

Paweł Blecharz¹, Marian Reinfuss²,
Krzysztof Urbański¹, Tomasz Dąbrowski²,
Elżbieta Łucznińska³, Wiktor Szatkowski¹

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
Kierownik: prof. zw. dr hab. med.

Krzysztof Urbański

² Zakład Radioterapii Centrum
Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
Kierownik: prof. zw. dr hab. med.

Marian Reinfuss

³ Zakład Radiologii i Diagnostyki
Obrazowej Centrum Onkologii –
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
Kierownik: dr n. med.
Elżbieta Łucznińska

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Paweł Blecharz

Klinika Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii
Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
tel. 501 223 772
e-mail: pawel.blecharz@interia.pl

Received: 03.12.2010

Accepted: 08.12.2010

Published: 21.12.2010

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	2431/2012
Tables Tabele	4
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	25

Lung metastases in patients with non-advanced endometrial cancer

Przerzuty do płuc u chorych na niezaawansowanego raka endometrium

Original article/Artykuł oryginalny

Summary

The aim of the study: The presentation of treatment approaches, outcomes and prognostic factors in patient with non-advanced endometrial cancer with lung metastases as the first symptom of treatment failure.

Material and methods: Sixty five percent (52/80) patients were diagnosed with isolated lung metastase and 15% (12/80) with multiple lesions. Moreover, in 20% (16/80) of patients dissemination to lung, liver, bones or brain was diagnosed. Surgical approach with adjuvant hormonotherapy was done in 35 pts with single lesion and palliative radiotherapy for bones or brain metastases was given for 7 pts. The most common therapy was hormono- or chemotherapy, used together with surgery or radiotherapy (42 pts) or alone (38 pts).

Results: Twelve months from diagnosis of dissemination survived 31,3% (25/80) of patients and 36 months – 7,5% (6/80) of patients. Thirty six months survivals were observed only in patients with single lung metastasis, treated with surgery plus hormonotherapy. The response rate for multiagent chemotherapy was 42,9% with 9-month median progression free survival. Prognostic factors for 12-month overall survivals in Cox analysis were time from diagnosis of endometrial cancer to dissemination (with cut-point for 24 months) and number of metastatic lesions (single vs. multiple).

Conclusions: Distant survivals for patients with disseminated non-advanced endometrial cancer can be achieved only in patients with single lung lesion thanks to surgical resection plus hormono- or chemotherapy. Palliative treatment of choice is multiagent chemotherapy with adriamycin, cisplatin and paclitaxel. Prognostic factor in patients with disseminated non-advanced endometrial cancer are time to dissemination and number of metastatic lesions.

Key words: endometrial cancer, lung metastases

Streszczenie

Cel pracy: Prezentacja metod i wyników leczenia oraz analiza czynników prognostycznych u chorych na niezaawansowanego raka endometrium z przerzutami do płuc jako pierwszym objawem niepowodzenia leczenia.

Material i metody: U 65% (52/80) chorych stwierdzono pojedynczy przerzut do płuca, u 15% (12/80) mnogie przerzuty do płuc, a u 20% (16/80) mnogie przerzuty do płuc oraz wątroby, kości lub mózgu. Chirurgiczną resekcją skojarzoną z podawaniem progestagenów zastosowano u 35 chorych z pojedynczym przerzutem do płuc, paliatywną radioterapię przerzutów do kości lub mózgu u 7 chorych. Najczęstszą formą leczenia była hormono- i/lub chemioterapia, zastosowana w skojarzeniu z chirurgią albo radioterapią (42 chore) lub samodzielnie (38 chorych).

Wyniki: Dwanaście miesięcy przeżyło 31,3% (25/80) chorych, 36-miesiące – 11,3% (9/80) i 60 miesięcy – 7,5% (6/80). 36 miesięcy przeżyły wyłącznie chore z pojedynczym przerzutem do płuc, leczone chirurgiczną resekcją i uzupełniającą hormonoterapią. Chemioterapia wielolekowa pozwoliła uzyskać 42,9% pozytywnych odpowiedzi i średnio 9-miesięczny czas wolny od progresji. Czynniki prognostycznymi dla 12-miesięcznych przeżyć, w wieloczechowej analizie Coxa, okazały się: czas wystąpienia przerzutów (do 24 vs. ponad 24 miesiące) oraz ich ilość (pojedyncze vs. mnogie).

Wnioski: Długoletnie przeżycia u chorych na niezaawansowanego raka endometrium z przerzutami do płuc, uzyskać można stosując resekcję chirurgiczną skojarzoną z chemio-hormonoterapią, u chorych z pojedynczymi przerzutami. Paliatywnym leczeniem z wyboru jest chemioterapia wielolekowa oparta na adriamycynie, cisplatinie i paklitakselu. Czynniki prognostycznymi w badanej grupie chorych były: czas wystąpienia przerzutów i ich ilość.

Słowa kluczowe: rak endometrium, przerzuty do płuc.

INTRODUCTION

Lungs are the most common site of bloodborne distant metastases in patients with endometrial carcinoma – (EC) and their incidence is settled at 2,3% of to 8,3% of in the literature[1-5]. The factors that increase the risk of pulmonary metastases in patients with EC comprise, according to the literature available: age over 60 years, advanced stage of neoplastic process according to FIGO, low-differentiation of carcinoma, deep myometrium infiltration, presence of cancerous cells in the peritoneal cavity fluid, carcinoma metastases in regional lymph nodes [1, 6-9]. The literature concerning pulmonary metastases in patients with EC is relatively scarce and many authors present groups of patients, in whom not only metastases are present but also untreated local-regional carcinoma, dissemination to peritoneum and/or distant lymph-borne metastases [1, 4, 5, 10-15]. Patients suffering from such advanced EC usually qualify only for palliative treatment, sometimes exclusively to symptomatic treatment, especially if the advanced neoplastic process is accompanied by disease frequent in these patients: obesity, diabetes, cardiovascular system disorders[10, 13, 16, 17].

AIM OF THE STUDY

The aim of the study is to present the methods and results of the treatment as well as the analysis of prognostic factors in patients with primary non-advanced (I⁰, II⁰) EC, in whom pulmonary metastases onset was the first symptom of primary treatment failure.

MATERIAL AND METHODS

In the period from 01.01.1979 to 31.10.2005 1880 patients with EC in the I⁰ and II⁰ stages according to FIGO were subject to primary treatment in the Centre of Oncology, Kraków Branch, i (COKB)[18]. In 80, i.e., 4,3% of them the failure of radical primary treatment came upon with the onset of pulmonary metastases and it is to these patients that further detailed analyses apply. The patients' age ranged from 39 to 82 years, with mean age at 62 years. In 9 (11,3%) patients performance according to Karnofsky scale (KPS) amounted to 70, in 36 (45,0%) – to 60, in 33 (41,3%) – to 50 and in 2 (2,4%) – to 40. In 78 (97,5% of) patients endometrial carcinoma was diagnosed, in 1- papillary carcinoma and in 1 – clear cell carcinoma. High (G1) differentiation of carcinoma was found in 11 (13,7% of) patients, moderate (G2) – in 16 (20,0% of) and low (G3) in 53 (66,3%). In 3 (3,8%) patients EC was diagnosed at the IA⁰ stage of neoplastic process, in 14 (17,5% of) at IB⁰, in 31 (38,7% of) – IC, in 12 (15,0% of) – IIA and in 20 (25,0%) - IIB⁰. Microscopic examination of the postoperative material showed that in 32 (40,0%) patients the neoplastic infiltration did not exceed 2/3 of the thickness of myometrium and in the remaining 48 (60,0% of) infiltrated even deeper.

WSTĘP

Przerzuty do płuc to najczęstsza lokalizacja krwiopochodnych przerzutów odległych u chorych na raka endometrium (endometrial carcinoma – EC), a częstość ich występowania waha się w piśmiennictwie od 2,3% do 8,3% [1-5]. Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia przerzutów do płuc u chorych na EC są, według piśmiennictwa: wiek chorej powyżej 60 lat, wysoki stopień zaawansowania procesu nowotworowego wg FIGO, niski stopień zróżnicowania raka, głębokie naciekanie mięśniówki macicy, obecność komórek raka w płynie z jamy otrzewnowej, obecność przerzutów raka w regionalnych węzłach chłonnych [1, 6-9]. Piśmiennictwo na temat przerzutów do płuc u chorych na EC jest stosunkowo skąpe, a dodatkowo wielu autorów prezentuje grupy chorych, u których oprócz tych przerzutów stwierdza się niewyleczenie loko-regionalne raka, rozsiew na otrzewną i/lub przerzuty odległe drogami chłonnymi [1, 4, 5, 10-15]. Oczywiście chore na tak zaawansowanego EC kwalifikują się zazwyczaj wyłącznie do leczenia paliatywnego, a nierzadko tylko objawowego, w szczególności gdy zaawansowany proces nowotworowy towarzyszy tak częstym u chorych na EC chorobom: otyłości, nadciśnieniu, cukrzycy, zaburzeniom układu krążenia [10, 13, 16, 17].

CEL PRACY

Celem pracy jest prezentacja metod i wyników leczenia oraz analiza czynników prognostycznych u chorych na pierwotnie niezaawansowanego (I⁰, II⁰) EC, u których wystąpienie przerzutów do płuc było pierwszym objawem niepowodzenia leczenia.

MATERIAŁ I METODY

W okresie od 01.01.1979 do 31.10.2005 roku w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii (COOK) leczono pierwszorazowo 1880 chorych na EC w I⁰ i II⁰ zaawansowania wg FIGO [18]. U 80 tzn. 4,3% z nich przyczyną niepowodzenia pierwotnego leczenia radykalnego było wystąpienie przerzutów do płuc i ta właśnie grupa chorych stanowi przedmiot dalszej szczegółowej analizy. Wiek chorych wahał się od 39 do 82 lat, średnio wynosił 62 lata. U 9 (11,3%) chorych stan sprawności wg skali Karnofskiego (KPS) wynosił 70, u 36 (45,0%) – 60, u 33 (41,3%) – 50 i u 2 (2,4%) – 40. U 78 (97,5%) chorych rozpoznano raka endometrioidalnego, u 1- raka brodawkczakowatego i u 1 – raka jasnokomórkowego. Wysoki (G1) stopień zróżnicowania raka stwierdzono u 11 (13,7%) chorych, średni (G2) – u 16 (20,0%) i niski (G3) u 53 (66,3%). U 3 (3,8%) chorych rozpoznano EC w IA⁰ zaawansowania procesu nowotworowego, u 14 (17,5%) w IB⁰, u 31 (38,7%) – IC, u 12 (15,0%) – IIA i u 20 (25,0%) - IIB⁰. Badanie mikroskopowe materiału operacyjnego wykazało, że u 32 (40,0%) chorych naciek nowotworowy nie przekraczał 2/3 grubości mięśniówki macicy, a u pozostałych 48 (60,0%) przekraczał tę grubość.

All 80 patients were subject to radical surgical treatment (TAH – BSO – total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo – oophorectomy) and postoperative radiotherapy. In 12 (15,0%) patients solely teloradiotherapy was implemented, in the remaining 68 (85% of) – external radiotherapy was combined with intravaginal brachytherapy. In teloradiotherapy the four intersecting radiation beams technique was used (“box technique”) and administered in a dose of 50Gy in 25 fractions, over the course of 5 weeks. The mean dose of brachytherapy amounted to 30Gy (25-40Gy) in LDR (low-dose radiotherapy) (75 patients) and 12Gy (8-16Gy) in HDR (high-dose radiotherapy) (5 patients).

The mean interval from the diagnosis of EC to the pulmonary metastases onset amounts to 28 months (23-48); 40% of cases were seen within the first year of the completion of treatment, 65% within the first two years and 80% within the initial three years.

Table 1 specifies the clinical makeup, therapeutic methods as well as their outcome obtained in the examined group of 80 patients suffering from EC with pulmonary metastases.

As shown in Table 1 in 65% (52/80) of patients of the group under investigation singular pulmonary metastasis was found, in 15% (12/80) – multiple bilateral pulmonary metastases and in 20%(16/80) - multiple metastases to lungs as well as to liver (9 patients), bones (5 patients) or brain (2 patients).

Primary surgical treatment, combined with progestagens administration, was applied in 35 patients with singular pulmonary metastasis. In 7 patients palliative radiotherapy of bone (5 patients) or brain (2 patients) metastases was conducted in combination with chemo- or hormonotherapy. The most common therapy in the examined group of patients was hormono- and/or chemotherapy, either combined with surgical procedure or radiotherapy (42 patients) or implemented independently (38 patients). As regards hormonotherapy, medroxyprogesterone sulphate was administered in the daily dose of 200mg, while megestrole sulphate - in a daily oral dose of 160mg. Chemotherapy was administered in line with the following regimes and dosage schedules: only ADR – 60mg/m² i.v.v. every 21-28 days, ADR - 60mg/m² i.v. + CBDCA - 360mg/m² i.v., ADR 45mg/m² i.v. + CDDP - 50mg/m² i.v. + paclitaxel 160mg/m² i.v. every 21 days, CBDCA - 360mg/m² i.v. + paclitaxel 175mg/m² i.v. Every 21 days. Overall, 6-7 cycles of chemotherapy were implemented, less in case of the progression of the neoplastic process or severe toxicity.

The toxicity of hormono- and chemotherapy was evaluated in compliance with the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2,0 (National Cancer Institute, 1999). No grave (2-4^o) toxicity of progestagen therapy was detected. A physical examination, complete blood morphology, biochemical assays to evaluate hepatic and renal function of the patients as well as the left ventricular ejection fraction were in place prior to every consecutive cycle of chemotherapy. Only 48,4%

U wszystkich 80 pacjentek przeprowadzono radykalne leczenie operacyjne (TAH – BSO – total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo – oophorectomy) z pooperacyjnym napromienianiem. U 12 (15,0%) chorych zastosowano wyłącznie teloradioterapię, u pozostałych 68 (85%) napromienianie od zewnątrz skojarzono z brachyterapią dopochwową. W teloradioterapii stosowano technikę 4 wiązek skrzyżowanych („box technique”) podając dawkę całkowitą 50Gy w 25 frakcjach, w czasie 5 tygodni. Średnia dawka z brachyterapii wynosiła 30Gy (25-40Gy) przy aplikacjach LDR (low-dose radiotherapy) (75 chorych) i 12Gy (8-16Gy) przy aplikacjach HDR (high-dose radiotherapy) (5 chorych).

Średni czas od momentu rozpoznania EC do momentu wystąpienia przerzutów do płuc wynosił 28 miesięcy (23-48); 40% przypadków stwierdzono w trakcie pierwszego roku od leczenia, 65% w trakcie pierwszych dwóch lat i 80% w trakcie trzech lat.

Tabela 1 przedstawia skład kliniczny, metody leczenia oraz jego wyniki uzyskane w badanej grupie 80 chorych na EC z przerzutami do płuc.

Jak pokazuje to tabela 1 u 65% (52/80) chorych badanej grupy stwierdzono pojedynczy przerzut do płuc, u 15% (12/80), mnogie przerzuty do obu płuc, a u 20% (16/80) mnogie przerzuty do płuc oraz wątroby (9 chorych), kości (5 chorych) lub mózgu (2 chore).

Pierwotne leczenie chirurgiczne, skojarzone z podawaniem progestagenów zastosowano u 35 chorych z pojedynczym przerzutem do płuc. U 7 chorych zastosowano paliatywną radioterapię przerzutów do kości (5 chorych) lub mózgu (2 chore) kojarząc ją z chemo- lub hormonoterapią. Najczęstszą formą leczenia w badanej grupie chorych była hormono- i/lub chemioterapia, zastosowane w skojarzeniu z chirurgią lub radioterapią (42 chore) lub samodzielnie (38 chorych). Jeśli chodzi o hormonoterapię to siarczan medroksyprogesteronu stosowano w dawce 200mg dziennie, a siarczan megestrolu 160mg dziennie, doustnie. Chemioterapię stosowano w następujących dawkach i schematach: samą ADR – 60mg/m² i.v. co 21-28 dni, ADR - 60mg/m² i.v. + CBDCA - 360mg/m² i.v., ADR 45mg/m² i.v. + CDDP - 50mg/m² i.v. + paklitaksel 160mg/m² i.v. co 21 dni, CBDCA - 360mg/m² i.v. + paklitaksel 175mg/m² i.v. co 21 dni. Generalnie stosowano 6-7 cykli chemioterapii; mniej cykli w przypadku progresji procesu nowotworowego lub ciężkiej toksyczności.

Toksyczność hormono- i chemioterapii oceniono wg National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, wersja 2,0 (National Cancer Institute 1999). Nie stwierdzono żadnej poważnej (2-4^o) toksyczności leczenia progestagenami. Przed pierwszym i każdym kolejnym cyklem chemioterapii u chorych przeprowadzono badanie fizykalne, pełną morfologię krwi, próby biochemiczne oceniające stan nerek i wątroby oraz oceniono frakcję wyrzutową lewej komory. Sześć pełnych cykli otrzymało tylko 48,4% (15/31) chorych poddanych chemioterapii; u 35,5% (11/31) chorych przerwano chemioterapię (po 2-4 cyklach) z powodu progresji procesu nowo-

(15/31) of patients subject to chemotherapy received full six cycles; in 35,5% (11/31) of patients chemotherapy was discontinued (after 2-4 cycles) owing to the progression of the neoplastic process, in 6,4% (2/31) – because of reluctance to carry on with the therapy and in 9,7% (3/31) because of acute hematological toxicity (3-40). Three patients with severe leuko- and thrombocytopenia were treated under combined ADR and CDDP regime.

All patients of the group under investigation were subject to follow-up examinations in 3-months' intervals that consisted of physical examination, imaging examination of the chest (standard radiological examination as

tworowego, u 6,4% (2/31) odmowy dalszego leczenia i 9,7% (3/31) ciężkiej toksyczności hematologicznej (3-4⁰). Trzy chore z ciężką leuko- i trombocytopenią leczono skojarzeniem ADR i CDDP.

Wszystkie chore badanej grupy kontrolowano w odstępach 3-miesięcznych wykonując badanie fizykalne, badania obrazowe klatki piersiowej (klasyczne badanie radiologiczne oraz u części chorych tomografię komputerową lub magnetyczny rezonans jądrowy), morfologię krwi, próby biochemiczne oraz inne badania obrazowe, w razie potrzeby, np. scyntyografię kośćca, tomografię komputerową mózgu, ultrasonografię jamy brzusznej.

Tab. 1.

Pulmonary metastases	Number of patients	Treatment method	Survival time in months		
			12	36	60
Singular	35	surgical resection + progestagens (MPA – 22 patients, MA – 10 patients, Anastrozole – 3 patients)	18	9	6
	5	only MPA	-	-	-
	6	ADR + MPA	-	-	-
	5	ADR + CDDP (4 patients) or CBDCA (1 patient)	3	-	-
	1	ADR + CDDP + paclitaxel	1	-	-
Lung-only multiple	4	only MA	-	-	-
	4	only ADR	1	-	-
	4	ADR + CDDP	2	-	-
Multiple to lungs and: liver bones brain	3	only MPA	-	-	-
	5	ADR + CDDP	-	-	-
	1	CBDCA + paclitaxel	-	-	-
	5	ADR + CDDP + BMPR	-	-	-
	2	MPA + WBPR	-	-	-
Total	80		25	9	6

MPA – medroxyprogesterone acetate, MA – megestrole acetate, ADR – doxorubicin, CDDP – cisplatin, CBDCA – carboplatin, BMPR – bones metastases palliative radiotherapy (20Gy/5 fr./ 5 days), WBPR – whole-brain radiotherapy (50Gy/25 fr. /5 weeks).

Tab. 1.

Przerzuty do płuc	Liczba chorych	Metoda leczenia	Przeżycie w miesiącach		
			12	36	60
Pojedyncze	35	resekcja chirurgiczna + progestageny (MPA – 22 chore, MA – 10 chorych, Anastrozole – 3 chore)	18	9	6
	5	tylko MPA	-	-	-
	6	ADR + MPA	-	-	-
	5	ADR + CDDP (4 chore) lub CBDCA (1 chora)	3	-	-
	1	ADR + CDDP + Paklitaksel	1	-	-
Mnogie, wyłącznie do płuc	4	tylko MA	-	-	-
	4	tylko ADR	1	-	-
	4	ADR + CDDP	2	-	-
Mnogie do płuc i do: wątroby kości mózgu	3	tylko MPA	-	-	-
	5	ADR + CDDP	-	-	-
	1	CBDCA + Paklitaksel	-	-	-
	5	ADR + CDDP + BMPR	-	-	-
	2	MPA + WBPR	-	-	-
Razem	80		25	9	6

MPA – medroxyprogesterone acetate, MA – megestrole acetate, ADR – doksorubicyna, CDDP – cisplatin, CBDCA – karboplatin, BMPR – bones metastases palliative radiotherapy (20Gy/5 fr./ 5 dni), WBPR – whole-brain radiotherapy (50Gy/25 fr. /5 tyg.).

well as computer tomography and magnetic resonance imaging in some of the patients), blood morphology, biochemical assays and other imaging examinations, when necessary, such as skeletal scintigraphy, computer tomography of the brain, ultrasonography of the abdominal cavity. The patients underwent follow-up examinations for consecutive years or until death.

The baseline criterion of therapeutic efficacy evaluation was 12 months' survival time calculated from the day of pulmonary metastasis/-ses detection. Additional criteria comprised 36 months' and 60 months' survival times. Survival probability was estimated by means of Kaplan-Meier method [19], and for the purpose of statistical differences analysis log-rank test according to Peto et al. was used [20]. In the multivariate analysis of prognostic factors the Cox proportional hazard model was implemented [21].

RESULTS

31,3% (25/80) of patients of the group under investigation survived 12 months, 11,3% (9/80) - 36 months and 7,5% (6/80) - 60 months. 36 months' survival time applied exclusively to patients with singular pulmonary metastasis, in whom a surgical resection of the metastasis was performed and to whom progestagens were administered postoperatively. Table 2 details the correlations between the 12 months' survival time and the population, microscopic as well as clinical characteristics evinced by patients.

The age and stage of the neoplastic process (I^0 vs. II^0) failed to have a statistically significant effect on the 12 months' survival time of the patients of the group under investigation. In univariate analysis this effect was seen with respect to: patients' performance according to Karnofsky scale, carcinoma differentiation, depth of myometrium infiltration, pulmonary metastases onset interval as well as the number of metastases and their site of presentation. In the group of 45 patients with performance at 60 or 70, 19, i.e., 42,2% survived 12 months, whereas in the group of 35 patients with performance at 40 or 50 - only 6, i.e., 17,1%; which difference proved statistically significant (log rank test, $p < 0,02$). In the group of 27 patients with high- and moderate-differentiated carcinoma 13, i.e., 48,1% of patients survived 12 months, whereas in the group of 53 patients with low-differentiated carcinoma - only 12, i.e., 22,6%; which difference proved statistically significant (log rank test, $p < 0,02$). In the group of 32 patients, in whose postoperative material the depth of myometrium infiltration was discovered at over 2/3 of its thickness, 32, i.e., 43,8% survived 12 months, whereas in the group of 48 patients with the depth of infiltration exceeding that value - only 11, i.e., 22,9%; which difference proved statistically significant (log rank test, $p < 0,05$). Out of 28 patients, in whom pulmonary metastases occurred within 24 months of the diagnosis with EC, 15, i.e., 53,6% survived 12 months, while out of 52 patients, in whom metastases' onset was earlier - only 10, i.e., 19,2% of patients; which

Chore kontrolowane były przez okres 5 lat lub do momentu zgonu.

Podstawowym kryterium oceny skuteczności leczenia było przeżycie 12-miesięczne obliczane od dnia stwierdzenia przerzutu/ów do płuc. Dodatkowymi kryteriami było przeżycie 36- i 60-miesięczne. Prawdopodobieństwo przeżycia oszacowano metodą Kaplana-Meiera [19], a w analizie różnic statystycznych posłużono się testem log-rank wg Peto i wsp. [20]. W analizie wielocechowej czynników prognostycznych posłużono się modelem proporcjonalnego hazardu wg Coxa [21].

WYNIKI

Dwanaście miesięcy przeżyło 31,3% (25/80) chorych badanej grupy, 36 miesięcy - 11,3% (9/80) i 60 miesięcy - 7,5% (6/80). 36 miesięcy przeżyły wyłącznie chore z pojedynczym przerzutem do płuca, u których wykonano chirurgiczną resekcję tego przerzutu, a pooperacyjnie stosowano progestageny. Tabela 2 przedstawia zależność pomiędzy 12-miesięcznym przeżyciem, a cechami populacyjnymi, mikroskopowymi oraz klinicznymi chorych.

Wiek i stopień zaawansowania procesu nowotworowego (I^0 vs. II^0), nie miały statystycznie znamiennego wpływu na 12-miesięczne przeżycie chorych badanej grupy. W analizie jednocechowej wpływ ten miały natomiast: stan sprawności chorych wg skali Karnofskiego, stopień zróżnicowania raka, głębokość naciekania mięśniówki macicy, czas wystąpienia przerzutów do płuc oraz liczba przerzutów i ich lokalizacja. W grupie 45 chorych w stanie sprawności 60 lub 70, 12 miesięcy przeżyło 19 tzn. 42,2% chorych, natomiast w grupie 35 chorych w stanie sprawności 40 lub 50 - jedynie 6 tzn. 17,1%; różnica jest znamienna statystycznie (log rank test, $p < 0,02$). W grupie 27 chorych na wysoko- i średniozróżnicowanego raka, 12 miesięcy przeżyło 13 tzn. 48,1% chorych, natomiast w grupie 53 chorych na niskozróżnicowanego raka tylko 12 tzn. 22,6%; różnica ta jest znamienna statystycznie (log rank test, $p < 0,02$). W grupie 32 chorych, u których stwierdzono w materiale operacyjnym głębokość naciekania mięśniówki macicy poniżej 2/3 jej grubości, 12 miesięcy przeżyło 32 tzn. 43,8% chorych, natomiast w grupie 48 chorych z naciekiem przekraczającym tę grubość tylko 11 tzn. 22,9%; różnica jest znamienna statystycznie (log rank test, $p < 0,05$). Spośród 28 chorych, u których przerzuty do płuc wystąpiły po 24 miesiącach od rozpoznania EC, 12 miesięcy przeżyło 15 tzn. 53,6% chorych, natomiast spośród 52 chorych, u których wystąpiły wcześniej tylko 10 tzn. 19,2% chorych; różnica jest wysoce znamienna statystycznie (log rank test, $p < 0,01$). W przypadku pojedynczych przerzutów do płuc, spośród 52 chorych, 22 tzn. 42,3% przeżyło 12 miesięcy, a spośród 28 z mnogimi przerzutami do płuc tylko 3 tzn. 10,7%; różnica wysoce znamienna statystycznie (log rank test, $p < 0,01$). Tabela 3 przedstawia wyniki wielocechowej analizy czynników prognostycznych w grupie 80 chorych na niezaawansowanego EC z przerzutami do płuc.

Tab. 2.

Population, microscopic and clinical characteristics	No. of patients	12-months' survival time	
		Sg.	%
Age:			
up to 62 years	48	15	31,3
over 62 years	32	10	31,3
* Performance (KPS):			
60-70	45	19	42,2
40-50	35	6	17,1
* carcinoma differentiation:			
G1 + G2	27	13	48,1
G3	53	12	22,6
Stage of the neoplastic process according to FIGO:			
I ⁰	78	15	33,3
II ⁰	32	9	28,1
* Depth of myometrium infiltration:			
less than 2/3	32	13	43,8
2/3 and beyond	48	11	22,9
* Pulmonary metastases onset interval:			
up to 24 months	52	10	19,2
over 24 months	28	15	53,6
* Number of metastases and location:			
singular	52	22	42,3
lung-only multiple metastases	12	3	25,0
multiple pulmonary and other sites (liver, bones, brain)	16	-	-
Total	80	25	31,3

* statistically significant differences

Tab. 2.

Cechy populacyjne, mikroskopowe i kliniczne	Liczba chorych	12-miesięczne przeżycie	
		L.ch.	%
Wiek:			
do 62 lat	48	15	31,3
powyżej 62 lat	32	10	31,3
* Stan sprawności (KPS):			
60-70	45	19	42,2
40-50	35	6	17,1
* Stopień zróżnicowania raka:			
G1 + G2	27	13	48,1
G3	53	12	22,6
Zaawansowanie procesu nowotworowego wg FIGO:			
I ⁰	78	15	33,3
II ⁰	32	9	28,1
* Głębokość naciekania mięśniówki macicy:			
poniżej 2/3	32	13	43,8
2/3 i więcej	48	11	22,9
* Czas wystąpienia przerzutów do płuc:			
do 24 miesięcy	52	10	19,2
powyżej 24 miesięcy	28	15	53,6
* Liczba przerzutów i ich lokalizacja:			
pojedyncze	52	22	42,3
mnogie, wyłącznie do płuc	12	3	25,0
mnogie do płuc + inne lokalizacje (wątroba, kości, mózg)	16	-	-
Razem	80	25	31,3

* różnice znamienne statystycznie

difference proved highly statistically significant (log rank test, $p < 0,01$). In case of singular pulmonary metastases, out of 52 patients, 22, i.e., 42,3% survived 12 months, and out of 28 with multiple pulmonary metastases - only 3, i.e., 10,7%; a difference that proved highly statistically significant (log rank test, $p < 0,01$). Table 3 provides the data concerning the results of multivariate analysis of prognostic factors in the group of 80 patients with non-advanced EC with pulmonary metastases.

To summarize the data provided in Table 3, it must be stated that a statistically significant, unfavorable impact on the 12 months' survival time in the multivariate Cox model was due to: short interval of pulmonary metastases onset (in advance of 24 months) since the diagnosis of EC as well as multiple metastases. It may be therefore concluded that in the examined group of 80 patients suffering from EC with pulmonary metastases, the independent prognostic factors for 12-months' survival time comprise: metastases onset interval and their number (singular vs. multiple).

Over the course of 5 years' surveillance 74 patients died; the causes of death are specified in Table 4.

Podsumowując dane przedstawione w tabeli 3 należy stwierdzić, że znamiennej statystycznie, niekorzystny wpływ na 12-miesięczne przeżycia, w wielocechowym modelu Coxa, miały: krótki czas (poniżej 24 miesięcy) wystąpienia przerzutów do płuc od momentu rozpoznania EC oraz obecność mnogich przerzutów. Tak więc w badanej grupie 80 chorych na EC z przerzutami do płuc, niezależnymi czynnikami prognostycznymi, dla 12-miesięcznych przeżyć, były: czas wystąpienia przerzutów i ich ilość (pojedyncze vs. mnogie).

W trakcie 5-letniej obserwacji zmarły 74 chore; przyczyny zgonu przedstawia tabela 4.

Podstawową przyczyną zgonu chorych badanej grupy były mnogie przerzuty do płuc, u części chorych skojarzone z przerzutami do innych narządów i tkanek (kości, wątroby, mózgu) lub z loko-regionalną wznową procesa nowotworowego; tę przyczynę zgonu stwierdzono u 68 tzn. 91,9% zmarłych chorych. Cztery chore zmarły z powodu chorób towarzyszących: krwotok mózgowy (2 chore), zawał mięśnia sercowego (2 chore). U 2 pacjentek przyczyna zgonu jest nieznana.

Tab. 3.

Variable	Variant	Relative risk	Statistical level p for relative risk
Pulmonary metastases onset interval	over 24 months	1,00	-
	do 24 months	4,38	0,02423
Lung metastases number	singular	1,00	0,0262
	multiple	3,96	

Tab. 3.

Zmienna	Wariant	Ryzyko względne	Znamiennosc p dla ryzyka względnego
Czas wystąpienia przerzutów do płuc	powyżej 24 miesięcy	1,00	-
	do 24 miesięcy	4,38	0,02423
Liczba przerzutów do płuc	pojedyncze	1,00	0,0262
	mnogie	3,96	

Tab. 4.

Cause of death	No. of patients	% of
Multiple pulmonary and other organs metastases	38	51,4
Multiple metastases to lungs	18	24,3
Local-regional relapse and pulmonary metastases	12	16,2
Concomitant diseases	4	5,4
Unknown etiology	2	2,7
Total	74	100

Tab. 4.

Przyczyna zgonu	Liczba chorych	%
Mnogie przerzuty do płuc i innych narządów	38	51,4
Mnogie przerzuty do płuc	18	24,3
Wznowa loko-regionalna i przerzuty do płuc	12	16,2
Choroby towarzyszące	4	5,4
Przyczyna nieznana	2	2,7
Razem	74	100

The most common cause of death among the patients of the examined group were multiple pulmonary metastases, in part of the patients further combined with metastases to other organs and tissues (bones, liver, brain) or with local-regional relapse of the neoplastic process. Such was the cause of death established in 68, i.e., 91,9% of deceased patients. Four patients died of concomitant disease: cerebral hemorrhage (2 patients), cardiac arrest (2 patients). In case of 2 patients the cause of death remains unknown.

DISCUSSION

The examined group of 80 patients with non-advanced EC in whom pulmonary metastases presentation was the first sign of the failure of primary treatment, bears resemblance to those described in the literature [2-5, 10, 11, 15, 22]. In accordance with the literature the mean onset interval of pulmonary metastases since the diagnosis of EC ranges from 27 to 46 months; 75% of pulmonary metastases occur within the initial 3 years [3, 5, 10, 15]. In the examined group the mean onset interval amounted to 28 months, and in 80% of cases pulmonary metastases occurred within 3 years.

Overall, the prognosis in patients with non-advanced EC with metastases to brain is poor: 12-months' survival times are obtained in 20-30% of patients, 5-years' - in less than 10% of patients [2-5, 10, 22]; In the examined group 33,3% of patients survived 12 months while 7,2% of patients - 5 years.

Multivariate analysis by means of Cox method has shown that a statistically significant unfavorable impact on the 12-months' survival time is due to: early (prior to 24 months) occurrence of pulmonary metastases as well as multiple metastases. The statistical significance of the interval between the diagnosis of EC and the pulmonary metastases onset as a prognostic factor is brought up by Otsuka et al. who indicate that the longer the interval the longer survival times in patients [5]. Bouros et al. show that mean survival time in patients with singular metastasis to lungs is significantly longer as opposed to patients with multiple metastases: 36 months vs. 15,7 months [3]. Many authors highlight longer survival times in patients with few metastases, located in one lung only [3, 5, 10, 22]. Otsuka et al. reveal a significant difference of 25 months vs. 7 months in the mean survival times of patients with unilateral metastases and patients presenting bilateral pulmonary metastases [5].

In the examined group 9 (11,3%) patients survived 3 years; all of whom suffered from singular pulmonary metastasis and in all of whom surgical resection of the metastasis was performed in conjunction with adjuvant hormone therapy. Most authors underscore that the treatment of choice in patients with pulmonary metastases with EC is the surgical resection of metastases with the outcome in patients with singular or few metastases being several years' survival time and even disease-free survival, especially if surgical treatment is combined with postoperative chemo- and/or hormone therapy [3, 10, 11, 15, 22].

DYSKUSJA

Badana grupa 80 chorych na niezaawansowanego EC, u których wystąpienie przerzutów do płuc było pierwszym objawem niepowodzenia leczenia pierwotnego, jest podobna do grup chorych prezentowanych w piśmiennictwie [2-5, 10, 11, 15, 22]. Według danych piśmiennictwa średni czas wystąpienia przerzutów do płuc od momentu rozpoznania EC waha się od 27-46 miesięcy; 75% przerzutów do płuc pojawia się w ciągu pierwszych 3 lat [3, 5, 10, 15]; w badanej grupie średni czas ich wystąpienia wynosił 28 miesięcy, a w 80% przypadków przerzuty do płuc pojawiły w ciągu 3 lat.

Rokowanie u chorych na niezaawansowanego EC z przerzutami do mózgu jest generalnie złe: przeżycia 12-miesięczne uzyskuje się u 20-30% chorych, 5-letnie u poniżej 10% chorych [2-5, 10, 22]; w badanej grupie 12 miesięcy przeżyło 33,3% chorych, a 5 lat – 7,2% chorych.

Wielocechowa analiza metodą Coxa wykazała, że znamieny statystycznie, niekorzystny wpływ na 12-miesięczne przeżycia chorych badanej grupy miały: wczesne (poniżej 24 miesięcy) wystąpienie przerzutów do płuc oraz obecność przerzutów mnogich. Fakt iż ważnym czynnikiem rokowniczym jest odstęp czasu pomiędzy rozpoznaniem EC, a wystąpieniem przerzutów do płuc podkreślają Otsuka i wsp. wykazując, że im ten odstęp jest dłuższy tym dłuższe jest przeżycie chorych [5]. Bouros i wsp. wykazali, że średnie przeżycie chorych z pojedynczym przerzutem do płuc jest znamienne dłuższe, aniżeli chorych z licznymi przerzutami: 36 miesięcy vs. 15,7 miesiąca [3]. Wielu autorów podkreśla dłuższe przeżycie chorych z nielicznymi przerzutami, zlokalizowanymi tylko w jednym płucu [3, 5, 10, 22]. Otsuka i wsp. porównując średnie przeżycie chorych z przerzutami do jednego płuca, z przeżyciem chorych prezentujących przerzuty do obu płuc, stwierdzili istotną różnicę: 25 miesięcy vs. 7 miesięcy [5].

W badanej grupie 9 (11,3%) chorych przeżyło 3 lata; wszystkie te chore miały pojedynczy przerzut do płuca i u wszystkich wykonano chirurgiczną resekcję przerzutu, połączoną z adjuwantową hormonoterapią. Większość autorów podkreśla, że postępowaniem z wyboru u chorych z przerzutami do płuc z EC jest chirurgiczna resekcja przerzutów; u pacjentek z pojedynczymi lub nielicznymi przerzutami uzyskać można długoletnie przeżycie, a nawet wyleczenie, zwłaszcza gdy leczenie chirurgiczne skojarzone jest z pooperacyjną chemo- i/lub hormonoterapią [3, 10, 11, 15, 22].

U 31 tzn. 38,8% chorych badanej grupy zastosowano chemioterapię jako podstawową metodę leczenia, samodzielnie albo w skojarzeniu z hormono- lub radioterapią; 12 miesięcy przeżyło 33,3% chorych (4/12) z pojedynczym przerzutem do płuca, 37,5% (3/8) chorych z przerzutami mnogimi i 0% (0/11) z przerzutami do płuc i innych narządów. Monochemioterapia adriamycyną pozwoliła uzyskać 20% (2/10) pozytywnych odpowiedzi i 5-miesięczny czas wolny od progresji, chemioterapia wielolekowa odpowiednio 42,9% (9/21) i 9 miesięcy.

In 31, i.e., 38,8% of patients of the examined group chemotherapy was administered as the baseline treatment, either independently or in combination with hormone- or radiotherapy; 12 months was the survival time of 33,3% of patients (4/12) with singular pulmonary metastasis, 37,5% of (3/8) patients with multiple metastases and 0% of (0/11) patients with pulmonary and other organ metastases. Monochemotherapy with adriamycin facilitated 20% (2/10) of positive responses and 5-months' time of progression-free survival whereas multidrug chemotherapy led to, respectively, 42,9% (9/21) and 9 months' survival time. In compliance with the data supplied in the available literature, the independent administration of adriamycin allows to obtain 17-25% of positive responses [23, 24]; while its administration in combination with cisplatin raises the rate of positive responses to 40-43% , failing, however, to improve survival time. The further introduction of paclitaxel to the treatment with adriamycin and cisplatin increased the rate of responses to 40-60% and improved the rate of survival times. At the same time, nonetheless, this caused higher toxicity of the treatment. The regime currently considered optimal comprises: carboplatin + paclitaxel [13, 16, 17, 22, 24].

Progestagens (medroksyprogesterone – MPA sulphate, megestrole – MA sulphate) are commonly used in patients with EC and pulmonary metastases, especially in elderly patients who do not qualify for intensive to chemotherapy, and suffer from highly-differentiated EC and show the presence of progesterone receptors. The positive response rate according to the available literature amounts to approx. 30% of patients with lung-only metastases and only approx. 10% in patients with simultaneous distant extrapulmonary metastases [2, 22]. In the examined group of patients the rate of positive responses was low 25% of (3/12).

CONCLUSIONS

1. Procedure of choice in patients with metastatic EC to the lung is surgical resection of the supplementary amendment chemo - hormone therapy. Patients with isolated metastases can be achieved long-term survival and even complete cure.
2. Multidrug chemotherapy, alone or in combination with hormone therapy is an effective palliative treatment of these patients.
3. Independent prognostic factors in patients with metastatic EC to the lungs are: time of occurrence of metastases and their quantity.

Według danych piśmiennictwa samodzielnie stosowana adriamycyna pozwala uzyskać 17-25% pozytywnych odpowiedzi [23, 24]; skojarzenie adriamycyny z cisplatiną zwiększyło procent pozytywnych odpowiedzi do 40-43%, nie poprawiając jednak przeżyć. Dodanie paklitakselu do adriamycyny i cisplatiny zwiększyło procent odpowiedzi do 40-60% i poprawiło odsetek przeżyć, zwiększając równocześnie toksyczność leczenia; obecnie za optymalny uważa się schemat: karboplatyna + paklitaksel [13, 16, 17, 22, 24].

Progestageny (siarczan medroksyprogesteronu – MPA, siarczan megestrołu – MA) są powszechnie stosowane u chorych na EC z przerzutami do płuc, szczególnie u chorych w podeszłym wieku, nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, z wysokozróżnicowanym EC i obecnością receptorów progesteronowych. Odsetek pozytywnych odpowiedzi według danych piśmiennictwa wynosi ok. 30% u chorych z przerzutami wyłącznie do płuc i tylko ok. 10%, u chorych z równoczesną obecnością odległych przerzutów pozapłucnych [2, 22]. W badanej grupie chorych procent pozytywnych odpowiedzi był niski 25% (3/12).

WNIOSKI

1. Postępowaniem z wyboru u chorych na EC z przerzutami do płuc jest chirurgiczna resekcja zmian z uzupełniającą chemio – hormonoterapią. U chorych z pojedynczymi przerzutami uzyskać można długoletnie przeżycia, a nawet całkowite wyleczenie.
2. Chemioterapia wielolekowa, samodzielna lub skojarzona z hormonoterapią jest skuteczną metodą paliatywnego leczenia tych chorych.
3. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi w grupie chorych na EC z przerzutami do płuc są: czas wystąpienia przerzutów i ich ilość.

References/Piśmiennictwo:

1. **Mariani A, Webb MJ, Keeney GL i wsp.** Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 233-8.
2. **Ballon SC, Berman ML, Donaldson RC i wsp.** Pulmonary metastases of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1979; 7: 56-65.
3. **Bouros D, Papadakis K, Siafakas N, Fuller AF Jr.** Natural history of patients with pulmonary metastases from uterine cancer. *Cancer* 1996; 78: 441-7.
4. **Bouros D, Papadakis K, Siafakas N, Fuller AF Jr.** Patterns of pulmonary metastasis from uterine cancer. *Oncology* 1996; 53: 360-3.
5. **Otsuka I, Ono I, Akamatsu H i wsp.** Pulmonary metastasis from endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 208-13.
6. **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.
7. **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.
8. **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.
9. **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.
10. **Tangjitgamol S, Levenback CF, Beller U, Kavanagh JJ.** 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.
11. **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.
12. **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.
13. **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.
14. **D'Orsi CJ, Bruckman J, Mauch P, Smith EH.** Lung metastases in cervical and endometrial carcinoma. *Am J Roentgenol* 1979; 133: 719-22.
15. **Anderson TM, McMahon JJ, Nwogu CE i wsp.** Pulmonary resection in metastatic uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 472-6.
16. **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.
17. **Pectasides D, Pectasides E, Economopoulos T.** Systemic therapy in metastatic or recurrent endometrial cancer. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 177-90.
18. FIGO – stages revision. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 125-7.
19. **Kaplan ME, Meier P.** Non-parametric estimation from incomplete observations *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
20. **Peto R, Pike MC, Armitage P i wsp.** Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39.
21. **Cox DR.** Regression models and life-tables (with discussion). *J Royal Stat Soc* 1972; 348: 187-220.
22. **Gücer F, Yilmaz O, Balkanlı-Kaplan P, Ali Yüce M.** 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.
23. **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.
24. **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.