



Uniwersytet Rzeszowski
Collegium Medicum

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

**Ocena stopnia zaawansowania oraz próba
określenia stopnia złośliwości raka endometrium
z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego**

Jaromir Patryk Kargol

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Łuczyńska

Rzeszów 2025

*Składam serdeczne podziękowania
Promotorowi pracy Pani prof. dr hab. n. med. Elżbiecie Łuczyńskiej
za inspirację, nieustanne wsparcie, życzliwość i wszelką pomoc.
Szczególne podziękowania kieruję do moich najbliższych.
Dziękuję wszystkim, bez których pomocy niniejsza praca nie mogłaby powstać.*

Spis treści

Wykaz używanych skrótów	8
1. Wstęp	11
1.1 Wprowadzenie.....	11
1.2 Patogeneza.....	12
1.3 Epidemiologia i czynniki ryzyka	13
1.4 Objawy kliniczne	15
1.5 Diagnostyka i rozpoznanie.....	15
1.6 Ocena przedoperacyjna	16
1.7 Czynniki prognostyczne raka endometrium.....	18
1.7.1 Klasyfikacja FIGO i typy histologiczne raka endometrium	18
1.7.2 Inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowych i klasyfikacja molekularna	22
1.7.3 Ocena zaawansowania raka endometrium zgodnie z kategoriami klasyfikacji FIGO	22
1.8 Leczenie chorych z rakiem endometrium – zarys tematyki.....	24
1.8.1 Zabieg chirurgiczny	24
1.8.2 Leczenie adjuwantowe.....	26
1.8.3 Nieoperacyjny i/lub układowo zaawansowany rak endometrium	27
1.8.4 Leczenie oszczędzające płodność i zabieg chirurgiczny z oszczędzeniem jajników	27
1.9 Diagnostyka obrazowa w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania raka endometrium	28
1.9.1 Ultrasonografia	28
1.9.2 Badanie z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego	30
1.9.3 Tomografia komputerowa.....	31
1.9.4 Pozytronowa tomografia emisyjna PET/TK.....	32
1.9.5 Pozytronowa tomografia emisyjna PET/RM.....	33
1.10 Szczegóły badania narządu rodno i miednicy z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego	33
1.11 Ocena zaawansowania raka endometrium z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego.....	38

1.11.1 Głębokość nacieku myometrium	38
1.11.2 Naciek podścieliska szyjki macicy	39
1.11.3 Zajęcie błony surowiczej trzonu macicy i przydatków	39
1.11.4 Zajęcie przymacicz i pochwy	39
1.11.5 Zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych.....	40
1.11.6 Zajęcie odbytnicy i pęcherza moczowego	41
1.11.7 Naciek ściany miednicy	41
1.11.8 Zmiany przerzutowe w otrzewnej.....	41
1.12 Cechy nacieku raka endometrium oceniane w badaniu z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego, które mogą korelować z cechami histologicznymi – radiologiczne biomarkery.....	43
1.12.1 Biomarkery – zarys zagadnienia.....	43
1.12.2 Wielkość i objętość zmiany	43
1.12.3 Intensywność sygnału nacieku w obrazach T1-zależnych i T2-zależnych..	44
1.12.4 Restrykcja dyfuzji wody	44
1.12.5 Parametry wzmocnienia kontrastowego	45
2. Cel pracy	46
2.1 Cel główny	46
2.2 Cele szczegółowe	46
3. Materiał i metody.....	47
3.1 Kryteria włączenia do badania	47
3.2 Kryteria wyłączenia z badania	47
3.3 Protokół badania rezonansu magnetycznego	48
3.6 Ocena radiologiczna obrazów badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego.....	50
3.4 Leczenie operacyjne.....	59
3.5 Badanie histopatologiczne	59
3.7 Analiza statystyczna.....	60
3.7.1 Ocena stopnia zaawansowania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego – parametry diagnostyczne badania RM.....	60
3.7.2 Próba określenia stopnia złośliwości raka endometrium – analiza zmiennych w określeniu radiologicznych biomarkerów raka endometrium.....	61

4. Wyniki	64
4.1 Opis badanej grupy	64
4.2 Częstość występowania poszczególnych typów histologicznych raka endometrium	65
4.3 Stopień zaawansowania raka endometrium u chorych	66
4.4 Częstość występowania poszczególnych cech zaawansowania raka endometrium	67
4.5 Ocena parametrów diagnostycznych badania RM w ocenie stopnia zaawansowania raka endometrium.....	68
4.6 Próba określenia histologicznego stopnia złośliwości raka endometrium z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego	71
4.6.1 Analiza normalności rozkładu wartości zmiennych ilościowych.....	71
4.6.2 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade.....	71
4.6.3 Analiza ROC wartości zmiennych ilościowych – radiologicznych biomarkerów w próbie określenia histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade	73
4.6.4 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade.....	74
4.6.5 Analiza parametrów diagnostycznych krzywej wzmocnienia typu wash-out jako predyktora histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade.....	75
4.6.6 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC vs non-EEC	76
4.6.7 Analiza ROC wartości zmiennych ilościowych – radiologicznych biomarkerów w próbie określenia typu histologicznego raka endometrium EEC vs non-EEC.....	77
4.6.8 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC vs non-EEC	78
4.6.9 Analiza parametrów diagnostycznych krzywej wzmocnienia typu wash-out jako predyktora typu histologicznego raka endometrium – EEC vs non-EEC.....	79

4.6.10 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC	80
4.6.11 Analiza ROC wartości zmiennych ilościowych – radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC	81
4.6.12 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC	83
4.6.13 Analiza parametrów diagnostycznych krzywej wzmocnienia typu wash-out jako predyktora typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC	83
4.6.14 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności głębokiego nacieku myometrium	84
4.6.15 Analiza ROC wartości zmiennych ilościowych – radiologicznych biomarkerów obecności głębokiego nacieku myometrium	85
4.6.16 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów głębokiego nacieku myometrium	87
4.6.17 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych .	88
4.6.18 Analiza ROC wartości zmiennych ilościowych – radiologicznych biomarkerów obecności istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych .	89
4.6.19 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych .	91
4.6.20 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności przerzutów w węzłach chłonnych	92
4.6.21 Analiza ROC wartości zmiennych ilościowych – radiologicznych biomarkerów obecności przerzutów w węzłach chłonnych	93
4.6.22 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności przerzutów w węzłach chłonnych	95
6. Dyskusja.....	96
7. Wnioski.....	105
7.1 Wniosek główny.....	105

7.2 Wnioski szczegółowe.....	105
8. Streszczenie w języku polskim	106
9. Abstract.....	109
10. Piśmiennictwo.....	112
11. Spis tabel.....	123
12. Spis wykresów	125
13. Spis rycin	126
14. Zgoda komisji bioetycznej.....	127

Wykaz używanych skrótów

3D GRE – trójwymiarowe sekwencje echa gradientowego (ang. three-dimensional gradient echo)

3D USG-TV – trójwymiarowa ultrasonografia przezpochwowa

ACR – Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (ang. American College of Radiology)

ADC – względny współczynnik dyfuzji (ang. apparent diffusion coefficient)

AUC – pole pod krzywą (ang. area under curve)

BRCA 1 – gen raka piersi 1 (ang. BReast CAncer gene 1)

BRCA 2 – gen raka piersi 2 (ang. BReast CAncer gene 2)

CCC – rak jasnokomórkowy (ang. clear cell carcinoma)

CI – przedział ufności (confidence interval)

CS – mięsakorak (carcinosarcoma)

CTNNB1 – gen kodujący beta-kateninę (ang. catenin β 1 gene)

DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. deoxyribonucleic acid)

DWI – obrazowanie/obrazy zależne od dyfuzji (ang. diffusion-weighted imaging/images)

EBM – medycyna oparta na faktach (ang. evidence based medicine)

EEC – rak endometrioidny (ang. endometrioid endometrial cancer)

EFSUMB – Europejska Federacja Towarzystw Ultrasonograficznych w Medycynie i Biologii– (ang. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology)

EP – sekwencje echa planarnego (ang. planar echo)

ESGO – Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (ang. European Society of Gynaecological Oncology)

ESP – Europejskie Towarzystwo Patologów (ang. European Society of Pathology)

ESTRO – Europejskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej (ang. European Society for Radiotherapy and Oncology)

ESUR – Europejskie Towarzystwo Radiologii Układu Moczowo-Płciowego (ang. European Society of Urogenital Radiology)

FDG – fluorodeoksyglukoza zawierająca promieniotwórczy izotop fluoru ^{18}F

FIGO – Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa (fr. Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique, FIGO)

FoV – pole widzenia (ang. Field of View)

G – histologiczny stopień złośliwości (ang. grade)

HNPCC – zespół dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością (ang. hereditary non-polyposis colorectal cancer)

HTZ – hormonalna terapia zastępcza

IARC – Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. International Agency for Research on Cancer)

ISGYP – Międzynarodowe Towarzystwo Patomorfologów Ginekologicznych (ang. International Society of Gynecological Pathologists)

k_{cp} – stała przepływu kontrastu pomiędzy pozanaczyniową przestrzenią zewnątrzkomórkową a osoczem (ang. contrast rate flow constant between extravascular extracellular space and plasma)

KRAS – gen kodujący białko biorące udział w komórkowym przekazywaniu sygnałów (ang. Kirsten rat sarcoma virus)

k_{trans} – stała transferu objętości pomiędzy osoczem krwi a zewnątrznaczyniową przestrzenią zewnątrzkomórkową (ang. volume transfer constant between blood plasma and extravascular extracellular space)

LVSI – stopień inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych (ang. lymphovascular space invasion)

MC – gruczolakorak mieszanokomórkowy (ang. mixed adenocarcinoma)

MLH1 – mutL homolog 1 (ang.)

MMR – naprawa błędnie sparowanych zasad (ang. mismatch repair)

MMRd – deficyt naprawy błędnie sparowanych zasad (ang. mismatch repair deficiency)

MSH2 – mutS homolog 2 (ang.)

MSH6 – mutS homolog 6 (ang.)

NGS – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next generation sequencing techniques)

non-EEC – nieendometrioidalny rak endometrium (ang. non-endometrioid endometrial cancer)

NOS – nieokreślony rak endometrium (ang. non-otherwise specified)

NSMP – raki o niespecyficznym profilu molekularnym (ang. no specific molecular pattern)

p53abn – raki o nieprawidłowej ekspresji białka p53 (ang. p53 abnormal)

PET – pozytronowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)

PIK3CA – gen kodujący podjednostkę katalityczną alfa 3-kinazy fosfatydylinozytolu (ang. phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha)

POLE – gen kodujący podjednostkę katalityczną epsilon polimerazy kwasu deoksyrybonukleinowego (ang. deoxyribonucleic acid polymerase epsilon catalytic subunit)

POLEmut – raki z mutacją genu POLE (ang. POLE mutant)

PMS2 – PMS1 homolog 2, mismatch repair system component (ang.)

PTEN – homolog fosfatazy i tensyny (ang. phosphatase and tensin homolog)

ProMisE – Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ang.)

PTGIN – Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników

PTGO – Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej

RM – rezonans magnetyczny, badanie z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego

ROC – receiver operating characteristic (ang.)

SC – rak surowiczy (ang. serous carcinoma)

SNR – stosunek sygnału do szumu (ang. signal-to-noise ratio)

T1-zal. – obrazowanie/obrazy T1-zależne

T2-zal. – obrazowanie/obrazy T2-zależne

TCGA – Atlas Genomu Raka (ang. The Cancer Genome Atlas)

TK – tomografia komputerowa

TNM – Tumour Node Metastasis (ang.)

TP53 – gen kodujący białko p53 (ang. tumor protein 53)

TSE – sekwencje szybkiego echa spinowego (ang. turbo spin echo)

UC – rak niezróżnicowany (ang. undifferentiated carcinoma)

USG – badanie ultrasonograficzne przez powłoki brzuszne

USG-TV – przezpochowowe (transwaginalne) badanie ultrasonograficzne

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

1. Wstęp

1.1 Wprowadzenie

Rak endometrium wywodzący się z błony śluzowej trzonu macicy jest najczęściej występującym ginekologicznym nowotworem złośliwym w Europie i drugim, co do częstości występowania na świecie¹. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) określiła, że w 2020 roku na świecie na raka endometrium zachorowało ponad 400 000 kobiet, z czego ponad 140 000 w Europie².

Według danych projektu GLOBOCAN w Polsce w 2020 roku odnotowano 9869 zachorowań na raka endometrium, a 2195 kobiet zmarło z jego powodu¹. IARC prognozuje, że do 2040 roku częstość występowania raka endometrium wzrośnie o ponad 50%, co wskazuje, że rak endometrium jest i najprawdopodobniej będzie istotnym problemem dla ludzkości i medycyny³.

Diagnostyka obrazowa stała się nieodłącznym elementem współczesnej medycyny i pełni kluczową rolę w opiece medycznej nad osobami z chorobą nowotworową, również nad kobietami chorującymi na raka endometrium. Przepochwowe (transwaginalne) badanie ultrasonograficzne (USG-TV) oraz badanie ultrasonograficzne przez powłoki brzuszne (USG) są ważnymi badaniami we wstępnej ocenie kobiet zgłaszających się z niepokojącymi objawami do ginekologa⁴.

Rozpoznanie raka endometrium stawiane jest na podstawie badania histopatologicznego. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO) dotyczącymi diagnostyki i leczenia raka endometrium kliniczno-radiologiczna ocena stopnia zaawansowania w oparciu o badanie ginekologiczne i badania obrazowe jest niezbędna przed podjęciem decyzji o sekwencji leczenia⁵.

Badanie z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego (RM) jest najlepszą metodą oceny miejscowego zaawansowania raka endometrium⁵⁻⁷. Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (ang. *American College of Radiology*, ACR) uważa, że RM jest preferowaną metodą obrazowania w planowaniu leczenia raka endometrium⁸. Europejskie Towarzystwo Radiologii Układu Moczowo-Płciowego (ang. *European Society of Urogenital Radiology*, ESUR) uznaje RM za badanie mające istotny wpływ na decyzje terapeutyczne⁹.

Tomografia komputerowa, (TK) jest przydatna w ocenie rozsiewu raka w miednicy i poza miednicę, natomiast jest znacznie gorsza od USG-TV i RM w ocenie radiologicznej miejscowego zaawansowania raka endometrium⁶.

Przedoperacyjna ocena zaawansowania raka endometrium pomaga wybrać leczenie optymalnie dopasowane do stanu chorej, co pozwala na uzyskanie lepszych wyników terapii i ograniczenie ryzyka powikłań^{9,10}.

Według dostępnej nam wiedzy w Polsce badanie RM w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania raka endometrium wykonywane jest rzadko, a ocena miejscowego zaawansowania opiera się na badaniu USG-TV wykonywanym przez ginekologów. Raport Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (fr. Fédération international de gynécologie et d'obstétrique, FIGO) zwraca uwagę na najlepsze wyniki leczenia, jeżeli jest ono prowadzone przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów, zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (ang. *Evidence Based Medicine*, EBM)¹⁰.

W ostatnich latach prowadzone są liczne badania naukowe, które mają na celu odkrycie i opracowanie radiologicznych biomarkerów – cech zmiany nowotworowej widocznych w badaniu radiologicznym, które korelują z cechami histologicznymi, a także z wynikami leczenia i przeżywalnością chorych na raka endometrium. Radiologiczne biomarkery mogą pozwolić na lepsze nieinwazyjne scharakteryzowanie zmiany i przewidywanie przebiegu choroby¹¹.

Rezonans magnetyczny jest badaniem, które oprócz możliwości zobrazowania tkanek morfologicznie, pozwala na ocenę ich funkcjonalności i metabolizmu¹². Ocena funkcjonalna tkanek może opierać się na sekwencjach po podaniu środka kontrastowego, w których oceniamy parametry perfuzji tkanek¹³. Inne sekwencje pozwalające na ocenę metabolizmu i funkcjonalności to sekwencje oparte na ocenie dyfuzji cząsteczek wody. W sekwencjach dyfuzyjnych nie podajemy środka kontrastowego, natomiast oceniamy swobodny ruch cząsteczek wody w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i zwnętrznacyniowej¹⁴.

Dzięki dodatkowym sekwencjom wieloparametryczne badanie RM ma największy potencjał w poszukiwaniu i opracowaniu radiologicznych biomarkerów zarówno w chorobach neurologicznych^{15,16}, metabolicznych¹⁷ oraz nowotworowych^{18–21}.

1.2 Patogeneza

Uważa się, że 85% raków endometrium powstaje na podłożu rozrostu endometrium i nowotworzenia śródnabłonkowego²². Są to raki estrogenozależne, które

charakteryzują się powolnym wzrostem, wczesnym stadium w chwili rozpoznania i dobrym rokowaniem, a ewentualne wznowy są zwykle miejscowe²². Histologicznie są to raki endometrioidne o stopniu złośliwości (ang. *grade*, G) G1 i G2 oraz raki endometrioidne z różnicowaniem płaskonabłonkowym²³. Najczęstsze mutacje obejmują gen kodujący białko supresorowe – homolog fosfatazy i tensyny (ang. *phosphatase and tensin homolog*, PTEN), gen kodujący białko biorące udział w komórkowym przekazywaniu sygnałów (ang. *Kirsten rat sarcoma virus*, KRAS), gen kodujący beta-kateninę (ang. *catenin β 1 gene*, CTNNB1), gen kodujący podjednostkę katalityczną alfa 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (ang. *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*, PIK3CA), gen MLH1 (ang. *mutL homolog 1*) oraz niestabilność mikrosatelitarną^{22,23}.

Pozostałe 15% raków endometrium stanowią raki niezależne od estrogenów, o wysokim stopniu złośliwości, powstające jako wynik sekwencji mutacji genetycznych, w tym mutacji genu kodującego białko supresorowe p53 „strażnik genomu” (ang. *tumor protein 53*, TP53)²². Rozwijają się na podłożu raków śródnabłonkowych endometrium²³. Zalicza się do nich raki endometrioidne o wysokim stopniu złośliwości G3, surowicze, jasnokomórkowe oraz raki niezróżnicowane²³. Klinicznie są zwykle rozpoznawane w zaawansowanym stadium, charakteryzują się szybkim wzrostem, a rokowania są złe²². Częściej występuje w ich przebiegu zajęcie przestrzeni limfatyczno-naczyniowych, zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych, wznowy węzłowe, rozsiew wewnątrznaczyniowy oraz przerzuty odległe²⁴.

1.3 Epidemiologia i czynniki ryzyka

Rak endometrium zajmuje na świecie ósme miejsce pod względem częstości występowania wśród wszystkich nowotworów złośliwych i szóste miejsce wśród nowotworów kobiet². W Europie częstość występowania raka endometrium wynosi 12,9-20,2/10000 kobiet, natomiast współczynnik umieralności wynosi 2,0-2,7/100000¹.

Zdecydowana większość przypadków raka endometrium występuje w wieku pomenopauzalnym w szóstej i w siódmej dekadzie życia, natomiast 5-30% przypadków raka endometrium występuje u młodszych, wciąż miesiączkujących kobiet²⁵.

Rak endometrium częściej występuje w krajach średnio i dobrze rozwiniętych¹. Częstość występowania wzrasta wraz ze wzrostem oczekiwanej długości życia, starzeniem się populacji oraz zwiększającym się odsetkiem osób otyłych²⁶.

Większość przypadków raka endometrium (około 75%) jest diagnozowana we wczesnym stadium zaawansowania, kiedy proces nowotworowy ograniczony jest do macicy²⁷. W takich przypadkach rokowanie jest dobre, a wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi ponad 90%²⁷. Zaawansowany rak endometrium w chwili rozpoznania oraz wznowa choroby wiążą się z niekorzystnym rokowaniem, a 5 lat przeżywa jedynie 20-25% chorych²⁸.

Czynnikami ryzyka rozwoju raka endometrium są²⁹⁻³¹:

- wiek, ryzyko wystąpienia raka endometrium rośnie wraz z wiekiem kobiety
- nadwaga i otyłość – w związku ze zmianami stężenia estrogenów i ich działania
- cukrzyca, zarówno typu I jak i II³²
- zespół metaboliczny³³
- nadciśnienie tętnicze
- ekspozycja na estrogeny nie zrównoważona gestagenami: w wyniku naturalnych zaburzeń stężenia hormonów, guzów jajnika produkujących estrogeny, zespołu policystycznych jajników, przyjmowania po menopauzie leków hormonalnych zawierających wyłącznie estrogeny
- przyjmowanie selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych, m.in. Tamoksyfenu w leczeniu raka piersi
- wywiad ginekologiczno-położniczy: duża łączna ilość cykli w trakcie życia: wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza, nierództwo i brak ciąży^{34,35}
- rozrost endometrium³⁶
- czynniki genetyczne: zespół dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością (ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*, HNPCC) – kobiety z zespołem Lyncha stanowią do 5% chorujących na raka endometrium, natomiast w zależności od rodzaju mutacji nawet co druga kobieta z tym zespołem zachoruje na raka endometrium³⁷, zespół Cowden, występowanie raka endometrium u mamy, siostry lub córki
- występowanie u danej kobiety raka sutka lub raka jajnika
- czynniki geograficzne: zwiększone ryzyko zachorowania mają kobiety mieszkające w Europie i Ameryce Północnej

Aktywność fizyczna i długotrwałe stosowanie złożonej hormonalnej terapii estrogenowo–progesteronowej zmniejszają ryzyko wystąpienia raka endometrium³⁸. Opisuje się także protekcyjne działanie kawy na obniżenie ryzyka wystąpienia raka endometrium²⁹.

1.4 Objawy kliniczne

Najczęstszym objawem raka endometrium są krwawienia z dróg rodnych u kobiet po menopauzie, które występują u 85-90% kobiet chorujących na raka endometrium w chwili rozpoznania³⁹. W przypadku kobiet przed menopauzą objawem raka endometrium mogą być krwawienia pomiędzy krwawieniami miesięczkowymi lub nietypowo obfite krwawienia. Do pozostałych objawów występujących częściej niż w ogólnej populacji kobiet należą nietypowa wydzielina z pochwy, dolegliwości bólowe miednicy, uczucie ciężkości w miednicy, częstsze oddawanie moczu i zmęczenie⁴⁰. Krwawienie z dróg rodnych dotyczy 4-11% kobiet po menopauzie³⁹, natomiast jedynie 1-14% krwawień związanych jest z rakiem endometrium⁴¹.

1.5 Diagnostyka i rozpoznanie

Podstawowa diagnostyka ginekologiczna kobiety zgłaszającej się z niepokojącymi objawami obejmuje wywiad i badanie ginekologiczne. W przypadku raka endometrium nie są prowadzone badania przesiewowe.

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGIN) prawidłowa grubość endometrium, mierzona w płaszczyźnie strzałkowej (pomiar obejmuje dwie warstwy) wynosi dla kobiet nieprzyjmujących hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) 1-4 mm, a dla kobiet przyjmujących HTZ mniej niż 8 mm. U kobiet w okresie rozrodczym grubość endometrium zależy od fazy cyklu miesięcznego i wynosi 2-4 mm w fazie miesięczkowej, 4-8 mm w fazie proliferacyjnej, 8-11 mm w fazie okołooowulacyjnej oraz 11-16 mm w fazie sekrecyjnej. Badanie powinno być wykonywane w 5-10 dniu cyklu⁴².

Podstawową metodą diagnostyczną we wstępnej ocenie patologii endometrium jest badanie ultrasonograficzne⁴³. Przewzbrzuszne USG i USG-TV są szybkie, niedrogie, powszechnie dostępne i nie wiążą się z narażeniem badanej na szkodliwe promieniowanie⁶.

Pogrubienie endometrium rozpoznane w przezbrzusznym USG jamy brzusznej stanowi wskazanie do oceny ginekologicznej⁴³. Badanie USG-TV jest preferowanym badaniem we wstępnej ocenie endometrium u kobiet po menopauzie, u których występują

krwawienia⁴. Cechy ultrasonograficzne raka endometrium oceniane w badaniu USG-TV i USG nie są charakterystyczne, a pogrubienie endometrium może być spowodowane przez łagodny rozrost endometrium lub obecność polipa endometrialnego⁴². Jeśli zmiana przekracza zasięg USG-TV, do właściwej oceny narządów miednicy i jamy brzusznej stosuje się także badanie USG przez powłoki brzuszne⁴.

Według ostatnich wytycznych PTGO u kobiet po menopauzie, u których występują krwawienia, grubość endometrium przekraczająca 3 mm jest wskazaniem do badania histopatologicznego. Nie ma natomiast ustalonych wartości odcięcia grubości endometrium dla ogólnej populacji kobiet oraz populacji kobiet, u których występują czynniki ryzyka rozwoju raka endometrium. W takich przypadkach zaleca się indywidualną ocenę⁵.

Pogrubienie endometrium wymaga jego pobrania, które można przeprowadzić poprzez jego abrazję (wyłżeczkowanie jamy macicy), biopsję aspiracyjną lub biopsję histeroskopową⁴². Pobrana próbka jest oceniana histopatologicznie i na podstawie badania stawiane jest rozpoznanie raka endometrium⁵.

U chorej z rozpoznaniem histopatologicznym rakiem endometrium wykonuje się dodatkowe badania obrazowe, mające na celu przedoperacyjną ocenę zaawansowania i określenie czynników prognostycznych⁵. Do stosowanych metod diagnostyki obrazowej należą: USG-TV, USG, TK, RM oraz pozytronowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*, PET) w połączeniu z TK i RM w badaniach PET/TK i PET/RM⁴⁴. Badania te zostaną dokładniej omówione w rozdziale 1.9.

1.6 Ocena przedoperacyjna

Największe europejskie towarzystwa naukowe pracujące nad rakiem endometrium: Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (ang. *European Society of Gynaecological Oncology*, ESGO), Europejskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej (ang. *European Society for Radiotherapy and Oncology*, ESTRO) i Europejskie Towarzystwo Patologów (ang. *European Society of Pathology*, ESP) w wydanych zaleceniach zwracają uwagę, że opieka nad kobietami chorującymi na raka endometrium powinna być prowadzona przez wielodyscyplinarny zespół (w formie konsylium onkologicznego, w zależności od rozwiązań przyjętych w danym kraju), z uwzględnieniem złożonej i dokładnej wiedzy na temat czynników prognostycznych, szans na wyleczenie, możliwych powikłań i ich wpływu na jakość życia po leczeniu²⁶. Chora powinna być informowana o planowanej ścieżce diagnostyki, możliwych

sposobach leczenia, wraz ze związanymi z nimi korzyściami i ich ryzykiem²⁶. Leczenie kobiet chorujących na raka endometrium powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespół specjalistów w diagnostyce i leczeniu nowotworów ginekologicznych, szczególnie w przypadkach raków o wysokim ryzyku i w zaawansowanych stadiach²⁶.

Na ocenę przedoperacyjną składają się: badanie kliniczne, badanie ginekologiczne, badania obrazowe, ocena morfologii krwi obwodowej, a także ocena funkcji wątroby i nerek przy pomocy oznaczeń biochemicznych parametrów krwi⁴⁴.

Planowanie leczenia raka endometrium wymaga określenia grupy ryzyka na podstawie typu histologicznego nowotworu zgodnie z aktualną klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wraz z określeniem histologicznego stopnia złośliwości zgodnie z kryteriami FIGO jako niski (ang. *low-grade*): G1 i G2 lub wysoki (ang. *high-grade*) G3²⁶.

Obecnie zgodnie z rekomendacjami PTGO zaleca się określenie podtypu molekularnego przed leczeniem, w momencie rozpoznania raka endometrium⁵.

W wyniku realizacji projektu programu Atlasu Genomu Raka (ang. *The Cancer Genome Atlas*, TCGA)⁴⁵ oraz dalszych badań^{46,47} scharakteryzowano podtypy raka endometrium różniące się profilem mutacji i rokowaniami.

Uznaną klinicznie i efektywną jest klasyfikacja według algorytmu (ang.) *Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer* (ProMisE), która zakłada analizę molekularną wszystkich raków endometrium^{46,48}.

W pierwszym kroku przy pomocy sekwencjonowania nowej generacji (ang. *next generation sequencing techniques*, NGS) potwierdza się lub wyklucza mutacje w obrębie genu kodującego podjednostkę katalityczną epsilon polimerazy kwasu deoksyrybonukleinowego (ang. *deoxyribonucleic acid polymerase epsilon catalytic subunit*, POLE). W razie braku mutacji POLE, przy pomocy metod immunohistochemicznych ocenia się ekspresję czterech białek naprawy błędnie sparowanych zasad (ang. *mismatch repair*, MMR), których brak świadczy o mutacji odpowiednich genów: MLH1, (ang.) *mutS homolog 2* (MSH2), (ang.) *mutS homolog 6* (MSH6) oraz (ang.) *PMS1 homolog 2, mismatch repair system component* (PMS2). Utrata ekspresji przynajmniej jednego z białek MMR pozwala przydzielić raka do grupy raków z deficytem MMR (ang. *mismatch repair deficiency*, MMRd). Ostatecznie, przy użyciu metod immunohistochemicznych, ocenia się ekspresję białka p53, która pozwala zakwalifikować raka do grupy o nieprawidłowej ekspresji p53 (ang. *p53 abnormal*,

p53abn). Jeżeli ekspresja p53 jest prawidłowa, raka przypisuje się do podgrupy raków o niespecyficznym profilu molekularnym (ang. *no specific molecular profile* NSMP). Poszczególne podtypy molekularne znacząco różnią się rokowaniem i wymagają odpowiedniego postępowania terapeutycznego⁴⁹.

Według najnowszych badań klasyfikacja molekularna pozwala lepiej niż dotychczas stosowana klasyfikacja oparta na cechach histologicznych określić grupę ryzyka oraz zapewnia większą powtarzalność wyników, zarówno pomiędzy oceniającymi histopatologami (szczególnie w przypadku raków o wyższym stopniu złośliwości), jak również większą zgodność pomiędzy oceną przedoperacyjną a oceną materiału pooperacyjnego⁵⁰.

Określenie profilu molekularnego jest szczególnie istotne w przypadku raków endometrioidnych o wysokim stopniu złośliwości (G3), ponieważ stanowią one grupę zróżnicowaną pod względem klinicznym, rokowniczym i przeżywalności chorych⁵¹. Jeśli określenie profilu molekularnego nie jest dostępne, raki te klasyfikuje się razem z agresywnymi typami histologicznymi⁵¹. W przypadku, kiedy nie można dopasować raka do żadnej podgrupy, lub gdy badania molekularne nie zostały wykonane, rak endometrium klasyfikuje się jako nieokreślony – (ang. *non-otherwise specified*, NOS)⁵¹.

Analiza molekularna jest obowiązkowa, jeżeli chora kwalifikowana jest do leczenia oszczędzającego płodność (farmakologicznego) oraz jeżeli ze względu na ogólny stan zdrowia i choroby współistniejące chora nie może zostać zakwalifikowana do zabiegu operacyjnego⁵.

PTGIN uznaje badania obrazowe i ocenę radiologiczną, jako niezbędny element przedoperacyjnej oceny kobiet chorujących na raka endometrium⁵. Może ona pomóc określić grupę ryzyka i na tej podstawie dopasować najlepszy sposób leczenia, w tym właściwy zakres zabiegu operacyjnego, głównie na podstawie oceny nacieku myometrium i szyjki macicy oraz obecności przerzutów w węzłach chłonnych⁴⁴. Wykluczenie nacieku myometrium jest również niezbędnym warunkiem do zastosowania leczenia oszczędzającego płodność⁵.

1.7 Czynniki prognostyczne raka endometrium

1.7.1 Klasyfikacja FIGO i typy histologiczne raka endometrium

Ocena stopnia zaawansowania raka endometrium bazuje na klasyfikacji chirurgiczno–histopatologicznej, ponieważ rak endometrium należy do nowotworów, których główną metodą leczenia jest zabieg operacyjny⁵². Stopień zaawansowania

określa się w trakcie operacji oraz na podstawie badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego⁵³. Szeroko przyjętą i powszechnie używaną klasyfikacją raka endometrium jest klasyfikacja FIGO⁵¹.

Pierwsza klasyfikacja przyjęta w roku 1950 była prostym systemem opartym na klinicznym określeniu, czy rak jest ograniczony do trzonu macicy (stadium I), czy rozprzestrzenia się również poza trzon (stadium II). W zależności od ewentualnych medycznych przeciwwskazań do operacji, oba stadia dzielono na dwie podgrupy⁵⁴. Kolejne klasyfikacje wprowadzały coraz dokładniejszy i bardziej złożony podział⁵⁴. Stosowana dotychczas klasyfikacja FIGO, opublikowana w 2009 roku, opierała się na miejscowym i ogólnoustrojowym zaawansowaniu raka endometrium: głębokości nacieku myometrium, nacieku podścieliska szyjki macicy, błony surowiczej trzonu macicy, przydatków, przymacicz i pochwy, a także nacieku okolicznych struktur, przerzutów w węzłach chłonnych, do otrzewnej i przerzutów odległych⁵⁵.

Klasyfikację FIGO 2009 przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1 Klasyfikacja FIGO 2009 raka endometrium

Stopień zaawansowania FIGO 2009	Opis
I	Rak ograniczony do trzonu macicy
IA	Naciek myometrium <50% jego grubości
IB	Naciek myometrium ≥50% jego grubości
II	Naciek podścieliska szyjki macicy, rak ograniczony do macicy
III	Miejscowo zaawansowany rak endometrium i/lub przerzuty w okolicznych narządach
IIIA	Naciek błony surowiczej i/lub przydatków
IIIB	Naciek przymacicz i/lub pochwy i/lub okolicznych narządów
IIIC	Przerzuty w węzłach chłonnych miednicy lub okołoaortalnych
IIIC1	Przerzuty w węzłach chłonnych miednicy
IIIC2	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoaortalnych (niezależnie od przerzutów w węzłach chłonnych miednicy)
IV	Naciek ściany miednicy, dolnej 1/3 pochwy, zastój moczu w nerce lub jej uszkodzenie
IVA	Naciek błony śluzowej pęcherza lub jelita
IVB	Przerzuty odległe, przerzuty w obrębie jamy brzusznej, przerzuty w węzłach chłonnych pachwinowych

Najnowsze wydanie klasyfikacji FIGO 2023 raka endometrium oprócz rozległości zmian bierze pod uwagę typ histologiczny i jego agresywność oraz obecność niekorzystnych czynników rokowniczych⁵¹.

Klasyfikację FIGO 2023 przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2 Klasyfikacja FIGO 2023 raka endometrium

Stopień zaawansowania FIGO 2023	Opis
I	Choroba ograniczona do macicy (i jajnika w niektórych przypadkach)
IA	Zmiana ograniczona do endometrium, rak o nieagresywnym typie histologicznym, naciekający mniej niż połowę grubości myometrium, bez istotnego zajęcia przestrzeni limfatyczno-naczyniowych lub rak o korzystnych molekularnych czynnikach prognostycznych
	IA1 rak o nieagresywnym typie histologicznym ograniczony do endometrium lub polipa
	IA2 rak o nieagresywnym typie histologicznym naciekający mniej niż połowę grubości myometrium bez istotnego zajęcia przestrzeni limfatyczno-naczyniowych
	IA3 rak endometrioidny o niskim stopniu złośliwości, bez głębokiego nacieku myometrium, bez istotnego zajęcia przestrzeni limfatyczno-naczyniowych, ograniczony do macicy, guz jajnika spełniający kryteria pT1a
IB	Rak o nieagresywnym typie histologicznym naciekający połowę lub więcej grubości myometrium bez istotnego zajęcia przestrzeni limfatyczno-naczyniowych
IC	Rak o agresywnym typie histologicznym ograniczony do endometrium lub polipa
II	Naciek podścieliska szyjki macicy bez zmian poza macicą, istotna inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowych lub rak o agresywnym typie histologicznym z jakimkolwiek naciekiem myometrium
IIA	Naciek podścieliska szyjki macicy przez raka o nieagresywnym typie histologicznym
IIB	Istotna inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowych przez raka o nieagresywnym typie histologicznym
IIC	Rak o agresywnym typie histologicznym z jakimkolwiek naciekiem myometrium
III	Miejscowo zaawansowany rak endometrium i/lub przerzuty w okolicznych narządach niezależnie od typu histologicznego
IIIA	Zajęcie błony surowiczej trzonu macicy i/lub przydatków przez naciek lub przerzuty
	IIIA1 zajęcie jajowodów lub jajnika (poza przypadkami w stopniu IA3)
	IIIA2 naciek błony podsurowiczej lub przekraczający błonę surowiczą
IIIB	Bezpośredni naciek lub przerzuty w obrębie pochwy i/lub przymacicz i/lub otrzewnej miednicy
	IIIB1 bezpośredni naciek lub przerzuty w obrębie pochwy i/lub przymacicz
	IIIB2 przerzuty do otrzewnej miednicy
IIIC	Przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych i/lub okołoaortalnych
	IIIC1 przerzuty do węzłów chłonnych miednicy
	IIIC1i mikroprzerzuty (0,2-2 mm)
	IIIC1ii makroprzerzuty (>2 mm)
	IIIC2 przerzuty do węzłów chłonnych okołoaortalnych do poziomu naczyń nerkowych, niezależnie od obecności przerzutów do węzłów chłonnych miednicy
	IIIC2i mikroprzerzuty (0,2-2 mm)
	IIIC2ii makroprzerzuty (>2 mm)
IV	Naciek błony śluzowej pęcherza moczowego i/lub jelit i/lub przerzuty odległe
IVA	Naciek błony śluzowej pęcherza moczowego i/lub jelit
IVB	Przerzuty do otrzewnej jamy brzusznej poza miednicą
IVC	Przerzuty odległe, w tym przerzuty do pozostałych węzłów chłonnych (okołoaortalnych ponad naczyniami nerkowymi, pachwinowych), płuc, wątroby, mózgu i kości

Typ histologiczny raka endometrium, który jest ważnym czynnikiem rokowniczym ocenia się zgodnie z piątą edycją klasyfikacji WHO, która wyróżnia²³:

- 1) raki endometrioidne (ang. *endometrioid endometrial cancer*, EEC)
- 2) raki surowicze (ang. *serous carcinoma*, SC)
- 3) raki jasnokomórkowe (ang. *clear cell carcinoma*, CCC)
- 4) gruczolakoraki mieszanokomórkowe (ang. *mixed adenocarcinoma*, MC)
- 5) raki niezróżnicowane (ang. *undifferentiated carcinoma*, UC)
- 6) mięsakoraki (ang. *carcinosarcoma*, CS)
- 7) pozostałe nietypowe typy, takie jak rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*), gruczolakorak z pozostałości przewodów Wolffa (ang. *mesonephric adenocarcinoma*), gruczolakorak imitujący raka z przewodów Wolffa (ang. *mesonephric-like adenocarcinoma*)
- 8) rak śluzowy endometrium typu żółdkowo-jelitowego (ang. *gastrointestinal type mucinous endometrial carcinoma*)

Wymienione typy histologiczne różnią się cechami molekularnymi, wyglądem mikroskopowym, zmianami prekursorowymi i naturalnym przebiegiem choroby, a w związku z tym rokowaniem⁵⁶.

Określenie histologicznego stopnia złośliwości EEC jest istotne zarówno podczas oceny histopatologicznej raka endometrium we wstępnej diagnostyce, jak również w ocenie materiału operacyjnego, szczególnie w przypadku raków endometrioidnych⁵⁷.

Zgodnie z kryteriami FIGO histologiczny stopień złośliwości określa się mikroskopowo na podstawie procentowego udziału komponenty litej (innej niż płaskonabłonkowej), zastępującej komponentę gruczolową⁵¹. W stopniu złośliwości G1 komponenta lita stanowi do 5%, w stopniu G2 6–50%, a w stopniu G3 ponad 50%. Obecność atypii komórkowej w większości (>50%) komórek podnosi określony stopień złośliwości z G1 na G2 lub z G2 na G3⁵¹.

Klasyfikacja FIGO 2023 dzieli EEC na dwie grupy: niskiego stopnia złośliwości EEC low grade (G1 i G2) oraz wysokiego stopnia złośliwości EEC high-grade (G3). EEC niskiego stopnia złośliwości low-grade (G1 i G2) klasyfikowane są jako nieagresywne typy histologiczne, natomiast EEC high-grade oraz pozostałe typy histologiczne, określane zbiorczo jako nieendometrioidne raki endometrium (ang. *non-endometrioid endometrial cancer*, non-EEC), takie jak: SC, CCC, MC, UC, CS, pozostałe

nietypowe typy i rak śluzowy endometrium typu żołądkowo–jelitowego z definicji określane są jako agresywne, o wysokim stopniu złośliwości⁵¹.

1.7.2 Inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowych i klasyfikacja molekularna

Nowo ujętym w klasyfikacji FIGO 2023 istotnym czynnikiem prognostycznym jest stopień inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych (ang. *lymphovascular space invasion*, LVSI). Definiuje się ją jako obecność zakrzepów z komórek raka w przestrzeni naczyniowej w lokalizacji czoła nacieku i poza nią, w ocenianych mikroskopowo przekrojach barwionych hematoksyliną i eozyną⁴⁴.

Za istotną rokowniczo inwazję określaną jako rozległą (ang. *extensive*) lub istotną/znaczącą (ang. *substantial*) uważa się obecność komórek raka w pięciu i więcej (≥ 5) naczyniach na przynajmniej jednym przekroju²³. Obecność zatorów w mniejszej ilości naczyń, czyli brak inwazji lub ogniskowa LVSI, według badań ma ograniczony wpływ na rokowania^{58,59}.

LVSI może zostać rozpoznana jedynie poprzez mikroskopową ocenę materiału operacyjnego, a dostępne obecnie metody obrazowania nie pozwalają na jej przedoperacyjne rozpoznanie⁵².

Według obecnej wiedzy klasyfikacja molekularna pozwala lepiej określić rokowanie niż klasyfikacja oparta na cechach histologicznych⁵⁰. Zgodnie z klasyfikacją ProMisE wyróżnia się cztery podtypy raków endometrium⁴⁸. Raki z mutacją POLE (ang. *POLE mutant*, POLEmut) charakteryzują się dobrymi rokowaniami, MMRd i NSMP pośrednimi, podczas gdy p53abn to raki o złych rokowaniach⁴⁹.

W przypadku raków ograniczonych do macicy (trzonu i szyjki macicy) dodanie informacji o podtypie molekularnym pozwala zakwalifikować raki do grupy o bardzo dobrym rokowaniu (POLEmut), niezależnie od obecności i głębokości nacieku myometrium, lub złym (p53abn), jeżeli występuje jakikolwiek naciek myometrium. Raki o podtypie molekularnym MMRd i NSMP ze względu na pośrednie rokowanie nie zmieniają kategorii FIGO⁵¹.

1.7.3 Ocena zaawansowania raka endometrium zgodnie z kategoriami klasyfikacji FIGO

Rozległość nacieku myometrium od wielu lat uznawana jest za główny czynnik prognostyczny²⁸. Stopień nacieku myometrium określa się na podstawie głębokości nacieku w stosunku do grubości myometrium⁶⁰. Dotychczasowa klasyfikacja FIGO 2009 wyróżniała dwie kategorie głębokości nacieku: poniżej połowy grubości trzonu oraz

naciek połowy lub więcej, traktując naciek śródśluzówkowy (ograniczony do endometrium) jako nieprzekraczający połowy grubości myometrium⁵⁵.

Obecnie wyróżnia się trzy kategorie głębokości nacieku⁶¹:

- brak nacieku (zmiana ograniczona do błony śluzowej)
- naciek poniżej połowy grubości myometrium (<50%, tzw. płytki)
- naciek połowy grubości myometrium lub więcej (≥50%, tzw. głęboki)

Głęboki naciek myometrium koreluje z histologicznym stopniem złośliwości raka, ryzykiem nawrotu choroby¹⁰, oraz wiąże się z 6-7 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia przerzutów w węzłach chłonnych⁶².

Zajęcie szyjki macicy rozpoznaje się wówczas, gdy w badaniu histopatologicznym obserwuje się naciek podścieliska szyjki macicy na poziomie krypt lub poniżej⁵¹. Obecność nacieku raka w obrębie kanału szyjki oraz naciek nabłonka kanału szyjki i gruczołów szyjkowych nie ma znaczenia dla oceny stopnia zaawansowania⁵¹.

Kryterium klasyfikacji FIGO raka endometrium jest także zajęcie przez proces nowotworowy przydatków: jajników i/lub jajowodów, które może wystąpić jako zmiany przerzutowe lub bezpośredni naciek tych narządów⁶³. Wyjątek stanowi jednostronny guz jajnika w przypadku raków EEC o niskim stopniu złośliwości z naciekiem nieprzekraczającym 50% grubości myometrium, bez istotnej LVSI, bez innych zmian przerzutowych, który może być uznany za drugi, niezależny guz pierwotny, jeśli nie wykazuje cechy nacieku torebki lub jej przekraczania⁵¹.

Zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Towarzystwa Patomorfologów Ginekologicznych (ang. *International Society of Gynecological Pathologists* – ISGYP) zajęcie błony surowiczej trzonu macicy stwierdzane jest gdy naciek raka obejmuje tkankę łączną błony podsurowiczej lub warstwę mezotelium, niezależnie od obecności komórek nowotworowych na powierzchni otrzewnej pokrywającej trzon macicy⁶⁴. W odróżnieniu od klasyfikacji z 2009 roku, klasyfikacja FIGO 2023 wyróżnia zajęcie błony surowiczej trzonu macicy jako osobną kategorię (IIIA2)⁵¹.

Naciek pochwy może być zarówno formą nacieku przez ciągłość, jak również w postaci ogniska przerzutowego, bez łączności z głównym naciekiem raka⁶⁴. Klasyfikacja FIGO nie uwzględnia wielkości zmiany ani jej lokalizacji⁵¹.

Zajęcie otrzewnej miednicy zgodnie z klasyfikacją FIGO 2023 zalicza się obecnie do zmian lokalnych (IIIB2), ze względu na odmienny sposób postępowania, w którym

pierwszym etapem jest leczenie chirurgiczne, w przeciwieństwie do zajęcia otrzewnej poza miednicą⁵¹.

Istotnym czynnikiem prognostycznym raka endometrium jest obecność przerzutów w węzłach chłonnych. Zgodnie z ósmą edycją klasyfikacji (ang.) *Tumour Node Metastasis* (TNM), makroprzerzuty to zmiany większe niż 2 mm, mikroprzerzuty to zmiany wielkości 0,2-2 mm i/lub składające się z więcej niż 200 komórek, natomiast zmiany nieprzekraczające 200 komórek klasyfikuje się jako izolowane komórki rakowe pN0 (i+) i ich wpływ na rokowanie nie jest obecnie ustalony⁶⁵.

Niezależnie od typu histologicznego raka endometrium może wystąpić naciek pęcherza moczowego, struktur jelitowych (określony jako naciek błony śluzowej tych narządów), zajęcie otrzewnej powyżej miednicy oraz przerzuty odległe, do których zaliczają się przerzuty do węzłów chłonnych powyżej poziomu naczyń nerkowych, węzłów chłonnych poza jamą brzuszną, przerzuty do płuc, wątroby, mózgu lub kości⁵¹.

1.8 Leczenie chorych z rakiem endometrium – zarys tematyki

1.8.1 Zabieg chirurgiczny

Podstawową metodą leczenia chorych z rakiem endometrium jest zabieg chirurgiczny, który wraz z oceną histopatologiczną materiału operacyjnego stanowi jedyną powszechnie uznaną metodę ostatecznej oceny zaawansowania raka endometrium, zgodnie z kryteriami FIGO⁵¹.

Standardową procedurą jest całkowita histerektomia z obustronną resekcją przydatków⁵. Radykalna histerektomia i zmodyfikowana radykalna histerektomia (obejmująca górną część pochwy i/lub całkowite lub częściowe usunięcie przymacicz) zwiększają ilość powikłań, nie poprawiają wyników leczenia i z tego powodu nie są zalecane⁶⁶.

Zabieg operacyjny może być przeprowadzony metodą przezbrzuszną, laparoskopowo, przezpochwowo lub w asyście robotycznej⁵. Badanie cytologiczne płynu z jamy otrzewnej nie jest zalecane⁵, natomiast ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia przerzutów zaleca się omentektomię u chorych z SC i UC⁶⁷ oraz sugeruje się u chorych z CS, gdzie ryzyko mikroskopowych przerzutów wynosi około 6%⁶⁸.

Zabiegi minimalnie inwazyjne, takie jak laparoskopowa całkowita histerektomia czy całkowita histerektomia w asyście robotycznej według badań nie wpływają negatywnie na skuteczność leczenia i ryzyko wznowy, a są lepiej tolerowane przez chore i charakteryzują się lepszymi wynikami w okresie okołoperacyjnym⁶⁹. Obecnie zabiegi

minimalnie inwazyjne są preferowaną metodą leczenia, także u chorych z rakiem endometrium wysokiego ryzyka²⁶. Przerzuty poza trzonem macicy i szyjką (oprócz przerzutów w węzłach chłonnych) są względnymi przeciwwskazaniami do zabiegów chirurgii minimalnie inwazyjnej²⁶.

Zwraca się uwagę na ryzyko jatrogennego rozsiewu raka w obrębi otrzewnej, w następstwie pęknięcia macicy lub morcelacji. Według zaleceń ESGO z 2021 roku u przynajmniej 99% chorych z rakiem endometrium w stadium I i II macica powinna zostać usunięta w całości i należy unikać jakiegokolwiek formy pęknięcia, rozkawałkowania lub morcelacji macicy (także morcelacji w obrębie torebki endobag)²⁶. Jeśli usunięcie macicy przez pochwę mogłoby się wiązać z rozerwaniem macicy, zalecane jest jej usunięcie na przykład przez niewielkie nacięcie powłok jamy brzusznej²⁶. Zgodnie z zaleceniami skuteczne zabiegi chirurgii minimalnie inwazyjnej (niepowikłane pęknięciem/rozerwaniem macicy w trakcie zabiegu) powinny stanowić minimum 60% wykonywanych zabiegów usunięcia macicy, a za optymalny poziom uznaje się $\geq 80\%$ ²⁶. Przedoperacyjna ocena zaawansowania z wykorzystaniem badań radiologicznych może pomóc dopasować właściwy dla danej chorej rodzaj zabiegu⁵².

Przeprowadzone badania wykazały, że systemowa limfadenektomia (w przypadku raka endometrium usunięcie węzłów chłonnych miednicy oraz okołoaortalnych do poziomu naczyń nerkowych) nie ma znaczenia prognostycznego^{70,71}. U chorych z rakiem endometrium ograniczonym na podstawie badań obrazowych do trzonu macicy (stadium I) limfadenektomia nie ma wpływu na całkowitą przeżywalność i czas wolny od wznowy, niezależnie od typu histologicznego i histologicznego stopnia złośliwości raka, wiąże się natomiast ze znacznym ryzykiem wystąpienia powikłań⁷². Limfadenektomię należy rozważyć u chorych z grupy pośrednio-wysokiego i wysokiego ryzyka obecności przerzutów w węzłach chłonnych, nawet, jeśli węzły chłonne są niepowiększone i niepodejrzane radiologicznie⁵. Do czynników ryzyka przerzutów w układzie chłonnym należą: raki EEC low-grade z głęboką inwazją myometrium $\geq 50\%$ grubości (za wyjątkiem POLEmut), raki nieendometrioidne, wszystkie raki p53anb oraz raki EEC high-grade za wyjątkiem POLEmut⁵.

Biopsja węzła wartownika została obecnie uznana za alternatywę dla systemowej limfadenektomii u chorych, u których rak jest ograniczony do macicy (w stadium zaawansowania I i II)⁵. W przypadku chorych z grupy niskiego i średniego ryzyka procedura ta powinna być wzięta pod uwagę dla potwierdzenia choroby niskiego ryzyka, a brak przerzutów w węzle wartowniczym pozwala na określenie statusu węzłowego na

pN0²⁶. U chorych z grupy pośrednio–wysokiego i wysokiego ryzyka biopsja węzła wartownika jest akceptowalną alternatywą dla limfadenektomii, która pozwala zmniejszyć ryzyko powikłań pooperacyjnych, a w szczególności obrzęku limfatycznego kończyn dolnych²⁶. Biopsja węzła wartownika może zostać pominięta u kobiet, u których nie stwierdza się nacieku myometrium²⁶. Ultrastaging, polegający na ocenie mikroskopowej bardzo cienkich przekrojów węzła chłonnego, oraz metody immunohistochemiczne pozwalają na dodatkowe zwiększenie czułości procedury biopsji węzła wartownika, a pierwsza z metod została uznana przez PTGO za obowiązkową w procedurze biopsji węzła wartownika⁵. Obecność radiologicznie zmienionych węzłów chłonnych stanowi wskazanie do ich pobrania lub do systemowej limfadenektomii⁵.

Naciek przydatków (FIGO IIIA) nie zmienia istotnie postępowania chirurgicznego, natomiast w przypadku nacieku przyległych struktur: przymacicz, okrężnicy i pęcherza chirurgia cytoredukcyjna jest dozwolona tylko, jeśli chora jest dobrym stanie ogólnym, a operator ma możliwość wykonania całkowitej cytoredukcji, polegającej na zachowaniu mikroskopowych marginesów cięcia chirurgicznego w obrębie zdrowych tkanek⁵⁶. W takich przypadkach RM pozwala na określenie zasięgu nacieku i możliwości wykonania zabiegu operacyjnego²⁴. Zalecanym zakresem zabiegu operacyjnego jest radykalna histerektomia (naciek przymacicz) lub resekcja en–bloc z odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego (naciek struktur jelitowych)⁵.

1.8.2 Leczenie adjuwantowe

Metodą leczenia adjuwantowego z wyboru jest radioterapia⁷³. Decyzja o konieczności leczenia adjuwantowego podejmowana jest na podstawie indywidualnego ryzyka wznowy, opartego na typie molekularnym, stopniu złośliwości, statusie LVSI i głębokości nacieku myometrium. U chorych z grupy niskiego ryzyka nawrotu dodatkowe leczenie nie jest stosowane i kobiety te pozostają jedynie pod obserwacją⁵. Chorym z grupy średniego i średnio–wysokiego zaleca się brachyterapię, natomiast w grupie wysokiego ryzyka stosuje się brachyterapię oraz teleradioterapię^{5,74}. Chemioterapia nie jest zalecana jako leczenie adjuwantowe u chorych z grupy FIGO I/II, nawet w przypadku raka surowiczego i innych raków o wysokim histologicznym stopniu złośliwości⁷⁵.

U chorych z rakiem endometrium FIGO III metodą leczenia adjuwantowego z wyboru jest radiochemioterapia, za wyjątkiem raków POLEmut i MMRd, w których nie wykazano lepszej skuteczności leczenia względem samej teleradioterapii⁷⁶. Dotyczy

to także chorych, które wstępnie były kwalifikowane do leczenia jako FIGO I/II, u których w ocenie pooperacyjnej wykryto nacieki okolicznych struktur⁵.

1.8.3 Nieoperacyjny i/lub układowo zaawansowany rak endometrium

W rzadkich przypadkach, kiedy ze względu na choroby współistniejące lub brak zgody chorej nie można wykonać zabiegu chirurgicznego, stosuje się brachyterapię, a jeśli istnieją czynniki zwiększonego ryzyka, takie jak: nacieki myometrium $\geq 50\%$ grubości (poza rakami POLEmut), rak nieendometrioidalny, rak p53abn, rak endometrioidalny G3 (poza rakami POLEmut), stosuje się brachyterapię połączoną z teleradioterapią lub leczenie układowe (w tym hormonoterapię)²⁶.

Teleradioterapia wraz z brachyterapią jest również metodą leczenia miejscowo zaawansowanego (IIIA/IIIB/IIIC/IVA) raka endometrium u chorych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do zabiegu operacyjnego z powodu ogólnego stanu zdrowia lub u których nie jest możliwe uzyskanie marginesów chirurgicznych⁵. Jeśli radykalne leczenie nie jest możliwe, stosuje się leczenie systemowe, skojarzone w razie potrzeby z paliatywną radioterapią⁵.

Leczenie zaawansowanego raka endometrium z mnogimi przerzutami odległymi, na przykład do wątroby, płuc czy z wieloogniskowym rozsiewem do otrzewnej, które nie mogą zostać usunięte, a także w przypadku niecałkowitej resekcji miejscowo zaawansowanego raka endometrium, oparte jest na układowej chemioterapii i/lub hormonoterapii i/lub radioterapii^{77–79}.

Rodzaj terapii powinien być indywidualnie dobrany do konkretnej chorej na podstawie typu histologicznego, statusu receptorów dla hormonów oraz na podstawie profilu molekularnego⁵.

1.8.4 Leczenie oszczędzające płodność i zabieg chirurgiczny z oszczędzeniem jajników

Leczenie oszczędzające płodność nie jest standardowym postępowaniem i może zostać zastosowane jedynie u wybranych chorych spełniających określone kryteria²⁶. Warunkami podjęcia próby takiego leczenia są między innymi: wiek poniżej 45 lat, brak przeciwwskazań do leczenia hormonalnego i/lub ciąży, typ raka: EEC POLEmut lub EEC G1 inny niż p53mut⁸⁰. Konieczne jest uzyskanie całkowitej remisji kliniczno-patologicznej po terapii hormonalnej⁸¹. Leczenie oszczędzające płodność powinno być prowadzone jedynie przez doświadczonych lekarzy w wyspecjalizowanych ośrodkach²⁶.

Niezbędnym elementem kwalifikacji do leczenia oszczędzającego płodność jest ocena radiologiczna rozległości procesu nowotworowego i wykluczenie nacieku myometrium²⁶. Preferowaną metodą oceny jest badanie RM z kontrastem⁵.

Zabieg chirurgiczny z oszczędzeniem jajników zarezerwowany jest dla chorych w wieku przedmenopauzalnym, do 45 roku życia, z ograniczonym do macicy EEC low-grade, u których głębokość nacieku myometrium nie przekracza 50% jego grubości. Oszczędzając jajniki, zaleca się usunięcie jajowodów. Wywiad rodzinny obejmujący raka jajnika, z mutacją genów raka piersi (ang. *BRCA1* *Cancer gene 1/2*, BRCA 1/2) lub z zespołem Lynch'a są przeciwwskazaniem do zabiegu z oszczędzeniem jajników²⁶.

Badanie RM jest uznaną metodą obrazowania w kwalifikacji chorych do zabiegu chirurgicznego z oszczędzeniem jajników²⁶.

1.9 Diagnostyka obrazowa w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania raka endometrium

Celem badań obrazowych w raku trzonu macicy jest ocena stopnia zaawansowania miejscowego i ogólnego.

1.9.1 Ultrasonografia

Badania USG i USG-TV są podstawowymi badaniami obrazowymi używanym we wstępnej diagnostyce raka endometrium oraz również w przedoperacyjnej ocenie miejscowego zaawansowania⁶.

Czułość i swoistość badania USG-TV u kobiet po menopauzie w wykryciu raka endometrium określana jest na odpowiednio 96% i 61% przy założeniu progu odcięcia grubości endometrium 5 mm, mierzonej w wymiarze przednio-tylnym (pomiar obejmuje łącznie dwie warstwy), u kobiet nieprzyjmujących leczenia hormonalnego⁸².

Podstawowym objawem mogącym wskazywać na rozwój raka trzonu macicy jest pogrubienie endometrium, które może być związane ze zmianami o charakterze łagodnym – np. rozrostem prostym – jednak niejednorodne, nieregularne i nieregularnie ograniczone pogrubienie, zmiana polipowata, obecność płynu w jamie macicy czy bezpośredni nacieku myometrium sugerują złośliwy charakter zmian⁸³.

Przeprowadzone badania wskazują na dobrą czułość (68–100%) i swoistość (71–90%) USG-TV w subiektywnej ocenie głębokiego nacieku myometrium (równego lub przekraczającego 50% jego grubości)⁸⁴. Określenie granic nacieku może być trudne, szczególnie kiedy rozległe zajmuje trzon macicy⁶. Zwraca się także uwagę na większą

zgodność oceny głębokości nacieku myometrium w badaniu USG-TV z wynikiem pooperacyjnego badania histopatologicznego i większą zgodność pomiędzy oceniającymi, jeżeli badanie to wykonywane jest przez ekspertów – ultrasonografistów, w porównaniu do ginekologów⁸⁵. W wielu ośrodkach USG-TV jest jedynym badaniem obrazowym wykonywanym w trakcie planowania leczenia raka endometrium⁶.

Według zaleceń ESGO-ESTRO-ESP ultrasonografistą-ekspertem jest osoba, która spędza znaczną ilość czasu wykonując badania ultrasonografii w zakresie ginekologii i onkologii ginekologicznej oraz wypełniła minimalne wymagania szkoleniowe dla poziomu trzeciego, zgodnie z zaleceniami Europejskiej Federacji Towarzystw Ultrasonograficznych w Medycynie i Biologii– (ang. *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*, EFSUMB)²⁶.

Do ograniczeń badania USG-TV należą ograniczone pole widzenia oraz zależność od operatora⁶. Badanie ultrasonograficzne może przeszacować głębokość nacieku myometrium w przypadku obecności dużych guzów, gruczolistości (adenomyozy) i zajęcia przestrzeni limfatyczno-naczyniowej⁶. Kolejnymi ograniczeniami są ograniczona skuteczność w ocenie węzłów chłonnych oraz ocenie nacieku szyjki macicy, przymacicz i okolicznych struktur miednicy⁴.

Badane ultrasonograficzne Doppler z kodowaniem przepływu kolorem pozwala zobrazować cechy wzmożonego przepływu naczyniowego w licznych naczyniach krwionośnych w obrębie nacieku raka endometrium⁸⁶. Ocena spektrum przepływu naczyniowego w obrębie tętnic macicznych u chorych z rakiem endometrium pozwala stwierdzić cechy przepływu niskooporowego, jednak nie wykazano istotnej różnicy pozwalającej rozróżnić na tej podstawie zmian o charakterze łagodnym i złośliwym⁸⁷. Powyższe metody mają ograniczone znaczenie w ocenie zaawansowania raka endometrium⁶.

Kolejną metodą wykorzystującą fale ultradźwiękowe jest trójwymiarowa ultrasonografia przezpochwowa (3D USG-TV), która pozwala na wykonanie rekonstrukcji obrazu w dowolnej płaszczyźnie, co ma ułatwić ocenę głębokości nacieku myometrium w okolicy rogów macicy⁸⁸. Badania przeprowadzone do tej pory nie wykazały jednak istotnie wyższej czułości i swoistości 3D USG-TV w ocenie głębokości nacieku myometrium i nacieku szyjki macicy w porównaniu z dotychczas używanym USG-TV⁸⁹.

Badaniem podobnym do USG-TV jest sonohisterografia, podczas której jamę macicy wypełnia się sterylnym roztworem soli, co pozwala na osiągnięcie wyższej

dokładności diagnostycznej w ocenie głębokości nacieku, sięgającej 84 – 89%⁹⁰. Niektórzy autorzy wskazują jednak na możliwość przemieszczenia komórek raka do otrzewnej i jatrogennego rozsiewu⁹¹.

1.9.2 Badanie z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego

Rezonans magnetyczny jest metodą obrazowania wykorzystującą silne stałe pola magnetyczne, służące do ukierunkowania momentów magnetycznych protonów, pola gradientowe, które umożliwiają lokalizację przestrzenną oraz fale magnetyczne o częstotliwościach radiowych⁹². W przeciwieństwie do TK oraz PET/TK, RM nie wiąże się z narażeniem badanego na promieniowanie jonizujące⁶.

Badanie RM jest uznawane za najdokładniejszą metodę obrazowania w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania raka endometrium. RM ma doskonałą rozdzielczość tkankową oraz umożliwia obrazowanie w wielu płaszczyznach⁴⁴.

Rezonans magnetyczny pozwala dokładnie określić lokalizację, wielkość i objętość nacieku, pozwala ocenić głębokość nacieku w obrębie trzonu macicy, określić wielkość i objętość macicy, a także obecność innych zmian jak mięśniaki czy gruczolistość⁴⁴.

Badanie RM pozwala również na ocenę nacieku poza trzon macicy, uwidocznienie nacieku podścieliska szyjki macicy oraz obecności zmian w obrębie przydatków, które mogą mieć wpływ na wybór metody operacji^{24,52}.

Badanie rezonansu magnetycznego może także uwidocznić zmiany przerzutowe w obrębie otrzewnej oraz stwierdzić obecność wodobrzusza²⁴.

Badanie RM umożliwia zobrazowanie węzłów chłonnych miednicy oraz węzłów chłonnych okołoaortalnych i pozwala wykryć ich powiększenie lub zmiany morfologiczne w ich obrębie⁵². Do cech radiologicznych, których obecność wskazuje na zmiany w węzłach chłonnych należą powiększenie, obecność obszarów martwicy, podobna intensywność sygnału węzła chłonnego do intensywności sygnału nacieku, a także obecność wyraźnie liczniejszych węzłów chłonnych w danej grupie⁵². Zmienione węzły chłonne w badaniu radiologicznym mogą zostać wskazane do pobrania w trakcie zabiegu operacyjnego²⁴.

Badanie RM zostało uznane za badanie z wyboru w określeniu rozległości procesu chorobowego u kobiet z nowo rozpoznanym rakiem endometrium w opublikowanych w 2009 roku zaleceniach ESUR⁹³. Pomimo, że RM nie jest składową systemu FIGO w ocenie zaawansowania raka endometrium, ma istotny wpływ na planowanie leczenia

i jest ważnym badaniem pomagającym wybrać najwłaściwszą metodę leczenia²⁴. Wynik badania radiologicznego łącznie z wynikiem badania histopatologicznego określającym typ histologiczny raka endometrium oraz cechy biologiczno-molekularne nacieku pozwalają dobrać właściwe postępowanie zarówno w zakresie planowania leczenia operacyjnego jak i leczenia chorych, które nie mogą zostać poddane zabiegowi operacyjnemu²⁴.

W zaktualizowanych zaleceniach ESUR opublikowanych w 2018 roku podkreśla się rolę badania rezonansu magnetycznego i proponuje odmienny algorytm diagnostyczny w zależności od typu histologicznego raka endometrium i sytuacji klinicznej chorej⁹. W przypadku EEC low-grade, głównym zadaniem RM jest określenie grupy chorych niskiego ryzyka obecności przerzutów w węzłach chłonnych, u których systemowa limfadenektomia nie przyniesie korzyści⁹. W przypadku EEC high-grade i innych typów histologicznych raka endometrium głównym zadaniem rezonansu magnetycznego jest określenie, czy występuje nacieki przyległych struktur oraz czy widoczne są zmienione przerzutowo węzły chłonne, co ułatwia planowanie leczenia chirurgicznego chorej⁹.

Przedoperacyjną ocenę zaawansowania raka endometrium w badaniu RM dokładniej omówiono w rozdziale 1.11.

1.9.3 Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa jest badaniem obrazowym wykorzystującym promieniowanie rentgenowskie, stosowanym w ocenie ogólnego zaawansowania raka endometrium. Ze względu na dość niską rozdzielczość tkankową ma ograniczone zastosowanie w ocenie miejscowego zaawansowania raka endometrium⁶.

Badanie TK wykonywane jest się przed i po dożylnym podaniu środka kontrastującego. Podstawowe badanie TK w fazie natywnej zwykle nie pozwala uwidocznienie zmiany w obrębie trzonu macicy, szczególnie w przypadku choroby o niskim stopniu zaawansowania⁶. W obrazowaniu po podaniu dożylnego środka kontrastującego u chorych z rakiem endometrium można zaobserwować zmianę ulegającą słabemu wzmocnieniu kontrastowemu, jednak obraz taki jest niespecyficzny, a do słabo wzmacniających się zmian, które należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej, należą również mięśniaki podsurowicówkowe oraz polipy endometrialne⁶.

Jak wskazują opublikowane w ostatnich latach badania, dokładność diagnostyczna stosowanych obecnie wielorzędowych tomografów komputerowych

w przedoperacyjnej ocenie głębokości nacieku raka endometrium określana jest na 95%, a w ocenie nacieku szyjki macicy na 81%⁹⁴. Ocenę miejscowego zaawansowania raka endometrium umożliwia także dwuenergetyczna tomografia komputerowa, z czułością, swoistością i dokładnością w ocenie głębokości nacieku myometrium sięgająca odpowiednio 91%, 100% i 94%⁹⁵. Według danych z literatury, zgodność z wynikami badania histopatologicznego wynosiła maksymalnie Kappa = 0,88 (0,72-1,00) przy wartości 50 keV, podczas gdy wartości Kappa dla USG-TV i TK przy wartości 70 keV wynosiły odpowiednio 0,69 (0,44-0,94) oraz 0,43 (0,00-0,88)⁹⁵.

Standardowo wykonywana TK nie pozwala na dokładną ocenę miejscowego zaawansowania, natomiast dostępność aparatów dwuenergetycznych jest ograniczona. Uzyskanie wysokiej jakości obrazów narządów miednicy mniejszej wiąże się z dużą dawką promieniowania, ze względu na budowę anatomiczną miednicy i obecność licznych struktur kostnych⁹⁶.

Tomografia komputerowa wykonywana jest głównie do określenia ogólnego zaawansowania choroby, celem wykluczenia obecności przerzutów w węzłach chłonnych i przerzutów odległych. Dotyczy to chorych z chorobą w zaawansowanym stadium i z grupy wysokiego ryzyka obecności przerzutów⁶. Tomografia komputerowa pozwala na skuteczne wykrycie powiększonych, radiologicznie podejrzanych węzłów chłonnych, oraz przerzutów odległych w obrębie płuc, narządów mięsnych jamy brzusznej, otrzewnej i kości^{97,98}.

1.9.4 Pozytronowa tomografia emisyjna PET/TK

Badanie PET/TK pozwala na jednoczasową ocenę anatomii oraz metabolizmu w obrębie danych tkanek i jest istotnym badaniem w ocenie zaawansowania i kontroli po leczeniu chorób onkologicznych⁶. Rak endometrium podobnie jak większość nowotworów złośliwych charakteryzuje się wysokim gromadzeniem fluorodeoksyglukozy zawierającej promieniotwórczy izotop fluoru ¹⁸F (FDG) ze względu na intensywny metabolizm komórek nowotworowych⁶.

Pomimo to, rola PET/TK w diagnostyce przedoperacyjnej i w ocenie zaawansowania raka endometrium jest ograniczona, ze względu na niską rozdzielczość przestrzenną i fizjologiczny wychwyt FDG w narządach u kobiet przed menopauzą⁹⁹.

Badanie PET/TK wykazuje bardzo wysoką swoistość w wykrywaniu przerzutowych węzłów chłonnych w obrębie miednicy i okołoaortalnych węzłów chłonnych, sięgającą 98%. Swoistość jest wyższa w porównaniu do innych metod

diagnostyki obrazowej¹⁰⁰. Umiarkowaną czułość tego badania tłumaczy się koniecznością obecności odpowiednio dużej ilości komórek nowotworowych dla wykrycia zmienionego metabolizmu w obrębie węzła chłonnego¹⁰¹. Wykrywalność zmian przerzutowych zależy od ich wielkości i w przypadku zmian większych niż 10 mm wynosi do 93.3%. Jeżeli zmiany są mniejsze, wykrywalność jest niższa i wynosi 66.7% dla zmian wielkości 5-9 mm i 16.7% dla zmian wielkości ≤ 4 mm¹⁰². Ogólna czułość badania PET/TK w diagnostyce przerzutowych węzłów chłonnych określana jest na 53-63%^{100,101} i jak wskazują autorzy nie jest wystarczająca by zastąpić ocenę mikroskopową pobranych do badania histopatologicznego węzłów chłonnych.

1.9.5 Pozytronowa tomografia emisyjna PET/RM

Podobnie jak obrazowanie PET/TK, badanie PET/RM pozwala na jednoczesowe uwidocznienie anatomii jak i zobrazowanie metabolizmu w obrębie tkanek⁶. Autorzy wskazują na wyższą dokładność badania PET/RM w ocenie głębokości nacieku myometrium w porównaniu do badania PET/TK oraz wyższą czułość i swoistość w ocenie okolicznych węzłów chłonnych¹⁰³. Głównym ograniczeniem pozostaje dostępność badania PET/RM, które w chwili obecnej wykonywane jest w Polsce przez trzy ośrodki¹⁰⁴. Kolejnym ograniczeniem jest wysoki koszt badania¹⁰⁴.

Ze względu na dłuższy czas badania PET/MR, w porównaniu do PET/TK, częściej występują artefakty ruchowe¹⁰⁵. Innymi ograniczeniami są utrudnione określenie korekcji osłabienia oraz brak możliwości bezpośredniego określenia densyjności danej tkanki, co może prowadzić do niedoszacowania współczynnika wychwytu w obrębie zmiany¹⁰⁵.

1.10 Szczegóły badania narządu rodniczego i miednicy z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego

Badanie RM narządu rodniczego wykonuje się przy użyciu aparatów RM o polu magnetycznym minimum 1.5 Tesla. Stosuje się zewnętrzne, wielokanałowe, kodowane fazowo cewki dedykowane ocenie miednicy⁶. Badana układana jest na plecach⁶.

Rezonans magnetyczny w przedoperacyjnej ocenie raka endometrium można także wykonać na aparatach 3 Tesla, które w teorii powinny zapewnić znacząco wyższą jakość obrazu, za sprawą większego stosunku sygnału do szumu (ang. *signal-to-noise ratio*, SNR). Według doniesień z literatury, ogólna jakość obrazu warstwowej budowy macicy nie różni się znacząco pomiędzy aparatami 1.5 Tesla i 3 Tesla¹⁰⁶.

Protokół badania RM dedykowany ocenie zaawansowania raka endometrium opiera się przede wszystkim na obrazach T2–zależnych o wysokiej rozdzielczości przestrzennej, cienkiej warstwie (≤ 4 mm) i polu widzenia 20-25 cm (ang. *field of view*, FoV)⁹. Standardowo wykorzystywane są sekwencje szybkiego echa spinowego (ang. *turbo spin echo*, TSE)¹⁰⁷. Nie zaleca się stosowania saturacji sygnału tłuszczu, gdyż zaburza to kontrast pomiędzy prawidłowymi tkankami, a naciekiem⁹. Zastosowanie obrazowania T2–zależnego w wielu płaszczyznach: strzałkowej, prostopadłej i równoległej do osi długiej trzonu macicy pozwala na optymalną ocenę lokalizacji zmiany, jej wielkości i głębokości nacieku myometrium⁵². W przypadku nacieku w okolicy szyjki macicy dodatkowo można wykonać obrazowanie w płaszczyźnie prostopadłej do osi kanału szyjki macicy¹⁰⁷.

Prawidłowy trzon macicy w obrazach T2–zależnych wykazuje budowę warstwową, na którą składa się od wewnątrz: endometrium o wysokim sygnale, strefa łącząca (wewnętrzne pasmo myometrium) o niskim sygnale oraz pozostałe myometrium, o pośrednim sygnale. Warstwowość budowy macicy może być słabo widoczna u kobiet po menopauzie¹⁰⁸. Prawidłowa szyjka macicy w obrazach T2–zależnych również prezentuje warstwową budowę. Składa się ona z hiperintensywnego endocervix, czyli błony śluzowej wraz z gruczołami, podścieliska szyjki, które ze względu na dużą ilość tkanki łącznej włóknistej ma niski sygnał w obrazach T2–zależnych, oraz pozostałej, mniej „zbitej” część szyjki o pośrednim sygnale w obrazach T2–zależnych¹⁰⁹.

Rak endometrium w obrazach T2–zależnych widoczny jest zwykle jako zmiana tkankowa o pośredniej intensywności sygnału, niższej niż prawidłowe, hiperintensywne endometrium, a wyższej niż strefa łącząca o niskim sygnale⁵². Niekiedy jednak intensywność sygnału nacieku jest zbliżona do sygnału prawidłowego myometrium i strefy łączącej, co również może utrudniać ocenę granic zmiany^{110,111}. Czynniki takie jak niewielka grubość myometrium u starszych kobiet, lokalizacja nacieku w obrębie rogu macicy oraz obecność mięśniaków i gruczolistości czy polipowaty charakter nowotworu mają wpływ na zmniejszenie dokładności badania RM⁵².

W obrazach T1–zależnych rak endometrium ma zwykle taką samą intensywność sygnału jak prawidłowe endometrium. Obrazy T1–zależne w płaszczyźnie poprzecznej są pomocne w ocenie węzłów chłonnych oraz pomagają określić charakter płynnej treści (w szczególności wykryć jej krwistą komponentę), jeśli taka występuje w obrębie poszerzonej jamy macicy¹⁰⁷. Dodatkowo obrazowanie T1–zależne jest pomocne w diagnostyce i ocenie endometriozy oraz w ocenie zmian w obrębie jajników¹¹².

W przedoperacyjnej ocenie zaawansowania raka endometrium w badaniu RM stosuje się także sekwencje T1–zależne z podaniem środka kontrastującego. Środek kontrastujący stosowany w badaniu RM to substancja paramagnetyczna, która podawana jest dożylnie i zawiera związki gadolinu, takie jak gadobutrol, gadoteridol i kwas gadoterowy⁹³. Obrazowanie T1–zależne po podaniu środka kontrastującego wykonuje się z wykorzystaniem wysokiej rozdzielczości, trójwymiarowych sekwencji echa gradientowego (ang. *three-dimensional gradient echo*, 3D GRE) z saturacją sygnału tłuszczu⁵².

Rak endometrium w obrazowaniu T1-zależnym po podaniu środka kontrastującego wzmacnia się słabiej niż ulegające intensywnemu wzmocnieniu myometrium^{110,113}. Największy kontrast pomiędzy naciekiem a mięśniem macicy widoczny jest w fazie equilibrium, czyli 120-180 sekund po podaniu środka kontrastującego¹⁰⁷. ESUR zaleca ocenę obrazów wykonanych 2 minuty 30 sekund (150 sekund) po podaniu środka kontrastującego⁹.

Obrazy T1-zależne po podaniu środka kontrastującego mogą być wykonane zarówno w jednym punkcie czasowym, lub być elementem badania dynamicznego, wielofazowego⁹. Obrazy uzyskane 35–40 sekund po podaniu środka kontrastującego pomocne są w ocenie granicy pomiędzy endometrium i myometrium i ważne dla wykluczenia nacieku myometrium^{9,114}. Ocena szyjki macicy i ewentualnego nacieku w obrębie jej podścieliska jest najłatwiejsza na obrazach uzyskanych 4-5 minut (240-300 sekund) po podaniu środka kontrastującego⁹.

Kolejnym sposobem obrazowania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego jest obrazowanie zależne od dyfuzji (*diffusion-weighted imaging*, DWI). DWI jest rodzajem obrazowania funkcjonalnego, które na podstawie oceny ruchów cząsteczek wody dostarcza informacji między innymi na temat komórkowości danej tkanki i integralności błon komórkowych. Obrazowanie DWI jak wskazują autorzy pozwala na dokładniejszą ocenę zaawansowania raka endometrium^{115–118}.

Naciek raka endometrium charakteryzuje się, podobnie jak wiele zmian o charakterze złośliwym, zaburzeniem swobodnych ruchów cząsteczek wody, a więc restrykcją dyfuzji wody. W obrazowaniu DWI zmiana ma wysoki sygnał, natomiast niski na mapach względnego współczynnika dyfuzji (ang. *apparent diffusion coefficient*, ADC)⁹². Intensywność sygnału na mapach ADC obliczana jest przy użyciu modelu matematycznego na podstawie skanów dla różnych wartości współczynnika *b* określającego, w jakim stopniu uzyskany obraz zależy od dyfuzji w danej tkance. Skany

wykonuje się minimum w płaszczyźnie prostopadłej do osi trzonu macicy (takiej jak obrazowaniu T2-zależnym), ale część autorów zalecana wykonanie dodatkowo skanów w płaszczyźnie strzałkowej^{12,119}. Standardowo wykorzystywanymi są sekwencje echa planarnego (ang. *planar echo*, EP). Obrazowanie dyfuzyjne powinno być przeprowadzone minimum dla dwóch wartości współczynnika b , niskiej $b = 0-50 \text{ s/mm}^2$ i wysokiej, $b = 800-1000 \text{ s/mm}^2$, co pozwala zróżnicować dyfuzję od perfuzji i obliczyć wartość ADC w modelu monoexponencjalnym⁵². Niskie wartości ADC świadczą o występowaniu restrykcji dyfuzji wody, która jest charakterystyczna dla zmian złośliwych, ze względu na wysoką komórkowość nacieku¹²⁰.

Obrazowanie DWI jest szczególnie przydatne u badanych, u których podanie środka kontrastującego jest przeciwwskazane ze względu na złą funkcję nerek lub nadwrażliwość na gadolinowe środki kontrastujące⁵². Obrazowanie dyfuzyjne wykazuje podobne parametry diagnostyczne jak obrazowanie z użyciem środków kontrastujących, będąc szczególnie przydatne, kiedy naciek zlokalizowany jest w okolicy rogu macicy, ma podobny sygnał jak prawidłowe myometrium, silnie modeluje trzon macicy lub obecne są liczne mięśniaki i zmiany o charakterze gruczolistości⁵². Obrazowanie DWI zwiększa dokładność w ocenie granic zmiany oraz nacieku myometrium i podścieliska szyjki macicy, a także ułatwia wykrycie drobnych zmian przerzutowych w otrzewnej²⁴.

W praktyce klinicznej wykorzystuje się obrazy wykonane we wszystkich wymienionych sekwencjach, ponieważ połączenie obrazowania anatomicznego: obrazów T2-zależnych i T1-zależnych z obrazowaniem funkcjonalnym: DWI oraz T1-zależnym po podaniu środka kontrastującego, pozwalają na najdokładniejszą, złożoną ocenę narządu rodniego i zaawansowania raka endometrium^{6,9,24,121}. Zastosowanie obrazów po podaniu środka kontrastującego, obrazowania dyfuzyjnego i T2-zależnego pozwala na wieloparametryczną ocenę nacieku w trzonie macicy.

W ostatnich latach nastąpił znaczący rozwój RM, w tym metod obróbki obrazów oraz ich prezentacji. Jedną z nowości jest zastosowanie obrazowania fuzyjnego – połączenia obrazów T2-zależnych, które charakteryzują się wysoką rozdzielczością tkankową jak również przestrzenną, z obrazami DWI, które dostarcza informacji na temat cech danej tkanki, w tym przypadku jej komórkowości^{122,123}. Ocena obrazów fuzyjnych jest wygodniejsza niż odrębna ocena obrazów T2-zależnych i obrazów DWI, a ich uzyskanie nie jest związane z wydłużeniem badania¹²². Zastosowanie obrazowania fuzyjnego można także rozważać jako alternatywę dla badania z podaniem środka

kontrastowego, gdyż liczne analizy wskazują na podobne parametry diagnostyczne obrazów fuzyjnych i obrazów z podaniem środka kontrastującego^{122,124,125}.

Obrazy RM o szerszym FoV 30-35 cm, obejmujące zakresem przestrzeni od poziomu zatok nerek do spojenia łonowego, w tym całą miednicę, stanowią uzupełnienie dla obrazów o małym polu widzenia. Pozwalają one na ocenę zaawansowania raka endometrium w całej miednicy, a także ocenę okołoaortalnych węzłów chłonnych, rozpoznania ewentualnego zastoju moczu na podstawie poszerzenia moczowodu, oraz uwidocznienie zmian w strukturach kostnych objętych badaniem¹⁰⁷.

Badanie RM pozwala na obrazowanie w zakresie wszystkich okolic ciała. Rezonans magnetyczny całego ciała (ang. *whole-body magnetic resonance imaging*) jest badaniem rozwijanym i udoskonalanym od pierwszych lat XXI wieku. Znajduje ono obecnie zastosowanie w diagnostyce przesiewowej dzieci i dorosłych, u których występuje wysokie ryzyko rozwoju chorób nowotworowych, między innymi u osób z zespołem Li-Fraumeni. Rezonans magnetyczny całego ciała został uznany za wartościowe badanie w ocenie zaawansowania szpiczaka mnogiego, a także może być przydatny w poszukiwaniu przerzutów raka piersi, raka prostaty oraz nowotworów złośliwych u kobiet w ciąży. Kolejnymi zastosowaniami może być diagnostyka przewlekłych chorób zapalnych, wrodzonych lub nabytych miopatii, czy gorączki o nieustalonej etiologii¹²⁶.

Pomimo wieloletnich badań, w praktyce klinicznej tomografia komputerowa nadal pozostaje głównym badaniem stosowanym w ocenie przerzutów odległych raka trzonu macicy⁶.

Do ograniczeń badania RM całego ciała należą między innymi wysoki poziom skomplikowania, długi czas badania, wysoki koszt i podatność na artefakty ruchowe¹²⁶.

Badanie RM ma ograniczone zastosowanie w diagnostyce zmian metastatycznych w miększu płuc¹²⁷.

Kolejnymi ograniczeniami, wspólnymi także dla miejscowej oceny zaawansowania raka trzonu macicy, są duża głośność w trakcie badania, brak możliwości wykonania badania u niektórych pacjentów z powodu rozmiarów ciała przekraczających rozmiar gantry, klaustrofobii, obecności w ciele badanego metalowych elementów lub urządzeń bez potwierdzonej możliwości umieszczenia w silnym polu magnetycznym¹²⁸.

1.11 Ocena zaawansowania raka endometrium z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego

1.11.1 Głębokość nacieku myometrium

Naciek myometrium widoczny jest jako miejscowe zaburzenie w obrębie strefy łączącej, która prawidłowo ma niski sygnał w obrazach T2-zależnych. W obrazach T1-zależnych po podaniu środka kontrastującego naciek widoczny jest jako odcinkowe zaburzenie wzmocnienia na pograniczu endometrium i myometrium oraz przerwanie ciągłości w cienkiej warstwie intensywnego wzmocnienia we wczesnej fazie, 35–40 sekund po podaniu środka kontrastującego²⁴.

Głębokość nacieku myometrium mierzy się wykorzystując przede wszystkim obrazy T2–zależne w płaszczyznach strzałkowej i prostopadłej do trzonu macicy. Rysuje się linię w miejscu spodziewanej granicy pomiędzy endometrium oraz myometrium, a następnie dwa prostopadłe do niej odcinki: pierwszy długości sięgającej najgłębszemu punktowi nacieku myometrium, a drugi długości odpowiadającej grubości myometrium. Stosunek długości tych odcinków odzwierciedla procentową głębokość nacieku myometrium^{24,115}.

W niektórych przypadkach ocena głębokości nacieku myometrium może być znacznie utrudniona ze względu na obecność mięśniaków, gruczolistości, lokalizację zmiany nowotworowej w obrębie rogu macicy i znacznego modelowania macicy przez guz²⁴. W takich sytuacjach obrazy T1-zależne po podaniu środka kontrastującego oraz DWI ułatwiają dokładne określenie granic nacieku i umożliwiają prawidłową ocenę jego głębokości⁹.

Głębokość nacieku myometrium w obrazach T1-zależnych po podaniu środka kontrastującego najlepiej ocenić w fazie equilibrium, kiedy kontrast pomiędzy słabiej wzmacniającym się naciekiem, a silnie wzmacniającym się myometrium jest największy⁹.

Ocena głębokości nacieku w obrazowaniu zależnym od dyfuzji jest najlepsza na obrazach dla wysokich wartości współczynnika b , które wraz z mapami ADC zapewniają wysoki kontrast pomiędzy naciekiem wykazującym cechy ograniczenia dyfuzji wody a prawidłowymi tkankami¹²³.

Ocenę głębokości nacieku można przeprowadzić także przy użyciu obrazów fuzyjnych, czyli po nałożeniu obrazów morfologicznych T2-zależnych oraz funkcjonalnych: obrazów T1-zależnych po podaniu środka kontrastującego lub DWI¹²².

1.11.2 Naciek podścieliska szyjki macicy

Naciek szyjki macicy oceniamy w obrazach T2-zależnych i prezentuje się jako zaburzenie prawidłowo niskiego sygnału podścieliska szyjki macicy przez zmianę nowotworową o pośrednim sygnale⁵². W obrazach T1-zależnych po podaniu środka kontrastującego naciek podścieliska szyjki widoczny jest jako miejscowe zaburzenie prawidłowego wzmocnienia, widoczne najlepiej w fazie opóźnionej²⁴. Naciek jest również widoczny w obrazowaniu DWI w postaci zmiany o wysokiej intensywności sygnału w obrazach dla wysokich wartości parametru b , oraz niskiej na mapach ADC²⁴. Rak endometrium wykazuje niską wartość względnego współczynnika ograniczenia dyfuzji odpowiadającą restrykcji dyfuzji¹²⁹. Szczególnie istotne jest odróżnienie nacieku podścieliska szyjki macicy od wpuklenia się zmiany nowotworowej do kanału szyjki⁹.

1.11.3 Zajęcie błony surowiczej trzonu macicy i przydatków

Badanie RM pozwala rozpoznać zajęcie błony surowiczej trzonu macicy. W obrazach T2-zależnych widoczne jest przerwanie cienkiej, gładkiej linii o niskiej intensywności sygnału. Kolejną obserwowaną cechą jest nierówny zarys zewnętrzny trzonu macicy. W obrazach T1-zależnych po podaniu środka kontrastującego widoczne jest przerwanie pierścienia wzmocnienia zewnętrznych warstw myometrium²⁴.

Dokładna ocena granic zmiany nowotworowej we wszystkich obrazach pozwala na rozpoznanie ewentualnego nacieku przydatków przez ciągłość.

Zmiany metastatyczne raka endometrium w jajnikach są często obustronne i zwykle występują u chorych z dużym naciekiem raka, głęboko naciekającym myometrium. Prawidłowe jajowody nie są widoczne w badaniu RM. Powiększenie jajników i obecność zmian o podobnej morfologii jak naciek raka endometrium sugeruje zajęcie przydatków⁸.

U 5 – 8% chorych z rakiem endometrium występuje synchroniczny rak jajnika¹³⁰. Obecność synchronicznego, pierwotnego raka jajnika sugeruje dużą, pojedynczą, lito-torbielowatą w obrazach T2-zależnych zmianą, wzmacniającą się w obrazach T1-zależnych po podaniu środka kontrastującego, u chorej z rakiem endometrium we wczesnym stopniu zaawansowania²⁴.

1.11.4 Zajęcie przymacicz i pochwy

Naciek przymacicz przez ciągłość może być widoczny jako przerwanie zewnętrznego obrysu macicy w obrazach T2-zależnych na poziomie przymacicz.

W ocenie istotne jest dokładne prześledzenie zewnętrznych granic nacieku w obrazach T2-zależnych, obrazach T1-zależnych po podaniu środka kontrastującego oraz DWI²⁴.

Najczęstszą formą zajęcia przymacicz są przerzuty drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych¹³¹. Zmiany przerzutowe w przymaciczach można uwidocznąć w badaniu RM jedynie w niektórych przypadkach, a widoczne są najwyraźniej w obrazach T1-zależnych po podaniu środka kontrastującego oraz DWI⁸.

Naciek pochwy w obrazach T2-zależnych objawia się jako odcinkowy ubytek pasma o niskim sygnale odpowiadającemu ścianie pochwy. Również w tej sytuacji pomocna jest dokładna ocena zewnętrznych granic nacieku we wszystkich obrazach. Zajęcie pochwy może również wystąpić poprzez wszczepy, które są lepiej widoczne w obrazach DWI i w obrazach T1-zależnych po podaniu środka kontrastującego niż w obrazach T2-zależnych²⁴.

1.11.5 Zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych

Ocena węzłów chłonnych w badaniu RM opiera się na pomiarze ich wielkości oraz na ocenie kryteriów morfologicznych²⁴. Za radiologicznie podejrzone uznaje się węzły chłonne miedniczne przekraczające 8 mm w osi krótkiej oraz węzły chłonne okołoaortalne i jamy brzusznej większe niż 10 mm w osi krótkiej²⁴. Niezależnie od wielkości za radiologicznie podejrzone w badaniu RM węzły chłonne uznaje się te o kulistym kształcie, bez widocznej tłuszczowej wnęki, o nieregularnych brzegach, układające się w pakiety. Przerzutowe węzły chłonne mogą wykazywać niejednorodną, pośrednią intensywność sygnału w obrazach T2-zależnych, podobną jak zmiana pierwotna. Za podejrzone uważa się również widoczne w obrębie węzłów chłonnych w obrazach T2-zależnych i T1-zależnych po podaniu środka kontrastującego obszary martwicy^{107,132}.

Lokalizacja przerzutów w węzłach chłonnych różni się w zależności od lokalizacji nacieku. Jest to związane z drogami odpływu chłonki z trzonu macicy. Chłonka z górnej części trzonu spływa do węzłów chłonnych biodrowych wspólnych oraz okołoaortalnych, podczas gdy ze środkowej i dolnej części do węzłów chłonnych przymacicz, wokół szyjki macicy i węzłów chłonnych zasłonowych. W części przypadków przerzuty w węzłach okołoaortalnych mogą być pierwszym objawem rozsiewu raka drogami chłonnymi^{24,107}.

Przerzuty do węzłów chłonnych pachwinowych oraz węzłów chłonnych okołoaortalnych powyżej naczyń nerkowych uznawane są za przerzuty odległe⁹.

Obrazowanie DWI pomaga w wykryciu drobnych, zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych¹³³. Wartości ADC węzła chłonnego podobne do wartości ADC nacieku sugerują zmiany przerzutowe¹⁰⁷. Mikroprzerzuty w węzłach chłonnych, czyli zmiany wielkości 0,2–2 mm, nie są widoczne w RM, a brak możliwości ich zobrazowania należą do znanych ograniczeń wieloparametrycznego badania RM¹³⁴.

1.11.6 Zajęcie odbytnicy i pęcherza moczowego

Naciek ściany odbytnicy i pęcherza jest najlepiej oceniany na obrazach T2-zależnych w płaszczyźnie strzałkowej, gdzie zachowanie warstwy tkanki tłuszczowej pozwala na radiologiczne wykluczenie nacieku tych struktur. Naciek pęcherza i odbytnicy widoczny jest jako przerwanie pasma o niskim sygnale na obrazach T2-zależnych odpowiadającemu blaszce właściwej błony mięśniowej, a do potwierdzenia zajęcia błony śluzowej tych narządów konieczne jest stwierdzenie ekspansji guza do światła pęcherza lub odbytnicy. Pogrubienie ściany narządu może być wywołane przez naciek podśluzówkowy lub obrzęk śluzówki, który objawia się jako obszar o podwyższonym sygnale na obrazach T2-zależnych. Zarówno obrazowanie DWI jak i obrazy T1-zależne po podaniu środka kontrastującego są pomocne we właściwej ocenie nacieku okolicznych narządów^{24,107}.

1.11.7 Naciek ściany miednicy

Celem wykrycia nacieku struktur ściany miednicy ocenia się dokładnie granice nacieku raka endometrium we wszystkich obrazach badania RM. Zajęcie ściany miednicy sugeruje się, jeżeli zmierzona w badaniu RM odległość pomiędzy nakiem, a strukturami ściany wynosi poniżej 3 mm. Objęte nakiem mogą być między innymi mięsień zasłaniacz wewnętrzny, dźwigacz odbytu, mięsień gruszkowaty i naczynia biodrowe¹⁰⁷.

1.11.8 Zmiany przerzutowe w otrzewnej

Ocena pod kątem obecności zmian otrzewnowych jest szczególnie istotna w przypadku agresywnych typów histologicznych raka endometrium¹⁰⁷.

Typowym obrazem radiologicznym wszczepów w otrzewnej i krezce w badaniu RM jest zmiana tkankowa o niskiej intensywności sygnału w obrazach T1-zależnych i mieszanej intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych. Zmiany mniejsze niż 1 cm są najlepiej widoczne w obrazach T1-zależnych po podaniu środka kontrastującego z supresją sygnału tkanki tłuszczowej¹³⁵.

Według danych z literatury dodanie obrazowania DWI do protokołu badania RM z kontrastem zwiększa dokładność wykrywania zmian przerzutowych w otrzewnej. Dzieje się tak za sprawą wysokiej intensywności sygnału wszczepów w obrazach DWI dla wysokich wartości parametru b i wysokiego kontrastu z otaczającymi tkankami^{136,137}.

1.12 Cechy nacieku raka endometrium oceniane w badaniu z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego, które mogą korelować z cechami histologicznymi – radiologiczne biomarkery

1.12.1 Biomarkery – zarys zagadnienia

Zgodnie z definicją Grupy Roboczej ds. Biomarkerów Agencji Żywności i Leków i Narodowych Instytutów Zdrowia biomarkery to określone charakterystyczne cechy, które mogą być mierzone jako wskaźnik procesu biologicznego, procesu patologicznego, odpowiedzi na ekspozycję lub interwencję, w tym interwencję terapeutyczną¹⁸.

Do biomarkerów należą zarówno cechy histologiczne, fizjologiczne jak i radiologiczne¹⁸. Radiologiczne biomarkery pozwalają na nieinwazyjne prognozowanie przebiegu klinicznego choroby, przeżywalności, ryzyka wznowy, jak również określenie cech histopatologicznych^{11,138}. Do biomarkerów radiologicznych zaliczamy:

1.12.2 Wielkość i objętość zmiany

Badania naukowe wskazują na związek pomiędzy wielkością nacieku raka endometrium, a prawdopodobieństwem wystąpienia zmian przerzutowych w węzłach chłonnych i ogólną przeżywalnością chorych¹³⁹. Wielkość nacieku i jego objętość określone na podstawie badania RM wykazują związek z obecnością głębokiego nacieku myometrium oraz obecnością LVSI^{115,139,140}. Nougaret i wsp. zaobserwowali, że objętość nacieku $\geq 25\%$ objętości trzonu macicy mierzona w badaniu RM pozwala ze 100% czułością i 93% swoistością przewidzieć głęboki naciek myometrium oraz koreluje z obecnością LVSI ($p < 0,0001$) i naciekiem raka G3 ($p < 0,0007$)¹¹⁵. Mariani i wsp. zaobserwowali, że przerzuty w węzłach chłonnych nie występowały u chorych, u których wielkość zmiany nie przekraczała 2 cm¹⁴¹. Bonatti i wsp. zaobserwowali, że stosunek objętości nacieku do objętości macicy był większy w przypadku raków G1 niż G2 i G3 ($p = 0,002$), a wartość odcięcia równa 0,13 pozwalała na określenie stopnia złośliwości z czułością wynoszącą 50% i swoistością 89% (G1 vs. G2 i G3)¹⁴².

Wielkość nacieku uważana jest za czynnik rokowniczy wielu nowotworów, między innymi raka odbytnicy i raka szyjki macicy. Określenie wielkości nacieku i jego objętości może pomóc określić przeżywalność i ryzyko nawrotu choroby^{143–145}.

W badaniu RM obrazy T2-zależne w prostopadłych do siebie płaszczyznach umożliwiają określenie parametrów wielkości i objętości nacieku, takich jak największy

i najmniejszy wymiar zmiany, objętość nacieku, objętość macicy, stosunek objętości nacieku do objętości macicy^{115,141}.

1.12.3 Intensywność sygnału nacieku w obrazach T1-zależnych i T2-zależnych

W standardowym badaniu RM wartości intensywności sygnału wynikające z czasów relaksacji danej tkanki nie są wartościami bezwzględnymi i nie mogą być porównywane pomiędzy kolejnymi badaniami, ze względu na automatyczne dostrajanie się aparatu do aktualnych warunków otoczenia i konkretnego badanego¹⁴⁶. Możliwe jest natomiast porównanie intensywności sygnału pobliskich tkanek. Jest to wyrażone w postaci stosunku intensywności sygnału, czego przykładem może być porównanie sygnału nacieku i myometrium¹⁴⁷.

Ahmed i wsp. zaobserwowali, że niższy stosunek intensywności sygnału nacieku do sygnału myometrium poza naciekiem w obrazach T2-zależnych koreluje z obecnością głębokiego nacieku myometrium ($p = 0,006$). Nie zaobserwowano natomiast istotnej różnicy pomiędzy stosunkiem intensywności sygnału nacieku do myometrium w obrazach T2-zależnych, a obecnością LVSI i histologicznym stopniem złośliwości raka endometrium. Również stosunek intensywności sygnału nacieku do sygnału myometrium w obrazach T1-zależnych nie wykazywał istotnych różnic¹⁴⁷.

1.12.4 Restrykcja dyfuzji wody

Naciek raka endometrium charakteryzuje się niskimi wartościami ADC, niższymi niż prawidłowe endometrium i polipy endometrialne¹⁴⁸. Rechichi i wsp. sugerują, że pomiar wartości ADC pozwala na odróżnienie nacieku raka endometrium od prawidłowego endometrium, przyjmując za graniczną wartość współczynnika ADC równą $1,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ¹²⁰. Takeuchi i wsp. określili wartości ADC dla nacieku wynoszące $0,84 \pm 0,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, podczas gdy dla zmian łagodnych wartości ADC wynosiły $1,58 \pm 0,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ¹⁴.

Wyniki badań mających na celu określenie związku pomiędzy wartością ADC a cechami histopatologicznymi nacieku są rozbieżne⁹. W badaniu przeprowadzonym przez Rechichi i wsp. nie wykazano różnicy wartości ADC pomiędzy rakami G1, G2 i G3¹²⁰, pomimo teoretycznie większej gęstości komórek w przypadku zmian o wyższym histologicznym stopniu złośliwości i w związku z tym większej restrykcji dyfuzji wody w ich obrębie¹⁴⁹. Nie udało się także wykazać związku wartości współczynnika ADC z głębokim naciekiem myometrium oraz z obecnością przerzutów w węzłach

chłonnych¹²⁰. Woo i wsp. sugerują, że analiza histogramu map wartości parametru ADC w objętości nacieku pozwala na zróżnicowanie raków G3 od raków G1 i G2¹⁵⁰.

1.12.5 Parametry wzmocnienia kontrastowego

Badanie RM w obrazach T1-zależnych z podaniem dożylnego środka kontrastującego może być wykonane jako obrazowanie dynamiczne, polegające na akwizycji sygnału w wielu punktach czasowych. Pozwala to na ocenę zmieniającej się intensywności sygnału tkanek w czasie przepływu środka kontrastującego. Zmiana intensywności sygnału w obrazach T1-zależnych wynika ze skrócenia czasu relaksacji tkanek pod wpływem obecności środka paramagnetycznego¹³.

Ocena parametrów wzmocnienia kontrastowego może być przeprowadzona na wiele sposobów. Jedną z najprostszych metod jest jakościowe lub ilościowe porównanie intensywności sygnału konkretnej struktury przed i po podaniu środka kontrastującego. Kolejną metodą jest porównanie wzmocnienia danej struktury w porównaniu do okolicznych tkanek¹⁵¹.

Uznaną metodą stosowaną w ocenie charakteru zmian w piersiach w badaniu RM jest analiza krzywej wzmocnienia kontrastowego w czasie. Uznaną metodą jest ocena półilościowa, zaproponowana przez Kelcz i wsp., oparta na obserwacji krzywej wzmocnienia w trzech punktach czasowych¹⁵².

Do parametrów wzmocnienia kontrastowego ocenianych ilościowo należą między innymi stała przepływu kontrastu pomiędzy pozanaczyniową przestrzenią zewnątrzkomórkową a osoczem (ang. *contrast rate flow constant between extravascular extracellular space and plasma*, k_{ep}) oraz stała transferu objętości pomiędzy osoczem krwi, a zewnątrznaczyniową przestrzenią zewnątrzkomórkową (ang. *volume transfer constant between blood plasma and extravascular extracellular space*, k_{trans})¹³.

Według Ahmed i wsp. ocena parametrów wzmocnienia kontrastowego w badaniu RM pozwala przewidzieć cechy histologiczne raka endometrium. Istotna LVSI częściej występowała w rakach endometrium o wyższej intensywności sygnału niż prawidłowe myometrium w obrazach T1-zależnych po podaniu środka kontrastującego w fazie opóźnionej ($p < 0,001$). Wartość intensywności sygnału nacieku >209 w obrazach T1-zależnych po podaniu środka kontrastującego w fazie opóźnionej korelowała z dłuższym czasem wolnym od wznowy, względem chorych z naciekiem o niższej intensywności sygnału ≤ 209 ($p = 0,014$)¹⁴⁷.

2. Cel pracy

2.1 Cel główny

Określenie przydatności badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego w przedoperacyjnej ocenie raka endometrium.

2.2 Cele szczegółowe

1. Określenie minimalnych parametrów diagnostycznych badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania raka endometrium.

2. Wskazanie potencjalnych możliwości wykorzystania cech obrazu badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego, jako biomarkerów histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych oraz typów histologicznych raka endometrium.

3. Wskazanie potencjalnych możliwości wykorzystania cech obrazu badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego, jako biomarkerów obecności niekorzystnych rokowniczo cech raka trzonu macicy: głębokiego nacieku myometrium, istotnego zajęcia przestrzeni limfatyczno-naczyniowych i przerzutów w węzłach chłonnych.

3. Materiał i metody

Projekt badania uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie uchwałą 56/B/2020 z dnia 10 czerwca 2020 roku.

Badanie obejmuje grupę 150 kobiet w wieku 36–90 lat z potwierdzonym histopatologicznie rakiem endometrium, leczonych operacyjnie w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Fryderyka Szopena w Rzeszowie w latach 2021-2022.

3.1 Kryteria włączenia do badania

- świeżo rozpoznany i potwierdzony histopatologicznie pierwotny rak trzonu macicy
- chora kwalifikowana do leczenia operacyjnego
- świadoma zgoda chorej na badanie
- brak przeciwwskazań do wykonania badania rezonansu magnetycznego

3.2 Kryteria wyłączenia z badania

- stan po wszczepieniu kardiostymulatora i brak dokumentacji potwierdzającej możliwość wykonania RM
- stan po stabilizacjach ortopedycznych i brak dokumentacji potwierdzającej możliwość wykonania RM
- brak możliwości wykonania RM ze względu na zbyt duży obwód brzucha względem wielkości otworu aparatu
- lęk przed przebywaniem w silnie ograniczonej przestrzeni
- niewystarczająca jakość uzyskanych obrazów badania rezonansu magnetycznego, w tym liczne artefakty uniemożliwiające miarodajną ocenę badania
- niedostępny wynik pooperacyjnego badania histopatologicznego
- operacja chorej przeprowadzona w innym ośrodku lub rezygnacja z leczenia
- rezygnacja chorej z udziału w badaniu

3.3 Protokół badania rezonansu magnetycznego

Badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego wykonywane były w Klinicznym Zakładzie Radiologii i Diagnostyki Obrazowej w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie w latach 2021-2022 z użyciem aparatu AVANTO SIEMENS 1.5 Tesla.

Dzień cyklu miesięcznego u kobiet miesiączkujących nie wpływał na ustalony termin badania.

Badane nie spożywały pokarmów minimum 6 godzin przed badaniem i proszone były o opróżnienie pęcherza na około 30 minut przed badaniem.

Stosowano ułożenie badanych na plecach, używano zewnętrznych kodowanych fazowo cewek wielokanałowych oraz pasów saturujących.

Protokół badania ustalono modyfikując i dostosowując dostarczony przez producenta aparatu rezonansu magnetycznego standardowy protokół dedykowany ocenie narządów miednicy, wzorując się na protokole proponowanym przez Meissnitzer i wsp.¹⁰⁷.

Przy braku przeciwwskazań stosowano środek antyperystaltyczny Buscolysin – butylobromek hioscyny w ilości 20 mg, podany dożylnie tuż przed badaniem lub w dwóch dawkach podzielonych: 10 mg przed badaniem oraz 10 mg przed podaniem środka kontrastującego.

Do stosowanych środków kontrastowych należały: Gadovist 1,0 (gadobutrol), w ilości 0,1 ml na kilogram masy ciała, lub ProHance (gadoteridol), Dotarem (kwas gadoterowy), Clariscan (kwas gadoterowy), podane dożylnie w ilości 0,2 ml na kilogram masy ciała.

Parametry sekwencji wykonanych w badaniu RM w ocenie raka endometrium przedstawia tabela 3.

Tabela 3 Parametry poszczególnych sekwencji badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego.

Cecha	Sekwencja					
Rodzaj sekwencji	T2-zal. TSE	T2-zal. TSE	T2-zal. TSE	DWI EP	T1-zal. TSE	T1-zal. GRE 3D badanie dynamiczne
Płaszczyzna obrazowania	Strzałkowa	Równoległa do osi długiej trzonu macicy	Prostopadła do osi długiej trzonu macicy	Prostopadła do osi długiej trzonu macicy	Osiowa	Prostopadła do osi długiej trzonu macicy
FoV [mm]	260	260	260	260	360	260
Matryca	256x256	256x192	256x256	128x128	320x224	288x192
Grubość warstwy [mm]	4	4	4	4	5	3
Przerwa pomiędzy warstwami [mm]	1,2	1,2	1,2	1,2	1,5	0,6
Czas repetycji [ms]	4200	4200	4200	5000	510	6.5
Czas echa [ms]	100	100	100	86	10	2,36
Wartość b [s/mm²]	–	–	–	50, 500, 750, 1000	–	–
Tłumienie sygnału tłuszczu	nie	nie	nie	tak	nie	tak
Punkty czasowe [sekundy]	–	–	–	–	–	0, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225
Czas trwania*	2:44	2:48	2:54	1:48	1:16	3:45

DWI – obrazowanie zależne od dyfuzji, EP – sekwencje echa planarnego, FoV – pole widzenia, GRE 3D– trójwymiarowe sekwencje echa gradientowego, T1-zal. – obrazowanie T1-zależne, T2-zal. – obrazowanie T2-zależne, TSE –sekwencje szybkiego echa spinowego

(*) w zależności od wymaganego zakresu badania

3.6 Ocena radiologiczna obrazów badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego

Obrazy badania RM oceniane były przez lekarza w trakcie specjalizacji z dziedziny radiologii i diagnostyki obrazowej z trzyletnim doświadczeniem w ocenie badań RM miednicy. W przypadku wątpliwości ocenę konsultowano z Promotorem, specjalistą radiologii i diagnostyki obrazowej z ponad dwudziestoletnim doświadczeniem w ocenie badań RM.

Analiza obrazów radiologicznych przeprowadzana była na dedykowanej ocenie badań RM stacji opisowej, przy wykorzystaniu oprogramowania syngo.via w wersji VB40A (Siemens Healthcare).

Ocena głębokości nacieku myometrium, nacieku szyjki macicy oraz nacieku okolicznych struktur przeprowadzana była zgodnie wytycznymi ESUR⁹, omówionymi w rozdziale 1.11.

W próbie określenia radiologicznych biomarkerów wybrano cechy nacieku raka endometrium, oceniane w badaniu RM. Do cech ilościowych należały:

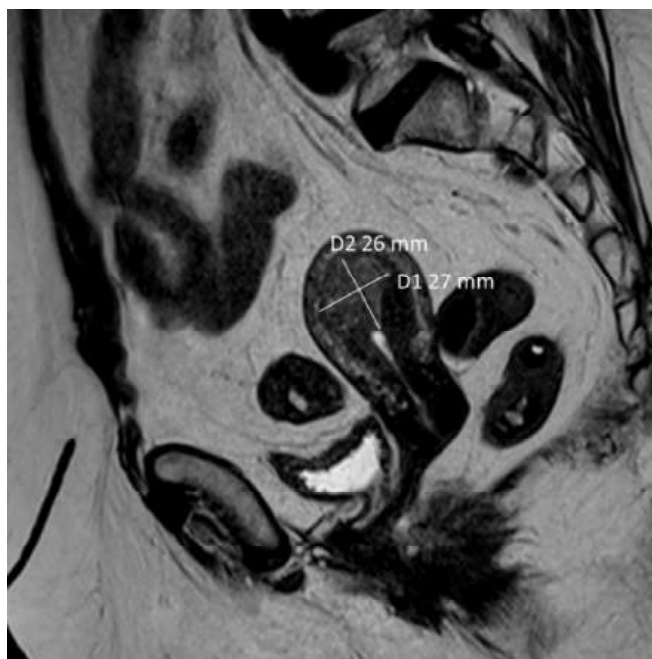
- największy wymiar nacieku [mm]
- najmniejszy wymiar nacieku [mm]
- objętość nacieku [ml]
- objętość macicy [ml]
- stosunek objętości nacieku do objętości macicy [%]
- grubość mięśnia macicy w zdrowej części [mm]
- stosunek sygnału T2-zal. nacieku do sygnału T2-zal. tkanki tłuszczowej mezorektum
- stosunek sygnału T2-zal. nacieku do sygnału T2-zal. myometrium
- średnia wartość ADC nacieku
- minimalna zmierzona wartość ADC nacieku
- wzmocnienie nacieku (equilibrium) [%]
- wzmocnienie myometrium (equilibrium) [%]

Do ocenianych cech jakościowych należały:

- obecność wzmocnienia nacieku $\geq 100\%$ w badaniu dynamicznym po 120 sekundach
- obecność krzywej wzmocnienia kontrastowego typu wash-out

Pomiar wielkości nacieku wykonywany był na obrazach T2-zależnych, wykonywanych w trzech prostopadłych do siebie płaszczyznach. Na przekrojach strzałkowych dokonywano pomiaru dwóch wymiarów, rysując dwa prostopadłe do siebie odcinki, obejmujących największy wymiar nacieku. Następnie na przekrojach w płaszczyźnie prostopadłej do osi długiej trzonu macicy dokonywano trzeciego pomiaru. Obrazy w płaszczyźnie czołowej wykorzystywano pomocniczo do właściwej lokalizacji granic nacieku.

Największy i najmniejszy z trzech wymiarów stanowiły odpowiednio parametr największego i najmniejszego wymiaru nacieku. Przykładowy pomiar został przedstawiony na rycinach 1 i 2.



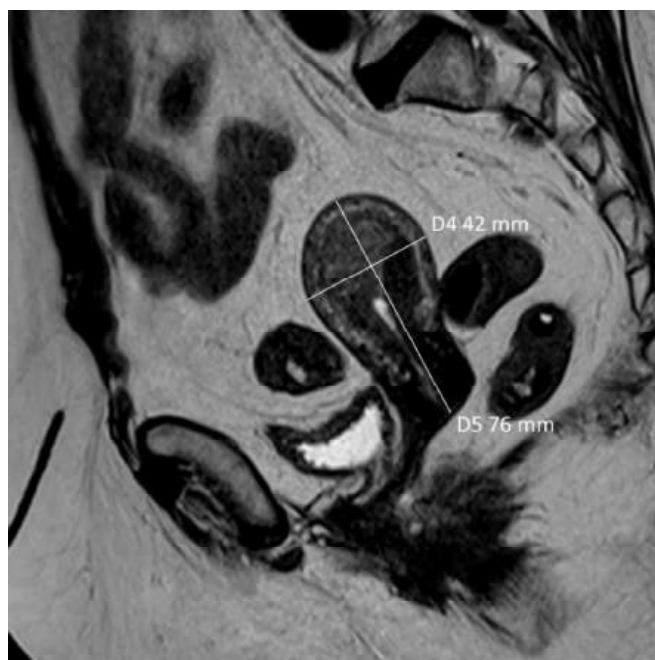
Rycina 1 Obraz T2-zależny w płaszczyźnie strzałkowej - pomiar wymiarów nacieku



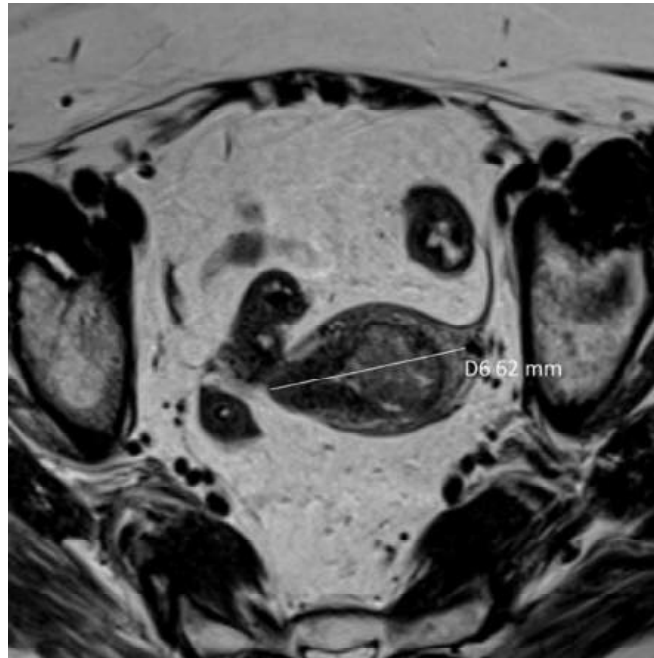
Rycina 2 Obraz T2-zależny w płaszczyźnie poprzecznej do osi trzonu macicy - pomiar wymiaru nacieku

Objętość nacieku obliczono jako iloczyn trzech wymiarów nacieku i współczynnika 0,52 (pomiar dla elipsy).

Pomiaru objętości macicy dokonywano w analogiczny sposób. Przykładowy pomiar przedstawiono na rycinach 3 i 4.



Rycina 3 Obraz T2-zależny w płaszczyźnie strzałkowej - pomiar wymiarów macicy

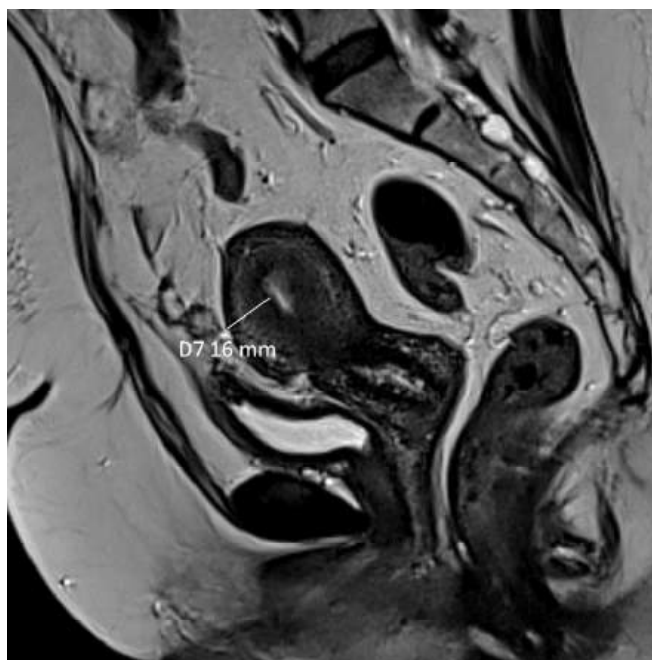


Rycina 4 Obraz T2-zależny w płaszczyźnie poprzecznej do osi trzonu macicy - pomiar wymiaru macicy

Objętość macicy obliczono jako iloczyn trzech wymiarów macicy i współczynnika 0,52 (pomiar dla elipsy).

Parametr „objętość nacieku/objętość macicy” stanowi iloraz zmierzonych objętości nacieku i objętości macicy.

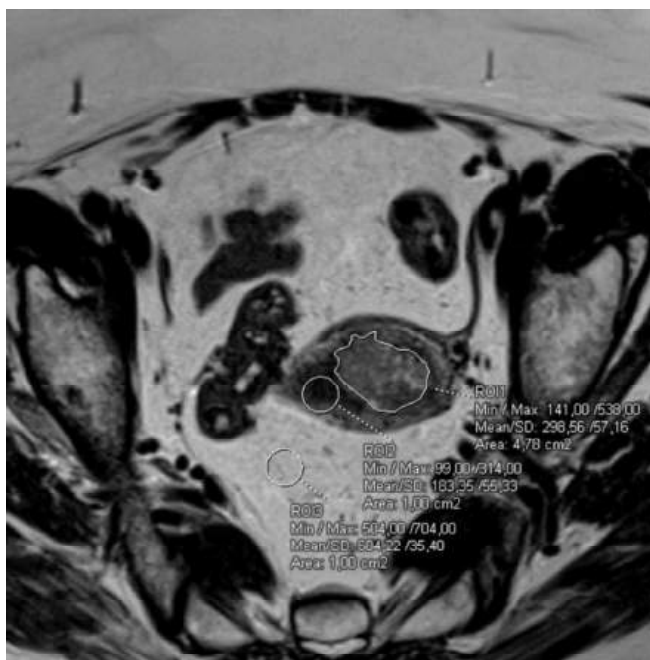
Pomiaru parametru „grubość mięśnia trzonu macicy w zdrowej części” dokonywano na obrazach w płaszczyźnie strzałkowej, wybierając nieobjęty naciekiem fragment prawidłowego mięśnia trzonu macicy. Przykładowy pomiar przedstawiono na rycinie 5.



Rycina 5 Obraz T2-zależny w płaszczyźnie strzałkowej – pomiar grubości myometrium w zdrowej części

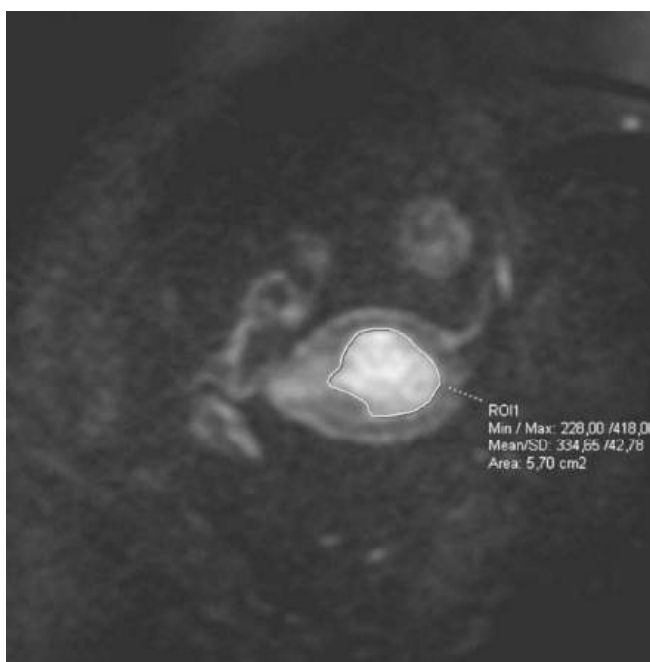
Pomiarów wartości intensywności sygnału T2-zależnego nacieku wykonywano na obrazach w płaszczyźnie prostopadłej do osi trzonu macicy. Sygnał T2-zależny nacieku mierzono rysując odrębnie obszar zainteresowania na skanie, na którym widoczny był największy przekrój zmiany.

Pomiaru intensywności sygnału tkanki tłuszczowej mezorektum i sygnału myometrium w zdrowej części wykonywano na tych samych skanach, co pomiar intensywności sygnału nacieku, rysując okrągły obszar zainteresowania wielkości 1 cm^2 . Iloraz stanowił odpowiednio: „stosunek sygnału T2-zal. nacieku do sygnału T2-zal. tkanki tłuszczowej mezorektum” oraz „stosunek sygnału T2-zal. nacieku do sygnału T2-zal. myometrium”. Przykładowy pomiar przedstawiono na rycinie 6.

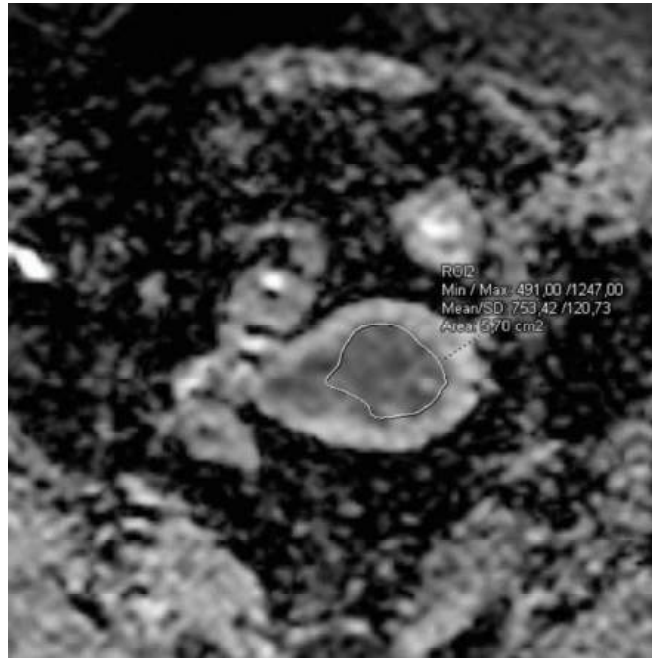


Rycina 6 Obraz T2-zależny w płaszczyźnie poprzecznej do osi trzonu macicy - pomiary intensywności sygnału nacieku (ROI 1), myometrium (ROI 2) i tkanki tłuszczowej mezorektum (ROI 3)

Pomiarów „średniej wartości ADC nacieku” i „minimalnej zmierzonej wartości ADC nacieku” dokonywano na mapach ADC w płaszczyźnie prostopadłej do osi trzonu macicy. Obszar zainteresowania zaznaczano odrębnie na obrazach DWI dla $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ obejmując jak największy przekrój nacieku, a następnie kopiowano na mapę ADC. Przykładowy pomiar przedstawiono na rycinach 7 i 8.

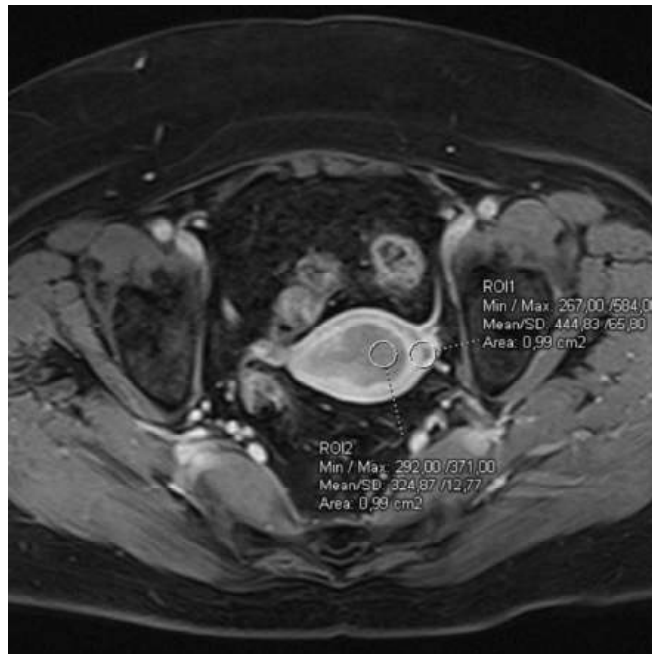


Rycina 7 Obraz DWI dla $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ w płaszczyźnie poprzecznej do osi trzonu macicy – wyrysowany obszar o wysokiej intensywności sygnału odpowiadający naciekowi raka

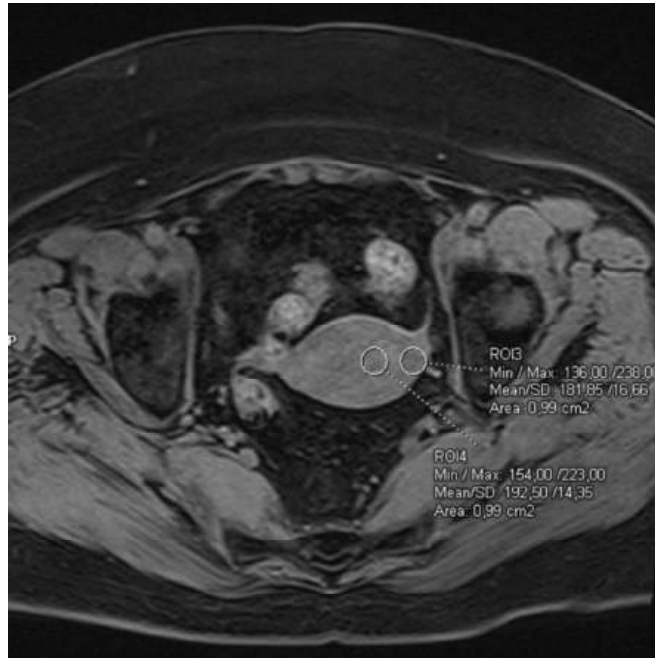


Rycina 8 Mapa ADC – obszar odpowiadający naciekowi i pomiar wartości parametrów ADC

Wzmocnienie nacieku i wzmocnienie myometrium stanowią wyrażony w procentach iloraz wartości intensywności sygnału w obrazach T1-zależnych po podaniu środka kontrastu w fazie equilibrium i w fazie natywnej. Pomiaru dokonywano na odpowiadających przekrojach poprzecznych, kopiując okrągły obszar zainteresowania wielkości 1 cm². Przykładowy pomiar przedstawiono na rycinach 9 i 10.

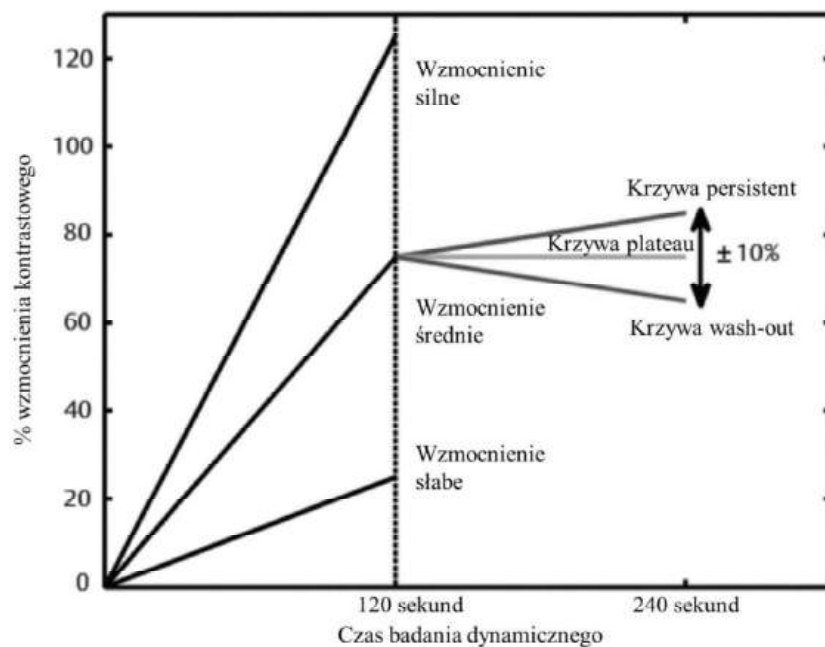


Rycina 9 Obraz T1-zależny po podaniu środka kontrastującego – pomiar wartości intensywności sygnału myometrium (ROI 1) i nacieku (ROI 2)



Rycina 10 Obraz T1-zależny przed podaniem środka kontrastującego w odpowiadającej lokalizacji – pomiar wartości intensywności sygnału myometrium (ROI 3) i nacieku (ROI 4)

Oceny krzywej wzmocnienia dokonano zgodnie z metodą trzech punktów czasowych¹⁵². Na rycinie 11 przedstawiono sposób klasyfikacji typu krzywych wzmocnienia.



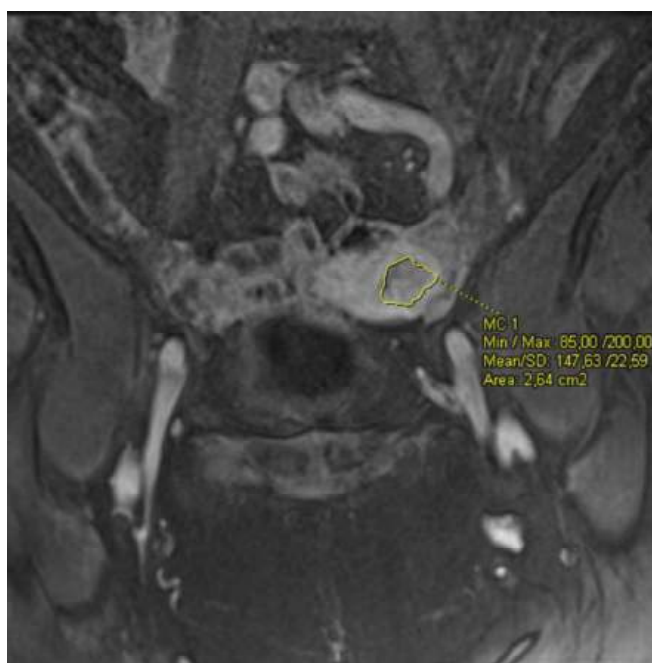
Rycina 11 Klasyfikacja typu krzywych wzmocnienia kontrastowego metodą trzech punktów czasowych

Na podstawie obserwacji procentowego wzmocnienia w początkowej fazie, trwającej do 120 sekund lub do zmiany trendu, określono, czy występuje wzmocnienie słabe ($<50\%$), średnie ($50-99\%$) lub silne ($\geq 100\%$).

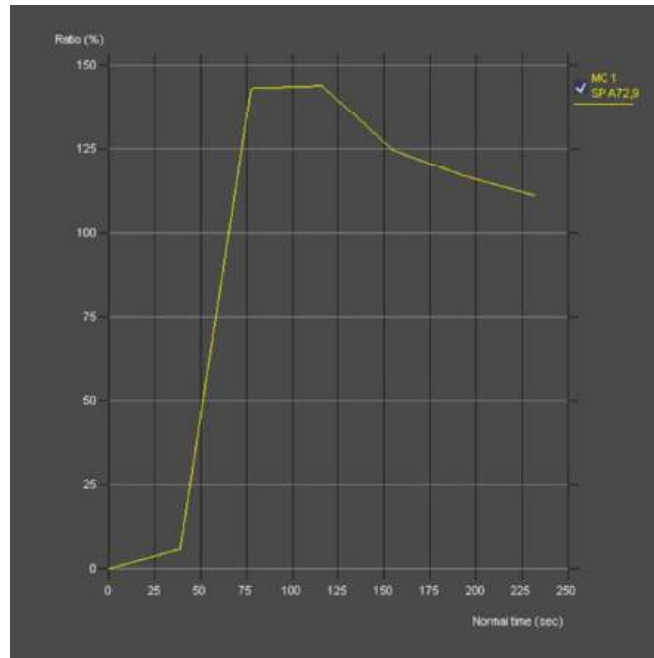
Na podstawie obserwacji wzmocnienia na późniejszych skanach wyróżniono trzy rodzaje krzywych wzmocnienia:

- Krzywa z wypłukiwaniem (ang. wash-out) – jeżeli po początkowej fazie wzmocnienia wystąpił spadek intensywności sygnału o ponad 10% względnego wzmocnienia
- Krzywa ciągłego wzmocnienia (ang. persistent) – jeżeli po początkowej fazie naciek uległ dalszemu wzmocnieniu o ponad 10% względnego wzmocnienia
- Krzywa płaska (fr. plateau) – jeżeli do zakończenia badania dynamicznego wartość wzmocnienia nie wykazywała zmiany o ponad 10%.

Krzywe wzmocnienia kontrastowego w badaniu dynamicznym wyrysowane zostały przy użyciu dedykowanej funkcji oprogramowania. Obszar zainteresowania wyrysowano odrębnie na pojedynczym przekroju obejmującym jak największy obszar nacieku. Przykładowy pomiar i odpowiadającą krzywą wzmocnienia przedstawiono na rycinach 12 i 13.



Rycina 12 Obraz T1-zależny, badanie dynamiczne - zaznaczony obszar zainteresowania odpowiadający naciekowi raka endometrium



Rycina 13 Wykres krzywej wzmocnienia nacieku raka endometrium typu wash-out

Z wykresu wynika, że naciek ulega silnemu wzmocnieniu kontrastowemu. Widoczne jest szybkie wypłukiwanie kontrastu – przykład krzywej wzmocnienia typu wash-out.

3.4 Leczenie operacyjne

Wszystkie chore włączone do badania były operowane przez doświadczonych lekarzy Kliniki Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Położnictwa Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie.

Dzięki prospektywnemu charakterowi badania odstęp pomiędzy badaniem RM, a operacją wynosił do kilku dni, co ograniczało możliwy błąd wynikający z naturalnego rozwoju choroby.

3.5 Badanie histopatologiczne

Ocena histopatologiczna materiału operacyjnego przeprowadzana była przez doświadczonych lekarzy Klinicznego Zakładu Patomorfologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, zgodnie ze standardami oceny dla chorych operowanych z powodu raka endometrium¹⁵³. Stopień zaawansowania i typ histologiczny oceniano zgodnie z 8-mą edycją klasyfikacji AJCC⁶⁵ oraz 5-tą edycją klasyfikacji WHO²³. Wyniki badania histopatologicznego stanowiły „stan rzeczywisty”, według którego oceniano parametry diagnostyczne badania RM.

Wyniki badania histopatologicznego stanowiły również „stan rzeczywisty” poszczególnych cech raka endometrium w próbie określenia radiologicznych biomarkerów.

3.7 Analiza statystyczna

3.7.1 Ocena stopnia zaawansowania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego – parametry diagnostyczne badania RM

Oceny parametrów testu diagnostycznego – badania RM w ocenie radiologicznej poszczególnych cech, stwierdzanych następnie w pooperacyjnym badaniu histopatologicznego, dokonywano zgodnie z zasadami obliczania czułości, swoistości, dodatniej i ujemnej wartości predykcyjnej oraz dokładności. Za stan rzeczywisty przyjęto wynik badania histopatologicznego.

„Tablicę pomyłek” przedstawia tabela 4.

Tabela 4 Tablica pomyłek

Liczności obserwowane		Rzeczywistość (wynik badania histopatologicznego)		
		Choroba (+)	Brak choroby (-)	Suma
Test diagnostyczny (RM)	Wynik pozytywny (+)	PD	FD	PD + FD
	Wynik negatywny (-)	FU	PU	FU + PU
	Suma	PD + FU	FD + PU	PD + FD + FU + PU

PD – wyniki prawdziwie dodatnie, FD – wyniki fałszywie dodatnie, FU – wyniki fałszywie ujemne, PU – wyniki prawdziwie ujemne, RM - badanie z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego

Na podstawie tabeli wyliczono czułość testu (zdolność wykrywania osób, u których rzeczywiście występuje dana cecha) oraz swoistość (zdolność wykrywania osób, u których rzeczywiście nie występuje dana cecha).

$$czułość = \frac{PD}{PD+FU}$$

$$swoistość = \frac{PU}{FD+PU}$$

Wartość predykcyjna dodatnia oznacza prawdopodobieństwo, że u danej chorej rzeczywiście występuje dana cecha, jeżeli została rozpoznana na podstawie testu diagnostycznego (badania RM).

$$wartość\ predykcyjna\ dodatnia = \frac{PD}{PD+FD}$$

Wartość predykcyjna ujemna to prawdopodobieństwo, że dana cecha nie występuje w rzeczywistości, przy jej wykluczeniu na podstawie badania.

$$\text{wartość predykcyjna ujemna} = \frac{PU}{FU+PU}$$

Dokładność to prawdopodobieństwo prawidłowej diagnozy przy wykorzystaniu testu diagnostycznego.

$$\text{dokładność} = \frac{PD+PU}{PD+FD+FU+PU}$$

Przedział ufności (ang. *confidence interval*, CI) czułości, swoistości, wartości predykcyjnej dodatniej, wartości predykcyjnej ujemnej i dokładności budowany jest w oparciu o metodę Cloppera–Pearsona dla pojedynczej proporcji.

3.7.2 Próba określenia stopnia złośliwości raka endometrium – analiza zmiennych w określeniu radiologicznych biomarkerów raka endometrium

Wyniki były uznawane za istotne statystycznie jeżeli wartość $p < 0,05$. Wyniki z przedziału $0,05 < p < 0,1$ uznawano za istotne na poziomie tendencji statystycznej.

Normalność rozkładu ilościowych cech nacieku (zmiennych ilościowych) oceniono przy użyciu testu Saphiro-Wilka. Jeśli test osiągał istotność statystyczną ($p < 0,05$) uznawano, że dana zmienna ilościowa nie ma rozkładu normalnego.

Zmienne ilościowe, które nie miały rozkładu normalnego porównywano przy pomocy testu U Mann-Whitney’a dla prób niezależnych. Należały do nich:

- największy wymiar nacieku [mm]
- najmniejszy wymiar nacieku [mm]
- objętość nacieku [ml]
- objętość macicy [ml]
- stosunek objętości nacieku do objętości macicy [%]
- grubość mięśnia macicy w zdrowej części [mm]
- stosunek sygnału T2-zal. nacieku do sygnału T2-zal. tkanki tłuszczowej mezorektum
- stosunek sygnału T2-zal. nacieku do sygnału T2-zal. myometrium
- średnia wartość ADC nacieku
- wzmocnienie nacieku (equilibrium) [%]

Zmienne ilościowe o rozkładzie normalnym porównywano przy pomocy testu t-Studenta dla prób niezależnych. Należały do nich:

- minimalna zmierzona wartość ADC nacieku
- wzmocnienie myometrium (equilibrium) [%]

Jeżeli występowała nierówność wariancji (określoną na podstawie testu Fishera), stosowano poprawkę Cochran-Cox.

Na podstawie potwierdzonych w ocenie materiału operacyjnego cech, chore podzielono dychotomiczne na podgrupy na podstawie:

- histologicznego stopnia złośliwości raka endometrioidnego: raki niskiego stopnia złośliwości vs wysokiego stopnia złośliwości
- typu histologicznego raka: raki endometrioidne vs raki nieendometrioidne
- typu histologicznego raka: raki endometrioidne niskiego stopnia złośliwości vs raki endometrioidne wysokiego stopnia złośliwości i raki nieendometrioidne (podział odpowiadający historycznej klasyfikacji Bokhman)
- obecności głębokiego nacieku myometrium: <50% grubości vs $\geq$ 50% grubości
- obecności istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych vs braku
- obecności przerzutów w węzłach chłonnych vs braku przerzutów

Przy użyciu testów statystycznych porównano zmierzone na podstawie analizy obrazów radiologicznych zmienne w poszczególnych podgrupach, określonych na podstawie badania histopatologicznego.

Dla zmiennych ilościowych, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę w poszczególnych podgrupach, przeprowadzono analizę krzywej ROC (ang. receiver operating characteristic, ROC). Na jej podstawie określono jakość klasyfikacyjną analizowanych zmiennych diagnostycznych.

Wielkość pola pod krzywą (ang. *area under curve*, AUC) i przedział ufności dla AUC wyliczono w oparciu o metodę nieparametryczną DeLong¹⁵⁴.

Proponowany punkt odcięcia zapewniający kompromis pomiędzy czułością i swoistością modelu określono zgodnie z indeksem Youdena¹⁵⁵.

Przyjęto zależność jakości klasyfikatora od AUC¹⁵⁶:

- $AUC \in (0,6; 0,7]$ – słaba
- $AUC \in (0,7; 0,8]$ – akceptowalna
- $AUC \in (0,8; 0,9]$ – dobra
- $AUC \in (0,9; 1]$ – doskonała (bardzo dobra)

Zmienne jakościowe porównywano z wykorzystaniem testu niezależności chi-kwadrat. Do ocenianych cech jakościowych należały:

- Obecność wzmocnienia nacieku $\geq 100\%$ w badaniu dynamicznym po 120 sekundach
- Obecność krzywej wzmocnienia kontrastowego typu wash-out

Parametry diagnostyczne zmiennych jakościowych jako predyktory cech histologicznych obliczono na podstawie tabeli kontyngencji. Przedział ufności ustalono w oparciu o metodę Cloppera–Pearsona dla pojedynczej proporcji.

Do obliczeń statystycznych wykorzystano oprogramowanie PQStat w wersji 1.8.6.102 (PQStat Software).

4. Wyniki

4.1 Opis badanej grupy

W latach 2021-2022 wykonano 167 badań RM narządu rodne w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania rozpoznanego histopatologicznie raka endometrium. Spośród badanych 9 chorych nie było leczonych operacyjnie ze względu na ogólny stan zdrowia, brak zgody na leczenie lub wybór innej metody leczenia (radioterapia i/lub chemioterapia), natomiast dwie chore były leczone w innych ośrodkach. U dwóch chorych ostatecznym rozpoznaniem był rak szyjki macicy, natomiast u czterech w badaniu pooperacyjnym nie znaleziono utkania raka (usunięty w trakcie zabiegu diagnostycznego).

Do analizy zakwalifikowano 150 kobiet z potwierdzonym w badaniu pooperacyjnym rakiem endometrium, leczonych operacyjnie w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Fryderyka Szopena w Rzeszowie w latach 2021-2022, u których wykonano przedoperacyjne badanie RM, w którym uzyskano zadowalającej jakości obrazy.

Najmłodsza chora miała 36 lat, a najstarsza 90 lat. Mediana wieku chorych wyniosła 65 lat. Po menopauzie było 136 chorych (90,7%), natomiast 14 chorych (9,3%) miesiączkowało do czasu operacji.

Czas pomiędzy badaniem RM a zabiegiem operacyjnym wyniósł 1 do 30 dni, (mediana 3 dni), 122 chore (81,3%) miały wykonany zabieg operacyjny do 7 dni od dnia badania RM, a 53 chore (35,3%) następnego dnia.

4.2 Częstość występowania poszczególnych typów histologicznych raka endometrium

Na podstawie badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego postawiono ostateczne rozpoznanie typu histologicznego raka endometrium w badanej grupie chorych. Częstość występowania poszczególnych typów histologicznych przedstawia tabela 5.

Tabela 5 Typ histologiczny raka endometrium określony w badaniu pooperacyjnym

Typ histologiczny raka endometrium	Liczba chorych i (%)
Rak endometrioidny (EEC)	133 (88,7%)
w tym:	
• EEC low-grade (G1 i G2)	125 (83,3%)
• EEC high-grade (G3)	8 (5,3%)
Rak surowiczy (SC)	7 (4,7%)
Rak jasnokomórkowy (CCC)	4 (2,7%)
Gruczolakorak mieszanokomórkowy (MC)	4 (2,7%)
Rak niezróżnicowany (UC)	1 (0,6%)
Mięsakorak (CS)	1 (0,6%)
Pozostałe typy histologiczne	0 (0%)

Raki endometrioidne stanowiły 88,7% raków trzonu macicy w badanej grupie. Raki EEC o niskim stopniu złośliwości stanowiły 94% raków EEC i 83,3% wszystkich raków. U 17 chorych, tj. 11,3% stwierdzono inne niż endometrioidny typy histologiczne raka, spośród których najczęstszy był SC, stanowiący 4,7% wszystkich raków.

4.3 Stopień zaawansowania raka endometrium u chorych

Na podstawie badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego i danych klinicznych określono stopień zaawansowania raka endometrium u chorych, zgodnie z obowiązującą w czasie oceny histopatologicznej klasyfikacją FIGO 2009.

Liczbę chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania raka endometrium przedstawia tabela 6.

Tabela 6 Liczba chorych z rakiem endometrium w określonym stopniu zaawansowania FIGO 2009

Stopień zaawansowania FIGO 2009	Liczba chorych
I	106
IA	68
IB	38
II	15
III	24
IIIA	5
IIIB	8
IIIC	11
IIIC1	10
IIIC2	1
IV	5
IVA	0
IVB	5

Wyniki analizy wskazują, że wśród chorych leczonych operacyjnie w naszym szpitalu z powodu raka endometrium największą grupę stanowiły chore w I stopniu zaawansowania według klasyfikacji FIGO 2009. Stadium zaawansowania FIGO II stwierdzono ostatecznie u 15 chorych, FIGO III u 24 chorych, natomiast FIGO IV u 5 chorych

4.4 Częstość występowania poszczególnych cech zaawansowania raka endometrium

Analiza badań histopatologicznych materiału pooperacyjnego pozwoliła na określenie częstości występowania poszczególnych cech zaawansowania raka endometrium. Wyniki zebrano w tabeli 7.

Tabela 7 Cechy zaawansowania raka endometrium określone na podstawie badania pooperacyjnego

Cecha określona w badaniu pooperacyjnym	Liczba chorych i (%)
Naciek ograniczony do endometrium (śródszluzówkowy) (*)	11 (7,3%)
Naciek myometrium $\geq 50\%$ grubości myometrium	74 (49,3%)
Naciek podścieliska szyjki macicy	26 (17,3%)
Zajęcie błony surowiczej trzonu macicy i/lub naciek/zmiany przerzutowe w obrębie przydatków	8 (5,3%)
Zajęcie błony surowiczej/podsurowiczej trzonu macicy (*)	5 (3,3%)
Naciek/zmiany przerzutowe w obrębie przydatków (*)	5 (3,3%)
Naciek/zmiany przerzutowe w obrębie przymacicz i/lub pochwy	11 (7,3%)
Zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych	12 (8%) w tym: • okoliczne 12 (8%) • okołoaortalne 1 (0,6%)
Zajęcie otrzewnej miednicy (*)	4 (2,7%)
Naciek pęcherza moczowego i struktur jelitowych	2 (1,3%) w tym: • pęcherz moczowy 2 (1,3%) • struktury jelitowe 1 (0,7%)
Istotne zajęcie przestrzeni limfatyczno-naczyniowych (*)	45 (30%)

(*) – cechy obecne w klasyfikacji FIGO 2023

Śródszluzówkowy naciek raka, ograniczony do endometrium, występował u nieco ponad 7% chorych. U blisko połowy, tj. 49,3% chorych głębokość nacieku myometrium była równa lub przekraczała 50% jego grubości. U 36 kobiet, tj. 48,7%, u których rozpoznano histopatologicznie głęboki naciek myometrium, choroba przekraczała trzon macicy, ze względu na naciek szyjki macicy, zmiany w okolicznych strukturach lub zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych.

Naciek podścieliska szyjki rozpoznano u 26 kobiet, tj. 17,3% badanych, natomiast do stadium zaawansowania FIGO II zakwalifikowano jedynie 15 kobiet, tj. 10%

badanych. U pozostałych 9 z nich, tj. 34,6% chorych z potwierdzonym naciekiem pościeliska szyjki, choroba przekraczała macicę.

Najczęściej występującą formą choroby przekraczającej granice macicy były przerzuty do węzłów chłonnych. Zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych w badaniu histopatologicznym stwierdzono u 8% chorych. Rozkład zmian przerzutowych przedstawia tabela 7.

Zajęcie przymacicz przez raka endometrium występowało częściej niż nacieki lub zmiany metastatyczne w przydatkach i nacieki błony surowiczej.

U dwóch chorych, u których wystąpił nacieki pęcherza i struktur jelitowych, występowały zmiany przerzutowe w otrzewnej. U żadnej z operowanych chorych zmiany w otrzewnej nie były ograniczone do miednicy.

Inwazję przestrzeni limfatyczno-naczyniowych zaobserwowano u 52 (34,7%) chorych, natomiast u 45 (30%) chorych stwierdzono istotną LVSI.

4.5 Ocena parametrów diagnostycznych badania RM w ocenie stopnia zaawansowania raka endometrium

Porównanie wyników analizy radiologicznej z wynikami oceny histopatologicznej materiału operacyjnego określiło parametry diagnostyczne badania RM w ocenie poszczególnych cech zaawansowania raka endometrium.

Przeprowadzona analiza wykazała dobrą i bardzo dobrą dokładność badania RM w określaniu poszczególnych cech zaawansowania raka endometrium, ujętych zarówno w klasyfikacji FIGO 2009 jak i FIGO 2023.

Wyniki oceny parametrów diagnostycznych badania RM w ocenie cech zaawansowania raka endometrium zestawiono w tabeli 8.

Tabela 8 Parametry diagnostyczne badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego w ocenie stopnia zaawansowania raka endometrium.

Cecha	Czułość	Swoistość	Wartość predykcyjna dodatnia	Wartość predykcyjna ujemna	Dokładność
Wykluczenie nacieku myometrium (*)	0,45 (0,17-0,77)	0,94 (0,89-0,97)	0,38 (0,14-0,68)	0,96 (0,91-0,98)	0,91 (0,85-0,95)
Ocena głębokości nacieku myometrium	0,86 (0,77-0,93)	0,89 (0,8-0,95)	0,89 (0,79-0,95)	0,87 (0,78-0,94)	0,88 (0,82-0,93)
Ocena nacieku szyjki macicy	0,65 (0,44-0,83)	0,93 (0,87-0,97)	0,65 (0,44-0,83)	0,93 (0,87-0,97)	0,88 (0,82-0,93)
Ocena zajęcia błony surowiczej trzonu macicy i/lub zmian przerzutowych/na cieku w obrębie przydatków	0,75 (0,35-0,97)	0,94 (0,89-0,98)	0,43 (0,18-0,71)	0,99 (0,95-1)	0,93 (0,88-0,97)
Ocena zajęcia błony surowiczej/podsur owiczej trzonu macicy (*)	1 (0,48-1)	0,96 (0,91-0,98)	0,45 (0,17-0,77)	1 (0,97-1)	0,96 (0,91-0,99)
Ocena nacieku/zmian przerzutowych w obrębie przydatków (*)	0,6 (0,15-0,95)	0,98 (0,94-1)	0,5 (0,12-0,88)	0,99 (0,95-1)	0,97 (0,92-0,99)
Ocena nacieku/zmian przerzutowych w obrębie przymiacz i/lub pochwy	0,36 (0,11-0,69)	0,98 (0,94-1)	0,57 (0,18- 0,9)	0,95 (0,9-0,98)	0,93 (0,88-0,97)
Ocena zmian przerzutowych w węzłach chłonnych	0,67 (0,35-0,9)	0,93 (0,88-0,97)	0,47 (0,23-0,72)	0,97 (0,92-0,99)	0,91 (0,86-0,95)
Ocena zajęcia otrzewnej miednicy (*)	0,5 (0,07-0,93)	0,99 (0,96-1)	0,67 (0,09-0,99)	0,99 (0,95-1)	0,98 (0,94-1)
Ocena nacieku pęcherza moczowego i struktur jelitowych	1 (0,03-1)	1 (0,98-1)	1 (0,03-1)	1 (0,98-1)	1 (0,98-1)

(*) – cechy obecne w klasyfikacji FIGO 2023

Obserwuje się wyższą ujemną wartość prognostyczną niż dodatnią wartość prognostyczną w ocenie wszystkich cech zaawansowania.

Badanie RM charakteryzowało się wysoką dokładnością – 91% (CI 85-95%), swoistością – 94% (CI 89-97%) i ujemną wartością predykcyjną – 96% (CI 91-98%) w wykluczeniu nacieku myometrium, natomiast czułość i dodatnia wartość predykcyjna badania były niskie i wynosiły odpowiednio 45% (17-77%) oraz 38% (14-68%).

W ocenie głębokości nacieku myometrium badanie RM wykazało się dobrą czułością i swoistością, wynoszącą odpowiednio 86% (CI 77-93%) i 89% (CI 80-95%). Dokładność wyniosła 88% (82-93%).

Obecność nacieku podścieliska szyjki rozpoznano ze swoistością 93% (CI 87-97%), podczas gdy czułość była niższa i wynosiła jedynie 65% (CI 44-83%). Dokładność wyniosła 88% (CI 82-93%).

Analiza wykazała wysoką ujemną wartość prognostyczną badania RM w ocenie cech miejscowo zaawansowanego raka endometrium. Dodatnia wartość prognostyczna jest dość niska, a przedział ufności jest szeroki, co jest związane z małą grupą kontrolną.

Zaobserwowano wysoką czułość w wykrywaniu nacieku błony surowiczej trzonu macicy – 100% (CI 48-100%).

Czułość badania RM rozpoznaniu większości cech miejscowo zaawansowanego raka endometrium była niska. Najniższą czułość odnotowano w wykryciu zmian w obrębie przymacicz i pochwy – 36% (CI 11-69%), co oznacza, że badanie RM uwidocznilo niewiele ponad 1/3 przypadków, dość niska była również czułość w wykrywaniu zmian w obrębie przydatków – 60% (CI 15-95%).

W przeprowadzonym badaniu czułość RM w wykrywaniu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych wyniosła 67% (CI 35-90%), natomiast swoistość była wyższa i wyniosła 93% (CI 99-97%).

Badanie RM zakwalifikowało prawidłowo wszystkie przypadki nacieku pęcherza moczowego i struktur jelitowych. W ocenie zajęcia otrzewnej miednicy rozpoznano jedynie połowę przypadków.

4.6 Próba określenia histologicznego stopnia złośliwości raka endometrium z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego

4.6.1 Analiza normalności rozkładu wartości zmiennych ilościowych

Zmienne ilościowe oceniono przy pomocy testów normalności Shapiro-Wilka i sprawdzono, czy mają rozkład normalny. Wyniki przedstawia tabela 9.

Tabela 9 Wyniki testu normalności Shapiro-Wilka

Zmienna	Testy normalności Shapiro-Wilka		
	N	W	p
Największy wymiar nacieku [mm]	150	0,93	<0,01
Najmniejszy wymiar nacieku [mm]	150	0,94	<0,01
Objętość nacieku [ml]	150	0,51	<0,01
Objętość macicy [ml]	150	0,70	<0,01
Objętość nacieku/objętość macicy [%]	150	0,85	<0,01
Grubość mięśnia macicy w zdrowej części [mm]	150	0,92	<0,01
Sygnal T2-zal. nacieku/sygnal T2-zal. tkanki tłuszczowej mezorektum	138	0,97	0,01
Sygnal T2-zal. nacieku/sygnal T2-zal. myometrium	138	0,88	<0,01
Średnia wartość ADC nacieku	132	0,98	0,03
Minimalna zmierzona wartość ADC nacieku	132	0,99	0,74
Wzmocnienie nacieku (equilibrium) [%]	134	0,98	0,03
Wzmocnienie myometrium (equilibrium) [%]	145	0,98	0,08

N – liczba badanych, W – wartość statystyki testowej, p – poziom istotności statystycznej
Zmienne, dla których $p < 0,05$, nie mają rozkładu normalnego

Rozkład normalny wykazały tylko dwie zmienne: „minimalna zmierzona wartość ADC nacieku” oraz „wzmocnienie myometrium (equilibrium)”. Pozostałe zmienne nie miały rozkładu normalnego.

4.6.2 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade

Wyniki analiz statystycznych sprawdzających, czy istnieje zależność pomiędzy wartościami średnich (dla zmiennych ilościowych o rozkładzie normalnym) i median (dla zmiennych ilościowych, które nie miały rozkładu normalnego) cech radiologicznych

(radiologicznych biomarkerów) a histologicznym stopniem złośliwości raków endometrioidnych: low-grade (G1 i G2) vs high-grade (G3) przedstawia tabela 10.

Tabela 10 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade

Parametr	Mediana i kwartyle Średnia ±95% CI*	Histologiczny stopień złośliwości raka endometrioidnego		
		Low-grade	High-grade	p
Największy wymiar nacieku [mm]	(29) [29; 47]	28 [19; 45]	52,5 [41,25; 62]	0,01
Najmniejszy wymiar nacieku [mm]	(17) [11; 32]	16 [10; 26]	37 [30,75; 45,25]	<0,01
Objętość nacieku [ml]	(5,69) [1,72; 28,67]	5,41 [1,49; 22,2]	50,75 [28,72; 81,12]	<0,01
Objętość macicy [ml]	(60,8) [35,1; 109]	58,8 [35,1; 106,2]	112,2 [90,55; 126,85]	0,02
Objętość nacieku/objętość macicy [%]	(13,51) [3,08; 32,97]	12,86 [2,88; 25,96]	51,91 [34,77; 60,78]	0,01
Grubość mięśnia macicy w zdrowej części [mm]	(5,69) [1,72; 28,67]	12 [10; 16]	11,5 [9; 13]	0,34
Sygnal T2-zal. nacieku/sygnal T2-zal. tkanki tłuszczowej mezorektum	(0,56) [0,51; 0,61]	0,56 [0,51; 0,61]	0,6 [0,57; 0,63]	0,21
Sygnal T2-zal. nacieku/sygnal T2-zal. myometrium	(1,3) [1,11; 1,44]	1,25 [1,11; 1,46]	1,22 [1,07; 1,39]	0,27
Średnia wartość ADC nacieku	(704,25) [633,63; 768,13]	712,25 [627,38]	669,25 [651,5; 696,13]	0,17
Minimalna zmierzona wartość ADC nacieku*	(472,13) [450,01-494,25]	475,53 [452,01-499,05]	426,25 [382,16-470,34]	0,04
Wzmocnienie nacieku (equilibrium) [%]	(86,5) [69,25; 106,75]	86,5 [68,75; 106,75]	93,25 [83,25; 107,25]	0,49
Wzmocnienie myometrium (equilibrium) [%]*	(192,76) [183,12-202,4]	190,83 [181,03-200,63]	222,25 [168,63-275,87]	0,61

p – poziom istotności statystycznej, (*) zmienne ilościowe o rozkładzie normalnym

Przeprowadzona analiza wykazała, że w grupie chorych z EEC w zależności od stopnia złośliwości low-grade vs high-grade wartości niektórych zmiennych istotnie statystycznie różniły się. Wśród chorych z EEC high-grade naciek miał większy największy i najmniejszy wymiar ($p = 0,01$ i $p < 0,01$), cechował się większą objętością ($p < 0,01$). Objętość macicy była większa ($p = 0,02$). Większy był również procent objętości nacieku do objętości macicy ($p = 0,01$). Istotnie statystycznie różniła się również parametr minimalnej zmierzonej wartości ADC nacieku, która była niższa

w rakach EEC high-grade ($p = 0,04$) w porównaniu do raków high-grade. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic dla pozostałych zmiennych.

4.6.3 Analiza ROC wartości zmiennych ilościowych – radiologicznych biomarkerów w próbie określenia histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade

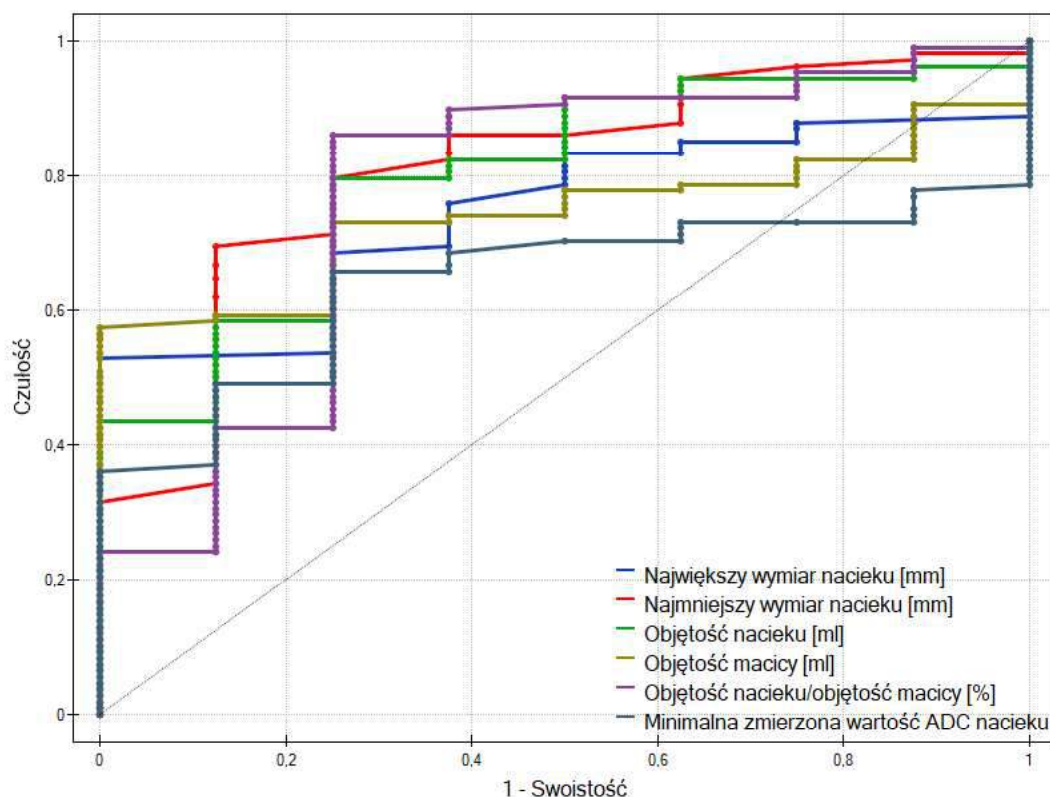
Przeprowadzono analizę ROC dla zmiennych ilościowych, których mediany lub średnie różniły się pomiędzy podgrupami chorych z EEC low-grade vs high-grade. Parametry diagnostyczne radiologicznych biomarkerów dla wybranego metodą Youdena punktu odcięcia przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11 Parametry diagnostyczne radiologicznych biomarkerów histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade na podstawie analizy ROC

Parametr	Histologiczny stopień złośliwości raka endometrioidnego low-grade vs high-grade				
	AUC	p	Próg	Czułość	Swoistość
Największy wymiar nacieku [mm]	0,77	0,01	≤ 32	0,58	1
Najmniejszy wymiar nacieku [mm]	0,83	$<0,01$	≤ 23	0,72	0,88
Objętość nacieku [ml]	0,82	$<0,01$	$\leq 32,10$	0,82	0,75
Objętość macicy [ml]	0,75	0,02	$\leq 66,6$	0,58	1
Objętość nacieku/objętość macicy [%]	0,8	0,01	$\leq 41,85$	0,75	0,98
Minimalna zmierzona wartość ADC nacieku*	0,64	0,17	≥ 432	0,66	0,75

AUC – pole pod krzywą, p – poziom istotności statystycznej

Krzywe ROC dla powyższej analizy wartości zmiennych ilościowych – radiologicznych biomarkerów stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade przedstawiono na wykresie 1.



Wykres 1 Krzywe ROC radiologicznych biomarkerów w próbie określenia histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade

W analizie zaobserwowano dobrą wartość diagnostyczną dla wartości najmniejszego wymiaru nacieku i objętości nacieku (AUC 0,83 i 0,82) i akceptowalną dla największego wymiaru nacieku, objętości macicy i stosunku objętości nacieku do objętości macicy. Minimalna zmierzona wartość ADC jest słabym predyktorem (AUC 0,64) a analiza ROC wykazała niską istotność statystyczną ($p = 0,17$).

4.6.4 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade

Przeanalizowano licznosci chorych w podgrupach dla zmiennych jakościowych: wzmocnienia nacieku $\geq 100\%$ w badaniu dynamicznym oraz obecności krzywej wzmocnienia nacieku typu wash-out. Wyniki przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade

Parametr	Liczność i %	Histologiczny stopień złośliwości raka endometrioidnego		
		Low-grade	High-grade	p
Wzmocnienie nacieku $\geq 100\%$				
TAK	N = 53 (44,54%)	N = 50 (94,34%)	N = 3 (5,66%)	0,68
NIE	N = 66 (55,46%)	N = 61 (92,42%)	N = 5 (7,58%)	
Krzywa wzmocnienia wash-out				
TAK	N = 72 (60,50%)	N = 71 (98,61%)	N = 1 (1,39%)	<0,01
NIE	N = 47 (39,50%)	N = 40 (85,11%)	N = 7 (14,89%)	

p – poziom istotności statystycznej

Z tabeli wynika, że krzywa wzmocnienia typu wash-out częściej występowała w rakach endometrioidnych low-grade niż high-grade ($p < 0,01$). Nie wykazano różnic w częstości występowania wzmocnienia nacieku $\geq 100\%$ w badaniu dynamicznym.

4.6.5 Analiza parametrów diagnostycznych krzywej wzmocnienia typu wash-out jako predyktora histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade

Oceniono parametry diagnostyczne zastosowania krzywej wzmocnienia typu wash-out jak predyktora typu raka EEC low-grade vs high-grade. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13 Parametry diagnostyczne krzywej wzmocnienia typu wash-out jako predyktora histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade

Cecha	Czułość	Swoistość	Wartość predykcyjna dodatnia	Wartość predykcyjna ujemna	Dokładność
Histologiczny stopień złośliwości EEC low-grade vs high-grade	0,64 (0,55-0,72)	0,86 (0,53-0,98)	0,99 (0,93-1)	0,15 (0,07-0,28)	0,66 (0,56-0,74)

EEC – raki endometrioidne

Z tabeli wynika, że zastosowanie krzywej wzmocnienia typu wash-out jako predyktora pozwoliło przewidzieć stopień złośliwości low-grade z wysoką swoistością, wynoszącą 86% (CI 53–98%). Dodatnia wartość predykcyjna wyniosła 99% (CI 93–100%). Czułość i wartość predykcyjna ujemna były niższe, odpowiednio 64% (CI 55–72%) i 15% (CI 7–28 %). Dokładność wyniosła 66% (CI 56–74%).

4.6.6 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC vs non-EEC

Wyniki analiz sprawdzających, czy istnieje zależność pomiędzy wybranymi ilościowymi cechami radiologicznymi, a typem histologicznym raków endometrium EEC vs non-EEC przedstawia tabela 14.

Tabela 14 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC vs non-EEC

Parametr	Mediana i kwartyle Średnia ±95% CI*	Typ histologiczny raka endometrium		
		EEC	non-EEC	p
Największy wymiar nacieku [mm]	32 [20,25; 47,75]	29 [19; 47]	38 [29; 50]	0,06
Najmniejszy wymiar nacieku [mm]	18 [12; 32]	17 [11; 32]	26 [18; 34]	0,07
Objętość nacieku [ml]	7,3 [2,31; 28,88]	5,69 [1,72; 28,67]	14,6 [6,12; 29,91]	0,06
Objętość macicy [ml]	62,95 [38; 106,025]	60,8 [35,1; 109]	78,2 [57,3; 98,5]	0,18
Objętość nacieku/objętość macicy [%]	13,77 [3,59; 33,19]	13,51 [3,08; 32,97]	22,93 [11,73; 37,81]	0,08
Grubość mięśnia macicy w zdrowej części [mm]	12,0 [9,0; 14,75]	12 [10; 16]	10 [8; 10]	<0,01
Sygnal T2-zal. nacieku/sygnal T2-zal. tkanki tłuszczowej mezorektum	0,57 [0,51; 0,62]	0,56 [0,51; 0,61]	0,6 [0,54; 0,65]	0,07
Sygnal T2-zal. nacieku/sygnal T2-zal. myometrium	1,25 [1,1; 1,45]	1,25 [1,11; 1,44]	1,25 [1,09; 1,45]	0,98
Średnia wartość ADC nacieku	708,25 [625,38; 776,38]	704,25 [633,63; 768,13]	783,75 [595; 932,75]	0,26
Minimalna zmierzona wartość ADC nacieku*	477,68 [456,37-499]	472,13 [450,01-494,25]	517,94 [440,82-595,06]	0,17
Wzmocnienie nacieku (equilibrium) [%]	88,75 [71; 108,5]	86,5 [69,25; 106,75]	105 [92,25; 125,25]	0,03
Wzmocnienie myometrium (equilibrium) [%]*	191,38 [182,24-200,51]	192,76 [183,13-202,4]	179,4 [147,82-210,98]	0,38

p – poziom istotności statystycznej, (*) zmienne ilościowe o rozkładzie normalnym

EEC – raki endometrioidalne, non-EEC – raki nieendometrioidalne

Analiza porównująca zmienne ilościowe pomiędzy rakami EEC, a innymi typami histologicznymi (non-EEC) wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy grubością myometrium w zdrowej części, która była większa w rakach EEC ($p < 0,01$). Zmierzona w fazie equilibrium procentowa wartość wzmocnienia nacieku była istotnie wyższa dla raków non-EEC ($p = 0,03$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pozostałymi zmiennymi. Zaobserwowano tendencję ($0,05 < p < 0,08$) dla parametrów związanych z wielkością nacieku: największego i najmniejszego wymiaru, objętości oraz stosunku objętości nacieku do objętości macicy. Stosunek intensywności sygnału T2-zal. nacieku do sygnału T2-zal. tkanki tłuszczowej mezorektum nie różnił się istotnie statystycznie, natomiast miał tendencję do wyższych wartości w rakach non-EEC ($p = 0,07$).

4.6.7 Analiza ROC wartości zmiennych ilościowych – radiologicznych biomarkerów w próbie określenia typu histologicznego raka endometrium EEC vs non-EEC

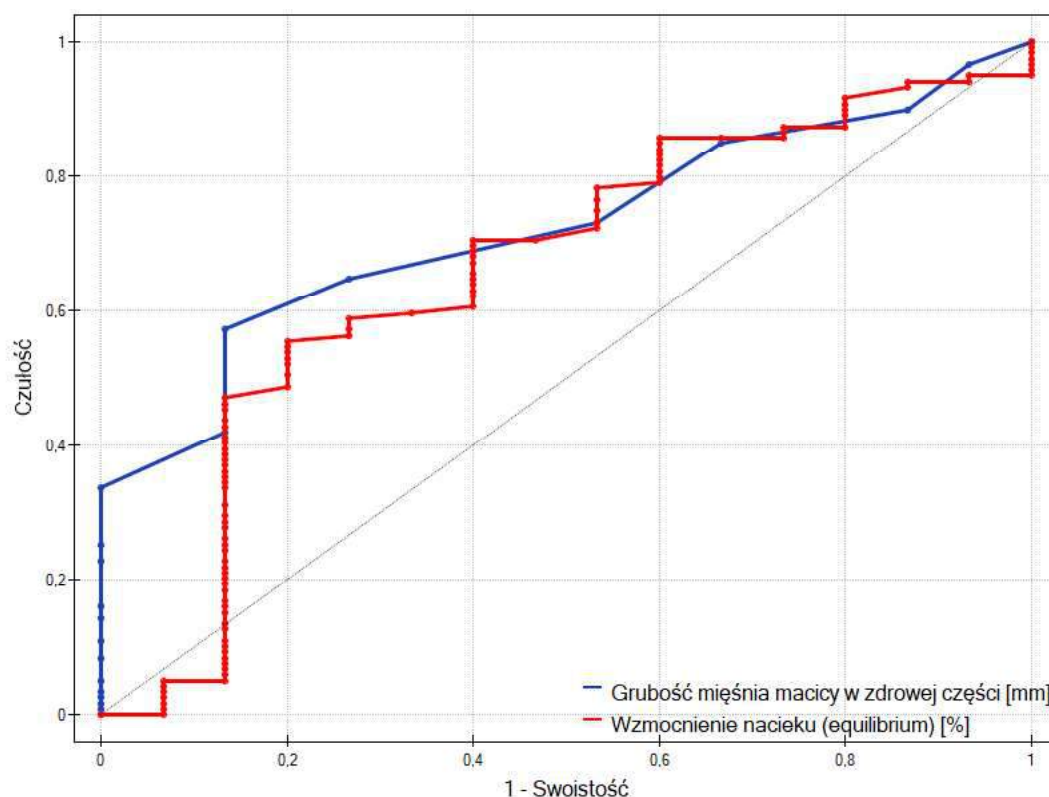
Parametry diagnostyczne dla wybranego metodą Youdena punktu odcięcia wartości zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka trzonu macicy EEC vs non-EEC przedstawiono w tabeli 15.

Krzywe ROC przedstawiono na wykresie 2.

Tabela 15 Parametry diagnostyczne radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC vs non-EEC na podstawie analizy ROC

Parametr	Typ histologiczny raka endometrium: EEC vs non-EEC				
	AUC	p	Próg	Czułość	Swoistość
Grubość mięśnia macicy w zdrowej części [mm]	0,74	<0,01	≥ 12	0,59	0,88
Wzmocnienie nacieku (equilibrium) [%]	0,66	0,04	$\leq 89,5$	0,55	0,8

AUC – pole pod krzywą, p – poziom istotności statystycznej
EEC – raki endometrioidne, non-EEC – raki nieendometrioidne



Wykres 2 Krzywe ROC radiologicznych biomarkerów w próbie określenia typu histologicznego raka endometrium – EEC vs non-EEC

Z tabeli i wykresu wynika, że grubość myometrium w zdrowej części może być akceptowalnym predyktorem typu endometrioidnego raka endometrium (AUC 0,74), natomiast wzmocnienie nacieku mierzone w fazie equilibrium słabym (AUC 0,66).

4.6.8 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC vs non-EEC

Przeanalizowano częstość występowania wzmocnienia nacieku $\geq 100\%$ oraz krzywej wzmocnienia typu wash-out w podgrupach chorych z rakami endometrioidnymi vs z pozostałymi typami histologicznymi raka. Wyniki przedstawiono w tabeli 16.

Tabela 16 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC vs non-EEC

Parametr	Liczność i %**	Typ histologiczny raka endometrium		
		EEC	non-EEC	p
Wzmocnienie nacieku ≥100% TAK NIE	N = 62 (46,27%) N = 72 (53,73%)	N = 53 (85,48%) N = 66 (91,67%)	N = 9 (14,52%) N = 6 (8,33%)	0,26
Krzywa wzmocnienia wash-out TAK NIE	N = 77 (57,46%) N = 57 (42,54%)	N = 72 (93,51%) N = 47 (82,46%)	N = 5 (6,49%) N = 10 (17,54%)	0,04

p – poziom istotności statystycznej

EEC – raki endometrioidne, non-EEC – raki nieendometrioidne

Z tabeli wynika, że krzywa wzmocnienia wash-out częściej występowała wśród raków EEC niż non-EEC ($p=0,04$). Częstość występowania wzmocnienia nacieku $\geq 100\%$ nie różniła się statystycznie.

4.6.9 Analiza parametrów diagnostycznych krzywej wzmocnienia typu wash-out jako predyktora typu histologicznego raka endometrium – EEC vs non-EEC

Wyniki analizy parametrów diagnostycznych krzywej wzmocnienia typu wash-out jako predyktora w próbie określenia typu histologicznego raka endometrium – raki endometrioidne vs raki nieendometrioidne przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17 Parametry diagnostyczne krzywej wzmocnienia typu wash-out jako typu histologicznego raka endometrium – EEC vs non-EEC

Cecha	Czułość	Swoistość	Wartość predykcyjna dodatnia	Wartość predykcyjna ujemna	Dokładność
Typ histologiczny raka endometrium EEC vs non-EEC	0,61 (0,51-0,69)	0,67 (0,38-0,88)	0,94 (0,87-0,97)	0,18 (0,12-0,24)	0,61 (0,52-0,69)

EEC – raki endometrioidne, non-EEC – raki nieendometrioidne

Analiza wykazała wysoką dodatnią wartość predykcyjną krzywej wzmocnienia typu wash-out dla raków endometrioidnych wynoszącą 94% (CI 87-97%). Czułość i swoistość były niskie, bardzo niska była ujemna wartość predykcyjna.

4.6.10 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC

Wyniki analiz sprawdzających, czy istnieje zależność pomiędzy wartościami średnich i median dla wybranych cech radiologicznych, a typem histologicznym raków endometrium EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC przedstawiono w tabeli 18.

Tabela 18 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC

Parametr	Mediana i kwartyle	Typ histologiczny raka endometrium		
	Średnia $\pm 95\%$ CI*	Low-grade EEC	High-grade EEC i non-EEC	p
Największy wymiar nacieku [mm]	32 [20,25; 47,75]	28 [19; 45]	46 [32; 56]	<0,01
Najmniejszy wymiar nacieku [mm]	18 [12; 32]	16 [10; 26]	28 [18; 38]	<0,01
Objętość nacieku [ml]	7,3 [2,31; 28,88]	5,41 [1,49; 22,2]	22,83 [8,99; 41,6]	<0,01
Objętość macicy [ml]	62,95 [38; 106,025]	58,8 [35,1; 106,2]	91,3 [63,7; 105,5]	0,01
Objętość nacieku/objętość macicy [%]	13,77 [3,59; 33,19]	12,86 [2,88; 25,96]	31,05 [11,73; 50,98]	<0,01
Grubość mięśnia macicy w zdrowej części [mm]	12,0 [9,0; 14,75]	12 [10; 16]	10 [8; 11]	<0,01
Sygnal T2-zal. nacieku/sygnal T2-zal. tkanki tłuszczowej mezorektum	0,57 [0,51; 0,62]	0,56 [0,51; 0,61]	0,6 [0,54; 0,64]	0,03
Sygnal T2-zal. nacieku/sygnal T2-zal. myometrium	1,25 [1,1; 1,45]	1,25 [1,11; 1,46]	1,25 [1,09; 1,42]	0,77
Średnia wartość ADC nacieku	708,25 [625,38; 776,38]	712,25 [627,38; 770,5]	690,25 [611; 873,13]	0,8
Minimalna zmierzona wartość ADC nacieku*	477,68 [456,37-499]	475,53 [425,01-499,05]	487,38 [433,21-541,54]	0,67
Wzmocnienie nacieku (equilibrium) [%]	88,75 [71; 108,5]	86,5 [68,75; 106,75]	103,5 [87,75; 123,75]	0,05
Wzmocnienie myometrium (equilibrium) [%]*	191,38 [182,24-200,51]	190,83 [181,03-200,63]	194,3 [167,6-221,01]	0,78

p – poziom istotności statystycznej, (*) zmienne ilościowe o rozkładzie normalnym
EEC – raki endometrioidne, non-EEC – raki nieendometrioidne

Analiza statystyczna wartości zmiennych w podgrupach chorych z rakami EEC low-grade a rakami EEC-high-grade i non-EEC (podział odpowiadający historycznej klasyfikacji Bokhman) wykazała istotne różnice pomiędzy wszystkimi mierzonymi parametrami wielkości nacieku ($p < 0,01$). Objętość macicy była mniejsza w rakach EEC low-grade ($p = 0,01$) niż w pozostałych rakach. Grubość myometrium w zdrowej części była większa ($p < 0,01$) u chorych z rakiem EEC low-grade. Stosunek intensywności sygnału T2-zal. nacieku do sygnału T2-zal. tkanki tłuszczowej mezorektum różnił się i był większy w grupie raków EEC high-grade i non-EEC ($p = 0,03$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych parametrów.

4.6.11 Analiza ROC wartości zmiennych ilościowych – radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC

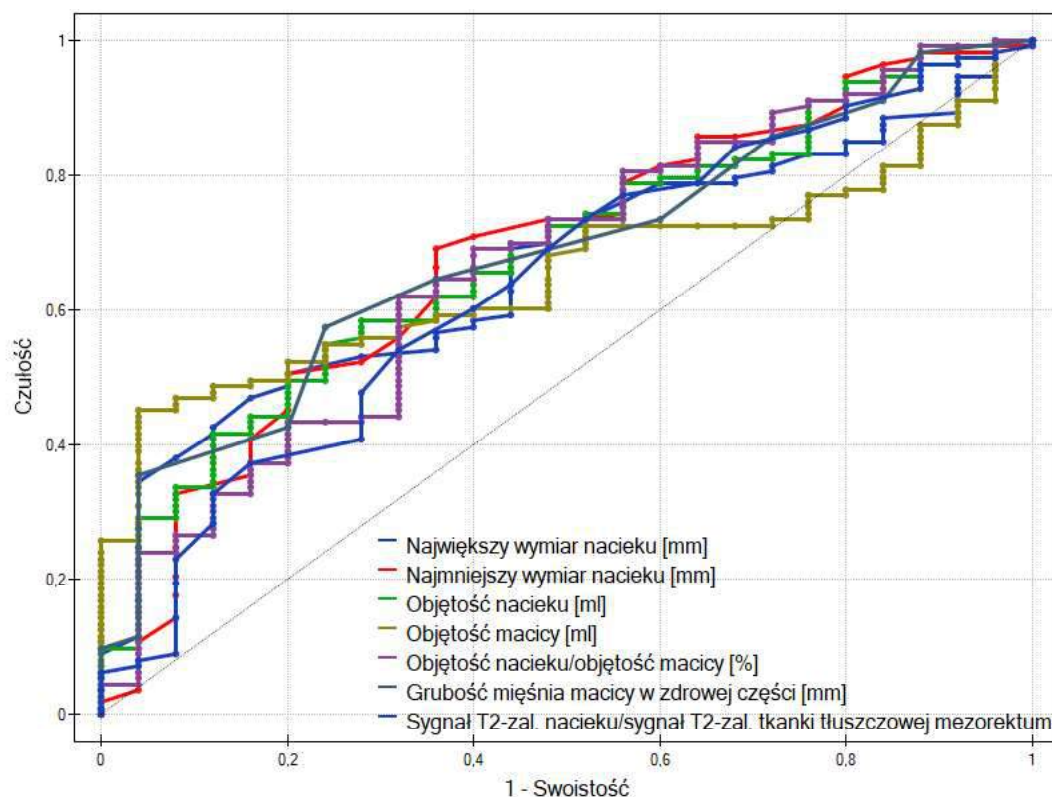
Wyniki analizy ROC zmiennych ilościowych i ustalone parametry diagnostyczne dla wybranego metodą Youdena punktu odcięcia przedstawiono w tabeli 19.

Krzywe ROC przedstawiono na wykresie 3.

Tabela 19 Parametry diagnostyczne radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non EEC na podstawie analizy ROC

Parametr	Histologiczny stopień złośliwości: EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC				
	AUC	p	Próg	Czułość	Swoistość
Największy wymiar nacieku [mm]	0,7	<0,01	≤24	0,41	0,96
Najmniejszy wymiar nacieku [mm]	0,71	<0,01	≤23	0,72	0,64
Objętość nacieku [ml]	0,71	<0,01	≤7,80	0,59	0,76
Objętość macicy [ml]	0,66	0,01	≤48,7	0,46	0,96
Objętość nacieku/objętość macicy [%]	0,7	<0,01	≤17,65	0,66	0,68
Grubość mięśnia macicy w zdrowej części [mm]	0,7	<0,01	≥12	0,59	0,76
Sygnał T2-zal. nacieku/sygnał T2-zal. tkanki tłuszczowej mezorektum	0,64	0,03	≤0,56	0,54	0,68

AUC – pole pod krzywą, p – poziom istotności statystycznej
EEC – raki endometrioidne, non-EEC – raki nieendometrioidne



Wykres 3 Krzywe ROC radiologicznych biomarkerów w próbie określenia typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC

Z tabeli i wykresu wynika, że najmniejszy wymiar nacieku i objętość nacieku są akceptowalnymi predyktorami raków EEC low-grade vs EEC high grade i non-EEC (AUC 0,71 i 0,71), natomiast pozostałe parametry wielkości nacieku i objętość macicy są słabymi predyktorami (AUC 0,66-0,7). Grubość myometrium równa lub większa od 12 mm pozwala z czułością 59% i swoistością 76% przewidzieć zmianę typu EEC low-grade. Największy wymiar nacieku ≤ 24 mm wykazuje 96% swoistości w wykluczeniu innego typu zmiany niż EEC low-grade. Najsłabszymi predyktorami były objętość macicy (AUC 0,66) oraz stosunek sygnału T2-zal. nacieku do sygnału T2-zal. tkanki tłuszczowej mezorektum (AUC 0,64).

4.6.12 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC

Wyniki porównania częstości występowania zmiennych jakościowych przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC

Parametr	Liczność i %	Typ histologiczny raka endometrium		
		Low-grade EEC	High-grade EEC i non-EEC	p
Wzmocnienie nacieku ≥100% TAK NIE	N = 62 (46,27%) N = 72 (53,73%)	N = 50 (80,65%) N = 61 (84,72%)	N = 12 (19,35%) N = 11 (15,28%)	0,53
Krzywa wzmocnienia wash-out TAK NIE	N = 77 (57,46%) N = 57 (42,54%)	N = 71 (92,21%) N = 40 (70,18%)	N = 6 (7,79%) N = 17 (29,82%)	<0,01

p – poziom istotności statystycznej

EEC – raki endometrioidne, non-EEC – raki nieendometrioidne

Analiza zmiennych jakościowych wykazała, że krzywa wzmocnienia wash-out istotnie częściej występowała w rakach EEC low-grade. Częstość występowania wzmocnienia nacieku ≥100% nie różniła się.

4.6.13 Analiza parametrów diagnostycznych krzywej wzmocnienia typu wash-out jako predyktora typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC

Analiza wykazała wysoką dodatnią wartość predykcyjną krzywej wzmocnienia typu wash-out dla raków EEC low-grade, natomiast pozostałe parametry diagnostyczne były niższe. Wyniki przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21 Parametry diagnostyczne krzywej wzmocnienia typu wash-out jako predyktora typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC

Cecha	Czułość	Swoistość	Wartość predykcyjna dodatnia	Wartość predykcyjna ujemna	Dokładność
Typ histologiczny raka endometrium EEC low grade vs EEC high-grade i non-EEC	0,64 (0,54-0,73)	0,74 (0,52-0,90)	0,92 (0,85-0,96)	0,30 (0,23-0,38)	0,66 (0,57-0,74)

EEC – raki endometrioidne, non-EEC – raki nieendometrioidne

4.6.14 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności głębokiego nacieku myometrium

Wyniki analiz sprawdzających, czy istnieje zależność pomiędzy wartościami średnich i median dla wybranych cech radiologicznych, a obecnością głębokiego nacieku myometrium przedstawia tabela 22.

Tabela 22 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności głębokiego nacieku myometrium

Parametr	Mediana i kwartyle Średnia $\pm$ 95% CI*	Potwierdzony naciek myometrium $\geq$ 50% grubości		
		TAK	NIE	p
Największy wymiar nacieku [mm]	32 [20,25; 47,75]	42 [32; 56,75]	23,5 [15; 32]	<0,01
Najmniejszy wymiar nacieku [mm]	18 [12; 32]	26 [19; 38]	13 [8; 17]	<0,01
Objętość nacieku [ml]	7,3 [2,31; 28,88]	19,3 [7,6; 50,5]	2,9 [0,7; 5,8]	<0,01
Objętość macicy [ml]	62,95 [38; 106,025]	76,5 [43,83; 117,48]	49,7 [32,78; 97,55]	0,01
Objętość nacieku/objętość macicy [%]	13,77 [3,59; 33,19]	31,93 [13,58; 48,82]	5,72 [1,59; 14,7]	<0,01
Grubość mięśnia macicy w zdrowej części [mm]	12,0 [9,0; 14,75]	11 [8; 13]	12 [10; 16]	<0,01
Sygnał T2-zal. nacieku/sygnał T2-zal. tkanki tłuszczowej mezorektum	0,57 [0,51; 0,62]	0,58 [0,51; 0,64]	0,55 [0,52; 0,6]	0,15
Sygnał T2-zal. nacieku/sygnał T2-zal. myometrium	1,25 [1,1; 1,45]	1,14 [1,04; 1,35]	1,34 [1,2; 1,6]	<0,01
Średnia wartość ADC nacieku	708,25 [625,38; 776,38]	691 [620,75; 790,75]	716,0 [635,5; 768,5]	0,77
Minimalna zmierzona wartość ADC nacieku*	477,68 [456,37-499]	453,41 [424,82-482]	505,93 [474,64-537,23]	0,01
Wzmocnienie nacieku (equilibrium) [%]	88,75 [71; 108,5]	90 [72,75; 109,0]	87,5 [70,25; 105,75]	0,76
Wzmocnienie myometrium (equilibrium) [%]*	191,38 [182,24-200,51]	193,82 [178,54-209,09]	189,04 [178,41-199,67]	0,61

p – poziom istotności statystycznej, (*) zmienne ilościowe o rozkładzie normalnym

Analiza zmiennych ilościowych w poszukiwaniu radiologicznych biomarkerów głębokiego nacieku myometrium wykazała istotną statystycznie różnicę wartości wszystkich mierzonych cech wielkości nacieku: największego i najmniejszego wymiaru, objętości nacieku oraz objętości macicy. Zmiany, które naciekały głęboko myometrium były większe ($p < 0,01$), większa również była objętość macicy ($p = 0,01$). Grubość myometrium w zdrowej części była mniejsza ($p < 0,01$), różnił się również stosunek intensywności sygnału T2-zal. pomiędzy naciekiem a myometrium w zdrowej części ($p < 0,01$), który był istotnie niższy. Minimalna zmierzona wartość ADC nacieku również była niższa w przypadkach, kiedy występował głęboki naciek myometrium ($p = 0,01$). Pozostałe parametry nie różniły się istotnie.

4.6.15 Analiza ROC wartości zmiennych ilościowych – radiologicznych biomarkerów obecności głębokiego nacieku myometrium

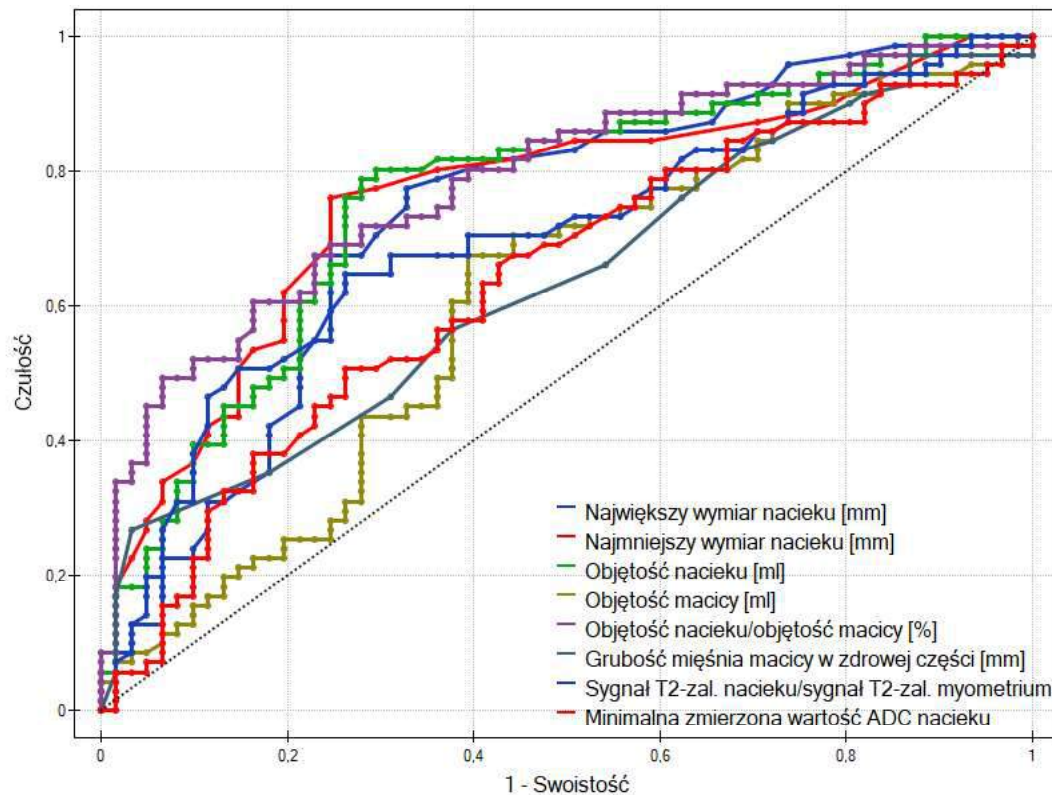
Parametry diagnostyczne dla wybranego metodą Youdena punktu odcięcia wartości zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów występowania głębokiego nacieku myometrium przedstawiono w tabeli 23.

Krzywe ROC przedstawiono na wykresie 4.

Tabela 23 Parametry diagnostyczne radiologicznych biomarkerów obecności głębokiego nacieku myometrium na podstawie analizy ROC

Parametr	Potwierdzony naciek myometrium $\geq 50\%$ grubości				
	AUC	p	Próg	Czułość	Swoistość
Największy wymiar nacieku [mm]	0,79	$<0,01$	≥ 30	0,78	0,74
Najmniejszy wymiar nacieku [mm]	0,81	$<0,01$	≥ 19	0,77	0,80
Objętość nacieku [ml]	0,81	$<0,01$	$\geq 6,01$	0,81	0,76
Objętość macicy [ml]	0,63	$0,01$	$\geq 59,5$	0,69	0,59
Objętość nacieku/objętość macicy [%]	0,83	$<0,01$	$\geq 15,64$	0,73	0,78
Grubość mięśnia macicy w zdrowej części [mm]	0,67	$<0,01$	≤ 8	0,28	0,97
Sygnał T2-zal. nacieku/sygnał T2-zal. myometrium	0,71	$<0,01$	$\leq 1,23$	0,65	0,74
Minimalna zmierzona wartość ADC nacieku*	0,64	$0,01$	≤ 441	0,68	0,56

AUC – pole pod krzywą, p – poziom istotności statystycznej



Wykres 4 Krzywe ROC radiologicznych biomarkerów obecności głębokiego nacieku myometrium

Z tabeli i wykresu wynika, że zgodnie z analizą ROC, dobrymi predyktorami obecności głębokiego nacieku myometrium były najmniejszy wymiar nacieku (AUC 0,81), objętość nacieku (AUC 0,81) i stosunek objętości nacieku do objętości macicy (AUC 0,83). Pozostałe radiologiczne biomarkery charakteryzowały się niższymi wartościami AUC. Akceptowalnymi predyktorami były największy wymiar nacieku (AUC 0,79) i stosunek intensywności sygnału T2-zal. nacieku do sygnału myometrium (AUC 0,71). Słabymi predyktorami okazały się grubość mięśnia macicy w zdrowej części (AUC 0,67), minimalna zmierzona wartość ADC nacieku (AUC 0,64) oraz objętość macicy (AUC 0,63). Stosunek objętości nacieku do objętości macicy $\geq 15,64\%$ pozwalał z czułością 73% i swoistością 0,78% przewidzieć obecność głębokiego nacieku myometrium.

4.6.16 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów głębokiego nacieku myometrium

Porównano częstość występowania zmiennych jakościowych w podgrupach ustalonych na podstawie obecności głębokiego nacieku myometrium określonej w badaniu histopatologicznym. Wyniki przedstawiono w tabeli 24.

Tabela 24 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności głębokiego nacieku myometrium

Parametr	Liczność i %	Potwierdzony naciek myometrium ≥50% grubości		
		TAK	NIE	p
Wzmocnienie nacieku ≥100%				
TAK	N = 62 (46,27%)	N = 30 (48,39%)	N = 32 (51,61%)	0,32
NIE	N = 72 (53,73%)	N = 41 (56,94%)	N = 31 (43,06%)	
Krzywa wzmocnienia wash-out				
TAK	N = 77 (57,46%)	N = 39 (50,65%)	N = 38 (49,35%)	0,53
NIE	N = 57 (42,54%)	N = 32 (56,14%)	N = 25 (43,86%)	

p – poziom istotności statystycznej

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania wzmocnienia nacieku ≥100% i krzywej wzmocnienia typu wash-out pomiędzy chorymi, u których potwierdzony został głęboki naciek myometrium oraz u tych, u których naciek wynosił mniej niż 50% grubości myometrium.

4.6.17 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych

Wyniki analiz sprawdzających, czy istnieje zależność pomiędzy wartościami średnich i median wybranych cech radiologicznych w podgrupach ustalonych na podstawie obecności LVSI przedstawia tabela 25.

Tabela 25 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych

Parametr	Mediana i kwartyle Średnia $\pm$ 95% CI*	Istotna inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowych		
		TAK	NIE	p
Największy wymiar nacieku [mm]	32 [20,25; 47,75]	45 [26; 63]	28 [17; 41]	<0,01
Najmniejszy wymiar nacieku [mm]	18 [12; 32]	24 [16; 40]	16 [10; 24]	<0,01
Objętość nacieku [ml]	7,3 [2,31; 28,88]	17,58 [5,41; 57,31]	4,31 [1,32; 17,47]	<0,01
Objętość macicy [ml]	62,95 [38; 106,025]	85,2 [48,7; 107,8]	58,8 [35,1; 103,5]	0,06
Objętość nacieku/objętość macicy [%]	13,77 [3,59; 33,19]	25,96 [11,61; 52,83]	9,71 [2,63; 19,82]	<0,01
Grubość mięśnia macicy w zdrowej części [mm]	12,0 [9,0; 14,75]	10 [9; 13]	12 [10; 15]	0,02
Sygnal T2-zal. nacieku/sygnal T2-zal. tkanki tłuszczowej mezorektum	0,57 [0,51; 0,62]	0,56 [0,51; 0,62]	0,57 [0,52; 0,63]	0,89
Sygnal T2-zal. nacieku/sygnal T2-zal. myometrium	1,25 [1,1; 1,45]	1,17 [1,03; 1,38]	1,29 [1,13; 1,47]	0,04
Średnia wartość ADC nacieku	708,25 [625,38; 776,38]	691 [625,75; 800,25]	710 [625; 768]	0,67
Minimalna zmierzona wartość ADC nacieku*	477,68 [456,37-499]	486,56 [448,85 –524,27]	473,39 [447,09-499,7]	0,75
Wzmocnienie nacieku (equilibrium) [%]	88,75 [71; 108,5]	86,5 [72; 109]	89 [71; 107]	0,85
Wzmocnienie myometrium (equilibrium) [%]*	191,38 [182,24-200,51]	199,07 [178,96-219,18]	188,35 [178,2-198,49]	0,32

p – poziom istotności statystycznej, (*) zmienne ilościowe o rozkładzie normalnym

W próbie określenia radiologicznych biomarkerów istotnej LVSI wykazano różnice wszystkich parametrów wielkości nacieku: największego wymiaru, najmniejszego wymiaru i objętości nacieku ($p < 0,01$) oraz grubości mięśnia macicy w zdrowej części ($p = 0,02$). Również stosunek intensywności sygnału T2-zal. pomiędzy nakiem a myometriem w zdrowej części był niższy ($p = 0,04$). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy pozostałymi cechami.

Zaobserwowano tendencję ($p = 0,06$) do większej objętości macicy w przypadkach istotnej LVSI, ale różnice nie były istotne statystycznie.

4.6.18 Analiza ROC wartości zmiennych ilościowych – radiologicznych biomarkerów obecności istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych

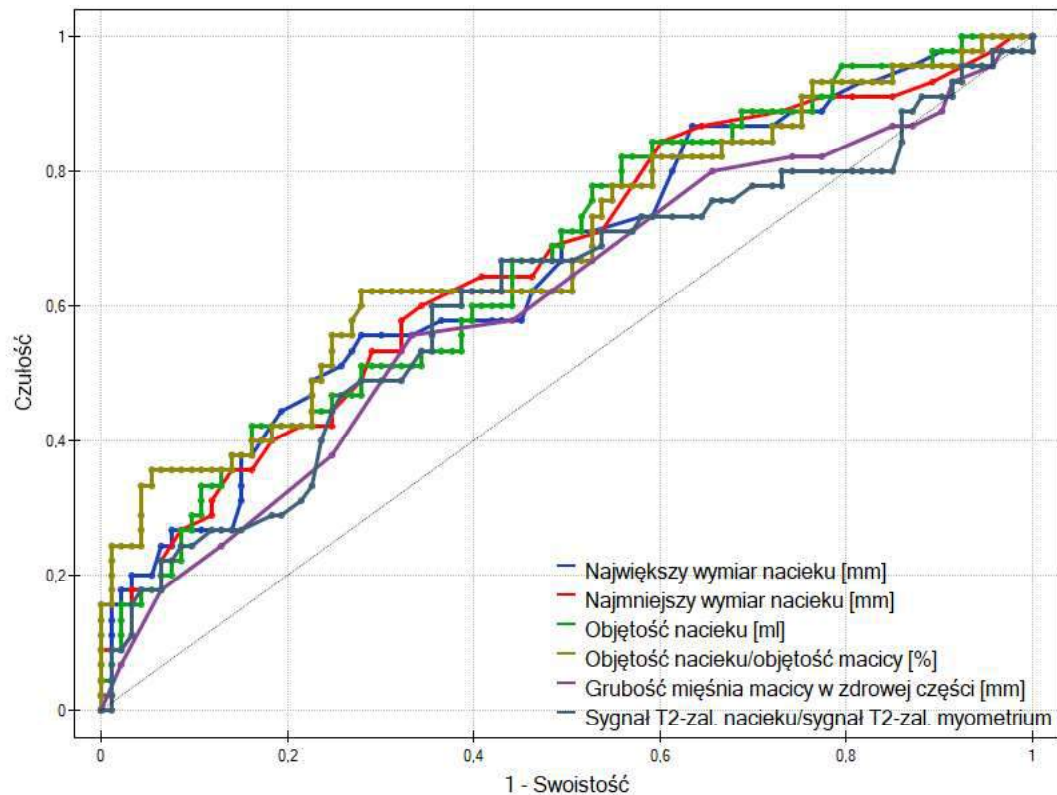
Przeprowadzono analizę ROC wartości zmiennych ilościowych, które różniły się w podgrupach ustalonych na podstawie obecności lub braku istotnej LVSI, stwierdzonej w badaniu histopatologicznym. Parametry diagnostyczne dla wybranego metodą Youdena punktu odcięcia przedstawiono w tabeli 26.

Krzywe ROC przedstawiono na wykresie 5.

Tabela 26 Parametry diagnostyczne radiologicznych biomarkerów obecności istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych na podstawie analizy ROC

Parametr	Istotna inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowych				
	AUC	p	Próg	Czułość	Swoistość
Największy wymiar nacieku [mm]	0,7	<0,01	≥ 42	0,55	0,75
Najmniejszy wymiar nacieku [mm]	0,7	<0,01	≥ 15	0,84	0,47
Objętość nacieku [ml]	0,7	<0,01	$\geq 4,37$	0,82	0,50
Objętość nacieku/objętość macicy [%]	0,72	<0,01	$\geq 19,99$	0,62	0,75
Grubość mięśnia macicy w zdrowej części [mm]	0,62	0,02	≤ 10	0,56	0,70
Sygnał T2-zal. nacieku/sygnał T2-zal. myometrium	0,71	0,04	$\leq 1,20$	0,6	0,65

AUC – pole pod krzywą, p – poziom istotności statystycznej



Wykres 5 Krzywe ROC radiologicznych biomarkerów obecności istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych

W próbie określenia biomarkerów istotnego LVSI akceptowalnymi predyktorami były stosunek objętości nacieku do objętości macicy (AUC 0,72), charakteryzujący się czułością 62% i swoistością 75% dla wartości progowej $\geq 19,99\%$ oraz stosunek sygnału T2-zal nacieku do sygnału T2-zal. myometrium przy wartości $\leq 1,20$ (AUC 0,71, czułość 60%, swoistość 65%). Słabymi predyktorami były największy i najmniejszy wymiar nacieku oraz objętość nacieku (AUC 0,7). Grubość mięśnia macicy w zdrowej części również była słabym predyktorem i charakteryzowała się AUC 0,62.

4.6.19 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych

Porównano częstość występowania zmiennych jakościowych w podgrupach ustalonych na podstawie obecności lub braku istotnej LVSI, określonych w badaniu histopatologicznym. Wyniki przedstawiono w tabeli 27.

Tabela 27 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych

Parametr	Liczność i %	Istotna inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowych		
		TAK	NIE	p
Wzmocnienie nacieku $\geq 100\%$				
TAK	N = 62 (46,27%)	N = 15 (24,19%)	N = 47 (75,81%)	0,14
NIE	N = 72 (53,73%)	N = 26 (36,11%)	N = 46 (63,89%)	
Krzywa wzmocnienia wash-out				
TAK	N = 77 (57,46%)	N = 19 (24,68%)	N = 58 (75,32%)	0,08
NIE	N = 57 (42,54%)	N = 22 (38,6%)	N = 35 (61,4%)	

p – poziom istotności statystycznej

Z tabeli wynika, że częstość występowania wzmocnienia nacieku $\geq 100\%$ nie różniła się istotnie w obu podgrupach chorych. Wśród chorych, u których stwierdzono LVSI zaobserwowano tendencję do częstszego występowania krzywej wzmocnienia innej niż wash-out ($p = 0,08$).

4.6.20 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności przerzutów w węzłach chłonnych

Wyniki analiz sprawdzających, czy istnieje zależność pomiędzy wartościami średnich i median w podgrupach dla wybranych cech radiologicznych nacieku raka, a obecnością przerzutów w węzłach chłonnych potwierdzoną w badaniu histopatologicznym przedstawia tabela 28.

Tabela 28 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności przerzutów w węzłach chłonnych

Parametr	Mediana i kwartyle Średnia $\pm$ 95% CI*	Obecność przerzutów w węzłach chłonnych		
		TAK	NIE	p
Największy wymiar nacieku [mm]	32 [20,25; 47,75]	49 [32,75; 72,75]	29,0 [19; 46,75]	<0,01
Najmniejszy wymiar nacieku [mm]	18 [12; 32]	34 [19,5; 41,25]	17 [11; 28,75]	<0,01
Objętość nacieku [ml]	7,3 [2,31; 28,88]	43,47 [11,07 96,19]	5,84 [1,74; 23,75]	<0,01
Objętość macicy [ml]	62,95 [38; 106,025]	105,85 [70,43; 149,83]	60,75 [37,6; 102,13]	0,04
Objętość nacieku/objętość macicy [%]	13,77 [3,59; 33,19]	36,96 [18,83; 55,86]	13,25 [3,12; 30,09]	<0,01
Grubość mięśnia macicy w zdrowej części [mm]	12,0 [9,0; 14,75]	11 [9; 15]	12 [9,25; 14,75]	0,74
Sygnal T2-zal. nacieku/sygnal T2-zal. tkanki tłuszczowej mezorektum	0,57 [0,51; 0,62]	0,59 [0,52; 0,67]	0,56 [0,51; 0,62]	0,31
Sygnal T2-zal. nacieku/sygnal T2-zal. myometrium	1,25 [1,1; 1,45]	1,16 [1; 1,32]	1,26 [1,11; 1,46]	0,22
Średnia wartość ADC nacieku	708,25 [625,38; 776,38]	717,5 [681; 882,75]	702,0 [623,5; 772]	0,14
Minimalna zmierzona wartość ADC nacieku*	477,68 [456,37-499]	465,36 [359,73-570,99]	478,8 [457,01-500,59]	0,18
Wzmocnienie nacieku (equilibrium) [%]	88,75 [71; 108,5]	84 [62,63; 103,13]	89,25 [71; 108,63]	0,52
Wzmocnienie myometrium (equilibrium) [%]*	191,38 [182,24-200,51]	165,4 [123,45-207,35]	193,3 [183,91-202,69]	0,69

p – poziom istotności statystycznej, (*) zmienne ilościowe o rozkładzie normalnym

Porównując zmienne w określeniu radiologicznych biomarkerów obecności przerzutów w węzłach chłonnych stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy wartościami cech wielkości nacieku ($p < 0,01$) – zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych występowały częściej w przypadku większych nacieków raka endometrium, oraz jeżeli objętość macicy była większa ($p = 0,04$). Pozostałe cechy nie różniły się statystycznie.

4.6.21 Analiza ROC wartości zmiennych ilościowych – radiologicznych biomarkerów obecności przerzutów w węzłach chłonnych

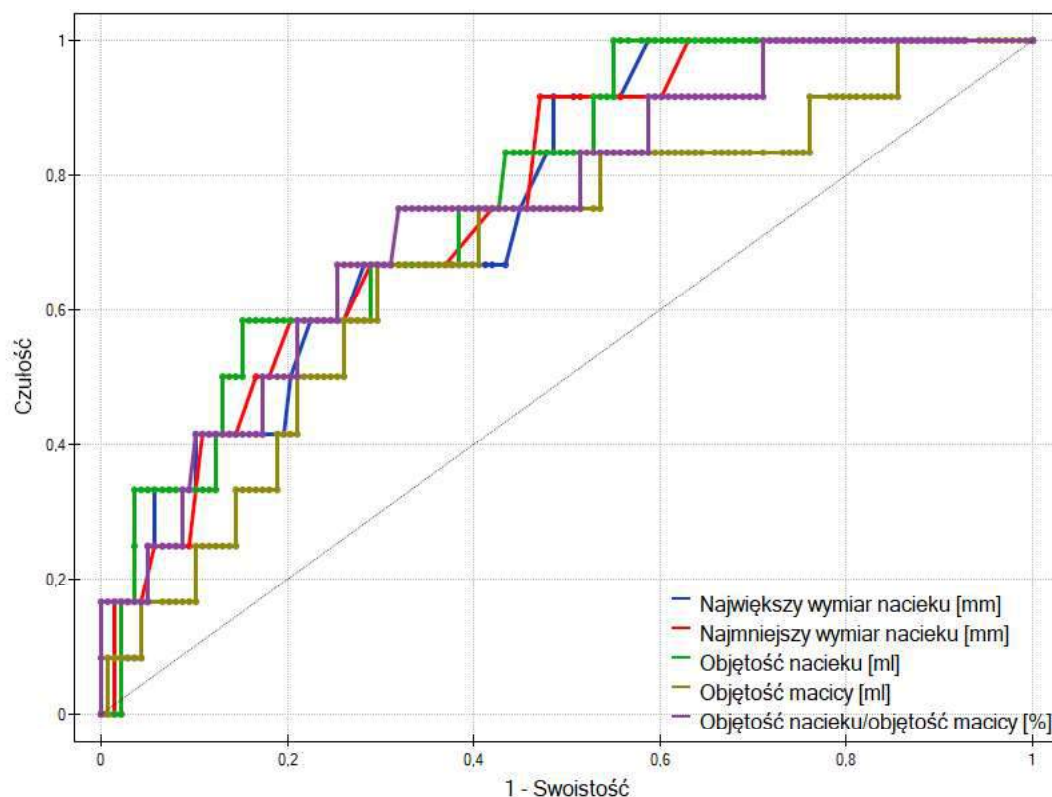
Przeprowadzono analizę ROC wartości zmiennych ilościowych, które różniły się w podgrupach ustalonych na podstawie obecności przerzutów w węzłach chłonnych, stwierdzonej w badaniu histopatologicznym.

Parametry diagnostyczne dla wybranego metodą Youdena punktu odcięcia przedstawiono w tabeli 29. Krzywe ROC przedstawiono na wykresie 6.

Tabela 29 Parametry diagnostyczne radiologicznych biomarkerów obecności przerzutów w węzłach chłonnych na podstawie analizy ROC

Parametr	Obecność przerzutów w węzłach chłonnych				
	AUC	p	Próg	Czułość	Swoistość
Największy wymiar nacieku [mm]	0,76	<0,01	≥ 30	0,92	0,51
Najmniejszy wymiar nacieku [mm]	0,76	<0,01	≥ 18	0,92	0,53
Objętość nacieku [ml]	0,77	<0,01	$\geq 4,38$	1	0,45
Objętość macicy [ml]	0,68	<0,01	$\geq 93,0$	0,67	0,70
Objętość nacieku/objętość macicy [%]	0,75	0,04	$\geq 21,01$	0,75	0,68

AUC – pole pod krzywą, p – poziom istotności statystycznej



Wykres 6 Krzywe ROC radiologicznych biomarkerów obecności przerzutów w węzłach chłonnych

Z tabeli oraz wykresu wynika, że akceptowalnymi predyktorami obecności przerzutów w węzłach chłonnych były największy i najmniejszy wymiar nacieku (AUC 0,76 i 0,76). Również objętość nacieku jak i stosunek objętości nacieku do objętości macicy (AUC 0,77 i 0,75) prezentują się jako akceptowalne predyktory, natomiast słabym predyktorem była objętość macicy (AUC 0,68). Przy proponowanych wartościach odcięcia największego wymiaru nacieku ≥ 30 mm, najmniejszego wymiar nacieku ≥ 18 mm oraz objętości nacieku $\geq 4,38$ ml, parametry te mogą być uznane za czułe (92%, 92% i 100%) lecz mało swoiste (odpowiednio 51%, 53% i 45%).

4.6.22 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności przerzutów w węzłach chłonnych

Porównano częstość występowania zmiennych jakościowych w podgrupach ustalonych na podstawie obecności przerzutów w węzłach chłonnych, określonych w badaniu histopatologicznym. Wyniki przedstawiono w tabeli 30.

Tabela 30 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności przerzutów w węzłach chłonnych

Parametr	Liczność i %	Obecność przerzutów w węzłach chłonnych		
		TAK	NIE	p
Wzmocnienie nacieku $\geq 100\%$				
TAK	N = 62 (46,27%)	N = 3 (4,84%)	N = 59 (95,16%)	0,28
NIE	N = 72 (53,73%)	N = 7 (9,72%)	N = 65 (90,28%)	
Krzywa wzmocnienia wash-out				
TAK	N = 77 (57,46%)	N = 3 (3,9%)	N = 74 (96,1%)	0,07
NIE	N = 57 (42,54%)	N = 7 (12,28%)	N = 50 (87,72%)	

p – poziom istotności statystycznej

Z tabeli wynika, że częstość występowania wzmocnienia nacieku $\geq 100\%$ nie różniła się istotnie w obu podgrupach chorych. Wśród chorych, u których stwierdzono obecność przerzutów w węzłach chłonnych, zaobserwowano tendencję do rzadszego występowania krzywej wzmocnienia typu wash-out, jednak różnice nie były istotne statystycznie ($p = 0,07$).

6. Dyskusja

W pracy podjęto próbę określenia przydatności badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania raka endometrium. Określono parametry diagnostyczne standardowej oceny obrazów radiologicznych oraz podjęto próbę określenia radiologicznych biomarkerów stopnia złośliwości i typu histologicznego raka endometrium oraz obecności niekorzystnych rokowniczo cech zaawansowania ocenianych patomorfologicznie w trakcie badania materiału operacyjnego.

Ocena zaawansowania raka endometrium, określenie rokowania i wybór najbardziej optymalnego sposobu leczenia są złożonym zagadnieniem, o czym świadczy między innymi ilość kryteriów zawartych w klasyfikacji FIGO 2023, które przybliżono w niniejszej pracy⁵¹. Optymalne dopasowanie leczenia do danej chorej pomaga ograniczyć powikłania i poprawia efektywność opieki⁴⁴.

Diagnostyka obrazowa jest niezbędnym elementem przedoperacyjnej oceny chorych z rakiem endometrium⁵, która pozwala nieinwazyjnie ocenić zaawansowanie choroby, przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia i przed zabiegiem operacyjnym. Rezonans magnetyczny uznawany jest za najlepszą metodę określenia miejscowego stopnia zaawansowania⁴⁴.

Według mojej wiedzy, badanie RM zwykle nie jest wykonywane ze względów organizacyjnych, finansowych oraz z powodu braku zaufania klinicystów do tej metody obrazowania. Praca próbuje określić możliwości badania RM wykonywanego w ośrodku rozpoczynającym prowadzenie przedoperacyjnej oceny zaawansowania raka endometrium i stanowi uzupełnienie wiedzy dotyczącej praktycznego zastosowania tej metody.

Zgodnie z danymi w literaturze, rak endometrium rozpoznawany jest zwykle w szóstej i siódmej dekadzie życia²⁴. Badane chore w tym przedziale wiekowym stanowiły 63,3% badanych, natomiast kobiety przed menopauzą stanowiły 9,3% chorych. Dane w literaturze wskazują, że rak endometrium dotyczy w około 15% kobiet przed menopauzą²⁴. Charakterystyka badanej grupy chorych pod względem wieku wydaje się zgodna z oczekiwaną.

Rak endometrium rozpoznawany jest zwykle we wczesnym stadium zaawansowania²⁷. W badanej grupie 150 chorych, naciek ograniczony do macicy stwierdzono u 121 kobiet (80,7%). Wyniki nasze pozostają w zgodzie z danymi

z literatury, według których około 75% raków endometrium rozpoznaje się, gdy choroba ograniczona jest do trzonu i szyjki macicy²⁷. Należy zaznaczyć, że badana grupa liczy wyłącznie chore zakwalifikowane do leczenia operacyjnego, co ma wpływ na rozkład procentowy stopnia zaawansowania.

Uważa się, że główną przyczyną wykrywania raka endometrium zwykle we wczesnym stadium są wcześniej występujące niepokojące objawy pod postacią nieprawidłowych krwawień⁴⁴. Zaawansowany miejscowo rak endometrium występuje znacznie rzadziej i z tego powodu ocena parametrów diagnostycznych RM w rozpoznawaniu cech zaawansowanego miejscowo raka endometrium jest obarczona większym błędem. Świadczą o tym szerokie przedziały ufności, a dotyczy to w szczególności czułości badania i dodatniej wartości predykcyjnej, szczególnie w ocenie zajęcia pęcherza moczowego i struktur jelitowych czy otrzewnej miednicy, które histopatologicznie stwierdzono u odpowiednio dwóch i czterech chorych.

Ze względu na niską częstość występowania cech zaawansowanego miejscowo raka endometrium, celem dokładniejszego określenia parametrów diagnostycznych RM w ich ocenie należałoby przeprowadzić badanie na większej grupie chorych. Niewielka liczba chorych z zaawansowanym miejscowo rakiem endometrium obserwowana jest również w badaniach innych autorów²⁷.

Analizując parametry diagnostyczne RM można stwierdzić, że jest ono dobrym narzędziem w przedoperacyjnej ocenie chorych z rakiem endometrium.

Wyniki pracy wskazują na dobrą i bardzo dobrą dokładność RM w ocenie poszczególnych cech zaawansowania, co pozostaje w zgodzie z wynikami dotychczasowych opracowań dostępnych w literaturze⁶. Zwraca uwagę wysoka ujemna wartość predykcyjna badania RM, która wyniosła ponad 90% dla 9/10 ocenianych kryteriów. Wysoka ujemna wartość predykcyjna, jak podkreślają Wu i wsp., pozwala na optymalne planowanie leczenia¹¹¹.

Badanie RM pozwoliło z wysoką swoistością 94% (CI 89-97%), ujemną wartością predykcyjną 96% (CI 91-98%), dokładnością 91% (CI 85-95%) wykluczyć jakiegokolwiek nacieku myometriu, co jest nowym kryterium w klasyfikacji FIGO 2023⁵¹, istotnym w kwalifikacji do leczenia oszczędzającego płodność⁵.

Ocena głębokości nacieku myometriu w badaniu RM jest przedmiotem największej ilości badań, ponieważ jest ona ważnym czynnikiem prognostycznym, który koreluje z występowaniem LVSI, histologicznym stopniem złośliwości, ryzykiem przerzutów w węzłach chłonnych i wznowy^{10,157}.

Prowadzono liczne badania, które miały na celu porównanie parametrów diagnostycznych poszczególnych sekwencji obrazowania w badaniu RM oraz opracowano metaanalizy badań poświęcone temu zagadnieniu^{125,125}. W praktyce klinicznej, zgodnie z Maheshwari i wsp., najlepsze wyniki zapewnia łączna ocena obrazów T2-zależnych, DWI i T1-zależnych po podaniu środka kontrastującego²⁴. W mojej pracy ocenę parametrów diagnostycznych badania RM dla poszczególnych cech zaawansowania raka endometrium przeprowadzono z wykorzystaniem zarówno obrazów T2-zależnych, DWI jak i T1-zależnych po podaniu środka kontrastującego.

Luomaranta i wsp. na podstawie metaanalizy 50 badań włączających blisko 4000 chorych określili parametry diagnostyczne RM w ocenie obecności głębokiego nacieku myometrium na: czułość 81%, swoistość 89%, dodatnia i ujemna wartość prognostyczna odpowiednio 78% i 90%¹⁵⁸. Na podstawie analizy badanej grupy chorych parametry diagnostyczne RM w ocenie głębokości nacieku myometrium określono na: czułość 86% (CI 77-93%), swoistość 89% (CI 80–95%), dodatnia i ujemna wartość predykcyjna odpowiednio 89% (CI 79-95%) i 87% (78-94%). Dokładność wyniosła 88% (CI 82-93%). Wyniki mojej pracy można uznać za zgodne z wynikami tej metaanalizy, z wyższą czułością: 86% vs 81% i dodatnią wartością prognostyczną: 89% vs 78%.

Parametry diagnostyczne RM w ocenie głębokości nacieku myometrium różnią się znacząco pomiędzy badaniami w literaturze: czułość określa się na 33-100%, swoistość 44-100%, dokładność 82-96%¹⁵⁹. Wyniki zależą od liczności grupy badanej, stosowanych protokołów badania czy doświadczenia danego ośrodka. Na wyniki także mogą mieć wpływ takie czynniki jak częstość występowania gruczolistości, licznych mięśniaków macicy i obecności zmiany nowotworowej w okolicy rogu macicy, które stanowią znane ograniczenia badania RM^{6,24}. Zmiany te utrudniają również ocenę nacieku w badaniu USG-TV⁶.

W badaniu przeprowadzonym przez Palmer i wsp. czułość badania USG-TV w ocenie głębokości nacieku myometrium określono na 68% (CI 56–76%) a swoistość na 68% (CI 61–74%)¹⁶⁰. Moja analiza badanej grupy określiła czułość badania RM na 86% (CI 77-93%) a swoistość na 89% (CI 80–95%). Parametry diagnostyczne RM wykonywanego w naszym ośrodku są lepsze niż parametry USG-TV opisywane w literaturze^{6,160}. Badanie RM może zostać uznane jako preferowana metoda przedoperacyjnej oceny zaawansowania raka endometrium, co pozostaje w zgodzie z zaleceniami⁵.

Powodem różniących się parametrów diagnostycznych badania RM w ocenie zaawansowania raka endometrium może być jakość i czytelność uzyskiwanych obrazów, na którą duży wpływ na model aparatu RM, przy użyciu którego wykonywane są badania. Istnieją badania porównujące parametry diagnostyczne pomiędzy aparatami 1.5 Tesla i 3 Tesla, natomiast nie publikuje się badań porównujących między sobą różne modele aparatów różnych producentów. Oprócz mierzalnych cech, takich jak SNR, grubość warstwy, rozdzielczość (matrix) na uzyskane obrazy ma także wpływ między innymi trafne dopasowanie parametrów fizycznych badania oraz odporność na artefakty. Pomimo stosowania środków antyperystaltycznych, jakość obrazu często zależy od anatomii i fizjologii badanej. Na parametry diagnostyczne ma także wpływ miejsce i czas oceny radiologicznej oraz czynnik ludzki, w tym doświadczenie oceniającego badanie. Wymienione czynniki należy przyjąć jako ograniczenia każdej pracy tego typu, które można próbować minimalizować w badaniach wieloośrodkowych lub stosując wielokrotną ocenę radiologiczną wykonywaną przez kilku specjalistów. Parametry diagnostyczne będą przypuszczalnie ulegać stopniowej poprawie wraz z rozwojem technologicznym aparatów RM, techniki badania oraz metod obróbki obrazów.

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie obrazowaniem fuzyjnym, które pozwala na jednoczesowe zobrazowanie morfologii zmiany i jej cech czynnościowych, najczęściej na podstawie obrazowania T2-zależnego i DWI. Porównanie parametrów diagnostycznych obrazowania fuzyjnego z pozostałymi metodami obrazowania może być tematem dalszych badań, natomiast z obserwacji wynika, że jest to metoda, która może w wielu przypadkach skutecznie zastąpić obrazowanie z podaniem środka kontrastującego, co znajduje także potwierdzenie w literaturze^{124,125}.

Parametry diagnostyczne w ocenie nacieku szyjki macicy również są zgodne z danymi dostępnymi w literaturze, które wskazują na wysoką dokładność i swoistość, natomiast czułość jest słaba do umiarkowanej^{7,158}. Na niską czułość RM mogą mieć wpływ wielkość ogniska nacieku w obrębie szyjki macicy, miejscowy naciek podścieliska szyjki z pominięciem błony śluzowej, oraz wpuklanie się dużej zmiany do kanału szyjki, które powoduje jej modelowanie i poszerzenie^{8,9}.

Analiza przydatności badania RM w ocenie cech zaawansowanego miejscowo raka endometrium wykazała wysoką swoistość, ujemną wartość prognostyczną i dokładność. Zwraca uwagę niska czułość i dodatnia wartość prognostyczna w wykrywaniu miejscowo zaawansowanego raka endometrium, szczególnie w ocenie nacieku i/lub zmian przerzutowych w obrębie przymacicz, przydatków i pochwy.

Analizując wyniki pooperacyjnego badania histopatologicznego obserwowano zwykle niewielki wymiar zmian, pozostający poza zdolnością rozdzielczą RM, a często także poza możliwościami makroskopowej oceny materiału operacyjnego. Dopiero ocena mikroskopowa pozwalała rozpoznać zajęcie przymacicz poprzez naciek poza światło naczynia, w którym obecne były zatory z komórek raka. Według danych z literatury podobnie niską czułość zaobserwowali także Hashimoto i wsp.¹⁶¹

W mojej pracy zaobserwowano wysoką czułość w rozpoznaniu nacieku błony surowiczej trzonu macicy, który jest nowo wyodrębnionym kryterium w klasyfikacji FIGO 2023⁵¹, natomiast ze względu na wystąpienie tej cechy tylko u 5 (3,3%) chorych, obserwacje należy potwierdzić na większej grupie badanych.

W ocenie zmian przerzutowych w węzłach chłonnych uzyskano czułość 67% (CI 35-90%), swoistość 93% (CI 88-97%), dodatnią wartość prognostyczną 47% (CI 23-72%), ujemną wartość prognostyczną 97% (CI 92-99%) a dokładność 91% (CI 86-95%). Autorzy badań zwracają uwagę na niską czułość RM w wykrywaniu zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych¹¹⁹, która może być wyższa dzięki obrazowaniu DWI oraz dokładnej ocenie morfologii węzła, poza kryterium wielkości²⁴.

Kolejnym problemem podjętym w pracy była próba określenia stopnia złośliwości raka endometrium i poszukiwanie radiologicznych biomarkerów, które mogłyby pozwolić na lepszą przedoperacyjną ocenę chorych z rakiem endometrium.

Zdecydowaną większość rozpoznań stanowił gruczolakorak endometrioidny (88,7%) co pozostaje w zgodzie z danymi dostępnymi w literaturze, według których ten typ histologiczny występuje w 80-90% rozpoznawanych raków endometrium⁵. Z tego powodu poszukiwanie biomarkerów raków o wysokim stopniu złośliwości wymaga licznej grupy badanej.

Przeprowadzona analiza wykazała istotne statystycznie różnice wartości wybranych parametrów radiologicznych pomiędzy podgrupami chorych, zarówno w różnicowaniu histologicznego stopnia złośliwości raków EEC, jak również raków EEC od non-EEC i low-grade EEC od pozostałych typów histologicznych.

Liczba i parametry diagnostyczne radiologicznych biomarkerów stopnia złośliwości i typów histologicznych różnią się w zależności od przyjętego kryterium podziału chorych na poszczególne podgrupy. Najwięcej radiologicznych biomarkerów wytypowano w różnicowaniu raków EEC low-grade od pozostałych typów histologicznych. Może być to związane z odpowiadającym charakterem klinicznym,

ponieważ podział ten jest zbliżony do tradycyjnej klasyfikacji wyróżniającej dwa główne typy raków endometrium²².

Najmniej radiologicznych biomarkerów zaobserwowano w różnicowaniu raków EEC od non-EEC. Różnica grubości myometrium w zdrowej części może wynikać ze starszego wieku chorych z rakami non-EEC. Wyższe wartości wzmocnienia nacieku ocenianego w fazie equilibrium mogą być związane z cechami histologicznymi raków non-EEC i stanowić predyktor sugerujący typ histologiczny raka endometrium, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów¹².

Poszukując cech różnicujących raki endometrioidne low-grade od high-grade zaobserwowano różnice w minimalnej wartości parametru ADC. W pracy przyjęto dualistyczny podział raków EEC, zgodnie z zaleceniami FIGO⁵¹. Wyniki pozostają w zgodzie z dotychczasowymi obserwacjami, według których możliwe jest zróżnicowanie raków G3 od G1 i G2¹⁵⁰. Nie wykazano natomiast różnic pomiędzy wartościami średnimi współczynnika ADC pomiędzy rakami G1 vs G2 vs G3, pomimo teoretycznie różnej gęstości komórek w obrębie nacieku¹²⁰.

Analizując wartości AUC radiologicznych biomarkerów można zauważyć, że są one najwyższe dla parametrów wielkości nacieku, objętości nacieku i stosunku objętości nacieku do objętości macicy. Niższą wartość AUC obserwuje się dla parametru objętości macicy. Wyniki sugerują istotną rolę oceny wielkości zmiany, która może stanowić radiologiczny biomarker pozwalający przewidzieć histologiczny stopień złośliwości raka endometrium oraz typ histologiczny. Potwierdzają to dotychczasowe dane z literatury¹¹⁵. W przytoczonej pracy autorzy sugerują, że stosunek objętości nacieku do macicy równy lub większy niż 25% jest związany ze wysokim stopniem złośliwości raka endometrium¹¹⁵. Również wielkość zmiany przekraczająca 2 cm uważana była przez autorów za niekorzystny czynnik rokowniczy⁶⁴.

Istotną obserwacją jest częstsze występowanie krzywej wzmocnienia typu wash-out w przypadku zmian o niższej złośliwości. Dokładność testu diagnostycznego wykorzystującego obecność krzywej wzmocnienia wash-out jako predyktora jest słaba, natomiast zwraca uwagę wysoka dodatnia wartość predykcyjna. Określenie typu krzywej wzmocnienia nacieku raka endometrium nie jest standardowo wykonywane podczas oceny badania RM miednicy, natomiast obserwacje sugerują, że może ono dostarczyć dodatkowych informacji, szczególnie w niejednoznacznych przypadkach raka oraz jeżeli typ histologiczny i stopień złośliwości nie jest znany. Ocena typu krzywej wzmocnienia wymaga obrazowania T1-zależnego po podaniu środka kontrastującego, wykonanego

jako badanie dynamiczne. W przeprowadzonym dotychczas przez Ahmed i wsp. badaniu nie stwierdzono różnic pomiędzy wzmocnieniem kontrastowym, a histologicznym stopniem złośliwości, natomiast badanie to oceniało jedynie procentowy stopień wzmocnienia i nie oceniono w nim parametrów krzywej wzmocnienia¹⁴⁷.

Poszukując radiologicznych biomarkerów niekorzystnych rokowniczo czynników obserwuje się wysokie wartości AUC parametrów wielkości nacieku, objętości nacieku i stosunku objętości nacieku do objętości macicy. Nougaret i wsp. przedstawili korelację między objętością zmiany a obecnością inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych i głębokim naciekiem myometrium¹¹⁵. W mojej pracy wykazano podobną korelację względem głębokiego nacieku myometrium, jak również potwierdzono korelację z istotną LVSI, która jest nowszym kryterium, lepiej korelującym z rokowaniem chorych na raka trzonu macicy⁵¹.

Analiza materiału wykazała, że objętość nacieku wynosząca $\geq 6,01$ ml korelowała z obecnością głębokiego nacieku myometrium, a zastosowanie tej wartości jako predyktora pozwoliłoby na trafne przewidzenie obecności głębokiego nacieku myometrium z 81% czułością i 76% swoistością. Zastosowanie jako predyktora najmniejszego wymiaru nacieku ≥ 19 mm pozwoliłoby na trafne określenie głębokości nacieku myometrium z czułością 77% i swoistością 80%. Grubość mięśnia macicy w zdrowej części ≤ 8 mm jest wysoce swoista dla głębokiego nacieku myometrium (swoistość 97%).

Na podstawie analizy danych z literatury możliwe jest także zastosowanie jako radiologicznego biomarkera głębokości nacieku myometrium stosunku intensywności sygnału T2-zal. nacieku i myometrium. Zmienny stosunek intensywności sygnału T2-zal., który wynika z różnych czasów relaksacji T2-zal. nacieku raka i mięśniówki trzonu macicy może odpowiadać cechom histologicznym, które wpływają na łatwość naciekania ściany trzonu. Zarówno w pracy Ahmed i wsp. oraz w mojej pracy niższy stosunek intensywności sygnału T2-zal. nacieku i myometrium korelował z częstszym występowaniem głębokiego nacieku myometrium¹⁴⁷.

Analiza naszego materiału określiła również radiologiczne biomarkery obecności przerzutów w węzłach chłonnych, natomiast pomimo akceptowalnych wartości AUC, są one mało swoiste. W mojej analizie wzięto pod uwagę łącznie zarówno raki EEC jak i non-EEC. Czułymi predyktorami są największy wymiar nacieku ≥ 30 mm, najmniejszy wymiar nacieku ≥ 18 mm oraz objętość nacieku $\geq 4,38$ ml. Większy naciek wiąże się z częstszym występowaniem przerzutów w węzłach chłonnych, co potwierdzają dane

z literatury^{162,163}. W badaniu przeprowadzonym przez López-González i wsp. stwierdzili, że objętość nacieku >25 ml jest niezależnym czynnikiem ryzyka obecności przerzutów w węzłach chłonnych ($p < 0,001$)¹⁶². W badaniu Ali i wsp. zaproponowali punkt odcięcia wielkości nacieku w badaniu RM wynoszący >6,5 cm, jako parametr, który pozwala przewidzieć obecność przerzutów w węzłach chłonnych z czułością 88% i swoistością 90%¹⁶³. Badanie to przeprowadzono w grupie chorych z rakiem endometrium EEC low-grade. Niższe wartości punktu odcięcia w mojej analizie są prawdopodobnie wynikiem obecności bardziej agresywnych typów raka endometrium w badanej grupie.

W naszym badaniu nie wykazano różnic pomiędzy analizowanymi parametrami wzmocnienia kontrastowego, a obecnością głębokiego nacieku myometrium i istotną LVSI. Według danych z literatury nie stwierdzono zależności pomiędzy wzmocnieniem nacieku we wczesnej fazie tętniczej oraz w fazie tętniczej opóźnionej a głębokością nacieku myometrium, LVSI¹⁴⁷.

W mojej pracy przeglądowo poszukiwano radiologicznych biomarkerów cech histologicznych i histopatologicznych raka endometrium. Przeanalizowano cechy związane z wielkością zmiany nowotworowej i macicy, intensywnością sygnału w obrazach T2-zależnych, wartościami parametru ADC i cechami wzmocnienia kontrastowego. Niektóre z nich mogą być uważane za akceptowalne i dobre predyktory, nie znaleziono natomiast cech radiologicznych, które mogłyby zastąpić badanie histopatologiczne, co znajduje potwierdzenie w danych z literatury⁴⁴.

Proponowane wartości graniczne wyznaczone zostały metodą Youdena, która pozwala określić punkt odcięcia zapewniający jednocześnie największą czułość i swoistość, natomiast nie uwzględnia kosztów związanych z błędą klasyfikacją¹⁵⁵. Dopasowanie punktu odcięcia celem podejmowania optymalnych decyzji terapeutycznych przekracza założony zakres pracy. Zgodnie z danymi z literatury, możliwe jest dobranie wartości punktu odcięcia danej cechy radiologicznej, który pozwoli z bardzo wysoką czułością lub swoistością przewidzieć lub wykluczyć obecność wybranej cechy¹⁴⁷.

Wyniki mojej analizy zachęcają do dalszych badań nad zagadnieniem radiologicznych biomarkerów, szczególnie z uwzględnieniem klasyfikacji molekularnej raka endometrium oraz metod analizy obrazów radiologicznych wspomaganych komputerowo.

Do ograniczeń pracy zaliczyć należy stosunkowo niewielką grupę badanych w ocenie cech zaawansowanego raka endometrium oraz rzadziej występujących typów

histologicznych raka o wysokim stopniu złośliwości. Drugie ograniczenie to jednoośrodkowy charakter badania. Innym ograniczeniem jest prawdopodobnie znaczny wpływ czynnika ludzkiego w ocenie badań RM. Ograniczeniem była również dostępna aparatura, która nie pozwalała zweryfikować najnowszych doniesień w zakresie diagnostyki RM i zastosowanie standardowego protokołu badania. Wyniki pracy wymagają weryfikacji na większej populacji badanych, jak również dokładniejszej weryfikacji otrzymanych zależności.

Za mocną stronę pracy można uznać jej praktyczny, kliniczny aspekt, oraz możliwość pomiaru analizowanych w pracy parametrów przy rutynowej ocenie badań RM. Ze względu na prospektywne prowadzenie badań możliwe było ujednolicenie protokołu badania oraz zminimalizowanie wpływu czasu pomiędzy badaniem RM, a zabiegiem operacyjnym. Ocenę zaawansowania w badaniu RM przeprowadzono zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych, zwracając uwagę na cechy wyszczególnione w opublikowanej klasyfikacji FIGO 2023. Podjęto próbę określenia cech radiologicznych raka endometrium, które pozwoliłyby przewidzieć istotną LVSI, definiowaną zgodnie z obecnymi wytycznymi. Przekrojowo poddano analizie zarówno cechy związane z wielkością zmiany, jak również parametrami ADC oraz wzmocnienia kontrastowego. Ocena krzywej wzmocnienia według mojej wiedzy nie była stosowana wcześniej w ocenie raka endometrium. Wyniki pracy mogą być pomocne w poprawie diagnostyki radiologicznej chorych z rakiem endometrium, wskazując możliwe kierunki dalszych badań u chorych z rakiem endometrium.

7. Wnioski

7.1 Wniosek główny

Badanie z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego jest przydatnym narzędziem w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania raka endometrium.

7.2 Wnioski szczegółowe

1. Badanie z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego charakteryzuje się wysoką dokładnością i ujemną wartością prognostyczną w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania raka endometrium, natomiast czułość w rozpoznawaniu cech miejscowo zaawansowanego raka endometrium jest niska. Parametry diagnostyczne badań wykonywanych w naszym ośrodku są zbliżone do opisywanych w literaturze.

2. Przeanalizowane cechy obrazu badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego mogą potencjalnie być biomarkerami stopnia złośliwości raków endometrioidnych oraz typów histologicznych raka endometrium.

3. Cechy obrazu badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego mogą potencjalnie być biomarkerami obecności niekorzystnych rokowniczo cech raka trzonu macicy: głębokiego nacieku myometrium, istotnego zajęcia przestrzeni limfatyczno-naczyniowych i przerzutów w węzłach chłonnych.

8. Streszczenie w języku polskim

Wstęp: Rak endometrium jest najczęściej występującym ginekologicznym nowotworem złośliwym w Europie i drugim, co do częstości występowania na świecie. Przedoperacyjna ocena zaawansowania pomaga wybrać leczenie optymalnie dopasowane do chorej, co pozwala uzyskać lepsze wyniki terapii i ograniczyć ryzyko powikłań. Badanie z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego uważane jest za najlepszą metodę oceny miejscowego zaawansowania raka endometrium.

Cele pracy: Celem pracy było określenie przydatności badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego w przedoperacyjnej ocenie raka endometrium, parametrów diagnostycznych w ocenie poszczególnych cech zaawansowania oraz określenie, czy cechy radiologiczne mogą potencjalnie być biomarkerami cech histologicznych raka.

Badana grupa, materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 150 kobiet z potwierdzonym histopatologicznie w badaniu pooperacyjnym rakiem endometrium, leczonych operacyjnie w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Fryderyka Szopena w Rzeszowie w latach 2021-2022. U wszystkich kobiet wykonano przedoperacyjne badanie rezonansu magnetycznego.

Parametry diagnostyczne badania rezonansu magnetycznego w ocenie poszczególnych cech zaawansowania raka endometrium ustalono na podstawie porównania statystycznego wyników oceny radiologicznej obrazów z wynikami badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego.

Dokonano próby określenia radiologicznych biomarkerów histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych oraz typów histologicznych na podstawie oceny cech macicy oraz nacieku w obrazach T2-zależnych, mapach względnego współczynnika ograniczenia dyfuzji, oraz na obrazach przed i po podaniu środka kontrastującego. Oceniono krzywe wzmocnienia kontrastowego nacieku w badaniu dynamicznym.

Na podstawie wyników badania histopatologicznego, które było przyjętym stanem rzeczywistym, chore podzielono dychotomicznie na podgrupy, na podstawie obecności lub braku poszczególnych cech. Z wykorzystaniem metod statystycznych porównano częstość występowania i wartości poszczególnych cech w podgrupach.

Wyniki: Do analizy zakwalifikowano 150 chorych w wieku 36-90 lat. Mediana wieku wyniosła 65 lat. Po menopauzie było 136 chorych. W badaniu histopatologicznym

raka endometrioidnego rozpoznano u 123 kobiet, natomiast raki nieendometrioidne u 17 chorych. Rak ograniczony do endometrium występował u 11 chorych, głęboki nacieki myometrium u 74 chorych. Istotną inwazję przestrzeni limfatyczno-naczyniowych potwierdzono u 45 chorych, u 12 przerzuty w węzłach chłonnych.

Badanie z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego charakteryzowało się dobrą i bardzo dobrą dokładnością, wysoką swoistością i ujemną wartością predykcyjną w ocenie poszczególnych cech zaawansowania raka endometrium. Zaobserwowano wysoką dokładność 91% (CI 85-95%) i ujemną wartością predykcyjną 96% (CI 91-98%) w wykluczeniu nacieku myometrium. W rozpoznawaniu głębokiego nacieku myometrium badanie wykazało się dobrą czułością 86% (CI 77-93%) i swoistością 89% (CI 80-95%). Nacieku podścieliska szyjki rozpoznano z czułością 65% (CI 44-83%) i swoistością 93% (CI 87-97%). Czułość badania w ocenie cech zaawansowanego miejscowo raka endometrium była niska. Najniższą czułość odnotowano w wykrywaniu zmian przerzutowych w obrębie przymiacz i pochwy wynoszącą 36% (CI 11-69%), dość niską w wykrywaniu zmian w obrębie przydatków 60% (CI 15-95%).

Cechy mierzone w badaniu rezonansu magnetycznego mogą potencjalnie być biomarkerami stopnia złośliwości raków endometrioidnych oraz typów histologicznych raka endometrium.

Raki endometrioidne high-grade względem raków low-grade cechował większy największy i najmniejszy wymiar nacieku ($p = 0,01$ i $p < 0,01$), większa objętość nacieku ($p < 0,01$), objętość macicy ($p = 0,02$) i procent objętości nacieku do objętości macicy ($p = 0,01$). Minimalna zmierzona wartość ADC nacieku była niższa w rakach high-grade niż low-grade ($p = 0,04$). Analiza ROC wykazała, że najmniejszy wymiar i objętość nacieku były dobrymi predyktorami (AUC 0,83 i 0,82) raków low-grade.

U chorych z rakami endometrioidnymi grubość myometrium była większa ($p < 0,01$) niż u chorych z rakami nieendometrioidnymi, które miały wyższy współczynnik wzmocnienia w fazie equilibrium niż raki endometrioidne ($p = 0,03$).

Raki endometrioidne low-grade były mniejsze ($p < 0,01$) niż raki high-grade i raki nieendometrioidne, oraz wykazywały niższy sygnał T2-zal. względem sygnału tkanki tłuszczowej mezorektum ($p = 0,03$). U chorych z rakiem endometrioidnym low-grade macica była mniejsza ($p = 0,01$) i miała grubsza ścianę ($p < 0,01$). Największy wymiar nacieku ≤ 24 mm pozwalał z 96% swoistością wykluczyć zmianę inną niż rak endometrioidny low-grade.

Zmiany, które naciekały głęboko myometrium były większe ($p < 0,01$). Większa była objętość macicy ($p = 0,01$). Grubość myometrium w zdrowej części była mniejsza ($p < 0,01$). Stosunek intensywności sygnału T2-zal. pomiędzy naciekiem a myometrium w zdrowej części był niższy ($p < 0,01$). Minimalna zmierzona wartość ADC nacieku była niższa w rakach, które naciekały głęboko myometrium ($p = 0,01$). Dobrymi predyktorami obecności głębokiego nacieku myometrium były najmniejszy wymiar nacieku (AUC 0,81), objętość nacieku (AUC 0,81) i stosunek objętości nacieku do objętości macicy (AUC 0,83).

U chorych z potwierdzoną istotną inwazją przestrzeni limfatyczno-naczyniowych wszystkie parametry wielkości nacieku były wyższe ($p < 0,01$). Mniejsza była grubość mięśnia macicy w zdrowej części ($p = 0,02$). Stwierdzono niższy stosunek intensywności sygnału T2-zal. pomiędzy naciekiem a myometrium w zdrowej części ($p = 0,04$).

Zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych częściej występowały w przypadku większych nacieków ($p < 0,01$), oraz jeżeli objętość macicy była większa ($p = 0,04$).

Obecność krzywej wzmocnienia typu wash-out ma wysoką dodatnią wartość predykcyjną jako biomarker mniej agresywnych raków. Częściej występuje w rakach endometrioidnych low-grade niż high-grade ($p < 0,01$). Predyktor oparty na obecności krzywej typu wash-out powalał z czułością 64% (CI 55-72%), swoistością 86% (CI 53-98%) przewidzieć obecność raka endometrioidnego low-grade vs high-grade, raka endometrioidnego vs nieendometrioidnego z czułością 61% (CI 51-69%) i swoistością 67% (38-88%) oraz raka endometrioidnego low-grade vs raki endometrioidne high-grade i nieendometrioidne z czułością 64% (54-73%) i swoistością 74% (52-90%).

Wnioski: Badanie z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego jest przydatnym narzędziem w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania raka endometrium. Charakteryzuje się wysoką dokładnością i ujemną wartością prognostyczną w ocenie poszczególnych cech zaawansowania. Czułość badania w rozpoznawaniu cech zaawansowanego miejscowo raka endometrium jest dość niska. Parametry diagnostyczne badania w ocenie stopnia zaawansowania raka endometrium wykonywanego w naszym ośrodku są zbliżone do opisywanych w literaturze. Cechy radiologiczne obrazu mogą potencjalnie być akceptowalnymi i dobrymi biomarkerami stopnia złośliwości raków endometrioidnych i typów histologicznych raka endometrium oraz obecności głębokiego nacieku myometrium, istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych i przerzutów w węzłach chłonnych.

9. Abstract

Background: Endometrial cancer is the most common gynecologic malignancy in Europe and the second most common worldwide. Preoperative evaluation is crucial for selecting optimal, patient-tailored treatments, leading to better outcomes and reduced complications. Magnetic resonance imaging (MRI) is considered the best method for local staging of endometrial cancer.

Objectives: This study aimed to determine the usefulness of MRI in the preoperative evaluation of endometrial cancer, assess diagnostic parameters for specific staging characteristics, and explore whether radiological characteristics could serve as biomarkers for cancer histological characteristics.

Study Group, Material, and Methods: The study enrolled 150 women with histopathologically confirmed endometrial cancer, surgically treated at the Frederic Chopin University Clinical Hospital in Rzeszow between 2021 and 2022. All participants underwent preoperative MRI.

Diagnostic parameters for MRI in evaluating endometrial cancer staging were established by statistically comparing radiological imaging evaluations with postoperative histopathological results.

An attempt was made to identify radiological biomarkers for the histological grade of endometrioid carcinoma and the histological type of endometrial cancers, based on the evaluation of uterine and tumor characteristics in T2-weighted images, ADC maps, and pre-contrast and contrast-enhanced T1-weighted images. Dynamic contrast-enhanced images were used to evaluate the cancer's contrast enhancement curves.

Patients were dichotomously divided into subgroups based on histopathological findings, which were considered the true state, and the presence or absence of particular features. Statistical methods were used to compare the prevalence and values of each characteristic among the subgroups.

Results: A total of 150 patients, aged 36 to 90, were eligible for analysis, with a median age of 65 years. Among them, 136 were postmenopausal. Histopathological examination diagnosed endometrioid carcinoma in 123 women and other histological types in 17 patients. Cancer was confined to the endometrium in 11 patients, while deep myometrial invasion was confirmed in 74 patients. Significant lymphovascular space

invasion was found in 45 patients, and lymph node metastases were confirmed in 12 patients.

MRI demonstrated good to very good accuracy, high specificity, and negative predictive value in assessing staging features of endometrial cancer. It showed high accuracy (91%, CI 85-95%) and negative predictive value (96%, CI 91-98%) in excluding myometrial infiltration. MRI had high sensitivity (86%, CI 77-93%) and specificity (89%, CI 80-95%) in diagnosing deep myometrial invasion. Cervical stromal invasion was diagnosed with a sensitivity of 65% (CI 44-83%) and specificity of 93% (CI 87-97%). Sensitivity for evaluating features of locally advanced endometrial cancer was low, with the lowest sensitivity (36%, CI 11-69%) observed in detecting parametrial and vaginal involvement. Sensitivity for detecting adnexal lesions was also quite low (60%, CI 15-95%).

MRI features can potentially serve as biomarkers for the grade of endometrioid carcinoma and histological types of endometrial cancer. High-grade endometrioid carcinomas, compared to low-grade carcinomas, were characterized by larger tumor size ($p = 0.01$ and $p < 0.01$), tumor volume ($p < 0.01$), uterine volume ($p = 0.02$), and the percentage of tumor volume to uterine volume ($p = 0.01$). The minimum measured tumor ADC value was lower in high-grade than in low-grade endometrioid carcinomas ($p = 0.04$). ROC analysis indicated that the smallest tumor size and tumor volume were good predictors of low-grade carcinomas (AUC 0.83 and 0.82).

Patients with endometrioid carcinomas had a thicker myometrium ($p < 0.01$) compared to those with non-endometrioid carcinomas, which had a higher equilibrium enhancement factor ($p = 0.03$). Low-grade endometrioid carcinomas were smaller ($p < 0.01$) than high-grade carcinomas and other histological types, showing lower T2-weighted signal relative to mesorectal fat tissue ($p = 0.03$). Patients with low-grade endometrioid carcinoma had a smaller uterus ($p = 0.01$) and thicker wall ($p < 0.01$). The largest tumor dimension of ≤ 24 mm allowed exclusion of lesions other than low-grade endometrioid carcinoma with 96% specificity.

Lesions with deep myometrial invasion were larger ($p < 0.01$), with greater uterine volume ($p = 0.01$) and smaller thickness of the tumor-free myometrium ($p < 0.01$). The T2-weighted signal intensity ratio between the tumor and tumor-free myometrium was lower ($p < 0.01$). The minimum measured tumor ADC value was lower in cancers with deep myometrial invasion ($p = 0.01$). The smallest tumor size (AUC 0.81), tumor volume

(AUC 0.81), and ratio of tumor volume to uterine volume (AUC 0.83) were good predictors of deep myometrial invasion.

In patients with significant lymphovascular space invasion, all tumor size parameters were greater ($p < 0.01$), and the thickness of the tumor-free myometrium was lower ($p = 0.02$). There was a lower T2-weighted signal intensity ratio between the tumor and tumor-free myometrium ($p = 0.04$). Lymph node metastases were more common if the tumor was larger ($p < 0.01$) and uterine volume was greater ($p = 0.04$).

The presence of a washout enhancement curve had a high positive predictive value as a biomarker of less aggressive cancers. It was more common in low-grade than high-grade endometrioid carcinomas ($p < 0.01$). The washout enhancement curve predicted low-grade vs high-grade endometrioid cancers with a sensitivity of 64% (CI 55-72%) and specificity of 86% (CI 53-98%), endometrioid vs non-endometrioid cancer with a sensitivity of 61% (CI 51-69%) and specificity of 67% (CI 38-88%), and low-grade endometrioid vs other histologic types with a sensitivity of 64% (CI 54-73%) and specificity of 74% (CI 52-90%).

Conclusions: MRI is a valuable tool in the preoperative evaluation of endometrial cancer staging, characterized by high accuracy and negative predictive value. However, its sensitivity for diagnosing staging features of locally advanced endometrial cancer is quite low. The diagnostic parameters of MRI performed at our center are similar to those reported in the literature. Radiological imaging features can potentially serve as good biomarkers for the grade of endometrioid carcinomas, histological types of endometrial cancer, presence of deep myometrial invasion, significant lymphovascular space invasion, and lymph node metastases.

10. Piśmiennictwo

1. Cancer Today. Dostęp 27 kwietnia 2025. <https://gco.iarc.who.int/today/>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL i wsp. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clinicians*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
3. Cancer Tomorrow. Dostęp 27 kwietnia 2025. <https://gco.iarc.who.int/tomorrow/>
4. Luczynska E, Zbigniew K. Diagnostic imaging in gynecology. *Ginek Pol*. 2022;93(1):63-69. doi:10.5603/GP.a2021.0209
5. Sznurkowski JJ, Rys J, Kowalik A i wsp. The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma (2023). *JCM*. 2023;12(4):1480. doi:10.3390/jcm12041480
6. Faria SC, Sagebiel T, Balachandran A, Devine C, Lal C, Bhosale PR. Imaging in endometrial carcinoma. *Indian J Radiol Imaging*. 2015;25(2):137-147. doi:10.4103/0971-3026.155857
7. Lin MY, Dobrotwir A, McNally O, Abu-Rustum NR, Narayan K. Role of imaging in the routine management of endometrial cancer. *Intl J Gynecology & Obste*. 2018;143(S2):109-117. doi:10.1002/ijgo.12618
8. Otero-García MM, Mesa-Álvarez A, Nikolic O i wsp. Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. *Insights Imaging*. 2019;10(1):19. doi:10.1186/s13244-019-0696-8
9. Nougaret S, Horta M, Sala E i wsp. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol*. 2019;29(2):792-805. doi:10.1007/s00330-018-5515-y
10. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *Intl J Gynecology & Obste*. 2021;155(S1):45-60. doi:10.1002/ijgo.13866
11. O'Connor JPB, Aboagye EO, Adams JE i wsp. Imaging biomarker roadmap for cancer studies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(3):169-186. doi:10.1038/nrclinonc.2016.162
12. Sala E, Rockall A, Rangarajan D, Kubik-Huch RA. The role of dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted magnetic resonance imaging in the female pelvis. *European Journal of Radiology*. 2010;76(3):367-385. doi:10.1016/j.ejrad.2010.01.026
13. Kundu S, Chopra S, Verma A, Mahantshetty U, Engineer R, Shrivastava S. Functional magnetic resonance imaging in cervical cancer: Current evidence and future directions. *J Can Res Ther*. 2012;8(1):11. doi:10.4103/0973-1482.95167
14. Takeuchi M, Matsuzaki K, Nishitani H. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of endometrial cancer: differentiation from benign endometrial lesions and preoperative assessment of myometrial invasion. *Acta Radiol*. 2009;50(8):947-953. doi:10.1080/02841850903099981
15. Sarasso E, Basaia S, Cividini C i wsp. MRI biomarkers of freezing of gait development in Parkinson's disease. *npj Parkinsons Dis*. 2022;8(1):158. doi:10.1038/s41531-022-00426-4
16. Elameer M, Lumley H, Moore SA i wsp. A prospective study of MRI biomarkers in the brain and lower limb muscles for prediction of lower limb motor recovery following stroke. *Front Neurol*. 2023;14:1229681. doi:10.3389/fneur.2023.1229681
17. Fowler KJ, Venkatesh SK, Obuchowski N i wsp. Repeatability of MRI Biomarkers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The NIMBLE Consortium. *Radiology*. 2023;309(1):e231092. doi:10.1148/radiol.231092

18. Galati F, Rizzo V, Trimboli RM, Kripa E, Maroncelli R, Pediconi F. MRI as a biomarker for breast cancer diagnosis and prognosis. *BJR|Open*. 2022;4(1):20220002. doi:10.1259/bjro.20220002
19. Wang M, Peruchio JAU, Tse KY, Chu MMY, Ip P, Lee EYP. MRI texture features differentiate clinicopathological characteristics of cervical carcinoma. *Eur Radiol*. 2020;30(10):5384-5391. doi:10.1007/s00330-020-06913-7
20. Takada A, Yokota H, Nemoto MW i wsp. Prognosis prediction of uterine cervical cancer using changes in the histogram and texture features of apparent diffusion coefficient during definitive chemoradiotherapy. *PLoS One*. 2023;18(3):e0282710. doi:10.1371/journal.pone.0282710
21. Kershaw L, Forker L, Roberts D i wsp. Feasibility of a multiparametric MRI protocol for imaging biomarkers associated with neoadjuvant radiotherapy for soft tissue sarcoma. *BJR|Open*. 2021;3(1):20200061. doi:10.1259/bjro.20200061
22. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 1983;15(1):10-17. doi:10.1016/0090-8258(83)90111-7
23. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, eds. *Female Genital Tumours*. 5th ed. International agency for research on cancer; 2020.
24. Maheshwari E, Nougaret S, Stein EB i wsp. Update on MRI in Evaluation and Treatment of Endometrial Cancer. *RadioGraphics*. 2022;42(7):2112-2130. doi:10.1148/rg.220070
25. Schmeler KM, Soliman PT, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Endometrial cancer in young, normal-weight women. *Gynecologic Oncology*. 2005;99(2):388-392. doi:10.1016/j.ygyno.2005.06.029
26. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I i wsp. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2021;31(1):12-39. doi:10.1136/ijgc-2020-002230
27. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2016;387(10023):1094-1108. doi:10.1016/S0140-6736(15)00130-0
28. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P i wsp. Carcinoma of the Corpus Uteri. *Intl J Gynecology & Obste*. 2006;95(S1). doi:10.1016/S0020-7292(06)60031-3
29. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G i wsp. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Intl Journal of Cancer*. 2019;145(7):1719-1730. doi:10.1002/ijc.31961
30. Arthur RS, Kabat GC, Kim MY i wsp. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in postmenopausal women: a prospective study. *Cancer Causes Control*. 2019;30(4):355-363. doi:10.1007/s10552-019-01139-5
31. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2007;50(7):1365-1374. doi:10.1007/s00125-007-0681-5
32. Wang Y, Zeng X, Tan J, Xu Y, Yi C. Diabetes mellitus and endometrial carcinoma: Risk factors and etiological links. *Medicine*. 2022;101(34):e30299. doi:10.1097/MD.00000000000030299
33. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45(1):28-36. doi:10.1007/s12020-013-9973-3
34. Dossus L, Allen N, Kaaks R i wsp. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Intl Journal of Cancer*. 2010;127(2):442-451. doi:10.1002/ijc.25050

35. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2014;20(5):748-758. doi:10.1093/humupd/dmu012
36. Widra EA, Dunton CJ, McHugh M, Palazzo JP. Endometrial hyperplasia and the risk of carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1995;5(3):233-235. doi:10.1046/j.1525-1438.1995.05030233.x
37. Möller P, Seppälä T, Bernstein I i wsp. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*. 2017;66(3):464-472. doi:10.1136/gutjnl-2015-309675
38. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *European Journal of Cancer*. 2010;46(14):2593-2604. doi:10.1016/j.ejca.2010.07.028
39. Astrup K, Olivarius NDF. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(2):203-207. doi:10.1111/j.0001-6349.2004.00400.x
40. Pakish JB, Lu KH, Sun CC i wsp. Endometrial Cancer Associated Symptoms: A Case-Control Study. *Journal of Women's Health*. 2016;25(11):1187-1192. doi:10.1089/jwh.2015.5657
41. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(5):e124-e129. doi:10.1097/AOG.0000000000002631
42. Polish Gynecological Society – Ultrasound Section Guidelines on ultrasound screening in gynecology – 2015. *Ginekol Pol*. 2015;86(8):635-639. doi:10.17772/gp/58975
43. Fischerova D, Smet C, Scovazzi U, Sousa DN, Hundarova K, Haldorsen IS. Staging by imaging in gynecologic cancer and the role of ultrasound: an update of European joint consensus statements. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2024;34(3):363-378. doi:10.1136/ijgc-2023-004609
44. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL i wsp. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022;33(9):860-877. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.009
45. The Cancer Genome Atlas Research Network, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73. doi:10.1038/nature12113
46. Talhouk A, McConechy MK, Leung S i wsp. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017;123(5):802-813. doi:10.1002/cncr.30496
47. Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *gynaecol oncol res pract*. 2016;3(1):14. doi:10.1186/s40661-016-0035-4
48. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020;76(1):52-63. doi:10.1111/his.14015
49. Leon-Castillo A, Horeweg N, Peters EEM i wsp. Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade endometrial cancer for patients staged by lymphadenectomy and without adjuvant treatment. *Gynecologic Oncology*. 2022;164(3):577-586. doi:10.1016/j.ygyno.2022.01.007

50. Plotkin A, Kuzeljevic B, De Villa V i wsp. Interlaboratory Concordance of ProMisE Molecular Classification of Endometrial Carcinoma Based on Endometrial Biopsy Specimens. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2020;39(6):537-545. doi:10.1097/PGP.0000000000000654
51. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C i wsp. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Intl J Gynecology & Obste*. 2023;162(2):383-394. doi:10.1002/ijgo.14923
52. Freeman SJ, Aly AM, Kataoka MY, Addley HC, Reinhold C, Sala E. The Revised FIGO Staging System for Uterine Malignancies: Implications for MR Imaging. *RadioGraphics*. 2012;32(6):1805-1827. doi:10.1148/rg.326125519
53. Soslow RA, Tornos C, Park KJ i wsp. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019;38(Supplement 1):S64-S74. doi:10.1097/PGP.0000000000000518
54. Mikuta JJ. International federation of gynecology and obstetrics staging of endometrial cancer 1988. *Cancer*. 1993;71(S4):1460-1463. doi:10.1002/cncr.2820710409
55. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Intl J Gynecology & Obste*. 2009;105(2):103-104. doi:10.1016/j.ijgo.2009.02.012
56. Barlin JN, Soslow RA, Lutz M i wsp. Redefining Stage I Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013;23(9):1620-1628. doi:10.1097/IGC.0b013e3182a5055e
57. Colombo N, Creutzberg C, Amant F i wsp. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27(1):16-41. doi:10.1093/annonc/mdv484
58. Peters EEM, León-Castillo A, Smit VTHBM i wsp. Defining Substantial Lymphovascular Space Invasion in Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2022;41(3):220-226. doi:10.1097/PGP.0000000000000806
59. Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL i wsp. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *European Journal of Cancer*. 2015;51(13):1742-1750. doi:10.1016/j.ejca.2015.05.015
60. Lindauer J, Fowler JM, Manolitsas TP i wsp. Is there a prognostic difference between depth of myometrial invasion and the tumor-free distance from the uterine serosa in endometrial cancer? *Gynecologic Oncology*. 2003;91(3):547-551. doi:10.1016/j.ygyno.2003.08.003
61. Chattopadhyay S, Galaal K, Patel A i wsp. Tumour-free distance from serosa is a better prognostic indicator than depth of invasion and percentage myometrial invasion in endometrioid endometrial cancer. *BJOG*. 2012;119(10):1162-1170. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03427.x
62. Ascher SM, Reinhold C. Imaging of cancer of the endometrium. *Radiologic Clinics of North America*. 2002;40(3):563-576. doi:10.1016/S0033-8389(01)00013-6
63. Jobsen JJ, Naudin Ten Cate L, Lybeert MLM i wsp. Outcome of Endometrial Cancer Stage IIIA with Adnexa or Serosal Involvement Only. *Obstetrics and Gynecology International*. 2011;2011:1-7. doi:10.1155/2011/962518
64. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R i wsp. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *International Journal*

- of *Gynecological Pathology*. 2019;38(Supplement 1):S93-S113. doi:10.1097/PGP.0000000000000524
65. Amin MB, Greene FL, Edge SB i wsp. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA A Cancer J Clinicians*. 2017;67(2):93-99. doi:10.3322/caac.21388
 66. Liu T, Tu H, Li Y, Liu Z, Liu G, Gu H. Impact of Radical Hysterectomy Versus Simple Hysterectomy on Survival of Patients with Stage 2 Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(9):2933-2942. doi:10.1245/s10434-019-07472-y
 67. Xu H, Cui SS, Ran L i wsp. Incidence of omental metastasis in uterine serous carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2022;51(6):102395. doi:10.1016/j.jogoh.2022.102395
 68. Kaban A, Topuz S, Erdem B, Sozen H, Numanoğlu C, Salihoğlu Y. Is Omentectomy Necessary for Non-Endometrioid Endometrial Cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2018;83(5):482-486. doi:10.1159/000480237
 69. Dinoi G, Ghoniem K, Murad MH i wsp. Minimally Invasive Compared With Open Surgery in High-Risk Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2023;141(1):59-68. doi:10.1097/AOG.0000000000004995
 70. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373(9658):125-136. doi:10.1016/S0140-6736(08)61766-3
 71. Panici PB, Basile S, Maneschi F i wsp. Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(23):1707-1716. doi:10.1093/jnci/djn397
 72. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. In: The Cochrane Collaboration, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2015:CD007585.pub3. doi:10.1002/14651858.CD007585.pub3
 73. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS i wsp. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early-Stage Endometrial Cancer. *JCO*. 2019;37(21):1810-1818. doi:10.1200/JCO.18.01575
 74. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. External Pelvic and Vaginal Irradiation Versus Vaginal Irradiation Alone as Postoperative Therapy in Medium-Risk Endometrial Carcinoma—A Prospective Randomized Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2012;82(3):1249-1255. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.04.014
 75. Ao M, Ding T, Tang D, Xi M. Efficacy and Toxicity of Adjuvant Therapies for High-Risk Endometrial Cancer in Stage I–III: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2020;26. doi:10.12659/MSM.925595
 76. De Boer SM, Powell ME, Mileshtkin L i wsp. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(3):295-309. doi:10.1016/S1470-2045(18)30079-2
 77. Mileshtkin L, Edmondson R, O’Connell RL i wsp. Phase 2 study of anastrozole in recurrent estrogen (ER)/progesterone (PR) positive endometrial cancer: The

- PARAGON trial – ANZGOG 0903. *Gynecologic Oncology*. 2019;154(1):29-37. doi:10.1016/j.ygyno.2019.05.007
78. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA i wsp. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability–High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *JCO*. 2022;40(7):752-761. doi:10.1200/JCO.21.01874
 79. Fader AN, Roque DM, Siegel E i wsp. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *JCO*. 2018;36(20):2044-2051. doi:10.1200/JCO.2017.76.5966
 80. McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA i wsp. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and *POLE* mutations: An individual patient data meta-analysis. *Cancer*. 2021;127(14):2409-2422. doi:10.1002/cncr.33516
 81. Garzon S, Uccella S, Zorzato PC i wsp. Fertility-sparing management for endometrial cancer: review of the literature. *Minerva Med*. 2021;112(1). doi:10.23736/S0026-4806.20.07072-X
 82. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA i wsp. Endovaginal Ultrasound to Exclude Endometrial Cancer and Other Endometrial Abnormalities. *JAMA*. 1998;280(17). doi:10.1001/jama.280.17.1510
 83. Gupta A, Desai A, Bhatt S. Imaging of the Endometrium: Physiologic Changes and Diseases: *Women's Imaging. RadioGraphics*. 2017;37(7):2206-2207. doi:10.1148/rg.2017170008
 84. Epstein E, Blomqvist L. Imaging in endometrial cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2014;28(5):721-739. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.04.007
 85. Eriksson LSE, Lindqvist PG, Flöter Rådestad A i wsp. Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists. *Ultrasound in Obstet & Gyne*. 2015;45(4):476-482. doi:10.1002/uog.14645
 86. Alcázar JL, Castillo G, Mínguez JÁ, Galán MJ. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Ultrasound in Obstet & Gyne*. 2003;21(6):583-588. doi:10.1002/uog.143
 87. Sladkevicius P, Valentin L, Marsál K. Endometrial thickness and Doppler velocimetry of the uterine arteries as discriminators of endometrial status in women with postmenopausal bleeding. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1994;171(3):722-728. doi:10.1016/0002-9378(94)90088-4
 88. Alcázar JL, Jurado M. Three-dimensional ultrasound for assessing women with gynecological cancer: A systematic review. *Gynecologic Oncology*. 2011;120(3):340-346. doi:10.1016/j.ygyno.2010.10.023
 89. Christensen JW, Dueholm M, Hansen ES, Marinovskij E, Lundorf E, Ørtoft G. Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer using three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(1):55-64. doi:10.1111/aogs.12806
 90. Aslam M, Ijaz L, Tariq S i wsp. Comparison of transvaginal sonography and saline contrast sonohysterography in women with abnormal uterine bleeding: correlation with hysteroscopy and histopathology. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2007;1(1):17-24.
 91. Dessole S, Rubattu G, Farina M i wsp. Risks and usefulness of sonohysterography in patients with endometrial carcinoma. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;194(2):362-368. doi:10.1016/j.ajog.2005.08.036

92. Magnetic Resonance in Medicine, e-Textbook by Peter A. Rinck. Dostęp 27 kwietnia 2025. <https://www.magnetic-resonance.org/>
93. Kinkel K, Forstner R, Danza FM i wsp. Staging of endometrial cancer with MRI: Guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. *Eur Radiol.* 2009;19(7):1565-1574. doi:10.1007/s00330-009-1309-6
94. Tsili AC, Tsampoulas C, Dalkalitsis N, Stefanou D, Paraskevaidis E, Efremidis SC. Local staging of endometrial carcinoma: role of multidetector CT. *Eur Radiol.* 2008;18(5):1043-1048. doi:10.1007/s00330-007-0839-z
95. Rizzo S, Femia M, Radice D i wsp. Evaluation of deep myometrial invasion in endometrial cancer patients: is dual-energy CT an option? *Radiol med.* 2018;123(1):13-19. doi:10.1007/s11547-017-0810-2
96. Grajo JR, Sahani DV. Dual-Energy CT of the Abdomen and Pelvis: Radiation Dose Considerations. *Journal of the American College of Radiology.* 2018;15(8):1128-1132. doi:10.1016/j.jacr.2017.08.012
97. Bogani G, Gostout BS, Dowdy SC i wsp. Clinical Utility of Preoperative Computed Tomography in Patients With Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2017;27(8):1685-1693. doi:10.1097/IGC.0000000000001076
98. Dai S, Nahas S, Murphy JK, Lawrence J, May T, Feigenberg T. Impact and cost of preoperative computed tomography imaging on the management of patients diagnosed with high-grade endometrial cancer. *Intl J Gynecology & Obste.* 2019;145(2):219-224. doi:10.1002/ijgo.12791
99. Brunetti J. PET/CT in Gynecologic Malignancies. *Radiologic Clinics of North America.* 2013;51(5):895-911. doi:10.1016/j.rcl.2013.05.006
100. Nordskar NJ, Hagen B, Ogarkov A, Vesterfjell EV, Salvesen Ø, Aune G. Initial experience with positron emission tomography/computed tomography in addition to computed tomography and magnetic resonance imaging in preoperative risk assessment of endometrial cancer patients. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2021;259:46-52. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.01.052
101. Legros M, Margueritte F, Tardieu A i wsp. Para-aortic Lymph Node Invasion in High-risk Endometrial Cancer: Performance of ¹⁸F FDG PET-CT. *Anticancer Res.* 2019;39(2):619-625. doi:10.21873/anticancer.13155
102. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E i wsp. Accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT in Detecting Pelvic and Paraaortic Lymph Node Metastasis in Patients with Endometrial Cancer. *American Journal of Roentgenology.* 2008;190(6):1652-1658. doi:10.2214/AJR.07.3372
103. Ironi G, Mapelli P, Bergamini A i wsp. Hybrid PET/MRI in Staging Endometrial Cancer: Diagnostic and Predictive Value in a Prospective Cohort. *Clin Nucl Med.* 2022;47(3):e221-e229. doi:10.1097/RLU.0000000000004064
104. Kunikowska J, Królicki L, Czepczyński R. Nuclear imaging and therapy in oncology in Poland in 2021–2022. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(8):2236-2239. doi:10.1007/s00259-023-06216-1
105. Nguyen NC, Beriwal S, Moon CH i wsp. Diagnostic Value of FDG PET/MRI in Females With Pelvic Malignancy—A Systematic Review of the Literature. *Front Oncol.* 2020;10:519440. doi:10.3389/fonc.2020.519440
106. Kataoka M, Kido A, Koyama T i wsp. MRI of the female pelvis at 3T compared to 1.5T: Evaluation on high-resolution T2-weighted and HASTE images. *Magnetic Resonance Imaging.* 2007;25(3):527-534. doi:10.1002/jmri.20842

107. Meissnitzer M, Forstner R. MRI of endometrium cancer – how we do it. *Cancer Imaging*. 2016;16(1):11. doi:10.1186/s40644-016-0069-1
108. Novellas S, Chassang M, Delotte J i wsp. MRI Characteristics of the Uterine Junctional Zone: From Normal to the Diagnosis of Adenomyosis. *American Journal of Roentgenology*. 2011;196(5):1206-1213. doi:10.2214/AJR.10.4877
109. Gala FB, Gala KB, Gala BM. Magnetic Resonance Imaging of Uterine Cervix: A Pictorial Essay. *Indian J Radiol Imaging*. 2021;31(02):454-467. doi:10.1055/s-0041-1734377
110. Lee EJ, Byun JY, Kim B soo, Nam Koong SE, Shinn KS. Staging of Early Endometrial Carcinoma: Assessment with T2-weighted and Gadolinium-enhanced T1-weighted MR Imaging. *RadioGraphics*. 1999;19(4):937-945. doi:10.1148/radiographics.19.4.g99jl06937
111. Wu WJ, Yu MS, Su HY, Lin KS, Lu KL, Hwang KS. The accuracy of magnetic resonance imaging for preoperative deep myometrium assessment in endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013;52(2):210-214. doi:10.1016/j.tjog.2013.04.010
112. Woodward PJ, Sohaey R, Mezzetti TP. Endometriosis: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2001;21(1):193-216. doi:10.1148/radiographics.21.1.g01ja14193
113. Akin O, Mironov S, Pandit-Taskar N, Hann LE. Imaging of Uterine Cancer. *Radiologic Clinics of North America*. 2007;45(1):167-182. doi:10.1016/j.rcl.2006.10.009
114. Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Haacke EM, Hu J. Predictive value of T2-weighted imaging and contrast-enhanced MR imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer: a pooled analysis of prospective studies. *Eur Radiol*. 2013;23(2):435-449. doi:10.1007/s00330-012-2609-9
115. Nougaret S, Reinhold C, Alsharif SS i wsp. Endometrial Cancer: Combined MR Volumetry and Diffusion-weighted Imaging for Assessment of Myometrial and Lymphovascular Invasion and Tumor Grade. *Radiology*. 2015;276(3):797-808. doi:10.1148/radiol.15141212
116. Beddy P, Moyle P, Kataoka M i wsp. Evaluation of Depth of Myometrial Invasion and Overall Staging in Endometrial Cancer: Comparison of Diffusion-weighted and Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2012;262(2):530-537. doi:10.1148/radiol.11110984
117. Koplay M, Dogan NU, Erdogan H i wsp. Diagnostic efficacy of diffusion-weighted MRI for pre-operative assessment of myometrial and cervical invasion and pelvic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Med Imag Rad Onc*. 2014;58(5):538-546. doi:10.1111/1754-9485.12209
118. Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2014;24(6):1327-1338. doi:10.1007/s00330-014-3139-4
119. Rockall AG, Meroni R, Sohaib SA i wsp. Evaluation of endometrial carcinoma on magnetic resonance imaging. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2007;17(1):188-196. doi:10.1111/j.1525-1438.2007.00805.x
120. Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M i wsp. Endometrial Cancer: Correlation of Apparent Diffusion Coefficient With Tumor Grade, Depth of Myometrial Invasion, and Presence of Lymph Node Metastases. *American Journal of Roentgenology*. 2011;197(1):256-262. doi:10.2214/AJR.10.5584

121. Bi Q, Chen Y, Wu K i wsp. The Diagnostic Value of MRI for Preoperative Staging in Patients with Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Academic Radiology*. 2020;27(7):960-968. doi:10.1016/j.acra.2019.09.018
122. Neves TR, Correia MT, Serrado MA, Horta M, Caetano AP, Cunha TM. Staging of Endometrial Cancer Using Fusion T2-Weighted Images with Diffusion-Weighted Images: A Way to Avoid Gadolinium? *Cancers*. 2022;14(2):384. doi:10.3390/cancers14020384
123. Mohamed Shatat OM. Fusion of T2 Weighted MRI and diffusion weighted imaging in the evaluation of myometrial invasion in endometrial cancer. *Erciyes Med J*. Published online 2019. doi:10.14744/etd.2019.43815
124. Wang LJ, Tseng YJ, Wee NK, Low JJH, Tan CH. Diffusion-weighted imaging versus dynamic contrast-enhanced imaging for pre-operative diagnosis of deep myometrial invasion in endometrial cancer: A meta-analysis. *Clinical Imaging*. 2021;80:36-42. doi:10.1016/j.clinimag.2021.06.027
125. Deng L, Wang Q ping, Chen X, Duan X yi, Wang W, Guo Y min. The Combination of Diffusion- and T2-Weighted Imaging in Predicting Deep Myometrial Invasion of Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2015;39(5):661-673. doi:10.1097/RCT.0000000000000280
126. Ahlawat S, Debs P, Amini B, Lecouvet FE, Omoumi P, Wessell DE. Clinical Applications and Controversies of Whole-Body MRI: *AJR Expert Panel Narrative Review*. *American Journal of Roentgenology*. 2023;220(4):463-475. doi:10.2214/AJR.22.28229
127. Hatabu H, Ohno Y, Geftter WB i wsp. Expanding Applications of Pulmonary MRI in the Clinical Evaluation of Lung Disorders: Fleischner Society Position Paper. *Radiology*. 2020;297(2):286-301. doi:10.1148/radiol.2020201138
128. Ghadimi M, Sapra A. Magnetic Resonance Imaging Contraindications. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Dostęp 27 kwietnia 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551669/>
129. Tamai K, Koyama T, Saga T i wsp. Diffusion-weighted MR imaging of uterine endometrial cancer. *Magnetic Resonance Imaging*. 2007;26(3):682-687. doi:10.1002/jmri.20997
130. AlHilli MM, Dowdy SC, Weaver AL i wsp. Incidence and factors associated with synchronous ovarian and endometrial cancer: A population-based case-control study. *Gynecologic Oncology*. 2012;125(1):109-113. doi:10.1016/j.ygyno.2011.12.444
131. Watanabe Y, Satou T, Nakai H i wsp. Evaluation of Parametrial Spread in Endometrial Carcinoma: *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(5):1027-1034. doi:10.1097/AOG.0b013e3181f80a49
132. Choi HJ, Kim SH, Seo SS i wsp. MRI for Pretreatment Lymph Node Staging in Uterine Cervical Cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2006;187(5):W538-W543. doi:10.2214/AJR.05.0263
133. Thoeny HC, Froehlich JM, Triantafyllou M i wsp. Metastases in Normal-sized Pelvic Lymph Nodes: Detection with Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology*. 2014;273(1):125-135. doi:10.1148/radiol.14132921
134. Shinagare AB, Sadowski EA, Park H i wsp. Ovarian cancer reporting lexicon for computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) imaging developed by the SAR Uterine and Ovarian Cancer Disease-Focused Panel and the ESUR Female Pelvic Imaging Working Group. *Eur Radiol*. 2022;32(5):3220-3235. doi:10.1007/s00330-021-08390-y

135. Patel CM, Sahdev A, Reznick RH. CT, MRI and PET imaging in peritoneal malignancy. *Cancer Imaging*. 2011;11(1):123-139. doi:10.1102/1470-7330.2011.0016
136. Fujii S, Matsusue E, Kanasaki Y i wsp. Detection of peritoneal dissemination in gynecological malignancy: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*. 2008;18(1):18-23. doi:10.1007/s00330-007-0732-9
137. Jónsdóttir B, Ripoll MA, Bergman A i wsp. Validation of 18F-FDG PET/MRI and diffusion-weighted MRI for estimating the extent of peritoneal carcinomatosis in ovarian and endometrial cancer -a pilot study. *Cancer Imaging*. 2021;21(1):34. doi:10.1186/s40644-021-00399-2
138. Ytre-Hauge S, Dybvik JA, Lundervold A i wsp. Preoperative tumor texture analysis on MRI predicts high-risk disease and reduced survival in endometrial cancer. *Magnetic Resonance Imaging*. 2018;48(6):1637-1647. doi:10.1002/jmri.26184
139. Berretta R, Patrelli TS, Migliavacca C i wsp. Assessment of tumor size as a useful marker for the surgical staging of endometrial cancer. *Oncology Reports*. 2014;31(5):2407-2412. doi:10.3892/or.2014.3108
140. Todo Y, Watari H, Okamoto K i wsp. Tumor volume successively reflects the state of disease progression in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*. 2013;129(3):472-477. doi:10.1016/j.ygyno.2013.02.034
141. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: Is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;182(6):1506-1519. doi:10.1067/mob.2000.107335
142. Bonatti M, Pedrinolla B, Cybulski AJ i wsp. Prediction of histological grade of endometrial cancer by means of MRI. *European Journal of Radiology*. 2018;103:44-50. doi:10.1016/j.ejrad.2018.04.008
143. Murakami I, Fujii T, Kameyama K i wsp. Tumor volume and lymphovascular space invasion as a prognostic factor in early invasive adenocarcinoma of the cervix. *J Gynecol Oncol*. 2012;23(3):153. doi:10.3802/jgo.2012.23.3.153
144. Kang JH, Kim YC, Kim H i wsp. Tumor Volume Changes Assessed by Three-Dimensional Magnetic Resonance Volumetry in Rectal Cancer Patients After Preoperative Chemoradiation: The Impact of the Volume Reduction Ratio on the Prediction of Pathologic Complete Response. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2010;76(4):1018-1025. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.03.066
145. Macaron C, Hanounieh IA, Lopez R, Aucejo F, Zein NN. Total Tumor Volume Predicts Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation in Patients Beyond Milan or UCSF Criteria. *Transplantation Proceedings*. 2010;42(10):4585-4592. doi:10.1016/j.transproceed.2010.10.012
146. Rose CJ, Mills SJ, O'Connor JPB i wsp. Quantifying spatial heterogeneity in dynamic contrast-enhanced MRI parameter maps. *Magnetic Resonance in Med*. 2009;62(2):488-499. doi:10.1002/mrm.22003
147. Ahmed M, Al-Khafaji JF, Class CA i wsp. Can MRI help assess aggressiveness of endometrial cancer? *Clinical Radiology*. 2018;73(9):833.e11-833.e18. doi:10.1016/j.crad.2018.05.002
148. Pintican R, Bura V, Zerunian M i wsp. MRI of the endometrium – from normal appearances to rare pathology. *The British Journal of Radiology*. 2021;94(1125):20201347. doi:10.1259/bjr.20201347
149. Whittaker CS, Coady A, Culver L, Rustin G, Padwick M, Padhani AR. Diffusion-weighted MR Imaging of Female Pelvic Tumors: A Pictorial Review. *RadioGraphics*. 2009;29(3):759-774. doi:10.1148/rg.293085130

150. Woo S, Cho JY, Kim SY, Kim SH. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient map of diffusion-weighted MRI in endometrial cancer: a preliminary correlation study with histological grade. *Acta Radiol.* 2014;55(10):1270-1277. doi:10.1177/0284185113514967
151. Khalifa F, Soliman A, El-Baz A i wsp. Models and methods for analyzing DCE-MRI: A review. *Medical Physics.* 2014;41(12):124301. doi:10.1118/1.4898202
152. Kelcz F, Santyr GE, Cron GO, Mongin SJ. Application of a quantitative model to differentiate benign from malignant breast lesions detected by dynamic, gadolinium-enhanced MRI. *Magnetic Resonance Imaging.* 1996;6(5):743-752. doi:10.1002/jmri.1880060507
153. McCluggage WG. Pathologic Staging of Endometrial Carcinomas: Selected Areas of Difficulty. *Advances in Anatomic Pathology.* 2018;25(2):71-84. doi:10.1097/PAP.0000000000000182
154. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-845.
155. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its Associated Cutoff Point. *Biometrical J.* 2005;47(4):458-472. doi:10.1002/bimj.200410135
156. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression.* 1st ed. Wiley; 2000. doi:10.1002/0471722146
157. Nougaret S, Lakhman Y, Vargas HA i wsp. From Staging to Prognostication. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America.* 2017;25(3):611-633. doi:10.1016/j.mric.2017.03.010
158. Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of High-Risk Features of Endometrial Carcinoma A Meta-Analysis. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2015;25(5):837-842. doi:10.1097/IGC.0000000000000194
159. Gulati P, Agarwal A, Gulati V. Role of MRI in Treatment Planning of Endometrial CA. *Indographics.* 2022;01(01):126-135. doi:10.1055/s-0042-1742581
160. Palmér M, Åkesson Å, Marcickiewicz J i wsp. Accuracy of transvaginal ultrasound versus MRI in the PreOperative Diagnostics of low-grade Endometrial Cancer (PODEC) study: a prospective multicentre study. *Clinical Radiology.* 2023;78(1):70-79. doi:10.1016/j.crad.2022.09.118
161. Hashimoto C, Shigeta S, Shimada M i wsp. Diagnostic Performance of Preoperative Imaging in Endometrial Cancer. *Current Oncology.* 2023;30(9):8233-8244. doi:10.3390/curroncol30090597
162. López-González E, Rodríguez-Jiménez A, Rojas-Luna JA, Daza-Manzano C, Gómez-Salgado J. Values of tumor volume on magnetic resonance imaging for a surgical approach to endometrial cancer. *Cancer Medicine.* 2023;12(17):17671-17678. doi:10.1002/cam4.6384
163. Ali M, Mumtaz M, Naqvi Z, Farooqui R, Shah SA. Assessing Tumor Size by MRI and Pathology in Type I Endometrial Carcinoma to Predict Lymph Node Metastasis. *Cureus.* Published online March 14, 2022. doi:10.7759/cureus.23135

11. Spis tabel

Tabela 1 Klasyfikacja FIGO 2009 raka endometrium.....	19
Tabela 2 Klasyfikacja FIGO 2023 raka endometrium.....	20
Tabela 3 Parametry poszczególnych sekwencji badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego.....	49
Tabela 4 Tablica pomyłek.....	60
Tabela 5 Typ histologiczny raka endometrium określony w badaniu pooperacyjnym ..	65
Tabela 6 Liczba chorych z rakiem endometrium w określonym stopniu zaawansowania FIGO 2009	66
Tabela 7 Cechy zaawansowania raka endometrium określone na podstawie badania pooperacyjnego	67
Tabela 8 Parametry diagnostyczne badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego w ocenie stopnia zaawansowania raka endometrium.	69
Tabela 9 Wyniki testu normalności Shapiro-Wilka.....	71
Tabela 10 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade	72
Tabela 11 Parametry diagnostyczne radiologicznych biomarkerów histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade na podstawie analizy ROC.....	73
Tabela 12 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade	75
Tabela 13 Parametry diagnostyczne krzywej wzmocnienia typu wash-out jako predyktora histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade	75
Tabela 14 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC vs non-EEC	76
Tabela 15 Parametry diagnostyczne radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC vs non-EEC na podstawie analizy ROC	77
Tabela 16 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC vs non-EEC	79

Tabela 17 Parametry diagnostyczne krzywej wzmocnienia typu wash-out jako typu histologicznego raka endometrium – EEC vs non-EEC	79
Tabela 18 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC.....	80
Tabela 19 Parametry diagnostyczne radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non EEC na podstawie analizy ROC	81
Tabela 20 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC.....	83
Tabela 21 Parametry diagnostyczne krzywej wzmocnienia typu wash-out jako predyktora typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC	83
Tabela 22 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności głębokiego nacieku myometrium	84
Tabela 23 Parametry diagnostyczne radiologicznych biomarkerów obecności głębokiego nacieku myometrium na podstawie analizy ROC.....	85
Tabela 24 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności głębokiego nacieku myometrium	87
Tabela 25 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych	88
Tabela 26 Parametry diagnostyczne radiologicznych biomarkerów obecności istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych na podstawie analizy ROC	89
Tabela 27 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych	91
Tabela 28 Porównanie zmiennych ilościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności przerzutów w węzłach chłonnych	92
Tabela 29 Parametry diagnostyczne radiologicznych biomarkerów obecności przerzutów w węzłach chłonnych na podstawie analizy ROC	93
Tabela 30 Porównanie zmiennych jakościowych w próbie określenia radiologicznych biomarkerów obecności przerzutów w węzłach chłonnych	95

12. Spis wykresów

Wykres 1 Krzywe ROC radiologicznych biomarkerów w próbie określenia histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych low-grade vs high-grade	74
Wykres 2 Krzywe ROC radiologicznych biomarkerów w próbie określenia typu histologicznego raka endometrium – EEC vs non-EEC	78
Wykres 3 Krzywe ROC radiologicznych biomarkerów w próbie określenia typu histologicznego raka endometrium – EEC low-grade vs EEC high-grade i non-EEC...	82
Wykres 4 Krzywe ROC radiologicznych biomarkerów obecności głębokiego nacieku myometrium.....	86
Wykres 5 Krzywe ROC radiologicznych biomarkerów obecności istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych	90
Wykres 6 Krzywe ROC radiologicznych biomarkerów obecności przerzutów w węzłach chłonnych.....	94

13. Spis rycin

Rycina 1 Obraz T2-zależny w płaszczyźnie strzałkowej - pomiar wymiarów nacieku .	51
Rycina 2 Obraz T2-zależny w płaszczyźnie poprzecznej do osi trzonu macicy - pomiar wymiaru nacieku.....	52
Rycina 3 Obraz T2-zależny w płaszczyźnie strzałkowej - pomiar wymiarów macicy ..	52
Rycina 4 Obraz T2-zależny w płaszczyźnie poprzecznej do osi trzonu macicy - pomiar wymiaru macicy.....	53
Rycina 5 Obraz T2-zależny w płaszczyźnie strzałkowej – pomiar grubości myometrium w zdrowej części.....	54
Rycina 6 Obraz T2-zależny w płaszczyźnie poprzecznej do osi trzonu macicy - pomiary intensywności sygnału nacieku (ROI 1), myometrium (ROI 2) i tkanki tłuszczowej mezorektum (ROI 3).....	55
Rycina 7 Obraz DWI dla $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ w płaszczyźnie poprzecznej do osi trzonu macicy – wyrysowany obszar o wysokiej intensywności sygnału odpowiadający naciekowi raka	55
Rycina 8 Mapa ADC – obszar odpowiadający naciekowi i pomiar wartości parametrów ADC.....	56
Rycina 9 Obraz T1-zależny po podaniu środka kontrastującego – pomiar wartości intensywności sygnału myometrium (ROI 1) i nacieku (ROI 2).....	56
Rycina 10 Obraz T1-zależny przed podaniem środka kontrastującego w odpowiadającej lokalizacji – pomiar wartości intensywności sygnału myometrium (ROI 3) i nacieku (ROI 4).....	57
Rycina 11 Klasyfikacja typu krzywych wzmocnienia kontrastowego metodą trzech punktów czasowych	57
Rycina 12 Obraz T1-zależny, badanie dynamiczne - zaznaczony obszar zainteresowania odpowiadający naciekowi raka endometrium.....	58
Rycina 13 Wykres krzywej wzmocnienia nacieku raka endometrium typu wash-out ...	59

14. Zgoda komisji bioetycznej

Komisja Bioetyczna
przy Okręgowej Izbie Lekarskiej
35-030 Rzeszów, ul. Dekerta 2
tel. 17 717 77 17

UCHWAŁA Nr 56/B/2020
Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej
z dnia 10 czerwca 2020 r.

Komisja Bioetyczna Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie działając na podstawie art. 29 ust. 2 ustawy z dnia 5.12.1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 15. 464 t.j.), zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. (Dz. U. Nr 47 poz. 480 z 1999 r.) w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania , oraz trybu działania Komisji Bioetycznych, Kodeksu Etyki Lekarskiej, z uwzględnieniem zasad Deklaracji Helsińskiej (Declaration of Helsinki) oraz zasad prawidłowego prowadzenia badań klinicznych (Good Clinical Practice) i Międzynarodowej Konferencji na rzecz harmonizacji wymogów technicznych dla rejestracji środków farmaceutycznych (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (ICH), : po zapoznaniu się z dokumentami przedłożonymi wraz ze „Zgłoszeniem badań” oraz po wysłuchaniu dodatkowych informacji złożonych przez wnioskodawcę :

postanawia

w wyniku przeprowadzonej dyskusji i głosowania, Komisja pozytywnie zaopiniowała projekt badania pt. :

„ Ocena stopnia zaawansowania oraz próba określenia stopnia złośliwości raka endometrium z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego”.

Badacz : lek. Jaromir Kargol

Ośrodek :

1. Kliniczny Szpital Wojewódzki im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie , Kliniczny Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, Klinika Ginekologii i Położnictwa 35-055 Rzeszów ul. Szopena 2
2. Szpital Uniwersytecki w Krakowie NS ul. Jakubowskiego 2 Zakład Diagnostyki Obrazowej NSSU, Oddział Kliniczny Ginekologii i Onkologii

Przewodniczący
Komisji Bioetycznej
Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie

dr hab. n. med. Andrzej Pluta