

## Od czego zależą wyniki leczenia chorych na raka trzonu macicy? Dotychczasowa wiedza i nowe koncepcje

### *What treatment outcomes in patients with endometrial cancer depend on? An existing knowledge and the new concepts*

Janusz Sobotkowski

Oddział Radioterapii Ginekologicznej z Pracownią Brachyterapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi;  
ordynator Oddziału: dr med. Janusz Sobotkowski

Przeгляд Menopauzalny 2009; 4: 202-207

#### Streszczenie

Skuteczność walki z rakiem endometrium zależy od właściwego wyboru rodzaju i metod leczenia chorej. Indywidualne zaplanowanie leczenia ma kluczowe znaczenie dla wyników postępowania i oparte jest od dawna na ocenie stanu ogólnego pacjentki, stopniu zaawansowania nowotworu, jego postaci histopatologicznej, a także możliwościach diagnostyczno-terapeutycznych ośrodka. Poprawie wyników przeżyć 5-letnich mają służyć badania umożliwiające wykrycie cech biologicznych, molekularnych oraz genetycznych nowotworu. W pracy autor dokonał przeglądu dotychczasowej wiedzy na temat czynników rokowniczych raka trzonu macicy i przedstawił nowe kierunki badań nad komórkami raka endometrium.

**Słowa kluczowe:** czynniki prognostyczne, ekspresja genów, rak trzonu macicy, receptor estrogenowy, receptor progesteronowy

#### Summary

Efficacy of fight against endometrial cancer depends on proper kind and method choice of treatment of patient. Individual treatment planning has a crucial importance for outcomes of therapy and is based on performance status evaluation, stage of cancer, its morphological form and on diagnostic and therapeutic potential of treating center. Scientific and basic investigations on biological, molecular and genetic features on cancer cells may lead to 5-years survival improvement. Common, traditional knowledge on prognostic factors author reviewed and new trends in research on endometrial cancer cells discussed.

**Key words:** prognostic factors, gene expression, endometrial cancer, estrogen receptor, progesterone receptor

W regionie łódzkim rak trzonu macicy (RTM) zajmuje 2. miejsce pod względem częstości występowania wśród złośliwych, nabłonkowych nowotworów narządu płciowego kobiet. Według najnowszych publikacji w województwie łódzkim zachorowało w 2006 r. 314 kobiet [1]. W kraju notuje się ponad 4 tys. zachorowań rocznie. W 2006 r. zarejestrowano w Polsce 4376 nowych chorych [2]. Nowotwór ten dotyczy najczęściej kobiet pomiędzy 50. a 79. rokiem życia, szczególnie otyłych, obciążonych cukrzycą.

W walce z rakiem endometrium we wczesnych stadiach zaawansowania klinicznego (IA–IC, G1–G2) stosuje się leczenie operacyjne jako samodzielne postępowanie.

Radioterapię pooperacyjną zaleca się w bardziej zaawansowanych nowotworach (IB–C, G3, IIA–IIIC, G1–G3). Paliatywna, samodzielna radioterapia znajduje zastosowanie w przypadkach bardzo zaawansowanych (IV<sup>0</sup>a). Leczenie cytostatykami i hormonalne rezerwuje się dla nowotworów uogólnionych lub w przypadkach niepowodzeń leczenia. Na wyniki leczenia ma wpływ jego skuteczność oraz powikłania. Skuteczność zależy od wyboru dobrej metody postępowania terapeutycznego oraz od jej właściwego przeprowadzenia.

Wybór metody leczenia, a więc i rokowanie zależy od wielu czynników.

Adres do korespondencji:

dr med. **Janusz Sobotkowski**, Oddział Radioterapii Ginekologicznej z Pracownią Brachyterapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź

Wśród najważniejszych, i od dawna aktualnych, należy wymienić [3]:

- stan ogólny chorej,
- stopień klinicznego zaawansowania raka,
- objętość, masę guza i postać histologiczną,
- stan węzłów chłonnych,
- możliwości techniczne ośrodka onkologicznego.

Zagadnienie znaczenia stanu ogólnego, biologicznego pacjentki i ewentualnie towarzyszących chorób jest oczywiste. Ocena chorej wg skali Zubroda [4] jest podstawą do kwalifikacji leczniczej w onkologii, oczywiście nie tylko kobiet chorych na RTM. Najczęściej przyjmuje się, że chora będąca w 0–2. stopniu sprawności może być leczona radykalnie chirurgicznie i/lub napromienianiem [5]. Dzięki rozwojowi technik laparoskopowych możliwe jest czasem podejmowanie leczenia u chorych obciążonych innymi schorzeniami. Ten sposób leczenia ma mniejszy niekorzystny wpływ na jakość życia niż operacja klasyczna [6]. Pacjentki o wyższej punktacji w tej skali są leczone paliatywnie lub objawowo, co znacznie pogarsza prognozę.

Powszechne użycie wprowadzonego przez FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) w 1988 r. systemu klasyfikacji chirurgiczno-patomorfologicznej [7] ułatwiło odpowiedni dobór metod leczniczych dla chorych operowanych. Umożliwiło także precyzyjną ocenę rokowania i wyników leczenia. Klasyfikacja ta opiera się na pooperacyjnej ocenie histopatologicznej stopnia rozprzestrzenienia się nowotworu w narządzie płciowym i poza nim. Uwzględniła ona: głębokość nacieku mięśnia macicy, naciekanie nabłonka kanału i podścieliska szyjki macicy, zajęcie przydatków, otrzewnej (obecność komórek raka w wymazach otrzewnowych), węzłów chłonnych, naciekanie okolicznych narządów i występowanie przerzutów odległych. Niezwykle ważną informacją, jakiej wymaga ten system, jest stopień zróżnicowania histologicznego komórek raka endometrialnego:

- G1 oznacza raka z niewielką zawartością składnika nisko zróżnicowanego ( $\leq 5\%$ ),
- G2 oznacza raka zawierającego 6–50% elementów litych,
- G3 oznacza raka niedojrzałego zawierającego ponad 50% składników anaplastycznych.

Grupa G3 charakteryzuje się znacznie gorszym rokowaniem od pozostałych, wymagając jednocześnie znacznie agresywniejszej terapii. Podział na te grupy dotyczy wyłącznie raków gruczołowych.

Opisano dwa typy raka endometrium o odrębnych cechach morfologicznych i klinicznych [8]. Najczęściej występuje rak endometrium o stopniu zróżnicowania G1–G2, zawierający często receptory progesteronowe i estrogenowe. Pojawia się u kobiet z hiperestrogenizmem, otyłych, z zaburzeniami gospodarki tłuszczowej (hiperlipidemia) i węglowodanowej (cukrzyca) oraz nadciśnieniem. Określono go jako typ I. Charakteryzuje się niewielką dynamiką wzrostu i jest często poprzedzony

wystąpieniem przerostu błony śluzowej trzonu macicy, nieregularnymi krwawieniami miesięczkowymi lub pomenopauzalnymi, czasem niepłodnością. Lepiej rokuje.

Typ II rozwija się w obrębie zanikowej śluzówki macicy, jest znacznie mniej zróżnicowany (G3), rozwija się dynamicznie i pozbawiony jest receptorów hormonalnych. Do tej grupy zalicza się raka surowiczego, jasnokomórkowego i gruczolakoraka anaplastycznego. Wymagają one radykalniejszego leczenia.

Na rokowanie największy wpływ ma odpowiednia kwalifikacja lecznicza.

Chore w stadium I i II wymagają pierwotnego leczenia chirurgicznego. Polega ono na prostym wycięciu macicy z przydatkami, ewentualnej limfadenektomii (usunięcia węzłów chłonnych biodrowych i zaślonowych), ewentualnie biopsji węzłów chłonnych okotoaortalnych i omentektomii w przypadku obecności złych czynników rokowniczych (przerzuty do jajników, węzłów miedniczych, typ II raka). Limfadenektomia nie jest wymagana u chorych na raka endometrioidalnego w I stopniu zaawansowania – G1. Usuwanie węzłów chłonnych jest od dawna przedmiotem kontrowersji [9–11]. Jak się okazało w dużych doświadczeniach klinicznych [12, 13], zabieg ten nie poprawia wyników leczenia. W każdym przypadku konieczne jest jednak pobranie wymazów lub popłuczyn z jamy otrzewnej do badania cytologicznego [14].

W III stopniu zaawansowania klinicznego zaleca się indywidualną kwalifikację do zabiegu chirurgicznego. Rozszerzone wycięcie macicy z limfadenektomią miedniczą jest postępowaniem rekomendowanym [9]. Za nieoperacyjne uznaje się przypadki chorych z rozległymi naciekami w przymaciczach, przerzutami w pochwie i nieresekcyjnymi, guzowatymi pakietami węzłów chłonnych. Zaleca się wtedy napromienianie, w razie stwierdzenia nacieku sieci zaś chemioterapię (cisplatyna, antracyklina). Rozpoznanie raka w stopniu G1 może być wskazaniem do wdrożenia hormonoterapii octanem medroksyprogesteronu lub megestrolu [15].

Pacjentki z IV stopniem zaawansowania klinicznego także wymagają indywidualnych decyzji co do terapii, by leczenie nie spowodowało większych dolegliwości niż najczęściej nieunikniona progresja choroby. W stopniu IVA podejmuje się niekiedy próby rozległego zabiegu chirurgicznego (egzenteracja miednicy mniejszej), jednak częściej jest to napromienianie i/lub chemioterapia i hormonoterapia w zależności od stopnia zróżnicowania histopatologicznego.

Po radykalnym leczeniu operacyjnym w stopniach IA G1, G2, IB G1, G2 stosuje się brachyterapię śródpochwową, zmniejszającą ryzyko nawrotu miejscowego. W grupie chorych o średnim ryzyku nawrotu, a więc w stopniach IA–G3, IB–G3, IC, IIA, IIB najczęściej stosuje się radioterapię adiuwantową (brachyterapię i teleradioterapię), chociaż kilka badań klinicznych nie potwierdziło wartości takiego postępowania (PORTEC, PORTEC2,

**Tab. I.** Pięcioletnie przeżycie chorych na RTM w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego [24]

Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji FIGO 1988	Odsetek pacjentek przeżywających 5 lat [%]
I	87,4
II	76,3
III	56,6
IV	17,8

**Tab. II.** Korelacja stopnia zróżnicowania histologicznego z wynikami leczenia raka gruczołowego endometrium [25]

Stopień zróżnicowania histologicznego	Odsetek przeżyć 5-letnich [%]
G1	80–85
G2	74–78
G3	50–64

**Tab. III.** Korelacja stopnia zróżnicowania histologicznego i zaawansowania klinicznego z wynikami leczenia raka gruczołowego endometrium [24]

stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO 1988	Stopień zróżnicowania ( <i>grade</i> )		
	G1	G2	G3
I	92,0	86,9	74,0
II	85,7	76,3	58,1
III	75,6	63,5	40,4
IV	31,4	25,7	10,0

GOG99) [16, 17], stąd liczne kontrowersje w poglądach na stosowanie radioterapii uzupełniającej, szczególnie w niższych stopniach zaawansowania [17]. Pozostałe stadia – o dużym ryzyku – wymagają radioterapii adiuwantowej. Należy podkreślić, iż w leczeniu pacjentek z rozpoznaniem rakiem surowiczym, jasnokomórkowym, zgodnie z najnowszymi doniesieniami, powinno się wziąć pod uwagę skojarzenie radioterapii i chemioterapii, a nawet samodzielne leczenie cytostatykami – paklitaksemem, karboplatiną lub cisplatiną [18–20]. Wobec klinicznie agresywnego i dynamicznego przebiegu tej postaci raka terapię taką uważa się za skuteczniejszą [21, 22]. Dotyczy to wszystkich stadiów choroby poza stopniem IA wg FIGO, jednak w Polsce postępowanie to jeszcze nie weszło do codziennej praktyki klinicznej [23].

Miarą skuteczności leczenia RTM w poszczególnych stopniach zaawansowania jest 5-letnie przeżycie bez objawów choroby, co przedstawiono w tabeli I.

Na rokowanie znaczny wpływ ma także stopień zróżnicowania histopatologicznego raka, co przedstawiono w tabeli III.

Jednak najważniejsze w prognozowaniu wyników leczenia jest skojarzenie stopnia zaawansowania klinicznego ze stopniem zróżnicowania komórek raka (tab. III).

Zajęcie węzłów chłonnych miednicy mniejszej i przyaortalnych znacznie zwiększa ryzyko nawrotu choroby i pogarsza rokowanie, podobnie jest w przypadku wykrycia komórek raka w wymazach z jamy otrzewnej i/lub w wycinkach z otrzewnej [26–29]. Z kolei, jeśli pozytywny rozmaz otrzewnowy jest jedynym pozamacicznym wykładnikiem choroby, jego wpływ na rokowanie jest niejednoznaczny lub go brak [30, 31], wybór metody leczenia nastęrcza wówczas duże trudności [32]. Spośród pacjentek z zajętejmi węzłami chłonnymi przyaortalnymi tylko 36% przeżywa 5 lat bez wznowy [33]. Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych miedniczych silnie koreluje z głębokością nacieku mięśniówki macicy. Wobec zajęcia przez nowotwór 1/3 wewnętrznej grubości myometrium przerzuty w węzłach chłonnych stwierdza się tylko w 5% przypadków, a jeśli nacieki zajmują zewnętrzną 1/3 ściany macicy, zmiany metastatyczne węzłów rozpoznaje się w 33% przypadków [34]. Obecność nacieków komórek nowotworowych przestrzeni naczyniowych stanowi także istotny czynnik rokowniczy [35], z którym wiąże się znaczne ryzyko wznowy choroby. Dlatego u tych chorych, nawet w I stopniu zaawansowania raka, postuluje się rozważenie terapii adiuwantowej [36].

Biorąc pod uwagę dane statystyczne i rutynowe informacje o chorej, takie jak *staging*, *grading* i inne, można próbować określić z większym lub mniejszym prawdopodobieństwem przewidywane rokowanie i ustalać skrojone na miarę leczenie. Niestety, wielokrotnie zdarza się, że rzeczywistość całkowicie różni się z sumiennie przemyślanymi prognozami i pomimo bardzo precyzyjnie zaplanowanego i przeprowadzonego leczenia jego wynik okazuje się całkiem odmienny od oczekiwanego. Nastąpił bardzo intensywny rozwój technik leczenia operacyjnego, radioterapii, chemioterapii, hormonoterapii i leczenia skojarzonego, a jednak wyniki leczenia RTM poprawiają się powoli [37]. Jednocześnie rozwijają się techniki diagnostyczne wykrywające liczne parametry molekularne i genetyczne mogące pomóc w przewidywaniu ryzyka nawrotu czy wystąpienia przerzutów.

Wobec nadziei wiązanych z wprowadzaniem kolejnych parametrów prognostycznych komórek raka, warto omówić niektóre z nich.

### Receptor estrogenowy i progesteronowy

Receptor estrogenowy (ER) i progesteronowy (PR) to znane od dawna białka wewnątrzjądrowe, dzięki którym hormony płciowe oddziałują na komórkę. Te steroidowe receptory występują w 2 izoformach: ER- $\alpha$  i ER- $\beta$ , a PR

– PR-A (zlokalizowany w jądrze komórkowym) i PR-B (krążący pomiędzy jądrem a cytoplazmą) [36, 38, 39]. Udowodniono, że estrogeny są jednym z czynników odpowiedzialnych za wzrost, rozwój, a także inwazyjność raka endometrium [40]. Uważa się, że zawartość RE i PE w komórkach RTM jest dobrym czynnikiem rokowniczym [41, 42]. Dzięki nim leczenie progesteronem może hamować inwazyjność komórek raka endometrium. Dzieje się tak poprzez mechanizm *down-regulation* wielu genów, np. kodujących wytwarzanie integryn i K-kadheryny [43]. Największym stężeniem białek receptorowych charakteryzują się raki wysoko zróżnicowane, w odróżnieniu od anaplastycznych. W niektórych wysoko zróżnicowanych rakach występuje proteina G związana z ER (GRP30), której funkcje nie są bliżej znane, ale stwierdzono, że jej mniejsza ekspresja jest wyraźnie skorelowana z lepszymi wynikami leczenia [44]. W badaniu GOG-119 chorym z przerzutową postacią choroby i dużą zawartością ER podawano tamoksyfen i octan medroksyprogesteronu, uzyskując wyraźną poprawę w wynikach 5-letnich [45]. Rekomenduje się, by w badaniach klinicznych u osób z chorobą uogólnioną kojarzyć tę formę hormonoterapii z temsirolimusem, inhibitorem tzw. kinazy ssaków mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Na ten sposób postępowania zwróciła uwagę występująca w 32–83% wszystkich endometrialnych raków endometrium utrata funkcji PTEN (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10*) z jednoczesną aktywacją PI3K (kinazą fosfatydylo-3-inozytolową) – AKT oraz aktywacją wspomnianej serynowo-treoninowej specyficznej kinazy proteinowej – mTOR [46]. Niedawno sformułowano hipotezę mówiącą, że tamoksyfen może indukować wrażliwość na leczenie progesteronem dzięki zwiększaniu syntezy ER i PR. Zastosowano skojarzone leczenie tamoksyfenem i octanem megestrolu oraz octanem medroksyprogesteronu, uzyskując odpowiedź odpowiednio u 28 i 35% chorych [45, 47].

### Parametry molekularne i genetyczne raka endometrium

Badania cytometryczne wykazały znaczne różnice w zawartości kwasu dezoksyrybonukleinowego w komórkach nowotworowych i prawidłowych oraz okazały się mieć wartość predykcyjną w onkologii [48–50]. Większość (66–75,2%) raków endometrioidalnych wykazuje diploidalne DNA [48, 51]. W rakach typu II aneuploidia jest zaś najczęstsza i silnie koreluje z gorszym rokowaniem [52, 53]. Połączenie wyniku oceny ploidalii z pomiarami morfometrycznymi jądra (*mean shortest nuclear axis* – MSNA) i głębokością inwazji myometrium stanowi tzw. punktację ECPI-1 (*endometrial carcinoma prognostic index*) uważaną za bardzo silną prognostycznie właściwość gruczolowego RTM [54]. W raku błony śluzowej trzonu macicy występuje często nieprawidłowa ekspresja

genów supresorowych i protoonkogenów; prowadzone są badania nad ich wartością prognostyczną [32].

Typy I i II raka endometrium mają różne profile genetyczne. Poza mutacjami genu kodującego białko (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten* – PTEN), dla I typu tego nowotworu charakterystyczna jest obecność mutacji genów K-ras i kodującego  $\beta$ -kateninę, natomiast typ II częściej charakteryzuje się aneuploidią i mutacjami genu kodującego białko p-53, a także niestabilnością mikrosatelitarną (*microsatellite instability* – MSI) oraz mutacją HER2/neu [55–57]. Dzięki technologii mikromacierzy DNA rozpoznaje się wiele zmian w ekspresji genów (*down-regulation* i *up-regulation*) różniących komórki RTM od komórek prawidłowej błony śluzowej trzonu macicy. Nadekspresję genów odpowiedzialnych za proliferację komórek (np. cyklina CCN1), angiogenezę (np. metaloproteinaza MMPG) i niestabilność chromosomów (np. surwiwina, inhibitor apoptozy – BIRC5) uznano za cechy najbardziej różniące komórki RTM w porównaniu z prawidłowym endometrium [43]. Ich znaczenie kliniczne i prognostyczne wymaga jeszcze potwierdzenia.

Pomiaru aktywności proliferacyjnej komórek dokonuje się pośrednio, na podstawie pomiaru ekspresji antygeny Ki-67. Duża zawartość tego białka świadczy o wysokiej aktywności proliferacyjnej tkanki [58], jednak nie jest jasne, czy w ogóle stanowi czynnik rokowniczy [59], choć niektóre publikacje potwierdzają jego wartość [60].

Duże nadzieje budzi odkrycie polimorfizmów i mutacji mitochondrialnego DNA (mtDNA) w komórkach RTM w poznaniu mechanizmów nowotworzenia, jak i wyłonienia grup zwiększonego ryzyka [61]. Mutacje mtDNA uszkadzają łańcuch oddechowy, powodując zwiększenie stężenia reaktywnych form tlenu (RFT), co z jednej strony stymuluje proliferację komórek nowotworowych, a z drugiej pomaga komórkom nowotworu w przystosowaniu się do środowiska beztlenowego [62]. Fakt ten może mieć znaczenie dla rokowania, a przede wszystkim wyboru strategii leczenia. Duży wpływ na rokowanie ma zdolność tworzenia przerzutów przez nowotwór. W dużej mierze jest ona efektem działania jednego z enzymów proteolitycznych z grupy endoproteinaz. Są to metaloproteinazy (MMP). Zwiększone stężenie MMP-2, MMP-7 (matrilizyny) i MMP-9 (żelatynazy) wiąże się ze zwiększoną tendencją nowotworu do tworzenia przerzutów, także dzięki stymulacji angiogenezy. Sugeruje się, że zastosowanie syntetycznych inhibitorów tych enzymów wraz z rutynowymi schematami terapii może korzystnie wpływać na wyniki leczenia [63].

### Piśmiennictwo

1. Biuletyn zachorowań na nowotwory złośliwe w województwie łódzkim. Łódź 2008; 3.
2. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2008.

3. Zieliński J. Ginekologia onkologiczna – wiedza i humanizm. Cz. 1. Borgis, Warszawa 2008; 38.
4. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E III, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chron Dis* 1960; 1: 7-33.
5. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
6. Obermair A, Manolitsas TP, Leung Y, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for obese women with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 319-24.
7. International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Corpus Cancer Staging*. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 125-7.
8. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10-7.
9. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrial corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006; 107: 1823-30.
10. Kogiannidis 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: 1885-93.
11. Papanikolaou A, Kalogiannidis I, Goutzioulis M, et al. Pelvic lymphadenectomy as alternative to postoperative radiotherapy in high risk early stage endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 91-6.
12. Varga D, Rolle B, Sauer G, et al. Endometriumkarzinom im Stadium IB. Stellenwert der Strahlentherapie gegenüber der Lymphadenektomie. *Der Gynacol* 2009; 42: 429-33.
13. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1707-16.
14. Rekomendacje postępowania onkologicznego. Rak trzonu macicy. Warszawa 2009, 8-10.
15. Rekomendacje postępowania onkologicznego. Rak trzonu macicy. Warszawa 2009; 11-12.
16. Roberts JA, Brunetto VL, Keys HM. A phase III randomized study of surgery vs. surgery plus adjuvantive radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma (GOG#99). *Gynecol Oncol* 1998; 68: 135.
17. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000; 355: 1404-11. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 419-27.
18. Lindner B, Staniaszek L, Jońska J. i wsp. Czy znamy najbardziej korzystny sposób postępowania we wczesnym stopniu klinicznego zaawansowania raka trzonu macicy? *Prz Menopauz* 2003; 3: 54-60.
19. Markowska J. Ginekologia onkologiczna. Tom 2. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2006, 749-751.
20. Diavolitsis V, Boyle J, Singh DK, Small W Jr. The role of adjuvant radiation in endometrial cancer. *Oncology (Williston Park)* 2009; 23: 342-9.
21. Alobaid A, Bruchim I, Verkooijen H, et al. Adjuvant therapy for patients with stage I papillary serous endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 358-62.
22. Naumann RW. Uterine papillary serous carcinoma: state of the state. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 505-11.
23. Kietlińska Z. Postępowanie medyczne w raku endometrium. *Gin Prakt* 2003; 11: 14-6.
24. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. FIGO Annual Report on the Results of Treatment In Gynaecological Cancer. *J Epidemiol Biostat* 2001; 24: 64.
25. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometria adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage – a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1996; 77: 1115-21.
26. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 825-32.
27. Katz LA, Andrews SJ, Fanning J. Survival after multimodality treatment for stage IIIc endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1071-3.
28. Mundt AJ, Murphy KT, Rotmensch J, et al. Surgery and postoperative radiation therapy in FIGO Stage III c endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1154-60.
29. Schorge JO, Molpus KL, Goodman A, et al. The effect of postsurgical therapy on stage III endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 34-9.
30. Tebeu PM, Popowski Y, Verkooijen HM, et al. Positive peritoneal cytology in early stage endometrial cancer does not influence prognosis. *Br J Cancer* 2004; 91: 720-4.
31. Hirai Y, Takeshima N, Kato T, et al. Malignant potential of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 725-8.
32. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2004; 35: 649-62.
33. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium. A Gynecology Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55-65.
34. Zaino RJ, Kurman RJ, Herbold D, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Cancer* 1991; 68: 2293-302.
35. Gal D, Recio FO, Zamurovic D, Tancer ML. Lymphovascular space involvement – a prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 142-5.
36. Briët JM, Hollema H, Reesink N, et al. Lymphovascular space involvement, an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 799-804.
37. Cooper N, Quinn MJ, Rachet B, et al. Survival from cancer of the uterus in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer* 2008; 99 (suppl 1): S65-S67.
38. Shabani N, Kuhn C, Kunze S, et al. Prognostic significance of oestrogen receptor alpha (ERalpha) and beta (ERbeta), progesterone receptor A (PR-A) and B (PR-B) in endometrial carcinomas. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2434-44.
39. Leslie KK, Stein MP, Kumar NS, et al. Progesterone receptor isoform identification and subcellular localization in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 32-41.
40. Fujimoto J, Sakaguchi H, Aoki I, et al. Clinical implications of the expression of estrogen receptor-alpha and -beta in primary and metastatic lesions of uterine endometrial cancers. *Oncology* 2002; 62: 269-77.
41. Iwai K, Fukuda K, Hachisuga T, et al. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry for lymph node metastases in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 351-9.
42. Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD. Steroid receptor concentrations in endometrial carcinoma: effect on survival in surgically staged patients. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 281-6.
43. Kitchener HC, Trimble ER; Endometrial Cancer Working Group of the Gynecologic Cancer Intergroup. Endometrial cancer state of the science meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 134-40.
44. Prossnitz ER, Arterburn JB, Sklar LA. GPR30: A G protein-coupled receptor for estrogen. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 265-266: 138-42.
45. Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 4-9.
46. Gaducci A, Tana R, Cosio S, et al. Molecular target therapies in endometrial cancer: from the basic research to the clinic. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 239-49.
47. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al.; Gynecologic Oncology Group study. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 10-4.
48. Larson DM, Berg R, Shaw G, Krawisz BR. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 356-60.
49. Ikeda M, Watanabe Y, Nanjoh T, Noda K. Evaluation of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 25-9.
50. Mangili G, Montoli S, De Marzi P, et al. The role of DNA ploidy in postoperative management of stage I endometrial cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 1278-83.
51. Pradhan M, Abeler VM, Danielsen HE, et al. Image cytometry DNA ploidy correlates with histological subtypes in endometrial carcinomas. *Modern Pathology* 2006; 19: 1227-35.

52. Pisani AL, Barbuto DA, Chen D, et al. HER-2/neu, p53, and DNA analyses as prognosticators for survival in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995; 85 (5 Pt 1): 729-34.
53. Baak JP, Snijders W, van Diermen B, et al. Prospective multicenter validation confirms the prognostic superiority of the endometrial carcinoma prognostic index in International Federation of gynecology and obstetrics stage 1 and 2 endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4214-21.
54. Baak JP, Snijders WP, Van Diest PJ. Confirmation of the prognostic value of the ECPI-1 score (myometrial invasion, DNA-ploidy and mean shortest nuclear axis) in FIGO stage I endometrial cancer patients with long follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 112-16.
55. Bansal N, Yendluri V, Wenham RM. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. *Cancer Control* 2009; 16: 8-13.
56. Kulig A, Smolarz B, Dec G i wsp. Analiza markerów niestabilności mikrosatelitarnej u kobiet z rakiem endometrium. *Prz Menopauz* 2004; 5: 14-8.
57. Sobczuk A, Wrona M, Pertyński T. Zmiany prekursorowe raka błony śluzowej trzonu macicy typu surowiczego – przegląd piśmiennictwa. *Prz Menopauz* 2007; 6: 376-80.
58. Tyliński W, Kobos J, Surkont G i wsp. Znaczenie ekspresji genów p53 i bcl-2 oraz antygenu proliferacji komórkowej Ki-67 w transformacji złośliwej w tkance gruczołowej błony śluzowej jamy macicy. *Prz Menopauz* 2003; 6: 24-30.
59. Chakravarty D, Gupta N, Goda JS, et al. Steroid receptors, HER2/neu and Ki-67, in endometrioid type of endometrial carcinoma: Correlation with conventional histomorphological features of prognosis. *Acta Histochem* 2009 [Epub ahead of print].
60. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53, and p21 Expression: A Population-Based Endometrial Carcinoma Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1382.
61. Wang Y, Liu VW, Tsang PC, et al. Microsatellite instability in mitochondrial genome of common female cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (Suppl 1): 259-66.
62. Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet* 2005; 39: 359-407.
63. Piura B, Rabinovich A, Huleihel M. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in malignancies of the female genital tract. *Harefuah* 2003; 142: 786-91, 804.