współwystępowania większej liczby niekorzystnych mikroskopowych i prawdopodobnie molekularnych czynników prognostycznych.

Bibliografia

1. Li M, Wu S, Xie Y, Zhang X, Wang Z, Zhu Y, Yan S. *Cervical invasion, lymphovascular space invasion, and ovarian metastasis as predictors of lymph node metastasis and poor outcome on stages I to III endometrial cancers: a single-center retrospective study*. World J Surg Oncol. 2019; 17(1): 193.
2. Çakır C, Kılıç İÇ, Yüksel D, Karyal YA, Üreyen I, Boyraz G, Durmuş Y, Gültekin M, Özgül N, Karalök MA, Salman MC, Yüce K, Turan AT. *Does tumor size have prognostic value in patients undergoing lymphadenectomy in endometrioid-type endometrial cancer confined to the uterine corpus?*. Turk J Med Sci. 2019; 49(5): 1403–1410.
3. Smolle MA, Czapiewski P, Lapińska-Szumczyk S, Majewska H, Supernat A, Zaczek A, Biernat W, Golob-Schwarzl N, Haybaeck J. *The Prognostic Significance of Eukaryotic Translation Initiation Factors (eIFs) in Endometrial Cancer*. Int J Mol Sci. 2019; 20(24): 6169.
4. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. *Diagnosis and Management of Endometrial Cancer*. Am Fam Physician. 2016; 93(6): 468–474.

5. Li R, Shinde A, Han E, Lee S, Beriwal S, Harkenrider M, Kamrava M, Chen YJ, Glaser S. *A proposal for a new classification of “unfavorable risk criteria” in patients with stage I endometrial cancer.* Int J Gynecol Cancer. 2019; 29(7): 1086–1093.
6. van Walree IC, Hamaker ME, de Rooij BH, Boll D, van Huis-Tanja LH, Emmelot-Vonk MH, Ezendam NPM. *Do age and comorbidity impair recovery during two years after treatment for endometrial cancer?.* J Geriatr Oncol. 2020; 11(7): 1078–1086.
7. Ouldamer L, Bendifallah S, Body G, Canlorbe G, Touboul C, Graesslin O, Raimond E, Collinet P, Coutant C, Lavoué V, Lévêque J, Bricou A, Huchon C, Daraï E, Ballester M, Groupe de Recherche FRANCOGYN. *Change in hazard rates of recurrence over time following diagnosis of endometrial cancer: An age stratified multicentre study from the FRANCOGYN group.* Eur J Surg Oncol. 2018; 44(12): 1914–1920.
8. Goodman A. *Endometrial cancer in the elderly: does patient age influence the choice of treatment interventions and do age-related treatment choices impact survival?.* Menopause. 2018; 25(9): 963–964.
9. Rovirosa Á, Cortés KS, Ascaso C, Glickman A, Valdés S, Herreros A, Camacho C, Sánchez J, Zhang Y, Li Y, Sabater S, Arenas M, Torne A. *Are endometrial cancer radiotherapy results age related?.* Clin Transl Oncol. 2018; 20(11): 1416–1421.
10. Poupon C, Bendifallah S, Ouldamer L, Canlorbe G, Raimond E, Hudry N, Coutant C, Graesslin O, Touboul C, Collinet P, Bricou A, Huchon C, Daraï E, Ballester M, Lévêque J, Lavoué V. *Management and Survival of Elderly and Very Elderly Patients with Endometrial Cancer: An Age-Stratified Study of 1228 Women from the FRANCOGYN Group.* Ann Surg Oncol. 2017; 24(6): 1667–1676.
11. Koual M, Ngo C, Girault A, Lécuru F, Bats AS. *Endometrial cancer in the elderly: does age influence surgical treatments, outcomes, and prognosis?.* Menopause. 2018; 25(9): 968–976.
12. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert MLM, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JWM, Lutgens LCHW, Pras E, van de Poll-Franse LV, van Putten WLJ, PORTEC Study Group. *Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81(4): e631–e638.
13. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG, Gynecologic Oncology Group. *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(3): 744–751.
14. Sherman ME. *Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach.* Mod Pathol. 2000; 13(3): 295–308.
15. Travaglino A, Raffone A, Mollo A, Borrelli G, Alfano P, Zannoni GF, Insabato L, Zullo F. *TCGA molecular subgroups and FIGO grade in endometrial endometrioid carcinoma.* Arch Gynecol Obstet. 2020; 301(5): 1117–1125.

The relationship between the age of endometrial cancer patients and the occurrence of unfavorable prognostic factors in the case of neoplastic disease

Abstract

Introduction: The aim of this paper is to assess the relationship between the age of patients with endometrial cancer and the occurrence of unfavorable microscopic and clinical prognostic factors concerning the disease.

Materials and methods: A retrospective analysis of clinical material from 128 patients with endometrial cancer, who were initially treated surgically in the Center of Oncology (Cracow Branch) between 2012 and 2014, was carried out. The main source of information was medical records in the COOK archive. A survival time study was completed in May 2020. The stage of the neoplastic process was assessed according to the FIGO 2009 classification system. The results were statistically evaluated using the Shapiro-Wilk test and the Mann-Whitney test, and the graph shows the medians, quartiles and ranges of values or individual variables. The Kaplan-Meier method was used to assess the relapse-free survival rate.

Results: The mean age of the patients was 63.9 years and the median was 65 years. The prognosis in the whole group of patients was very good, the 3-year relapse-free survival rate was 91.57%, and 5-years – 88.3%. The mean and median age of patients with negative prognostic was higher than in patients without these factors.

Conclusion: It seems that from a prognostic point of view the most important factor in endometrial cancer is the coexistence of various population, clinical and microscopic factors. It is now considered that it is molecular factors that are of key importance in the prognosis of endometrial cancer patients. However age should be treated still as clinically important element in the prognosis and treatment planning of patients with endometrial cancer.

Key words: endometrial cancer, prognostic factors, FIGO classification, lymphovascular space invasion, cervical infiltration, age