

Paweł Blecharz<sup>1</sup>, Krzysztof Urbański<sup>1</sup>,  
Marian Reinfuss<sup>2</sup>, Piotr Brandys<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej,  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
Oddział w Krakowie

<sup>2</sup> Zakład Radioterapii, Centrum  
Onkologii – Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
Oddział w Krakowie

---

Address for correspondence/  
Adres do korespondencji:  
Paweł Blecharz  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Krakowie,  
ul. Garncarska 11,  
31-115 Kraków, Poland  
tel. kom. 501 223 772  
fax: 12 422 66 80  
e-mail. pawel.blecharz@interia.pl

Received: 24.03.2011  
Accepted: 06.04.2011  
Published: 15.06.2011

## STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	1745/1664
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	43

## Hematogenous metastases in patients with early stage endometrial carcinoma

### Krwio pochodne przerzuty odległe u chorych na niezaawansowanego raka endometrium

Review article/Artykuł poglądowy

#### Summary

The problem of hematogenous metastases from endometrial carcinoma is presented in the paper. Methods and results of the treatment patients with metastases to the lungs, liver, bones and brain are discussed. In the part of the patients, freedom from local and other distant recurrences, the radical treatment with great survival benefit is possible. This radical treatment contain in patients with, metastases to: the lung or liver – resection of metastases combined with hormono- and/or chemotherapy, the bones – radiotherapy combined with chemotherapy, and brain – resection of metastases combined with radiotherapy or stereotactic radiosurgery. Hormonal- and chemotherapy play a major role in the palliative management patients with metastases to the lung, liver and bones.

**Key words:** early endometrial carcinoma, hematogenous metastases

#### Streszczenie

W pracy przedstawiono ogólną charakterystykę problemu krwio pochodnych przerzutów odległych u chorych na niezaawansowanego raka endometrium. Na podstawie danych z piśmiennictwa omówiono metody i wyniki leczenia chorych z przerzutami do płuc, wątroby, kości i mózgu. U części z tych chorych, miejscowo wyleczonych, można podjąć próbę leczenia radykalnego, stwarzającego szansę długoletniego przeżycia. W grupie chorych z przerzutami do płuc i wątroby leczenie to polega na chirurgicznej resekcji przerzutu/ów skojarzonej z hormono- i/lub chemioterapią, z przerzutami do mózgu – chirurgicznej resekcji skojarzonej z radioterapią lub radioterapii stereotaktycznej, z przerzutami do kości – radioterapii skojarzonej z chemioterapią. Chemo- i hormonoterapia odgrywają również istotną rolę w paliatywnym leczeniu chorych na raka endometrium z krwio pochodnymi przerzutami odległymi.

**Słowa kluczowe:** niezaawansowany rak endometrium, krwio pochodne przerzuty odległe

## INTRODUCTION

Literature on hematogenous metastases (HM) in patients with endometrial carcinoma (EC) is rather scarce [1-10]. In addition, many authors present data on group of patients who, apart from HM, were not loco-regionally cured, suffered from peritoneal metastases and/or lymphogenous metastases [11-15]. Of course patients with so advanced EC are usually qualified only to palliative therapy, and very often to symptomatic treatment only. The present paper is aimed to discuss the interventions in patients with primarily not advanced (I<sup>0</sup>, II<sup>0</sup>) EC, in whom the presence of HM is the only symptom of treatment failure and who have potential chance for radical and effective treatment.

## GENERAL CHARACTERISTICS OF THE PROBLEM

There is no doubt, that the presence of HM is a highly unfavorable prognostic factor in patients with EC. In such cases mean overall survival does not exceed 12 months, while in some localizations e.g. brain - only 2-3 months [3,7,11,16,17]. The published data show that in some patients aggressive treatment may influence in long survival or even complete recovery [1,6,8,9,11,18,19]. The decision on the attempt to radically treat the patient must be taken with proper care, since many patients with EC suffer from serious concomitant diseases such as: obesity, hypertension, diabetes or circulatory system diseases [3,11,12,15,20].

The frequency of HM in patients with EC varies in literature from a few to a dozen or so percent and the differences rely mainly on clinical composition of the presented group of patients. In 915 patients treated during 13 years in Mayo Clinic in Rochester, HM was observed in 6% of patients, while in 292 patients treated surgically with subsequent irradiation in Fox Chase Cancer Center and in The Hospital of the University of Pennsylvania - in 6,5% [21,22]. In 201 patients with EC in I<sup>0</sup> and II<sup>0</sup> stage presented by Descamps et al. HM was seen in 20 (10%) patients, whereas in the group of 612 patients surgically treated described by Mariani et al. HM was described in 71 (11,6%) of patients, but among 229 patients with EC in I<sup>0</sup> stage of the disease only in 12 (5,2%) [23].

The most common localizations of HM in patients with EC are lungs, liver, bones and brain [1-3, 11,23,24]. Moreover, there are also other, much rarer or completely occasional reports on the metastases in spleen, heart, skin, pleura, breast, adrenals or iris [1,11,25,26,27].

According to the available literature, risk factors of HM in patients with EC include: age over 60 years, advanced clinical stage of the diseases according to FIGO (especially III<sup>0</sup> and IV<sup>0</sup>), poorly differentiated tumor (G3), deep uterine muscle invasion (>2/3), presence of cancer cells in peritoneal fluid, presence of metastases in regional lymph nodes [1,2,23,28,29].

## WSTĘP

Piśmiennictwo na temat krwiopochodnych przerzutów odległych (hematogenous metastases – HM) u chorych na raka endometrium (endometrial carcinoma – EC) jest stosunkowo skąpe [1-10]. Dodatkowo wielu autorów prezentuje grupy chorych, u których oprócz HM stwierdza się równocześnie niewyleczenie loko-regionalne, rozsiew na otrzewną i/lub przerzuty odległe drogami chłonnymi [11-15]. Oczywiście chore na tak zaawansowanego EC kwalifikują się zazwyczaj wyłącznie do leczenia paliatywnego, a nierzadko tylko objawowego. Tematem rozważań prezentowanych w niniejszej pracy jest natomiast postępowanie z chorymi na pierwotnie niezaawansowanego (I<sup>0</sup>, II<sup>0</sup>) EC, u których wystąpienie HM jest jedynym objawem niepowodzenia leczenia i którzy mają potencjalnie szansę na skuteczne leczenie radykalne.

## CHARAKTERYSTYKA OGÓLNA PROBLEMU

Nie ulega wątpliwości, że wystąpienie HM jest wysoce niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych na EC; średnie przeżycie nie przekracza 12 miesięcy, a w niektórych lokalizacjach np. w mózgu – 2-3 miesięcy [3, 7, 11, 16, 17]. Dane piśmiennictwa wskazują jednak, że u części tych chorych, zastosowanie agresywnego leczenia pozwala uzyskać długoletnie przeżycie, a nawet całkowite wyleczenie [1, 6, 8, 9, 11, 18, 19]. Decyzja, o podjęciu próby leczenia radykalnego, musi być podjęta jednak z należytą ostrożnością, gdyż u wielu chorych na EC stwierdza się poważne choroby towarzyszące: otyłość, nadciśnienie, cukrzyce, zaburzenia układu krążenia [3, 11, 12, 15, 20].

Częstość występowania HM u chorych na EC waha się w piśmiennictwie od kilku- do kilkunastu procent, a stwierdzane różnice wynikają głównie z odmiennego składu klinicznego prezentowanych grup chorych. W materiale 915 chorych leczonych w okresie 13 lat w Mayo Clinic w Rochester, HM stwierdzono u 6% pacjentek, a w grupie 292 chorych, leczonych chirurgicznie z pooperacyjnym napromienianiem w Fox Chase Cancer Center i Szpitalu Uniwersyteckim w Pensylwanii, u 6,5% [21, 22]. W grupie 201 chorych na EC w I<sup>0</sup> i II<sup>0</sup> zaawansowania, zaprezentowanych przez Descampsa i wsp. HM stwierdzono u 20 (10,0%) pacjentek [2]; natomiast w grupie 612 chorych leczonych chirurgicznie, Mariani i wsp. zaobserwowali HM u 71 (11,6%) pacjentek, ale w grupie 229 chorych na EC w I<sup>0</sup> zaawansowania, tylko u 12 (5,2%) [23].

Najczęstsze lokalizacje HM u chorych na EC to: płuca, wątroba, kości i mózg [1-3, 11, 23, 24]. Ponadto w literaturze pojawiają się inne, znacznie rzadsze lub całkiem sporadyczne lokalizacje, np.: śledziona, serce, skóra, opłucna, gruczoł piersiowy, nadnercza, tęczówka [1, 11, 25, 26, 27].

Czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia HM u chorych na EC są, według piśmiennictwa: wiek chorej powyżej 60 lat, wysoki stopień zaawansowania procesu

Time to HM diagnosis in patients with early EC varies in literature between 5 and 64 months with mean value of 22 months since the diagnosis of EC [2,23,24,29].

## LUNG HEMATOGENOUS METASTASES

Lungs are the most common localization of HM in patients with EC seen in 2.3% to 8.3% of patients [1,4-6,11,18,19,23,24,30]. Lung HMs are often accompanied by vaginal, bone, lymph node and liver metastases [3,4]. According to Bouros et al. in approx. 3/4 of patients numerous, bilateral HM are found, while in remaining 1/4 - single [6]. Mean time to lung HM observation since EC diagnosis varies between 27-45.5 months [3,5,18,31]; however 75% of lung HMs appear during the first 3 years [5,18].

Prognosis in patients with lung HM is generally poor: 12-month survival is achieved in 20-30% of patients, 5-year survival in less than 10% [3-6,18,19]. The prognosis is worsened by the presence of other distant metastases, local or locoregional recurrence of EC [6,18]. The majority of authors emphasize that patients with a few metastases, localized only in one lung have longer survival [3,5,18,19]. Otsuka et al. compared mean survival in patients with one lung HM to patients with both lungs HM. The difference was significant: 25 vs. 7 months respectively [18]. Bouros et al. have shown that mean survival of patients with single lung metastasis is significantly longer in comparison to patients with numerous metastases (36 vs. 15,7 months respectively) [5]. Otsuka et al. have shown that the time between the diagnosis of EC and lung HM observation is an important prognostic factor: the longer the period is, the longer patient's survival is [18]. The authors emphasize also that patients with adenoma (vs. adenocarcinoma or clear cell carcinoma), highly differentiated EC (vs. moderately differentiated or undifferentiated) as well as in patients with estrogen and progesterone receptor expression have much better prognosis [3,5,18].

The treatment of choice in patients with lung HM is surgical resection of metastases [3,8,19,31]. In patients with single or a few HM it is possible to achieve long-term overall survival and even cure, especially when surgical treatment is combined with post-operative chemo- and/or hormone therapy [5, 8, 19, 31]. Niwa et al. have obtained long-term survival, total remission of lung lesions in 2 patients with multiple lung HMs in both lungs. The primary treatment involved surgery with the resection of the majority of metastases and next the patients obtained chemotherapy (paclitaxel + carboplatin) [8]. Gücer et al. described the case of patients with EC in IVB<sup>0</sup> stage with multiple lung HM as well as omental, small intestine, peritoneum and right ovary. In patient radical hysterectomy with the resection of all macroscopic metastatic lesions was performed with subsequent chemotherapy (paclitaxel + carboplatin). The patients achieved symptom-free survival for more than 2 years [19]. Bouros et al. and Anderson et al. have shown that

nowotworowego wg FIGO (szczególnie III<sup>0</sup> i IV<sup>0</sup>), niski stopień zróżnicowania raka (G3), głębokie naciekanie mięśniówki macicy (> 2/3), obecność komórek raka w płynie z jamy otrzewnowej, obecność przerzutów raka w regionalnych węzłach chłonnych [1, 2, 23, 28, 29].

Czas pojawienia się HM, u chorych na niezaawansowanego EC, waha się w piśmiennictwie od 5-64 miesięcy, średnio wynosi ok. 22 miesięcy od rozpoznania EC [2, 23, 24, 29].

## HM DO PŁUC

HM do płuc to najczęstsza lokalizacja tych przerzutów u chorych na EC; stwierdza się ją u 2,3% do 8,3% pacjentek [1, 4-6, 11, 18, 19, 23, 24, 30]. HM do płuc często towarzyszą przerzuty do pochwy, kości, węzłów chłonnych, wątroby [3, 4]. Według Bourosa i wsp. u ok. 3/4 chorych stwierdza się liczne, obustronne HM, u 1/4 pojedyncze [6]. Średni czas wystąpienia HM do płuc od momentu rozpoznania EC waha się od 27-45,5 miesięcy [3, 5, 18, 31]; 75% HM do płuc pojawia się w ciągu pierwszych 3 lat [5, 18].

Rokowanie u chorych z HM do płuc jest generalnie złe: przeżycie 12-miesięczne uzyskuje się u 20-30%, 5-letnie poniżej 10% [3-6, 18, 19]. Rokowanie zdecydowanie pogarsza obecność przerzutów odległych, w innych niż płuca narządach, wznowa lokalna lub loko-regionalna EC [6, 18]. Większość autorów podkreśla dłuższe przeżycie chorych z nielicznymi przerzutami, zlokalizowanymi tylko w jednym płucu [3, 5, 18, 19]. Otsuka i wsp. porównując średnie przeżycie chorych z HM do jednego płuca, z przeżyciem chorych prezentujących HM do obu płuc, stwierdzili istotną różnicę: 25 miesięcy vs. 7 miesięcy [18]. Bouros i wsp. wykazali, że średnie przeżycie chorych z pojedynczym przerzutem jest znacznie dłuższe, aniżeli chorych z licznymi przerzutami: 36 miesięcy vs. 15,7 miesiąca [5]. Otsuka i wsp. wykazali, że ważnym czynnikiem rokowniczym jest odstęp czasu pomiędzy rozpoznaniem EC, a wystąpieniem HM do płuc: im odstęp ten jest dłuższy tym dłuższe jest przeżycie chorych [18]. W piśmiennictwie podkreśla się również, że rokowanie jest lepsze u chorych na gruczolowego EC (vs. gruczolakoraka lub raka jasnokomórkowego), na EC wysokozróżnicowanego (vs. średnio- i nisko- zróżnicowanego) oraz u chorych z obecnością receptorów estrogenowych i progesteronowych [3, 5, 18].

Postępowaniem z wyboru u chorych z HM do płuc jest chirurgiczna resekcja przerzutów [3, 8, 19, 31]. U pacjentek z pojedynczymi lub nielicznymi HM, uzyskać można długoletnie przeżycie, a nawet wyleczenie, szczególnie, gdy leczenie chirurgiczne kojarzone jest z pooperacyjną chemo- i/lub hormonoterapią [5, 8, 19, 31]. Niwa i wsp. uzyskali długoletnie przeżycie, z całkowitą remisją zmian w płucach, u 2 chorych, u których stwierdzono liczne HM w obu płucach; pacjentki pierwotnie operowano, resekując większość przerzutów, a następnie poddano chemioterapii (paklitaksel + karboplatyna) [8]. Gücer i wsp. opisali przypadek chorej, u której pierwotnie stwierdzono EC w IVB<sup>0</sup> zaawansowania, z licz-

average survival in patients with lung HM after surgery is 26 months [5,31].

Chemotherapy in patients with advanced EC with distant metastases involves the most commonly used combinations of adriamycin with cisplatin, carboplatin with paclitaxel and adriamycin with cisplatin and paclitaxel [11, 12, 15, 19, 32-34]. Adriamycin in monotherapy caused 17-25% of positive responses [20, 35], while combination of adriamycin with cisplatin increase the percentage of positive responses up to 42-43% [8,31]; however, the addition of cisplatin did not improve survival. The addition of paclitaxel to adriamycin and cisplatin increased the frequency of positive responses up to 40-60% and improved survival but also increased treatment toxicity. At present carboplatin + paclitaxel is found to be an optimal treatment schedule [11, 12, 15, 19, 35].

Progestagens (medroxyprogesterone sulfate - MPA, megestrol sulfate - MA) are widely used in patients with EC and lung HM, especially in the elderly who do not qualify for intensive chemotherapy, highly differentiated EC and expression of progesterone receptors. The frequency of positive responses is approx. 60% including patients with lung HM and only in 15% in the group of patients with additional distant metastases other than lung HM [4,19]

## LIVER AND BONE HEMATOGENOUS METASTASES

Liver and bone HM in patients with EC are rare. Mariani et al. have observed them in 2.3% of patients, while Descamps et al. (I<sup>0</sup> and II<sup>0</sup> stage) in 2.7% (12/450) patients [1, 2].

In the available literature we found a detailed description of surgical resection of HM in patients with EC [3, 9]. Liver metastases were found - in the first patient 9 cm in diameter while in the other - 7 cm. In both patients trisegmentectomy was performed with subsequent adjuvant chemotherapy. The first patient survived 33 months with no new liver metastases diagnosed. Twelve months after liver surgery brain metastases were diagnosed. In the other patient lung metastases were observed 8 months after liver surgery. The patient died two months after bilateral lung metastases resection. Harrison et al. described 4 cases of liver HM resection, but did not give any details concerning patients' survival [36]. Palliative care of patients with liver HM with progestogens lead to 10-15% of positive responses, while with chemotherapy - 20%.

The treatment of patients with bone HM usually involves combined therapy: irradiation of metastases with subsequent chemo- and/or hormone therapy. The percentage of positive responses varies between 20 and 45% and in isolated cases it is possible to achieve long-term survival.

nymi HM do płuc oraz przerzutami do sieci, jelita cienkiego, otrzewnej i prawego jajnika; u chorej wykonano radykalne wycięcie macicy oraz usunięto z terenu jamy brzusznej wszystkie makroskopowe ogniska raka, a następnie zastosowano chemioterapię (paklitaksel + karboplatyna) uzyskując bezobjawowe przeżycie ponad 2-letnie [19]. Bouros i wsp. oraz Anderson i wsp. wykazali, że średnie przeżycie chorych z HM do płuc, poddanych leczeniu operacyjnemu, wynosi 26 miesięcy [5, 31].

W chemioterapii chorych na zaawansowanego EC z przerzutami odległymi, najczęściej stosowane są połączenia adriamycyny z cisplatyną, karboplatyny z paklitaksellem oraz adriamycyny z cisplatyną i paklitaksellem [11, 12, 15, 19, 32-34]. Samodzielnie stosowana adriamycyna pozwalała uzyskać 17-25% pozytywnych odpowiedzi [20, 35]; skojarzenie adriamycyny z cisplatyną zwiększało procent pozytywnych odpowiedzi do 42-43% [8, 31], nie poprawiając jednak przeżyć. Dodanie paklitakselu do adriamycyny i cisplatyny zwiększyło procent odpowiedzi do 40-60% i poprawiło odsetek przeżyć, zwiększając równocześnie toksyczność leczenia; obecnie za optymalny uważa się schemat – karboplatyna + paklitaksel [11, 12, 15, 19, 35].

Progestageny (siarżan medroksyprogesteronu – MPA, siarżan megestrolu – MA) są powszechnie stosowane u chorych na EC z HM do płuc, szczególnie u chorych w podeszłym wieku, nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, z wysokozróżnicowanym EC i obecnością receptorów progesteronowych. Odsetek pozytywnych odpowiedzi wynosi ok. 60%, u chorych z HM do płuc wyłącznie i tylko ok. 15%, u chorych z równoczesną obecnością odległych przerzutów pozapłucnych [4, 19].

## HM DO WĄTROBY I KOŚCI

HM do wątroby i kości u chorych na EC są rzadkie; Mariani i wsp. obserwowali je u 2,3% (14/610) chorych, a Descamps i wsp. (I<sup>0</sup> i II<sup>0</sup> zaawansowania) u 2,7% (12/450) chorych [1, 2].

W dostępnym piśmiennictwie znaleźliśmy szczegółowy opis dwóch przypadków resekcji chirurgicznej HM z EC [3, 9]. U jednej chorej przerzut do wątroby miał 9cm średnicy, u drugiej 7cm; u obu wykonano trisegmentektomię, a następnie przeprowadzono uzupełniającą chemioterapię. Pierwsza z tych chorych przeżyła 33 miesiące, bez pojawienia się nowych zmian w wątrobie; w 12-stym miesiącu od operacji wątroby u chorej wystąpiły przerzuty do mózgu. U drugiej chorej wystąpiły przerzuty do płuc po 8 miesiącach od operacji wątroby i chora zmarła w 2 miesiące po obustronnej resekcji zmian w płucach. Harrison i wsp. zaanonsowali 4 przypadki resekcji HM do wątroby z EC, ale nie podali żadnych szczegółów dotyczących przeżyć [36]. W paliatywnym leczeniu chorych z HM do wątroby, stosując progestageny uzyskać można 10-15% pozytywnych odpowiedzi, a stosując chemioterapię ok. 20%.

W leczeniu chorych z HM do kości stosuje się zazwyczaj leczenie skojarzone: napromienianie przerzutów z następową chemo- i/lub hormonoterapią. Procent po-

## BRAIN HEMATOGENOUS METASTASES

Brain HMs in patients with EC are very rare and usually are observed in terminal stage of the disease together with other metastases. The frequency of brain HM is assessed for 0.3-0.9% [3,7,10,16,17,37]. However, literature describes also some cases of brain HM diagnosed before the diagnosis of EC [38].

The prognosis for patients with EC and brain HM is very poor; mean survival since the diagnosis of metastases is less than 2 months (0.2-83 months) [3,7,16,17,37]. Long-term survival is rare, but well documented in literature [3,7,38-41].

Cormio et al. presented a group of 10 patients treated surgically with the removal of brain metastases supplemented with irradiation of whole brain (whole brain radiotherapy – WBRT). Two of these patients survived 28 and 83 months from the moment of brain HM diagnosis [37]. Mahmoud-Ahmed achieved mean survival of 15 months in the group of surgically treated patients with WBRT and only 2.4-month survival in the group treated with radiotherapy only [16]. In the group of 20 patients presented by Chura et al. mean survival was 0.2 month in 4 patients who did not undergo any causative therapy, 0.9 month in patients treated with WBRT only and 9.2 months in 9 patients treated with combined therapies (surgery + WBRT, surgery + WBRT + chemotherapy, WBRT + chemotherapy) [7].

There is no doubt that the presence of multiple brain metastases is a marker of very poor prognosis. The analysis published by Tangjitgamol et al. showed that mean survival of patients with single brain HM was 15 months (0.7-171 months), while patients with multiple brain HM - 2.4 months (0.7-4.0 months) [3]. According to Chura et al. WBRT administered in patients with multiple brain HM do not influence patients' survival [7].

The published data unambiguously show that treatment of choice in patients with EC and brain HM is surgical metastasis/es resection with subsequent WBRT [3, 38-40]. Alternatively to surgery stereotactic radiotherapy could be performed, without WBRT, without decrease in treatment effectiveness [42]. Combination of surgery and WBRT or stereotactic radiotherapy lead to long-term survival, especially in patients with good performance status, with a single brain metastasis, without any signs of loco-regional recurrence or other distant metastases [3, 7, 10, 38].

Single cases of patients with brain HM positively respond to progestogens therapy [41,43]. The role of chemotherapy is currently hard to assess [7].

zytywnych odpowiedzi waha się od 20-45%; w pojedynczych przypadkach uzyskać można długoletnie przeżycia.

## HM DO MÓZGU

HM do mózgu, u chorych na EC, są bardzo rzadkie i zazwyczaj pojawiają się w schyłkowym okresie choroby, wraz z przerzutami do innych tkanek i narządów; w piśmiennictwie ich częstość określa się na 0,3% - 0,9% chorych [3, 7, 10, 16, 17, 37]. Opisywane są przypadki stwierdzenia obecności HM do mózgu jeszcze przed rozpoznaniem EC [38].

Rokowanie u chorych na EC z HM do mózgu jest bardzo złe; średnie przeżycie, od momentu rozpoznania przerzutów, nie przekracza 2 miesięcy (0,2-83 miesięcy) [3, 7, 16, 17, 37]. Długoletnie przeżycia są rzadkie, ale dobrze udokumentowane w piśmiennictwie [3, 7, 38-41].

Cormio i wsp. przedstawili grupę 10 chorych leczonych chirurgicznym usunięciem przerzutów w mózgu z następowym napromienianiem całego mózgu (whole brain radiotherapy – WBRT); dwie chore przeżyły 28 i 83 miesiące od momentu rozpoznania HM do mózgu [37]. Mahmoud-Ahmed uzyskał średnie przeżycie 15 miesięcy w grupie chorych leczonych chirurgicznie z następowym napromienianiem WBRT i tylko 2,4 miesięczne u chorych wyłącznie napromienianych [16]. W grupie 20 chorych zaprezentowanych przez Churę i wsp. średnie przeżycie wyniosło 0,2 miesiąca u 4 chorych nie leczonych przyczynowo, 0,9 miesiąca u 7 chorych podanych wyłącznie WBRT i 9,2 miesiąca u 9 chorych leczonych metodami skojarzonymi (chirurgia + WBRT, chirurgia + WBRT + chemioterapia, WBRT + chemioterapia) [7].

Nie ulega wątpliwości, że obecność mnogich przerzutów do mózgu jest bardzo złym czynnikiem prognostycznym. Z analizy przedstawionej przez Tangjitgamola i wsp. wynika, że średnie przeżycie chorych z pojedynczym HM do mózgu wyniosło 15 miesięcy (0,7-171 miesięcy), z licznymi przerzutami – 2,4 miesiąca (0,7-4,0 miesiąca) [3]. Według Chury i wsp. WBRT, w grupie chorych z licznymi przerzutami, nie ma wpływu na przeżycie chorych [7].

Dane piśmiennictwa jednoznacznie wskazują, że postępowaniem z wyboru u chorych na EC z HM do mózgu jest więc chirurgiczne usunięcie przerzutu/ów z następową WBRT [3, 38-40]. Alternatywą dla chirurgii jest, prawdopodobnie, stereotaktyczna radioterapia, którą według niektórych autorów można stosować nawet samodzielnie, bez WBRT, nie pogarszając wyników leczenia [42]. Skojarzenie chirurgii z WBRT lub zastosowanie stereotaktycznej radioterapii pozwala uzyskać długoletnie przeżycia, szczególnie u chorych w dobrym stanie sprawności, z pojedynczym HM do mózgu, bez cech wznowy loko-regionalnej lub przerzutów odległych do innych niż mózg narządów [3, 7, 10, 38].

Pojedyncze przypadki chorych na HM do mózgu reagują pozytywnie na leczenie prostagenami [41, 43]; rola chemioterapii jest do chwili obecnej trudna do określenia [7].

There are no doubts that possible progress in the treatment of patients with EC and distant metastases depends on the use of targeted therapy. Currently a few phase I and II clinical trials are held to assess the effectiveness of such targeted therapeutic as trastuzumab, imatinib, napamycin analogues, erlotinib, gefitinib etc. [12,14,15,23].

Nie ulega wątpliwości, że ewentualny postęp w leczeniu chorych na EC z przerzutami odległymi wiązać się będzie z zastosowaniem terapii celowanej; w tym zakresie trwają badania fazy I i II, nad takimi lekami jak: trastuzumab, imatinib, analogi napamycin, erlotinib, gefitinib itp. [12, 14, 15, 23].

#### References/Piśmiennictwo:

1. **Mariani A, Webb MJ, Keeney GL i wsp.** Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 233-8.
2. **Descamps P, Calais G, Moire C i wsp.** Predictors of distant recurrence in clinical stage I or II endometrial carcinoma treated by combination surgical and radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 54-8.
3. **Tangjitgamol S, Levenback CF, Beller U i wsp.** Role of surgical resection for lung, liver, and central nervous system metastases in patients with gynecological cancer: a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 399-422.
4. **Ballon SC, Berman ML, Donaldson RC i wsp.** Pulmonary metastases of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1979; 7: 56-65.
5. **Bouros D, Papadakis K, Siafakas N i wsp.** Natural history of patients with pulmonary metastases from uterine cancer. *Cancer* 1996; 78: 441-7.
6. **Bouros D, Papadakis K, Siafakas N i wsp.** Patterns of pulmonary metastasis from uterine cancer. *Oncology* 1996; 53: 360-3.
7. **Chura JC, Marushin R, Boyd A i wsp.** Multimodal therapy improves survival in patients with CNS metastasis from uterine cancer: a retrospective analysis and literature review. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 79-85.
8. **Niwa K, Kometani K, Sekiya T i wsp.** Complete remission of uterine endometrial cancer with multiple lung metastases treated by paclitaxel and carboplatin. *Int J Clin Oncol* 2002; 7: 197-200.
9. **Chi DS, Fong Y, Venkatraman ES i wsp.** Hepatic resection for metastatic gynecologic carcinomas. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 45-51.
10. **Shiohara S, Ohara M, Itoh K i wsp.** Successful treatment with stereotactic radiosurgery for brain metastases of endometrial carcinoma: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 71-6.
11. **Mountzios G, Bamias A, Voulgaris Z i wsp.** Prognostic factors in patients treated with taxane-based chemotherapy for recurrent or metastatic endometrial cancer: proposal for a new prognostic model. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 130-5.
12. **Pectasides D, Pectasides E, Economopoulos T.** Systemic therapy in metastatic or recurrent endometrial cancer. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 177-90.
13. **Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC i wsp.** Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 201-9.
14. **Takahashi K, Saga Y, Mizukami H i wsp.** Cetuximab inhibits growth, peritoneal dissemination, and lymph node and lung metastasis of endometrial cancer, and prolongs host survival. *Int J Oncol* 2009; 35: 725-9.
15. **Humber CE, Tierney JF, Symonds RP i wsp.** Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol* 2007; 18: 409-20.
16. **Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Barnett GH i wsp.** The effect of radiation therapy on brain metastases from endometrial carcinoma: a retrospective study. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 305-9.
17. **Gien LT, Kwon JS, D'Souza DP i wsp.** Brain metastases from endometrial carcinoma: a retrospective study. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 524-8.
18. **Otsuka I, Ono I, Akamatsu H i wsp.** Pulmonary metastasis from endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 208-13.
19. **Gücer F, Yilmaz O, Balkanlı-Kaplan P i wsp.** Complete remission of an endometrial carcinoma with bilateral multiple pulmonary and extrapelvic metastases treated by surgery and chemotherapy consisting of paclitaxel and carboplatin. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 1160-2.
20. **McMeekin DS, Filiaci VL, Thigpen JT i wsp.** The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first – line chemotherapy trials: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 16-22.
21. **Ucella S, Mariani A.** Endometrial cancers. w: Ayhan A, Gultekin M, Dursun P Textbook of gynaecological oncology. *Günes Publ Ankara* 2009; 173-8.
22. **Lanciano RM, Corn BW, Schultz DJ i wsp.** The justification for a surgical staging system in endometrial carcinoma. *Radiother Oncol* 1993; 28: 189-96.
23. **Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL i wsp.** High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 120-6.
24. **Fujimoto T, Nanjyo H, Fukuda J i wsp.** Endometrioid uterine cancer: histopathological risk factors of local and distant recurrence. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 342-7.
25. **Capeáns C, Santos L, Sánchez-Salorio M i wsp.** Iris metastasis from endometrial carcinoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 729-30.
26. **Arvold DS.** Right ventricular metastasis of endometrial carcinoma: a case report. *Gynecol Oncol* 1988; 29: 231-3.
27. **Kushner DM, Lurain JR, Fu TS i wsp.** Endometrial adenocarcinoma metastatic to the scalp: case report and literature review. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 530-3.
28. **Corn BW, Lanciano RM, D'Agostino R i wsp.** The relationship of local and distant failure from endometrial cancer: defining a clinical paradigm. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 411-6.

29. **Zusterzeel PL, Bekkers RL, Hendriks JC i wsp.** Prognostic factors for recurrence in patients with FIGO stage I and II, intermediate or high risk endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 240-6.
30. **Havrilesky LJ, Secord AA, O'Malley DM i wsp.** Multicenter analysis of recurrence and survival in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 279-83.
31. **Anderson TM, McMahon JJ, Nwogu CE i wsp.** Pulmonary resection in metastatic uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 472-6.
32. **Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G i wsp.** Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 2003; 14: 441-8.
33. **Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD i wsp.** Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3902-8.
34. **Fleming GF, Brunetto VL, Cella D i wsp.** Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2159-66.
35. **Pignata S, Scambia G, Pisano C i wsp.** A multicentre phase II study of carboplatin + pegylated liposomal doxorubicin as first-line chemotherapy for patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: the END-1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) group. *Br J Cancer* 2007; 96: 1639-43.
36. **Harrison LE, Brennan MF, Newman E i wsp.** Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases a fifteen-year experience with ninety-six patients. *Surgery* 1997; 121: 625-32.
37. **Cormio G, Lissoni A, Losa G i wsp.** Brain metastases from endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 40-3.
38. **Petru E, Lax S, Kurschel S i wsp.** Long-term survival in a patient with brain metastases preceding the diagnosis of endometrial cancer. Report of two cases and review of the literature. *J Neurosurg* 2001; 94: 846-8.
39. **Sawada M, Inagaki M, Ozaki M i wsp.** Long-term survival after brain metastasis from endometrial cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1990; 20: 312-5.
40. **Mahmoud-Ahmed AS, Kupelian PA, Reddy CA i wsp.** Brain metastases from gynecological cancers: factors that affect overall survival. *Technol Cancer Res Treat* 2002; 1: 305-10.
41. **Martinez- Mañas RM, Brell M, Rumiñ J i wsp.** Brain metastases in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 282-4.
42. **Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM i wsp.** Radio-surgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 549-58.
43. **Sewak S, Muggia FM, Zagzag D.** Endometrial carcinoma with cerebellar metastasis: a case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2002; 58: 137-40.