

## Endometrial cancer and concomitant diseases

Rak trzonu macicy a choroby współistniejące

Рак стержня матки и сопутствующие болезни

<sup>1</sup> Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Kliniki: doc. dr hab. n. med. M. Bidziński

<sup>2</sup> Biuro Badań Klinicznych i Biostatystyki Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Biura: mgr W. Michalski

Correspondence to: Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Source of financing: Department own sources

### Summary

**Introduction:** Among provided risk factors for endometrial cancer, following factors are mentioned: concomitant chronic diseases, especially diabetes, hypertension and obesity, but their influence on the treatment results is still not fully recognized. **Objective:** The aim of the study was the evaluation of the concomitant diseases influence on the conjugated treatment results in endometrial cancer. **Material and method:** The study covered 880 endometrial cancer patients, treated with adjuvant radiotherapy, between 1992 and 1998 at Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre in Warsaw. All patients were treated with typical surgery – hysterectomy and adnexectomy. In the analysed group were patients in I, II and III clinical stage, according to FIGO. As the criterion of the treatment effectiveness was the overall survival and disease-free survival accepted. The multivariate Cox's analysis was performed. The following factors were analysed: clinical stage of the disease, the histological type of the tumour, grading, the depth of stromal invasion, age and the performance status, body mass index (BMI), the period of the hormonal activity and the presence of concomitant diseases. **Results:** Patients with diabetes were 1.56 times at death risk ( $p=0.008$ ), and 1.38 times at the disease recurrence risk ( $p=0.047$ ), when compared to the control group. **Conclusions:** There has been confirmed, that among the concomitant diseases, only diabetes demonstrated statistical significance, affecting as well overall survival as disease-free survival.

**Key words:** risk factors, endometrial cancer, diabetes, concomitant diseases, adjuvant radiotherapy

### Streszczenie

**Wstęp:** Wśród udokumentowanych czynników ryzyka rozwoju raka trzonu macicy wymienia się współistniejące choroby przewlekłe, szczególnie cukrzycę, nadciśnienie tętnicze i otyłość, jednak ich wpływ na wyniki leczenia nie został w pełni poznany. **Cel pracy:** Celem pracy było określenie wpływu chorób współistniejących na wyniki leczenia skojarzonego raka trzonu macicy. **Materiał i metodyka:** Analizie poddano 880 chorych z rozpoznaniem RTM leczonych w latach 1992-1998 uzupełniającą radioterapią w Centrum Onkologii – Instytucie, w Warszawie. U wszystkich pacjentek przeprowadzono leczenie chirurgiczne – usunięcie macicy z przydatkami. W analizowanej grupie były chore w I, II i III stopniu klinicznego zaawansowania wg FIGO. Jako kryterium oceny skuteczności leczenia przyjęto czas przeżycia i czas przeżycia bez nawrotu choroby. Przeprowadzono wielowariantowe analizy przeżyć zgodnie z modelem Coxa. Do modelu włączono stopień zaawansowania nowotworu, typ histologiczny, morfologiczne różnicowanie nowotworu (*grading*), głębokość naciekania mięśnia macicy, wiek i stopień sprawności chorych, wskaźnik masy ciała (BMI), okres aktywności hormonalnej i obecność chorób współistniejących. **Wyniki:** Chore z towarzyszącą cukrzycą miały 1,56 raza wyższe ryzyko zgonu ( $p=0,008$ ) oraz 1,38 raza wyższe ryzyko nawrotu nowotworu ( $p=0,047$ ). **Wnioski:** Stwierdzono, że wśród chorób współistniejących jedynie cukrzyca okazała się istotnym statystycznie czynnikiem wpływającym zarówno na przeżycia, jak i na przeżycia bez nawrotu choroby.

**Słowa kluczowe:** czynniki ryzyka, rak trzonu macicy, cukrzyca, choroby współistniejące, uzupełniająca radioterapia

**Содержание**

**Введение:** Среди документированных факторов риска рака стержня матки упоминаются сопутствующие продолжительные болезни, особенно диабет, повышенное артериальное давление и ожирение. Однако их влияние на результаты лечения до сих пор полностью не выяснены. **Цель работы:** Цель работы состояла в том, чтобы определить влияние сопутствующих болезней на результаты комбинированного лечения рака стержня матки. **Материал и методика:** Анализировались данные 880 больных, у которых был распознан рак стержня матки (ПСМ) и которые лечились в течение 1992-1998 гг. При использовании радиотерапии в Центре Онкологии Институте в Варшаве. У всех пациенток было проведено хирургическое лечение удаление матки и придатков. В рассматриваемой группе были больные с первой, второй и третьей степенью клинического развития согласно ФИГО. В качестве критерия оценки эффективности лечения было принято время жизни и время жизни без рецидива заболевания. Был сделан анализ нескольких вариантов продолжительности жизни согласно модели Кокса. К модели были добавлены степень развития новообразования, гистологический тип, морфологическая дифференциация новообразования (градация), глубина инфильтрирования мышцы матки, возраст и степень исправности больных, показатель массы тела (сокращенное название на английском языке БМИ), время гормональной активности и наличие сопутствующих болезней. **Результаты:** Больные с сопутствующим диабетом имели риск смерти больший 1.56 раза ( $p=0.008$ ) и 1.38 раза более высокий риск рецидива новообразования ( $p=0.047$ ). **Выводы:** Констатировано, что среди сопутствующих заболеваний только диабет оказался существенным статистически фактором влияющим как на продолжительность жизни, так и на продолжительность жизни без рецидива болезни.

**Ключевые слова:** факторы риска, рак стержня матки, диабет, сопутствующие болезни, дополнительная радиотерапия

**INTRODUCTION**

Endometrial cancer (EC) is the third from among the most frequent gynaecological malignancies in Poland. In 2003 year there were 3 953 new cases of endometrial cancer registered, what amounts to 6.7% of all malignancies in women in Poland<sup>(1)</sup>. Also in 2003 year were noted 783 deaths due to EC, what amounts to 2.0% of all malignancies in women. During last ten years, there has been noted increasing morbidity tendency, what is connected with the economic status, the quality of life improvement and the life elongation<sup>(2)</sup>. Among provided risk factors for endometrial cancer, following factors are mentioned: concomitant chronic diseases, especially diabetes, hypertension and obesity, especially in postmenopausal women<sup>(3,4)</sup>. However, there are not so many studies, testing the influence of EC risk factors on the treatment results. Especially interesting is the impact of the concomitant diabetes and obesity on EC treatment results. Patients with diabetes type 2 compose about 90-95%, in this group about 70% of patients suffer obesity, and some of them, in combination with hypertension, present so called metabolic syndrome<sup>(5)</sup>.

**OBJECTIVE**

The aim of the study was the determination of the concomitant diseases influence (diabetes, hypertension, coronary disease, cholecystolithiasis, thrombus-embolic vascular disorders, endocrine system disorders) on the conjugated treatment results in endometrial cancer.

**WSTĘP**

Rak trzonu macicy (RTM) jest trzecim najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. W 2003 roku odnotowano 3 953 nowych zachorowań, co stanowi 6,7% wszystkich zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe polskich kobiet<sup>(1)</sup>. W roku 2003 z powodu RTM zmarło w Polsce 783 chorych, co stanowiło 2,0% zgonów z powodu nowotworów złośliwych kobiet. W ostatnich dziesięcioleciach zaobserwowano wzrost ilości przypadków tego nowotworu, co jest związane ze statusem ekonomicznym, poprawą jakości i wydłużeniem życia<sup>(2)</sup>. Wśród udokumentowanych czynników ryzyka rozwoju raka trzonu macicy wymienia się współlistniejące choroby przewlekłe, szczególnie cukrzycę, nadciśnienie tętnicze i otyłość, głównie u kobiet po menopauzie<sup>(3,4)</sup>. Natomiast niewiele prac rozważa wpływ czynników ryzyka wystąpienia RTM na wyniki leczenia. Szczególnie interesujące jest zagadnienie wpływu towarzyszącej cukrzycy i otyłości na wyniki leczenia RTM. Około 90-95% stanowią chorzy na cukrzycę typu 2, przy czym blisko 70% tych osób jest otyłych, a część z nich w połączeniu z występującym nadciśnieniem tętniczym prezentuje tzw. zespół metaboliczny<sup>(5)</sup>.

**CEL PRACY**

Celem pracy było określenie wpływu chorób współlistniejących (cukrzyca, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, kamicy pęcherzka żółciowego, chorób

## MATERIAL AND METHOD

The study covered 880 endometrial cancer patients, aged between 28 and 83 years (medium 60), among them 709 postmenopausal (80.6%), treated with adjuvant radiotherapy, between 1992 and 1998 at Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre in Warsaw.

All patients were treated with hysterectomy and adnexectomy. Based on the histopathological evaluation of the specimen, and the clinical advance of the disease, according to the surgical-pathological classification, FIGO 1988, and grading, all patients were qualified to the adjuvant radiotherapy. The intravaginal brachytherapy (BRT) and/or external beam radiotherapy (EBRT) to the pelvic area was performed. External beam radiotherapy was conducted with gamma ( $\gamma$ ) Co<sup>60</sup> and/or with X photons (4-18 MeV), to the total dose ranged between 44.0 Gy and 50.6 Gy, with the dose per fraction 1.8-2.2 Gy. Medium and low dose rate brachytherapy (MDR/LDR) was performed with caesium (<sup>137</sup>Cs), high dose rate brachytherapy (HDR) with iridium <sup>192</sup>Ir, with the "after-loading" method. The medium doses, calculated 0.5 cm from the applicator surface were respectively 26 Gy and 13 Gy. During the treatment and follow-up period, patients were examined for the same team of physicians at Gynaecologic Oncology Department, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre in Warsaw. The median of follow-up time was 105 months. The characteristic of selected population and clinical features is presented in the table 1.

## STATISTICAL METHODS

As the criterion of the treatment effectiveness was the overall survival and disease-free survival adopted. The surviving probability was estimated with the Kaplan-Meyer method. The multivariate Cox's analysis was also performed. The following factors were analysed: clinical stage of the disease, the histological type of the tumour, grading, the depth of stromal invasion, age and the performance status, according to Zubrod-ECCOG-WHO scale, body mass index (BMI), the period of the hormonal activity and the presence of concomitant diseases. After the model adapting, the influence of the vascular thrombosis and the coexistent diseases (diabetes, hypertension, coronary disease, cholecystolithiasis, thromboembolic vascular disorders, endocrine system disorders) on the conjugated treatment results in endometrial cancer, was tested. In all comparisons, the level of statistical significance was 0.05.

## RESULTS

In the analysed material, the impact of the clinical stage of the disease ( $p < 0.001$ ), grading (G) ( $p = 0.032$ ), depth of stromal invasion ( $p = 0.002$ ), parity ( $p = 0.006$ ), age

naczyń o charakterze zakrzepowo-zatorowym, chorób gruczołów wydzielania dokrewnego) na wyniki leczenia skojarzonego RTM.

## METODA I MATERIAŁ

Badaniem retrospektywnym objęto 880 chorych w wieku od 28 do 83 lat (średnia 60 lat), z tego 709 (80,6%) po menopauzie, które zgłosiły się w latach 1992-1998 do ambulatorium Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie z rozpoznaniem RTM, u których przeprowadzono operację usunięcia macicy z przydatkami. Wszystkie pacjentki na podstawie oceny histopatologicznej materiału pooperacyjnego, uwzględniającej stopień zaawansowania wg klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej FIGO z 1988 r. oraz morfologiczne zróżnicowanie nowotworu (*grading*), zakwalifikowane zostały do leczenia uzupełniającego metodą radioterapii. Stosowano brachyterapię dopochwową (BRT) i/lub napromienianie wiązkami zewnętrznymi (EBRT) na obszar miednicy mniejszej. Teleterapię (EBRT) prowadzono promieniami gamma ( $\gamma$ ) Co<sup>60</sup> i/lub fotonami X (4-18 MeV) w dawkach całkowitych od 44,0 Gy do 50,6 Gy, frakcjonowanych 1,8-2,2 Gy. Brachyterapia średnią i niską mocą dawki (MDR/LDR) prowadzona była izotopem cezu (<sup>137</sup>Cs), wysoką mocą dawki (HDR) izotopem irydu (<sup>192</sup>Ir), metodą *remote after loading*. Średnie dawki na głębokości 0,5 cm od powierzchni aplikatora pochwowego wynosiły odpowiednio 26 Gy i 13 Gy. Chore w trakcie leczenia i po jego zakończeniu kontrolowane były przez ten sam zespół lekarzy KKNPK Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie. Mediana czasu obserwacji pacjentek wynosiła 105 miesięcy. Charakterystykę materiału opisującą wybrane cechy populacyjne i kliniczne przedstawia tabela 1.

## METODY STATYSTYCZNE

Jako kryterium oceny skuteczności leczenia przyjęto czas przeżycia i czas przeżycia bez nawrotu choroby. Prawdopodobieństwo przeżycia oszacowano metodą Kaplana-Meiera. W analizie wieloczynnikowej posłużono się modelem proporcjonalnego ryzyka Coxa, do którego włączono: stopień zaawansowania i typ histologiczny nowotworu, morfologiczne zróżnicowanie (*grading*), głębokość nowotworowego naciekania mięśnia macicy, wiek chorych, stopień sprawności w skali Zubroda-ECCOG-WHO, wskaźnik masy ciała (BMI), liczbę porodów oraz okres aktywności hormonalnej. Po dopasowaniu modelem testowano wpływ występowania zatorów w naczyniach i obecności chorób towarzyszących (cukrzyca, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, kamicy pęcherzka żółciowego, chorób naczyń o charakterze zakrzepowo-zatorowym, chorób gruczołów wydzielania dokrewnego) na wyniki leczenia. We wszystkich porównaniach przyjęto poziom istotności statystycznej równy 0,05.

( $p < 0.001$ ), and the performance status ( $p < 0.001$ ), on the death risk, was ascertained. From among the remaining factors, the significant influence of the concomitant diabetes on the death risk ( $p = 0.008$ ), was confirmed. The death risk for diabetic patients (with 95% confidential interval) is 1.56 times higher, than for patients without diabetes. During the Cox's analysis, the influence of the same factors (except grading) on the disease-free survival was confirmed. The significant influence of the diabetes presence on the recurrence risk, equally as for death risk ( $p = 0.047$ ). The recurrence risk for patients with diabetes is 1.38 times higher, than for patients with

## WYNIKI

W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej stwierdzono zależność ryzyka zgonu od: stopnia zaawansowania raka trzonu macicy ( $p < 0,001$ ), stopnia zróżnicowania morfologicznego nowotworu (G) ( $p = 0,032$ ), głębokości naciekania mięśnia macicy ( $p = 0,002$ ), liczby porodów ( $p = 0,006$ ), wieku chorych ( $p < 0,001$ ) i stopnia sprawności chorych ( $p < 0,001$ ). Spośród pozostałych analizowanych czynników stwierdzono istotny wpływ towarzyszącej cukrzycy na ryzyko zgonu ( $p = 0,008$ ). Ryzyko zgonu u pacjentek chorych na cukrzycę (przy

Feature <i>Cecha</i>	Number of patients <i>Liczba chorych</i>	%
Clinical stage of the disease (EC) <i>Zaawansowanie RTM (wg FIGO 1988)</i>		
I*	609	69.2%
II*	141	16%
III*	130	14.8%
Grading <i>Stopień zróżnicowania morfologicznego (G)</i>		
G1	206	23.4%
G2	520	59.1%
G3	99	11.3%
GX	55	6.3%
Depth of uterine stroma infiltration <i>Głębokość naciekania mięśnia macicy</i>		
Up to 1/2 of thickness <i>Do 1/2 grubości</i>	477	54.2%
Above <i>Powyżej 1/2 grubości</i>	403	45.8%
Performance status, according to Zubrod scale <i>Ocena stanu sprawności chorego wg skali Zubroda</i>		
0*	672	76.4%
I*	176	20%
II*	32	3.6%
Histopathological type <i>Typ histologiczny nowotworu</i>		
Adenocarcinoma endometrioides <i>Rak gruczołowy endometrioidalny</i>	804	91.4%
Carcinoma clarcellulare/serosum <i>Rak jasnokomórkowy lub surowicy</i>	30	3.4%
Other histopathological types <i>Inne typy histologiczne</i>	46	5.2%
Lymphatic and/or circulatory vessels invasion <i>Naciekanie naczyń limfatycznych i/lub krwionośnych</i>		
Present in the specimen <i>Obecne w preparacie</i>	219	24.9%
No infiltration <i>Brak naciekania</i>	482	54.8%
Not evaluated <i>Nie oceniano</i>	179	20.3%

Table 1. The material characteristic. Selected population and clinical features in the group of tested 880 patients  
Tabela 1. Charakterystyka materiału. Wybrane cechy populacyjne i kliniczne w badanej grupie 880 chorych

no diabetes. The survival curves for overall and disease-free survival, in dependence on the diabetes presence as the concomitant disease, are presented on illustrations 1 and 2.

## DISCUSSION

The generally observed rising frequency of endometrial cancer morbidity, together with the age, escalates the probability of concomitant chronic diseases presence. Diabetes, hypertension, or obesity, are the independent endometrial cancer risk factors, however, so far their influence on the overall survival and recurrence risk, has not unambiguously been proved<sup>(4)</sup>. On the base of the literature, there may be assumed, that among EC patients, treated with surgery, the frequency of diabetes ranges between 10 and 15%, and obesity, determined with body mass index (BMI>30), 45-65%<sup>(5-10)</sup>.

Detailed data determined for different authors are presented in the table 2. In the analysed group, the normal body mass was ascertained in 18.4%, overweight, with no obesity in 31.9%, obesity in 46.4%. In 55.5% of patients concomitant diseases were confirmed, in this group, 13.5% patients with diabetes, 41.3% with hypertension, 24.9% with coronary disease, cholecystolithiasis in 16.7%, 7% of thrombus-embolic vascular disorders, and 6.5% endocrine system disorders. Our data are similar to the literature reports<sup>(6-8)</sup>. The analysis of the influence of coexistent diseases on overall survival and disease-free survival ascertained, that diabetes is independent prognostic factor in aspect of death risk ( $p=0.008$ ), which is 1.56 times higher (1.12-2.17 CI 95%), and recurrence risk ( $p=0.047$ ), which is 1.38 times higher (1.00-1.91 CI 95%). The influence of diabetes, expressed with body mass index (BMI), the hormonal activity period, and the other com-

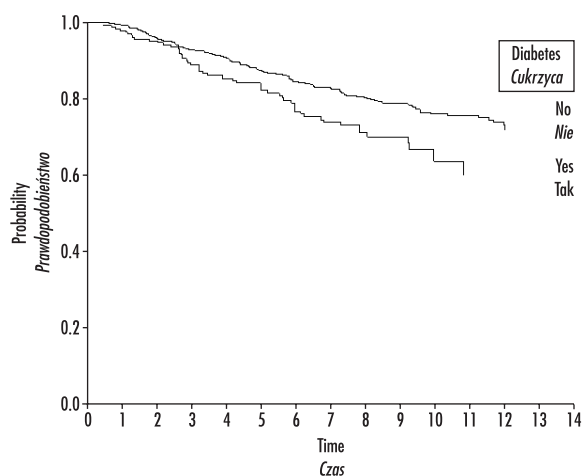


Fig. 1. The survival curve in dependence on diabetes presence as the concomitant disease

Rys. 1. Krzywa przeżycia w zależności od obecności cukrzycy jako choroby towarzyszącej

uwzględnieniu 95% przedziału ufności) jest 1,56 raza wyższe niż u pacjentek bez cukrzycy.

W analizie Coxa potwierdzono wpływ tych samych czynników (za wyjątkiem stopnia zróżnicowania morfologicznego nowotworu) na przeżycie bez nawrotu choroby. Podobnie jak dla ryzyka zgonu, istotny wpływ stwierdzono dla obecności cukrzycy ( $p=0,047$ ). Ryzyko nawrotu nowotworu u pacjentek chorych na cukrzycę jest 1,38 raza wyższe niż u pacjentek bez cukrzycy. Krzywe przeżycia i przeżycia bez nawrotu choroby uzyskane z modelowanych funkcji ryzyka w zależności od obecności cukrzycy jako choroby towarzyszącej przedstawiono na rysunkach 1 i 2.

## DYSKUSJA

Powszechnie obserwowany wzrost częstości zachorowań na RTM wraz z wiekiem zwiększa prawdopodobieństwo współwystępowania innych chorób przewlekłych. Cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy otyłość stanowią niezależne czynniki ryzyka rozwoju tego nowotworu, jednak dotychczas jednoznacznie nie udowodniono ich wpływu na przeżycia i ryzyko nawrotu choroby<sup>(4)</sup>. Na podstawie literatury można przyjąć, że wśród kobiet leczonych chirurgicznie z powodu RTM częstość występowania cukrzycy wynosi 10-15%, zaś otyłości, zdefiniowanej współczynnikiem masy ciała (BMI>30) – 45-65%<sup>(5-10)</sup>.

Szczegółowe dane określone przez różnych autorów przedstawia tabela 2. W naszej pracy prawidłową masę ciała posiadało 18,4% chorych, nadwagę bez otyłości 31,9% kobiet, otyłość stwierdziliśmy u 46,4% pacjentek. U 55,5% chorych odnotowaliśmy współwystępowanie innych schorzeń, w tym 13,5% rozpoznań cukrzycy, 41,3% – nadciśnienia tętniczego, 24,9% – choroby nie-

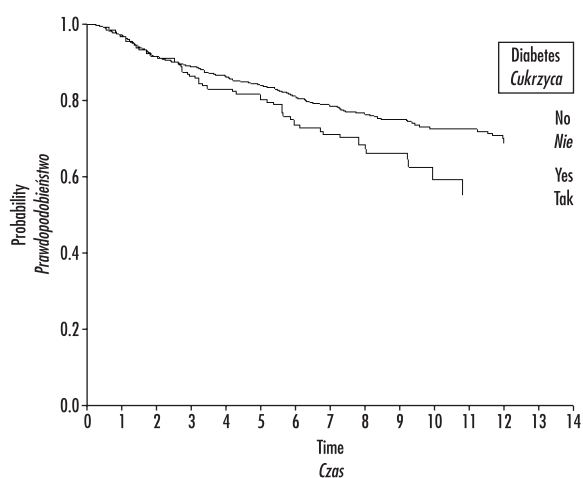


Fig. 2. The disease-free survival curves in dependence on the diabetes as the concomitant disease

Rys. 2. Krzywa przeżycia bez nawrotu nowotworu w zależności od obecności cukrzycy jako choroby towarzyszącej

bined diseases on the death and recurrence risk was not demonstrated. Despite of significant participation of diabetes in the group of EC, we have not found many papers, assessing its influence on the treatment results. Folsom et al.<sup>(6)</sup> had similar results, demonstrating two times higher death risk for diabetic patients with EC, independently of the other factors, and Kauppila et al.<sup>(11)</sup>, demonstrating worse treatment results in patients with diabetes and EC (64% vs. 85% 5-years overall survival). Steiner et al.<sup>(12)</sup> during the 10-years follow-up of patients after combined treatment ascertained shorter, but not statistically significant overall survival of patients with diabetes. However in Garcia-Domenech et al.<sup>(13)</sup> study, the independent disease-free survival risk factors were age and concomitant diseases presence. Wagenius et al.<sup>(14)</sup> in the prospective study of 447 EC patients in I and II clinical stage, treated with surgery, did not demonstrate any influence of coexistent diabetes on overall survival. In polish literature, Bratos et al.<sup>(15)</sup> in the analysis of 160 EC patients demonstrated the prognosis worsening in case of concomitant obesity and hypertension, however, diabetes did not have any influence on survival. The differences between results of above studies may be the effect of methodological difficulties. Women with concomitant diabetes may have higher mortality rate, because of independent of the malignant disease, complications, so studies, based only on the survival analysis, may be charged with the same error. In our study we demonstrated the significant, independent of the other prognostic factors, influence of the concomitant diabetes on the overall and disease-free survival. This fact allows assuming, that hyperglycaemia and hyperinsulinaemia may have direct influence on the EC treatment results. Kacalska et al.<sup>(16)</sup> extensively described the cancer development mechanisms, through the insulin receptors expression growth, and increased insulin-like growth factor synthesis induction as the effect of the elevated estrogens concentration. They made clear the insulin action as the growth factor for the tumour cells, which have the increased expression for IGF-1 receptors and insulin. The influence of increased insulin values on the IGF-1 activity growth in endometrial tissue, and the synthesis of ovarian and suprarenal androgens, and also the synthesis of liver SHBG (globulin binding the sex hormones), is possible.

dokrwiennej serca, 16,7% – kamicy pęcherzka żółciowego, 7,0% – chorób naczyń o charakterze zakrzepowo-zatorowym, 6,5% – chorób gruczołów wydzielania dokrewnego. Uzyskane przez nas wartości nie odbiegają istotnie od przytaczanych z literatury danych<sup>(6-8)</sup>. Dokonując analizy wpływu chorób towarzyszących na przeżycia i przeżycie bez nawrotu nowotworu, stwierdziliśmy, że współwystępowanie cukrzycy ma istotny, niezależny wpływ na ryzyko zgonu ( $p=0,008$ ), które jest 1,56 raza wyższe (1,12-2,17 CI 95%), oraz na ryzyko nawrotu nowotworu ( $p=0,047$ ), które jest 1,38 razy wyższe (1,00-1,91 CI 95%). Nie wykazano wpływu na ryzyko zgonu i nawrotu nowotworu otyłości wyrażonej wskaźnikiem masy ciała BMI, okresu aktywności hormonalnej ani występowania innych analizowanych chorób towarzyszących. Mimo znaczącego udziału towarzyszącej cukrzycy w grupie chorych na RTM w piśmiennictwie znaleźliśmy niewiele prac oceniających jej wpływ na wyniki leczenia. Podobne do naszych obserwacje poczynili Folsom i wsp.<sup>(6)</sup>, wykazując niemal dwukrotnie wyższe ryzyko zgonu z powodu RTM, niezależne od innych czynników, oraz Kauppila i wsp.<sup>(11)</sup>, stwierdzając gorsze wyniki (64% vs 85% przeżyć 5-letnich) u kobiet ze współistniejącą cukrzycą. Steiner i wsp.<sup>(12)</sup> w 10-letnim okresie obserwacji po leczeniu skojarzonym chorych na RTM odnotowali krótsze, choć nieznamienne statystycznie, przeżycia pacjentek z towarzyszącą cukrzycą. Natomiast w badaniu Garcia-Domenech i wsp.<sup>(13)</sup> niezależnymi czynnikami ryzyka wpływającymi na 5- i 10-letnie przeżycia bez nawrotu nowotworu okazały się wiek i obecność chorób współistniejących. Wagenius i wsp.<sup>(14)</sup> w badaniu prospektywnym w grupie 447 pacjentek w I° i II° RTM leczonych chirurgicznie wykazali brak wpływu cukrzycy na przeżycie. W polskim piśmiennictwie Bratos i wsp.<sup>(15)</sup>, analizując wyniki leczenia 160 chorych na RTM, wykazali pogorszenie rokowania w przypadku współistnienia otyłości i nadciśnienia tętniczego, natomiast obecność cukrzycy nie miała istotnego wpływu na przeżycie. Różnice istniejące w przytaczanych badaniach wynikać mogą z trudności metodologicznych. Kobiety z towarzyszącą cukrzycą może charakteryzować wyższa umieralność z powodu niezależnych od nowotworu powikłań tej choroby, w związku z tym badania oparte jedynie na przeżyciach mogą być obciążone tym samym błędem. W naszym badaniu wykazaliśmy niezależny od

Author Autor	Number of patients Liczba chorych	Obesity Otyłość	Hypertension Nadciśnienie	Diabetes Cukrzyca
Folsom et al. <sup>(6)</sup>	415	33.4%	53.5%	16.9%
Łapińska-Szumczyk et al. <sup>(7)</sup>	292	48.5%	39%	14%
Studziński et al. <sup>(8)</sup>	121	42.1%	46.3%	11.6%
Jereczek-Fossa <sup>(9)</sup>	317	50%	42%	8%
Grabiec et al. <sup>(10)</sup>	280	69%	–	31%

Table 2. The frequency of concomitant diseases and EC according to the literature

Tabela 2. Częstość chorób współistniejących z RTM wg piśmiennictwa

Based on the presented complex reverse interactions of steroid hormones and insulin in endometrial tissues mechanisms, and the clinical observations, concerning worse prognosis of EC patients with diabetes, the continuation of prospective studies, sound on the precise diabetes diagnostic criteria, seems to be purposeful. These studies should decide the question of the interdependence of coexistent diabetes and EC patients prognosis.

## CONCLUSIONS

The performed analysis demonstrated that from among concomitant diseases in EC patients, only diabetes is independent, statistically significant factor, affecting both the overall survival and disease-free survival.

## BIBLIOGRAPHY: PIŚMIENNICTWO:

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W. i wsp.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2005.
2. Munstedt K., Woenckhaus J.: Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. *World J. Surg. Oncol.* 2004; 2: 24.
3. Purdie D.M., Green A.C.: Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2001; 15: 341-354.
4. Gerber J., Sozański L., Suchocki S.: Czynniki powodujące stan zagrożenia kobiet rakiem błony śluzowej macicy. *Ginekol. Pol.* 2001; 1418-1422.
5. Cypryk K.: Cukrzyca i zespół metaboliczny – problem interdyscyplinarny. *Przegląd Menopauzalny* 2006; 1: 36-42.
6. Folsom A.R., Anderson K.E., Sweeney C. i wsp.: Diabetes as a risk factor for death following endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; 94: 740-745.
7. Łapińska-Szumczyk S., Emerich J.: Otyłość, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca a rak błony śluzowej trzonu macicy. *Ginekol. Pol.* 2003; 74: 274-281.
8. Studziński Z., Branicka D.: Wstępna ocena wpływu masy ciała na przeżycie chorych na raka błony śluzowej macicy. *Ginekol. Pol.* 1999; 70: 81-87.
9. Jereczek-Fossa B., Badzio A., Jassem J.: Surgery followed by radiotherapy in endometrial cancer: analysis of survival and patterns of failure. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1999; 9: 285-294.
10. Grabiec M., Szymański M., Szymański W. i wsp.: Ocena wybranych czynników rokowniczych u kobiet operowanych z powodu raka trzonu macicy. *Ginekol. Pol.* 2002; 73: 956-961.
11. Kauppila A., Gronroos M., Nieminen U.: Clinical outcome in endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 1982; 60: 473-480.
12. Steiner E., Eicher O., Sagemuller J. i wsp.: Multivariate independent prognostic factors in endometrial carcinoma: a clinicopathologic study in 181 patients: 10 years experience at the Department of Obstetrics and Gynaecology of the Mainz University. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2003; 13: 197-203.
13. Garcia-Domenech R.V., Inesta J.M., Asins E. i wsp.: Prognostic factors in endometrial carcinoma: risk groups and adjuvant radiotherapy. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1997; 18: 164-170.
14. Wagenius G., Bergstrom R., Strang P. i wsp.: Prognostic significance of flow cytometric and clinical variables in endometrial adenocarcinoma stages I and II. *Anticancer Res.* 1992; 12: 725-732.
15. Bratos K., Roszak A., Cikowska-Woźniak E. i wsp.: Analiza czynników epidemiologicznych u chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy w Wielkopolskim Centrum Onkologii. *Ginekol. Pol.* 2002; 73: 945-950.
16. Kacalska O., Milewicz T., Krzyczkowska-Sendrakowska M. i wsp.: Molekularne podstawy antynowotworowego działania uwarzliwaczy na insulinę. *Endokrynol. Pol.* 2005; 56: 308-313.

## WNIOSKI

Wyniki analizy wykazały, że wśród chorób współistniejących jedynie cukrzyca okazała się czynnikiem istotnym statystycznie, wpływającym zarówno na przeżycia, jak i na przeżycia bez nawrotu choroby.