

Received: 16.11.2011

Accepted: 16.02.2012

Published: 31.07.2012

Rak surowiczy śluzówki trzonu macicy – trudności w postępowaniu diagnostyczno-lecznym

Uterine papillary serous carcinoma – diagnostic and therapeutic pitfalls

Серозный рак слизистой оболочки тела матки

– трудности диагностически-терапевтического воздействия

Oddział Ginekologii i Położnictwa w Ustce Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Słupsku.

Ordynator: dr n. med. Adam Cieminski

Correspondence to: Oddział Ginekologii i Położnictwa w Ustce Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Słupsku, ul. Mickiewicza 12, 76-270 Ustka, tel.: 59 815 42 20

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Rak błony śluzowej macicy brodawkowaty typu surowiczego (UPSC) to bardzo złośliwy nowotwór związany z poważnym rokowaniem. Stanowi on mniej niż 10% wszystkich przypadków raka *endometrium*. Średni wiek zachorowania wynosi 68 lat. Obrazem morfologicznym przypomina niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika. Charakteryzuje się znaczną inwazją naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz szybkim rozsiewem śród-otrzewnowym. Obecnie za zmianę prekursorową raka błony śluzowej trzonu macicy typu surowiczego uznaje się dysplazję gruczołową *endometrium*. U podstaw jego patogenetyki leży mutacja genu supresorowego *TP53* i nadekspresja receptora 2. ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER-2/neu). UPSC różni się morfologicznie, genetycznie i klinicznie od raka endometrioidalnego. Diagnostowany jest częściej u szczupłych, starszych kobiet bez związku z czynnikami hormonalnymi. Typ surowiczy, w przeciwieństwie do raka endometrioidalnego (EEC), powstającego najczęściej w przebiegu rozrostu atypowego, rozwija się głównie w obrębie *endometrium* atroficznego, cechuje się wysokim stopniem złośliwości (G3) i agresywnym przebiegiem klinicznym. Szybko powstają przerzuty w jamie brzusznej i węzłach chłonnych, a wznowy mają charakter odległy i wieloogniskowy. Każdy stopień raka *endometrium* z komponentą raka surowiczego powinien być leczony jak rak surowiczy jajnika. Właściwie przeprowadzony staging obejmuje: wycięcie macicy z przydatkami, resekcję węzłów chłonnych miedniczych i okołoaortalnych, usunięcie sieci większej oraz ocenę otrzewnej jak w raku jajnika. W leczeniu uzupełniającym stosuje się chemioterapię opartą na schemacie platyna + taksan ± radioterapia. Wysoki odsetek ognisk o utkaniu surowiczym poza macicą we wczesnych stopniach zaawansowania wymusza również agresywne, skojarzone podejście terapeutyczne. Dotychczasowe niekorzystne wyniki leczenia raka surowiczego *endometrium* wskazują na konieczność poszukiwania nowych metod terapeutycznych opartych głównie na terapii celowanej.

Słowa kluczowe: surowiczy brodawkowaty rak *endometrium*, dysplazja gruczołowa *endometrium*, patogenetyka, leczenie chirurgiczne, chemioterapia

Summary

Uterine papillary serous carcinoma (UPSC) is an extremely malignant tumor associated with a grim prognosis. It accounts for less than 10% of all cases of endometrial cancer. Mean age at presentation is 68 years. Morphological appearance is similar to poorly differentiated serous cancer of the ovary. A characteristic feature is extensive invasion of blood and lymph vessels and rapid intraperitoneal dissemination. Endometrial glandular dysplasia is currently considered a precursor lesion of UPSC. The basic pathogenetic event is mutation of suppressor gene *TP53* and overexpression of HER2/neu (human epithelial growth factor receptor 2). UPSC differs morphologically, genetically and clinically from endometrioid cancer. It is usually diagnosed in slender elderly women and is not corre-

lated with hormonal risk factors. The serous type, in contrast to endometrioid cancer (EEC) usually developing within atypical proliferative lesion, develops mainly within atrophic endometrium, is characterized by high grade of malignancy (G3) and aggressive clinical course. Metastases within the abdominal cavity and lymph nodes develop rapidly and recurrences are usually distant and multifocal. Every case of endometrial cancer of any grade, with a component of serous cancer, should be treated like serous cancer of the ovary. Properly performed staging includes: hysterectomy with adnexectomy, pelvic and paraaortic lymphadenectomy, omentectomy and inspection of the peritoneal cavity, as in the case of ovarian cancer. Adjuvant treatment includes chemotherapy based on platinum and taxane with or without radiotherapy. High frequency of extrauterine serous foci even at early stages of the disease necessitates an aggressive and multimodal therapeutic approach. Unfavorable treatment outcomes in UPSC reported to date, force us to search for novel therapeutic techniques, based mainly on targeted therapies.

Key words: endometrial papillary serous cancer, endometrial glandular dysplasia, pathogenesis, surgical treatment, chemotherapy

Содержание

Папиллярный рак слизистой оболочки матки серозного типа (UPSC/СППЭ) это опухоль с высокой злокачественностью и неблагоприятным прогнозом. Серозно-папиллярная карцинома составляет менее 10% всех случаев рака эндометрия. Средний возраст заболеваемости это 68 лет. Морфологической картиной схож с низкодифференцированным серозным раком яичников. Характеризуется глубокой инвазией в кровеносные и лимфатические сосуды, а также быстрой внутрибрюшинной диссеминацией. В настоящее время прекурсорным изменением рака слизистой оболочки тела матки серозного типа считают железистую дисплазию эндометрия. В основе его патогенеза лежит мутация гена – супрессора *TP53* и сверхэкспрессия рецептора 2 индивидуального эпидермального фактора роста (*HER-2/neu*). UPSC/СППЭ морфологически, генетически и клинически отличается от эндометриоидного рака. Диагностируется в основном у женщин более старшей возрастной группы без признаков ожирения, которым несвойственны обменно-эндокринные нарушения. Серозно-папиллярный рак в отличие от эндометриоидных форм рака (EEC), образующегося чаще всего в ходе атипического разрастания, развивается в основном в области атрофического эндометрия, характеризуется высокой злокачественностью (G3) и агрессивным клиническим течением. Быстро метастазирует в брюшную полость и лимфатические узлы, а рецидивы имеют отдаленный и многоочаговый характер. На любой стадии эндометриоидного рака с симптомами серозного рака следует применять лечение, как в случае серозного рака яичника. Правильно выполненное стадирование включает: резекцию матки с придатками, резекцию лимфатических узлов тазовых и парааортальных, удаление большого сальника, а также оценку брюшины, как при раке яичника. В адъювантном лечении применяется химиотерапия, основанная на схеме платина + таксан ± радиотерапия. Высокий процент очагов с серозным строением вне матки на ранних стадиях болезни принуждает к агрессивному, комбинированному терапевтическому воздействию. Неблагоприятные результаты лечения серозно-папиллярного рака эндометрия, получаемые до сих пор, указывают на необходимость поиска новых терапевтических методов, основанных прежде всего на целенаправленной системе лечения.

Ключевые слова: серозно-папиллярный рак эндометрия, дисплазия желез эндометрия, патогенез, хирургическое лечение, химиотерапия

EPIDEMIOLOGIA

Rak surowiczy brodawkowy *endometrium* (*uterine papillary serous carcinoma*, UPSC) stanowi mniej niż 10% wszystkich przypadków raka *endometrium* i jest przyczyną nieproporcjonalnie wysokiego, w stosunku do częstości występowania, odsetka zgonów, sięgającego aż 39% w tej grupie chorych⁽¹⁻³⁾. Średni wiek zachorowania to 68 lat (55-88)⁽⁴⁾. W badaniu Lachance'a i wsp. wśród chorych z rakiem *endometrium* przypadki UPSC stanowiły 22% w grupie wiekowej >75 lat i zaledwie 3% w grupie wiekowej <45 lat⁽⁵⁾. Nowotwór ten występuje częściej u przedstawicielek rasy czarnej (39%) niż u przedstawicielek rasy białej (16%), jak również u kobiet z rakiem sutka w wywiadzie, leczonych tamoksyfenem i po radioterapii⁽⁶⁻⁸⁾.

EPIDEMIOLOGY

Uterine papillary serous carcinoma (UPSC) accounts for less than 10% of all cases of endometrial cancers and, in relation therewith, is the cause of disproportionately high mortality (39%) in this population of patients⁽¹⁻³⁾. Mean age at presentation is 68 years (range 55-88)⁽⁴⁾. In the study by Lachance et al., among patients with endometrial cancer, UPSC cases accounted for 22% in patients over 75 and only 3% in those under 45⁽⁵⁾. It occurs significantly more often in black than in Caucasian women (39% vs. 16%, respectively) as well as in women with a history of breast cancer treated with tamoxifen and radiotherapy⁽⁶⁻⁸⁾.

PATOMORFOLOGIA

UPSC obrazem morfologicznym przypomina nisko-różnicowanego surowiczego raka jajnika, w wielu przypadkach występuje jako struktura polipowata⁽⁹⁻¹¹⁾. Charakteryzuje się znaczną inwazją naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz szybkim rozsiewem śródtrzewnym, nawet w przypadku braku lub minimalnej inwazji pościeliska⁽⁹⁾. W badaniu Slomovitz i wsp. 40% ognisk raka surowiczego odnotowano poza macicą w przypadkach braku inwazji *myometrium*⁽¹⁰⁾. W guzach o typie mieszanym oprócz komponenty surowiczej stwierdza się na ogół utkanie raka endometrioidalnego i jasnokomórkowego⁽¹²⁾.

PATOGENEZA

Typ zmiany prekursorowej raka surowiczego *endometrium* stanowi nadal przedmiot dyskusji. W 2003 roku WHO za prekursora tego schorzenia uznało surowicze raka wewnątrz nabłonkowego *endometrium* (*serous endometrial intraepithelial carcinoma*, sEIC), zastępując nim wcześniej proponowane zmiany obejmujące EIC (*endometrial intraepithelial carcinoma*), ECIS (*endometrial carcinoma in situ*), USC (*uterine surface carcinoma*).

Surowiczy śród nabłonkowy rak *endometrium* to zmiana powierzchowna, w obrębie której stwierdza się w gruczołach *endometrium* atypowe komórki o charakterze złośliwych typu surowiczego o wysokim potencjale proliferacyjnym, tworzące czasami struktury brodawkowate w ich świetle. W obrębie tej zmiany nie ma naciekania zrębu, *myometrium* oraz naczyń krwionośnych. Przeciwnicy określenia sEIC jako prekursora raka surowiczego jako argument podają nierzadkie współwystępowanie zmian o utkaniu UPSC poza macicą, jak również częste nawroty choroby po zastosowaniu leczenia, wskazując, że stanowi raczej wczesną postać raka inwazyjnego surowiczego.

Zgodnie z ostatnimi doniesieniami za zmianę prekursorową raka błony śluzowej trzonu macicy typu surowiczego uznaje się dysplazję gruczołową *endometrium* (*endometrial glandular dysplasia*, EmGD). Zmianę tę rozpoznaje się najczęściej w obrębie *endometrium* atroficznego, a także w obrębie zmian polipowatych. W czystej postaci nie ma ognisk o utkaniu surowiczym poza macicą. Cechy morfologiczne (atypia, strefy przejściowe) i immunohistochemiczne (indeks ekspresji zmutowanego białka p53 i antygenu Ki 67) wskazują, że stanowi stadium pośrednie między *endometrium* atroficznym a surowiczym rakiem śród nabłonkowym. Dotychczas ściśle kryteria rozpoznania dysplazji gruczołowej *endometrium* i standardy postępowania leczniczego nie zostały określone ze względu na brak badań prospektywnych. Obecność cech EmGD w badaniu histopatologicznym wskazuje na możliwość rozwoju lub współistnienia UPSC⁽¹³⁾.

HISTOLOGY

Histological appearance of UPSC is similar to that of serous ovarian cancer, often presenting a polypous structure⁽⁹⁻¹¹⁾. Its characteristic feature is extensive invasion of blood and lymph vessels and rapid intraperitoneal dissemination, even with none or minimal stromal invasion⁽⁹⁾. In the study by Slomovitz et al., 40% of UPSC foci were extrauterine in cases with no myometrial invasion⁽¹⁰⁾. In mixed type tumors, apart of serous component, there are usually areas of endometrioid and clear-cell cancer⁽¹²⁾.

PATHOGENESIS

Type of lesion preceding the development of UPSC still remains a matter of debate. In 2003, the World Health Organization stated that the lesion preceding UPSC is serous endometrial intraepithelial carcinoma (sEIC), replacing conditions previously listed in this setting, e.g. endometrial intraepithelial carcinoma (EIC), endometrial carcinoma *in situ* (ECIS) and uterine surface carcinoma (USC). UPSC is a superficial lesion, where within endometrial glands are present atypical malignant serous cells with high proliferative potential, forming papillary structures within their lumen. Within the lesion, there is no invasion of stroma, myometrium or blood vessels. Opponents of the notion of sEIC as precursor lesion of UPSC highlight frequent coexistence of extrauterine UPSC-like lesions and high recurrence rate after treatment, arguing that this would rather be an early form of invasive serous cancer. According to recent publications, endometrial glandular dysplasia (EmGD) is considered most probable precursor of endometrial cancer of the serous type. This lesion is usually diagnosed within an atrophic endometrium or polypous lesions. In its "pure" form, there are no extrauterine serous. Morphologic features (atypia, transition zone) and immunohistochemical features (indices of expression of mutated p53 protein and of Ki 67 antigen) indicate that this is an intermediate stage between atrophic endometrium and serous intraepithelial cancer. To date, strict diagnostic criteria for EmGD and therapeutic standards have not been defined due to lack of prospective trials. Presence of EmGD features at histological study indicate a potential for development or coexistence of UPSC⁽¹³⁾.

MOLECULAR BASIS FOR UPSC PATHOGENESIS

It is assumed that mutation of suppressor gene *TP53*, associated mainly with chromosomal instability 17p (LOH), is a factor playing an essential role at the early phase of pathogenesis of serous endometrial cancer and is also responsible for its aggressive clinical course⁽¹³⁾. It is present in 78% of EICS cases and in 90% of UPSC cases, resulting in overexpression of mutated protein p53 frequently noticed in immunohistochemical studies⁽¹⁴⁻¹⁹⁾.

MOLEKULARNE PODSTAWY PATOGENEZY UPSC

Uznaje się, że mutacja genu supresorowego *TP53*, związana głównie z niestabilnością chromosomalną 17p (LOH), jest czynnikiem odgrywającym istotną rolę we wczesnej patogenezie raka surowiczego *endometrium*, a także odpowiada za jego agresywny charakter⁽¹³⁾. Stwierdza się ją w 78% przypadków EICS i 90% przypadków UPSC, co prowadzi do nadmiernej ekspresji zmutowanego białka p53 odnotowywanej często w badaniach immunohistochemicznych⁽¹⁴⁻¹⁹⁾. W 16-32% przypadków obserwuje się nadekspresję HER-2/neu (c-erbB-2) wykazującą istotny związek z wyższym stopniem zaawansowania choroby, szybką progresją choroby i niższym odsetkiem przeżycia⁽¹²⁾.

Badania molekularne nad patogenezą zmian w otrzewnej o utkaniu surowiczym w przypadku rozpoznania UPSC ujawniły identyczny typ mutacji genu *TP53* w obu typach zmian, wskazując jako przyczynę ich powstawania rozсія komórek nowotworowych z ognisk pierwotnych UPSC w *endometrium* drogą naczyń limfatycznych lub przez jajowody⁽²⁰⁾.

ROZPOZNANIE

Objawami klinicznymi są najczęściej krwawienie pomenopauzalne, nieprawidłowy wynik badania cytologicznego oraz obecność guza w miednicy.

Do metod diagnostycznych należą:

- abrazja jamy macicy, biopsja *endometrium*, pooperacyjnie po zabiegu histerektomii⁽²¹⁾;
- USG, CT, MRI (ocena zaawansowania choroby, monitoring leczenia)^(8,12).

SZEROKOŚĆ ENDOMETRIUM W BADANIU USG DOPOCHWOWYM A RAK SUROWICZY ENDOMETRIUM

Rak surowiczy *endometrium* kwalifikowany jako typ II raka *endometrium* powstaje głównie na podłożu *endometrium* atroficznego. W tabeli 1 przedstawiono częstość rozpoznawania raka *endometrium* typu I (endometrioidalnego) i typu II w zależności od szerokości *endometrium* w badaniu USG dopochwowym, poprzedzającym wykonanie procedury diagnostycznej prowadzącej do rozpoznania nowotworu. Porównanie obu grup wykazało, iż w odróżnieniu od raka endometrioidalnego typ surowiczy często rozpoznaje się przy szerokości *endometrium* mniejszej niż 5 mm, co wskazuje na konieczność przeprowadzenia diagnostyki w każdym przypadku krwawienia z dróg rodnych po menopauzie.

CA-125

Przedoperacyjny podwyższony poziom CA-125 stwierdza się w 73% przypadków – wykazuje on istotny związek z większą częstością wznów i wyższym stopniem

In 16-23% of the cases, there is overexpression of HER2/neu (c-erbB2) showing a significant correlation with higher clinical stage, rapid progression and worse survival rate⁽¹²⁾.

Molecular studies of pathogenesis of peritoneal serous type lesions in the setting of UPSC revealed an identical type of mutation of *TP53* gene in both conditions, indicating as their cause dissemination of cancer cells from primary endometrial UPSC foci via lymphatic vessels or oviducts⁽²⁰⁾.

DIAGNOSIS

Clinical signs most often are: postmenopausal bleeding, atypical cells in cytological smear and pelvic tumor.

Diagnostic work-up includes:

- abrasion of uterine cavity, endometrial biopsy, study of surgical specimens after hysterectomy⁽²¹⁾;
- sonography, computed tomography, nuclear magnetic resonance (clinical staging and monitoring of treatment)^(8,12).

ENDOMETRIAL WIDTH ON TRANSVAGINAL SONOGRAPHY AND UPSC

Endometrial serous cancer classified as type II endometrial cancer develops mainly within an atrophic endometrium. Table 1 presents frequency of diagnosis of type I endometrial cancer (endometrioid cancer) and type II cancer depending on endometrial width on transvaginal sonography, preceding diagnostic procedure resulting in detection of the tumor. Comparison of both groups revealed that in contrast to endometrioid cancer, serous type is often diagnosed at endometrial width of less than 5 mm, thereby indicating the necessity of an in-depth diagnostic work-up in every case of postmenopausal vaginal bleeding.

CA-125

Preoperative elevation of CA-125 level seen in 73% of cases shows a significant association with higher recurrence rates and higher clinical stage. When used for monitoring of clinical course, elevated CA-125 level, without

Typ II EC (N52) Wang i wsp. (N52) ⁽²²⁾ Wang et al. (N52) ⁽²²⁾		Typ I EC (N259) Grigoriou i wsp. (N250) ⁽²³⁾ Grigoriou et al. (N250) ⁽²³⁾	
Szerokość <i>endometrium</i> (USG) Width of endometrium at sonography	Częstość występowania Incidence	Szerokość <i>endometrium</i> (USG) Width of endometrium at sonography	Częstość występowania Incidence
≤5 mm	35%	<5 mm	0%
<4 mm	17%		

Tabela 1. Szerokość *endometrium* (USG) a częstość występowania raka *endometrium*

Table 1. Endometrium width at sonography and incidence of endometrial cancer

zaawansowania. W monitorowaniu leczenia, w przypadku braku klinicznych objawów progresji choroby, podwyższony poziom CA-125 nie powinien stanowić wskazania do podjęcia leczenia, ze względu na stwierdzony brak wartości prognostycznej dla obecności przerzutów lub wznowy⁽¹²⁾.

RAK SUROWICZY (UPSC) A ENDOMETRIOIDALNY ENDOMETRIUM (EEC)

Rozróżniamy dwa typy raka *endometrium*:

- **typ I raka *endometrium*** (endometrioidalny – EEC) – diagnozowany jest głównie u młodszych kobiety z otyłością, hiperlipidemią i objawami hiperestrogenizmu;
- **typ II raka *endometrium*** (niskozróżnicowany rak endometrioidalny, jasnokomórkowy, surowicy – UPSC) – występuje częściej u szczupłych, starszych kobiet bez związku z czynnikami hormonalnymi^(2,24).

UPSC różni się morfologicznie, genetycznie i klinicznie od EEC. U podstaw rozwoju EEC leżą głównie mutacje i delecje supresorowego genu *PTEN* i mutacje genów mutatorowych prowadzące do niestabilności mikrosatelitarnej (*microsatellite instability*, MSI). UPSC związany jest głównie z mutacją genu *TP53* i nadekspresją receptora 2. ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (*HER-2/neu*). Typ surowicy, w przeciwieństwie do raka endometrioidalnego, powstającego najczęściej na podłożu rozrostu atypowego, rozwija się głównie na podłożu *endometrium* atroficznego, cechuje się wysokim stopniem złośliwości (G3) i agresywnym przebiegiem klinicznym. Szybko powstają przerzuty w jamie brzusznej i węzłach chłonnych, a wznowy mają charakter odległy i wielogniskowy. Stopnie zaawansowania klinicznego wg FIGO w momencie rozpoznania przedstawiają się następująco⁽¹²⁾:

- EEC: I – 73%, II – 11%, III – 13%, IV – 3%;
- UPSC: I – 54%, II – 8%, III – 22%, IV – 16%.

Z kolei 5-letnie przeżycie w zależności od klasyfikacji wg FIGO wynosi:

- EEC: I – 85-90%, II – 70%, III – 40-50%, IV – 15-20%;
- UPSC: I – 50-80%, II – 50%, III – 20%, IV – 5-10%.

CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE

Nie wykazano istotnego związku między obecnością rozsiewu nowotworu poza macicą a częstością występowania przerzutów do węzłów chłonnych i wznów choroby z: rozmiarem (średnicą) guza, obecnością zajęcia naczyń limfatycznych i krwionośnych, inwazją tkanek sąsiednich, zwiększoną zawartością procentową utkania surowiczego w guzie o typie mieszanym⁽²⁵⁾.

Jako jedyny niezależny pozytywny czynnik prognostyczny ogólnego przeżycia należy uznać skojarzone postępowanie terapeutyczne obejmujące uzyskanie optymalnej cytoredukcji, w postaci braku makroskopowych zmian chorobowych, i adiuwantową chemioterapię⁽²⁶⁾.

clinical signs of progression, should not be considered an indication for resumption of treatment, as no prognostic value thereof has been found concerning presence of metastases or recurrence⁽¹²⁾.

SEROUS CANCER (UPSC) AND ENDOMETRIOID CANCER (EEC) OF THE ENDOMETRIUM

Endometrial cancer is subdivided into two types:

- **type I endometrial cancer** (endometrioid, EEC) – is usually diagnosed in younger obese women with hyperlipemia and signs of hyperestrogenism;
- **type II endometrial cancer** (undifferentiated endometrioid cancer, clear-cell, serous, UPSC) – is more frequent in elderly, slender women and does not correlate with hormonal factors^(2,24).

UPSC differs morphologically, genetically and clinically from EEC. The basis of EEC are mainly mutations and deletions of the suppressor gene *PTEN* and mutations of mutator genes, resulting in microsatellite instability (MSI). UPSC is mainly associated with mutation of the *TP53* gene and overexpression of *HER-2/neu*. The serous type, in contrast to endometrioid cancer which most often develops within an atypical proliferation, develops mainly within an atrophic endometrium, is characterized by a high grade of malignancy (G3) and an aggressive clinical course. Metastases develop rapidly, mainly in the peritoneal cavity and in lymph nodes, while recurrences are usually distant and multifocal. Clinical stages (acc. to FIGO classification) at presentation are⁽¹²⁾:

- EEC: I – 73%, II – 11%, III – 13%, IV – 3%;
- UPSC: I – 54%, II – 8%, III – 22%, IV – 16%.

Five-year survival rates depending on FIGO stage at presentation are:

- EEC: I – 85-90%, II – 70%, III – 40-50%, IV – 15-20%;
- UPSC: I – 50-80%, II – 50%, III – 20%, IV – 5-10%.

PROGNOSTIC FACTORS

No significant correlation has been found between extrauterine tumor dissemination and frequency of metastases to the lymph nodes and recurrent disease and: tumor size (diameter), invasion of lymphatic and blood vessels, invasion of adjacent tissues, greater share of serous component in mixed type tumors⁽²⁵⁾.

Therapy consisting in optimal cytoreduction defined as lack of visible residual lesions with subsequent chemotherapy is the only independent positive prognostic factor for overall survival⁽²⁶⁾.

TREATMENT

Every clinical stage of endometrial cancer with proven component of serous cancer should be treated as serous ovarian cancer. The cornerstone of treatment is

LECZENIE

Każdy stopień raka *endometrium* z komponentą raka surowiczego powinien być leczony jak rak surowiczy jajnika. Podstawę leczenia stanowi zabieg chirurgiczny. Właściwie przeprowadzony staging obejmuje: wycięcie macicy z przydatkami, węzłów chłonnych miedniczych i okołoaortalnych, resekcję sieci większej oraz ocenę otrzewnej jak w raku jajnika^(27,28). W przypadkach zaawansowanych i obecności wznów celem postępowania chirurgicznego jest osiągnięcie optymalnej cytoredukcji⁽²⁶⁾.

W leczeniu uzupełniającym stosuje się chemioterapię opartą na schemacie platyna + taksan ± radioterapia (brachyterapia przezpochwowa, cała jama brzuszna i miednica – WAPI, cała miednica, *a sandwich regimen, tumor volume direct radiotherapy*). Wieloogniskowy i odległy charakter wznów ogranicza zastosowanie radioterapii jako pojedynczej metody terapii uzupełniającej⁽¹²⁾.

I STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA WG FIGO

Ustalenie optymalnego sposobu postępowania we wczesnych stopniach zaawansowania wymaga przeprowadzenia prospektywnych badań. Wysoki odsetek ognisk o utkaniu surowiczym poza macicą wymusza agresywne podejście terapeutyczne obejmujące radykalną chirurgię z adiuwantową chemioterapią opartą na platynie z dopochwową brachyterapią lub bez niej^(29,30). Wyniki leczenia przypadków w I stopniu wg FIGO przedstawione przez Kelly'ego i wsp. wskazują na możliwość odstąpienia od terapii adiuwantowej po radykalnym leczeniu chirurgicznym tylko w stopniu IA, w przypadku braku ognisk choroby w obrębie wyciętej macicy – zmiana usunięta

surgery. Properly performed staging includes hysterectomy with adnexectomy, pelvic and periaortal lymphadenectomy, omentectomy with inspection of peritoneal cavity as in ovarian cancer^(27,28). In late-stage cases and in recurrent disease, the aim of surgery is optimal cytoreduction⁽²⁶⁾.

Adjuvant treatment includes chemotherapy based on platinum + taxane protocol with or without radiotherapy (transvaginal brachytherapy, entire abdominal cavity and pelvis – WAPI, entire pelvis, a sandwich regimen, tumor volume direct radiotherapy). Multifocal and distant recurrences pose a limitation to radiotherapy as a stand-alone adjuvant modality⁽¹²⁾.

FIGO STAGE I

Determination of optimal management of early-stage disease requires performance of prospective trials. Frequent occurrence of extrauterine serous foci necessitates an aggressive therapeutic approach, encompassing radical surgery with adjuvant platinum-based chemotherapy with or without transvaginal brachytherapy^(29,30). Outcomes of treatment of FIGO stage I cases presented by Kelly et al. indicate a possibility to abandon adjuvant therapy after a radical surgical treatment only in stage IA, with no tumor foci in the excised uterus (lesion excised completely during diagnostic procedure – no residual disease in hysterectomy specimen)⁽³⁰⁾.

Treatment outcomes in UPSC at FIGO stage I presented in table 2 adopted from the paper by Boruta et al. (prospective analysis of literature data concerning UPSC based on MEDLINE database since 1996 thru 2009) indicate that most favorable prognosis after

Stopień zaawansowania wg FIGO <i>FIGO stage</i>	Wznowa/liczba całkowita <i>Recurrence/total number of patients</i>	Wznowa/obserwacja <i>Recurrence/follow-up</i>	Wznowa/adiuwantowa RTH <i>Recurrence/adjuvant radiotherapy</i>	Wznowa/adiuwantowa CHTH±RTH <i>Recurrence/adjuvant CHTH±RTH</i>
IA	24/177 (13,6%)	14/115 (12,2%)	10/40 (25%)	3/56 (5,4%)
Brak ognisk choroby w obrębie wyciętej macicy <i>No tumor foci in hysterectomy specimen</i>	0/13 (0%)	0/10 (0%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)
Choroba ograniczona do polipa <i>Disease limited to polyp</i>	1/19 (5,3%)	1/9 (11,1%)	0/3 (0%)	0/7 (0%)
Pozostałe przypadki IA <i>Remaining IA cases</i>	11/67 (16,4%)	2/27 (14,8%)	4/12 (33,3%)	2/28 (7,1%)
IB	10/64 (15,6%)	7/25 (28%)	3/26 (11,5%)	5/66 (7,6%)
IC	9/30 (30%)	3/6 (50%)	5/16 (31,3%)	4/24 (16,7%)
RTH – radioterapia, CHTH – chemioterapia. <i>RTH – radiotherapy, CHTH – chemotherapy.</i>				

Tabela 2. Odsetek wznów raka surowiczego endometrium w stopniu I zaawansowania wg FIGO w zależności od sposobu postępowania po radykalnym leczeniu chirurgicznym

Table 2. Recurrence rate of endometrial serous cancer at FIGO stage I depending on type of treatment after radical surgery

w całości w trakcie badania diagnostycznego (*no residual disease in the hysterectomy specimen*)⁽³⁰⁾.

Wyniki leczenia przypadków UPSC w I stopniu wg FIGO przedstawione w tabeli 2 pochodzącej z publikacji Boruty i wsp. (prospektywna analiza pozycji z piśmiennictwa dotyczących przypadków UPSC w oparciu o bazę MEDLINE – lata 1996-2009) wskazują, iż najbardziej korzystne rokowanie po radykalnym leczeniu chirurgicznym (brak wznów choroby) stwierdza się w stopniu IA w 2 grupach chorych⁽¹²⁾:

- I grupa – przypadki *no residual disease in the hysterectomy specimen* poddane obserwacji, jak również leczeniu skojarzonemu – adiuwantowa radioterapia oraz chemio- ± radioterapia;
- II grupa – przypadki zmian ograniczonych do polipa, w których zastosowano następową radioterapię lub chemio- ± radioterapię.

NOWE METODY LECZENIA

Nadekspresja HER-2/neu stwierdzana w części przypadków UPSC wskazuje na możliwość zastosowania terapii celowanej w postępowaniu leczniczym. Obecnie w trakcie badań II fazy znajduje się monoklonalne przeciwciało trastuzumab (Herceptin), z powodzeniem stosowane w terapii raka sutka. Wstępne wyniki badania są zachęcające⁽³¹⁾.

PODSUMOWANIE

1. Wysoki odsetek współistnienia rozsiewu o utkanie raka surowiczego w obrębie jamy otrzewnowej, nawet we wczesnych stadiach choroby, warunkuje przeprowadzenie stagingu tak jak w raku jajnika z obligatoryjnym wykonaniem limfadenektomii miedniczej i okołoaortalnej.
2. Adiuwantowa chemioterapia oparta na schemacie platyna/taksan z radioterapią lub bez radioterapii wydłuża okres wolny od choroby i okres całkowitego przeżycia w I stopniu zaawansowania choroby, jak również po uzyskaniu optymalnej cytoredukcji.
3. Dotychczasowe niekorzystne wyniki leczenia raka surowiczego *endometrium* wymuszają poszukiwanie nowych metod terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Ueda S.M., Kapp D.S., Cheung M.K. i wsp.: Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198: 218.e1-218.e6.
2. Cirisano F.D. Jr, Robboy S.J., Dodge R.K. i wsp.: Epidemiologic and surgicopathologic findings of papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared to endometrioid carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1999; 74: 385-394.
3. Hamilton C.A., Cheung M.K., Osann K. i wsp.: Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br. J. Cancer* 2006; 94: 642-646.

radical surgical treatment (no recurrence) is seen in stage IA in 2 groups of patients⁽¹²⁾:

- group 1 – no residual disease in hysterectomy specimen subjected to follow-up only or undergoing combined treatment (adjuvant radiotherapy or chemotherapy with or without radiotherapy);
- group 2 – lesions limited to a polyp, treated with adjuvant radiotherapy or chemotherapy with or without radiotherapy.

NOVEL THERAPEUTIC MODALITIES

Overexpression of HER2/neu detected in some UPSC cases indicates a possible application of targeted therapy. Ongoing are phase II trials with monoclonal antibody trastuzumab (Herceptin) hitherto used successfully in the treatment of breast cancer. Preliminary results are encouraging⁽³¹⁾.

SUMMATION

1. High proportion of coexisting dissemination of serous cancer in the peritoneal cavity, even at early clinical stages justifies a staging as in ovarian cancer with obligatory pelvic and periaortal lymphadenectomy.
2. Adjuvant platinum/taxane-based chemotherapy with or without radiotherapy may prolong disease-free survival and overall survival in patients at FIGO stage I and after optimal cytoreduction.
3. Poor treatment outcomes achieved to date in endometrial serous cancer force a search of novel therapeutic modalities.

4. Vaidya A.P., Littell R., Krasner C., Duska L.R.: Treatment of uterine papillary serous carcinoma with platinum-based chemotherapy and paclitaxel. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16 suppl. 1: 267-272.
5. Lachance J.A., Everett E.N., Greer B. i wsp.: The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101: 470-475.
6. Maxwell G.L., Tian C., Risinger J. i wsp.: Gynecologic Oncology Group study: Racial disparity in survival among patients with advanced/recurrent endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 107: 2197-2205.
7. Jordan L.B., Abdul-Kader M., Al-Nafussi A.: Uterine serous papillary carcinoma: histopathologic changes within the female genital tract. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2001; 11: 283-289.
8. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. i wsp.: Carcinoma of the corpus uteri. *J. Epidemiol. Biostat.* 2001; 6: 47-86.
9. Hendrickson M., Ross J., Eifel P. i wsp.: Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982; 6: 93-108.
10. Slomovitz B.M., Burke T.W., Eifel P.J. i wsp.: Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol. Oncol.* 2003; 91: 463-469.
11. Silva E.G., Jenkins R.: Serous carcinoma in endometrial polyps. *Mod. Pathol.* 1990; 3: 120-128.

12. Boruta D.M. 2nd, Gehrig P.A., Fader A.N., Olawaiye A.B.: Management of women with uterine papillary serous cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol. Oncol.* 2009; 115: 142-153.
13. Sobczuk A., Wrona M., Pertyński T.: Zmiany prekursorowe raka błony śluzowej trzonu macicy typu surowiczego – przegląd piśmiennictwa. *Przegląd Menopauzalny* 2007; 6: 376-380.
14. Sherman M.E., Bitterman P., Rosenshein N.B. i wsp.: Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992; 16: 600-610.
15. Tashiro H., Isacson C., Levine R. i wsp.: p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am. J. Pathol.* 1997; 150: 177-185.
16. Moll U.M., Chalas E., Auguste M. i wsp.: Uterine papillary serous carcinoma evolves via a p53-driven pathway. *Hum. Pathol.* 1996; 27: 1295-1300.
17. Sherman M.E.: Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod. Pathol.* 2000; 13: 295-308.
18. Zheng W., Cao P., Zheng M. i wsp.: p53 overexpression and bcl-2 persistence in endometrial carcinoma: comparison of papillary serous and endometrioid subtypes. *Gynecol. Oncol.* 1996; 61: 167-174.
19. Trahan S., Têtu B., Raymond P.E.: Serous papillary carcinoma of the endometrium arising from endometrial polyps: a clinical, histological, and immunohistochemical study of 13 cases. *Hum. Pathol.* 2005; 36: 1316-1321.
20. Soslow R.A., Pirog E., Isacson C.: Endometrial intraepithelial carcinoma with associated peritoneal carcinomatosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24: 726-732.
21. Hui P., Kelly M., O'Malley D.M. i wsp.: Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases. *Mod. Pathol.* 2005; 18: 75-82.
22. Wang J., Wieslander C., Hansen G. i wsp.: Thin endometrial echo complex on ultrasound does not reliably exclude type 2 endometrial cancers. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101: 120-125.
23. Grigoriou O., Kalovidouras A., Papadias C. i wsp.: Transvaginal sonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Maturitas* 1996; 23: 9-14.
24. Bokhman J.V.: Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1983; 15: 10-17.
25. Fader A.N., Starks D., Rose P.G. i wsp.: Percentage UPSC, lymphovascular invasion, and tumor size are not independent predictors of recurrence. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112 (supl. 1): S72.
26. Thomas M.B., Mariani A., Cliby W.A. i wsp.: Role of cytoreduction in stage III and IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2007; 107: 190-193.
27. Chan J.K., Loizzi V., Youssef M. i wsp.: Significance of comprehensive surgical staging in noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium. *Gynecol. Oncol.* 2003; 90: 181-185.
28. Geisler J.P., Geisler H.E., Melton M.E., Wiemann M.C.: What staging surgery should be performed on patients with uterine papillary serous carcinoma? *Gynecol. Oncol.* 1999; 74: 465-467.
29. Thomas M.B., Mariani A., Cliby W.A. i wsp.: Role of systematic lymphadenectomy and adjuvant therapy in stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2007; 107: 186-189.
30. Kelly M.G., O'Malley D.M., Hui P. i wsp.: Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy. *Gynecol. Oncol.* 2005; 98: 353-359.
31. Santin A.D., Bellone S., Roman J.J. i wsp.: Trastuzumab treatment in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma overexpressing HER2/neu. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2008; 102: 128-131.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 50 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly „Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 50 USD.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Please provide a precise address and nominative data.
 - By e-mail: redakcja@ginekologia.pl.
 - By phone or by fax: phone: +48 22 651 97 83, fax: +48 22 842 53 63.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.