

Evaluation of the chosen prognostic parameters in radically irradiated patients with cervical cancer in stage II and III (FIGO)

Ocena wybranych czynników rokowniczych u chorych radykalnie napromienianych z powodu raka szyjki macicy w II i III stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 1 (1) 2007

Original article/Artykuł oryginalny

DARIUSZ KIESZKO

Oddział Onkologii Ginekologicznej, Radioterapii i Chemioterapii

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

Ordynator: dr n. med. Elżbieta Kutarska

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

ul. K. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin, Poland

tel. (081) 7477511 w. 285; e-mail: a.kieszko@chello.pl

Statistic/Statystyka

Word count/Liczba słów 2309/2483

Tables/Tabele 2

Figures/Ryciny 9

References/Piśmiennictwo 34

Received: 09.03.2007

Accepted: 30.03.2007

Published: 30.06.2007

Summary

The aim of the present study was to evaluate of the selected prognostic factors in patients with cervical cancer with stage II and III according to FIGO scale. It was confirmed that the following factors had adverse effect on the prognosis in cervical cancer: the advanced stage of cancer, the presence of "bulky" feature, the lack of complete cancer regression after treatment, radiotherapy with the use of CO 60 rays vs. X9MeV, applying radiotherapy for more then 40 days, the total treatment time longer than 90 days, the hemoglobin level lower than 12 mg% and the age of patients under 50 years. It was not confirmed that the histopatological type and extension of waiting time for treatment above 1 month from diagnosis were clinically significant.

Key words: cervical carcinoma, prognostic factors.

Streszczenie

Celem pracy była ocena wartości wybranych czynników prognostycznych u chorych napromienianych radykalnie z powodu raka szyjki macicy w II i III stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO. Potwierdzono istotnie niekorzystny wpływ na rokowanie w raku szyjki macicy: wyższego stopnia zaawansowania klinicznego, obecności cechy „bulky”, braku całkowitej regresji nowotworu po leczeniu, stosowania w teleradioterapii promieniowania Co-60 vs. X9MeV, czasu trwania teleradioterapii powyżej 40 dni, całkowitego czasu leczenia powyżej 90 dni, poziomu hemoglobiny poniżej 12 mg% oraz wieku chorych poniżej 50 lat. Nie wykazano istotnego znaczenia rokowniczego typu rozpoznania histopatologicznego raka szyjki macicy oraz wydłużenia czasu oczekiwania na leczenie powyżej 1 miesiąca od rozpoznania.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, czynniki rokownicze.

INTRODUCTION

In the recent years many publications dealt with the freshly identified prognostic parameters in cervical cancer [1,2,3,4,5,6,7]. The prognosis mainly depends on clinical staging. According to Annual Report 1998 [8], 5-year survival rate in the clinical stages were as follows: IB - 72,2%, IIA - 64,6%, IIB - 63,7%, IIIA - 36,3%, IIIB - 41,7%, IVA - 16,4%. Most often mentioned of the negative prognostic factors were: age < 35y.o., anemia, general condition < 90 in Karnofsky's scale, advanced clinically stage, huge tumor mass ("bulky" feature), local metastatic lymph nodes, worse histological type (microcellular carcinoma) [3,4,6,9,10].

Meanwhile other negative prognostic factors depended on the therapeutic technique, like low-energy irradiation, prolonged radiotherapy, too low doses of energy, remnant disease after the therapy [3,4,11].

Systematic progress in oncology - diagnostics, development in radiotherapy or improvements in therapy influences the value of the prognostic parameters and even creates new ones. Still, controversies remain on the meaning of already accepted factors like patients age.

OBJECTIVES

The aim of the study was validation of few prognostic parameters in radically irradiated patients with cervical cancer in stage II and III in FIGO classification.

MATERIAL

314 women undergoing radical radiotherapy for cervical cancer stage II and III in Oncological Center of the Lublin Region were included into the study. The age of the patients varied between 28-79 years, 54,71 years average (median value 55 years). General patients performance before and after treatment was 80%. Clinical diagnosis of cervical cancer was confirmed in microscopic examination of the biopsied tumor tissues. Among other histological types squamous cell carcinoma was the most common, 93,31% (n=293). Adenocarcinoma and poorly differentiated tumors were detected in 4,46% (n=14) and 2,23% (n=7) respectively. Bulky cervical cancer was diagnosed in 23,57% (n=74). Hemoglobin levels are presented in table I.

WSTĘP

W ostatnim okresie ukazały się liczne doniesienia identyfikujące czynniki rokownicze w raku szyjki macicy [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Rokowanie zależy głównie od stopnia zaawansowania klinicznego raka. Według danych Annual Report z 1998 roku [8] 5-letnie przeżycia po radioterapii raka szyjki macicy wynoszą: w stopniu IB - 72,2%, w IIA - 64,6%, w IIB - 63,7%, w IIIA - 36,3%, w IIIB - 41,7% i w IVA - 16,4%.

Do najczęściej wymienianych czynników negatywnie wpływających na rokowanie ze strony chorej należą: wiek < 35 lat, niedokrwistość, stan ogólny wg Karnofskiego < 90, wysoki stopień zaawansowania nowotworu, duża masa guza (cecha „bulky”), obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, niekorzystny typ histologiczny (ca microcellulare) [3, 4, 6, 9, 10].

Natomiast czynniki negatywnie wpływające na rokowanie zależne od techniki leczenia to: promieniowanie o niskiej energii, wydłużony czas radioterapii, zbyt niskie dawki promieniowania, przetrwały nowotwór po zakończeniu leczenia [3, 4, 11].

Systematyczny postęp, jaki dokonuje się w onkologii dotyczący m. in. poprawy diagnostyki, rozwoju radioterapii czy poprawy leczenia wspomagającego powoduje, że znaczenie prognostyczne wielu czynników ulega zmianie jak i pojawiają się nowe. Nadal istnieją też kontrowersje dotyczące wartości prognostycznej uznanych czynników jak chociażby wieku chorych.

CEL PRACY

Celem pracy była ocena wartości wybranych czynników prognostycznych u chorych napromienianych radykalnie z powodu raka szyjki macicy w II i III stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO.

MATERIAŁ

Przedmiotem badań było 314 kobiet leczonych radykalnie napromienianiem z powodu raka szyjki macicy w II i III stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w latach 1990 - 1996.

Wiek chorych wahał się od 28 do 79 lat i wyniósł średnio 54,71 lat (mediana 55 lat). Stan sprawności ogólnej kobiet zarówno przed jak i po leczeniu wyniósł średnio 80%.

Rozpoznanie kliniczne raka szyjki macicy u wszystkich chorych zostało potwierdzone badaniem mikroskopowym tkanki pobranej z nacieku nowotworowego. Wśród postaci histopatologicznych dominował rak płaskonabłonkowy. Stanowił on 93,31% (N=293) wszystkich rozpoznań mikroskopowych. Raka gruczołowego i raka niskozróżnicowanego rozpoznano odpowiednio w 4,46% (N=14) i 2,23% (N=7).

Pacjentki z obecnością dużej masy guza nowotworowego tzw. cecha „bulky” stanowiły 23,57% (N=74) badanych chorych.

Poziom hemoglobiny wśród objętych badaniem chorych ilustruje tab. I.

Radical radiotherapy completed of teletherapy – distant irradiation of the true pelvis region and intracavitary brachytherapy.

TELETERAPY

In the distant irradiation of the pelvis a 4-field box method was applied most often. Only 18 patients were irradiated with a 2-field contralateral technique. The sessions were 5 per week, fraction dose 1,8-2,8Gy, mean total dose was 49,98Gy (median 50,0Gy), number of fractions 25,92 (median 25). 125 (39,81%) patients were irradiated with α rays from Co-60, while 174 patients (55,41) with X rays – 4-9MeV photons. Because of a failure of one irradiating device 15 patients were irradiated with both methods (Tab. II)

Total duration of teletherapy varied between 31-71 days, mean time was 40,42 days (median 39,0). The interruptions in therapy resulted mainly from either failure of the device or worsening of the patient's status, or early intestinal or vesical post-irradiation reaction.

BRACHYTHERAPY

Among 314 women in the studied group, 148 were treated in the years 1990-92 by classic manual application of the brachytherapy device. In 109 cases Ra-226 was used only, the remaining 39 patients were given Cs-137.

In 166 patients in the years 1994-1996 a Cs-137 brachytherapy was applied with the use of Selectron LDR/MDR, Nucletron.

The patients treated with radium only were given average dose of 4511,49mgh, when a two-radioelements therapy was used the doses were 2770,03mgh of radium and 4599,44 rad surface.

The group treated only with cesium mean doses of irradiation were: point A left - 24,46Gy, right - 24,61Gy, rectum and urinary bladder 18,65Gy and 15,15Gy respectively.

Tab. I. Hemoglobin levels in the studied group

Hemoglobin level in mg%	mean	median	range	Number of cases
After teletherapy	11,09	11,15	7,30-14,10	280
After brachytherapy	11,68	11,65	7,10-15,00	281

Tab. II. Types of irradiation in teletherapy of the studied group

Type of radiation	Studied group	
	Number of cases	%
Co 60	125	39,81
X 4-9MeV	174	55,41
Co 60 + X 4-9MeV	15	4,78
Total	314	100,00

Radykalne napromienianie raka szyjki macicy polegało na połączeniu teleradioterapii czyli napromieniania obszaru miednicy małej od zewnątrz z brachyterapią wewnątrzjamową.

TELERADIOTERAPIA

Najczęściej stosowaną techniką teleradioterapii było napromienianie obszaru miednicy mniejszej z czterech pól wlotowych tzw. metodą „box”. Zaledwie 18 chorych napromieniano techniką 2-ch pól przeciwległych.

Napromieniano 5 razy w tygodniu, dawka frakcyjna wynosiła od 1,8 do 2,8 Gy, średnia dawka całkowita wynosiła 49,98 Gy (mediana 50,0 Gy), a liczba frakcji średnio 25,92 (mediana 25).

Promieniami γ Co-60 napromieniano 125 (39,81%) zaś fotonami X o energii 4-9 MeV 174 (55,41%) chore. Ze względu na awarię jednego z aparatów, 15 pacjentek napromieniano dwoma rodzajami promieniowania (Tab. II)

Całkowity czas trwania teleradioterapii wahał się od 31 do 71 dni, a średnia wynosiła 40,42 dnia (mediana 39,0 dni).

Przerwy w trakcie teleradioterapii najczęściej spowodowane były awarią aparatury do napromieniania, rzadziej pogorszeniem stanu ogólnego lub odczynem wczesnym ze strony jelit czy pęcherza moczowego.

BRACHYTHERAPIA

Spośród 314 objętych badaniem chorych, u 148 leczonych w latach 1990 – 1992 stosowano klasyczne metody brachyterapii polegające na ręcznym zakładaniu aplikatorów. U 109 chorych stosowano wyłącznie Ra-226. U pozostałych 39 chorych do aplikatorów pochwowych wprowadzano Cs-137.

Wśród 166 kobiet leczonych w latach 1994 – 1996 brachyterapię przeprowadzano przy użyciu aparatu Selectron LDR/MDR firmy Nucletron, a źródłem promieniowania był wyłącznie Cs-137.

Tab. I. Poziomy hemoglobiny w badanej grupie chorych

Poziomy hemoglobiny w mg%	Średnia	Mediana	Zakres	Liczba chorych
Po zakończeniu teleradioterapii	11,09	11,15	7,30-14,10	280
Po zakończeniu brachyterapii	11,68	11,65	7,10-15,00	281

Tab. II. Rodzaj promieniowania stosowanego w teleradioterapii w badanej grupie chorych

Rodzaj promieniowania	Badana grupa chorych	
	L. chorych	%
Co 60	125	39,81
X 4-9MeV	174	55,41
Co 60 + X 4-9MeV	15	4,78
Razem	314	100,00

The total radiotherapy time, from its initial date to terminal was between 44-189days. Average duration was 83,16, median value 80days.

METHODS

A retrospective analysis of the clinical records of 314 patients was done.

A direct result of the irradiation was estimated 4 weeks after the therapy had finished in a 4-stage tumor regression scale [12].

Absolute 5-year survivals were counted and analyzed for FIGO stage, bulky factor (big, >5cm infiltration of vaginal portion or massive infiltration of parametria, narrowing the rectal lumen), tumor regression, type and duration of teletherapy, total time of treatment, hemoglobin concentration (after teletherapy and after brachytherapy), patient's age, histological type of tumor and total time from tumor detection to the beginning of treatment.

STATISTICAL METHODS

The survival rates according to clinical factors were compared in Wilcoxon's test after Gehan. The level of statistical significance was $p < 0,05$. Continuous variables (age, hemoglobin level) were tested in both original version and as discrete variables, to detect intervals of the variables significantly changing survivals. The survival curves analysis for the differentiating values of the levels of tested variables allowed to eliminate the insignificant ones.

In the estimation of the chosen factors' influence on survival Cox proportionate hazard model was used.

RESULTS

Generally, tolerance of radiotherapy was good. No mortal complications of radiotherapy occurred. Tumor regression was not measured in 3 patients, who did not apply for a check-up in the set time. Complete regression (CR) was stated in 146 patients (47,59%), partial (PR) in 91 (29,26%) cases, null regression in 72 (23,15%) patients. No cases of progression of disease were noted (PD).

Total 5-year survival rate was 64,97%(n=204).

A statistically significant influence ($p=0,0036$) of clinical stage (FIGO) on survival was stated. Among 160 patients with FIGO stage II cervical cancer a 5-year survival was 72,97%, whereas in the remaining 54 patients in stage III was significantly worse – 59,04 (Pic.1).

Wśród chorych, u których stosowano wyłącznie rad średnia dawki wynosiła 4511,49 miligramogodzin (mgh). W przypadku stosowania dwóch rodzajów pierwiastków promieniotwórczych, z radu podawano średnio 2770, 03 mgh, a cezu 4599,44 radów na powierzchnię (rd/p).

W grupie leczonej wyłącznie cezem średnie dawki promieniowania z brachyterapii wynosiły: na punkt A lewy 24,46 Gy, prawy – 24,61 Gy, oraz na odbytnicę i pęcherz moczowy odpowiednio 18,65 Gy i 15,15 Gy.

Całkowity czas leczenia napromienianiem liczony od daty jego rozpoczęcia do zakończenia uwzględniając teleradioterapię i brachyterapię wahał się od 44 do 189 dni. Jego średnia wynosiła 83,16, a mediana 80 dni.

METODY BADAŃ

Przeprowadzono retrospektywną analizę materiału klinicznego obejmującego 314 kobiet.

Bezpośredni wynik napromieniania oceniono stopniem regresji nowotworu po upływie 4 tygodni od zakończenia leczenia napromienianiem w oparciu o czterostopniową skalę oceny regresji [12].

Przeprowadzono analizę 5-letnich przeżyć całkowitych w zależności od: stopnia zaawansowania klinicznego wg FIGO, obecności cechy „bulky” (duży > 5 cm naciek części pochwowej lub masywne nacieki w przymacicach zwięzające światło odbytnicy), stopnia regresji nowotworu, rodzaju promieniowania zastosowanego w teleradioterapii, całkowitego czasu teleradioterapii, całkowitego czasu leczenia, od poziomu hemoglobiny (po zakończeniu teleradioterapii i po zakończeniu brachyterapii), wieku chorych, typu utkania histopatologicznego oraz czasu od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia.

METODY OCENY STATYSTYCZNEJ

Odsetki przeżyć w zależności od czynników klinicznych związanych z leczeniem porównano stosując test Wilcoxon'a wg Gehana. Za poziom znamienności statystycznej przyjęto $p \leq 0,05$. Zmienne o charakterze ciągłym (np. poziom hemoglobiny, wiek) zostały przetestowane, zarówno w swojej wersji oryginalnej, jak również jako zmienne skokowe, w celu znalezienia przedziałów zmienności istotnie różnicujących przeżycia. Analiza krzywych przeżycia dla wartości różnicujących poziomy badanych zmiennych, umożliwiła eliminację zmiennych nieistotnych.

Dla oceny wpływu wybranych czynników na przeżycia chorych, posłużono się modelem proporcjonalnego hazardu Coxa.

WYNIKI BADAŃ

Wszystkie chore dobrze tolerowały leczenie napromienianiem. Nie stwierdzono zgonów z powodu powikłań po radioterapii. U 3 chorych nie oceniono regresji guza po leczeniu z powodu nie zgłoszenia się pacjentek na badanie kontrolne w wyznaczonym terminie. Całkowitą regresję po leczeniu (CR) stwierdzono u 148 (47,59%) chorych, częściową regresję (PR) u 91 (29,26%) chorych, brak regresji (NC) u 72 (23,15%) chorych. Nie stwierdzono u żadnej chorej progresji choroby (PD).

Size of the tumor turned out to be another important prognostic feature. In 74 patients “bulky-positive” 5-year survival rate was 44,59%, meanwhile in 240 “bulky-negative” 69,38% (Pic. 2). This difference was statistically significant ($p=0,00002$).

Among 148 patients with CR and 91 patients with PR the rate of 5-year survival were 75,05% and 78,02% and were significantly higher ($p<0,0001$) than in NC patients. The 5-year survival rate in the latter group reached only 23,75% (Pic.3).

Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wśród badanych chorych wynosił 64,97% (N=204).

Stwierdzono istotny ($p=0,0036$) wpływ stopnia zaawansowania klinicznego wg FIGO na wyniki leczenia raka szyjki macicy. Wśród 160 chorych w II stopniu zaawansowania nowotworu przeżycia 5-letnie całkowite wyniosły 72,97%, podczas gdy u pozostałych 54 chorych w III stopniu zaawansowania były istotnie gorsze i wyniosły 59,04% (Ryc. 1).

Istotnym czynnikiem rokowniczym okazała się wielkość masy guza. U 74 chorych z cechą „bulky” stwierdzono 44,59% przeżyć całkowitych 5-letnich, podczas gdy u 240 pacjentek bez cechy „bulky” sięgał on 69,38%. (ryc. 2). Różnica była wysoce istotna statystycznie ($p=0,00002$).

Fig. 1. Total 5-year survivals in cervical cancer according to FIGO stage

Ryc. 1. Przeżycia całkowite 5-letnie w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO

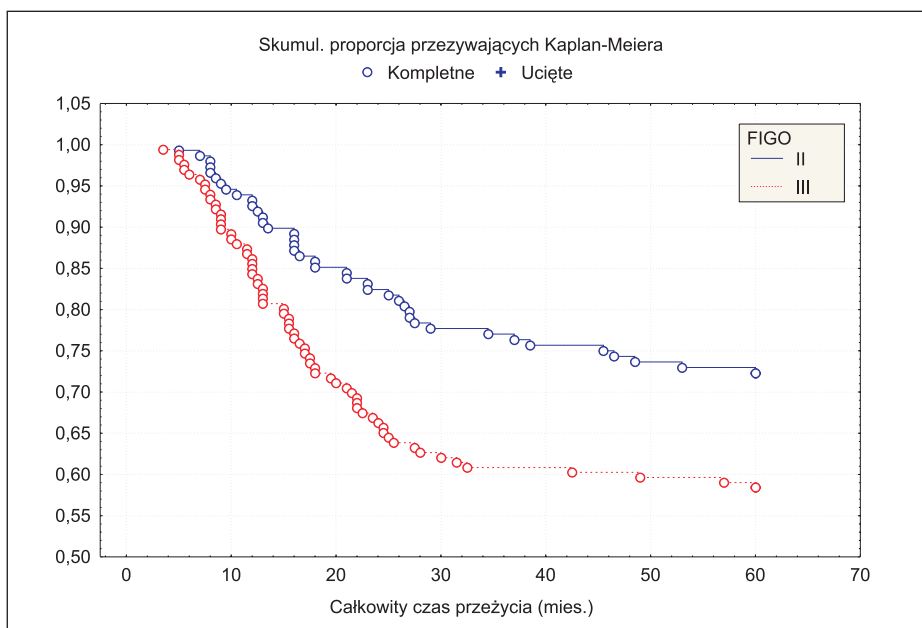
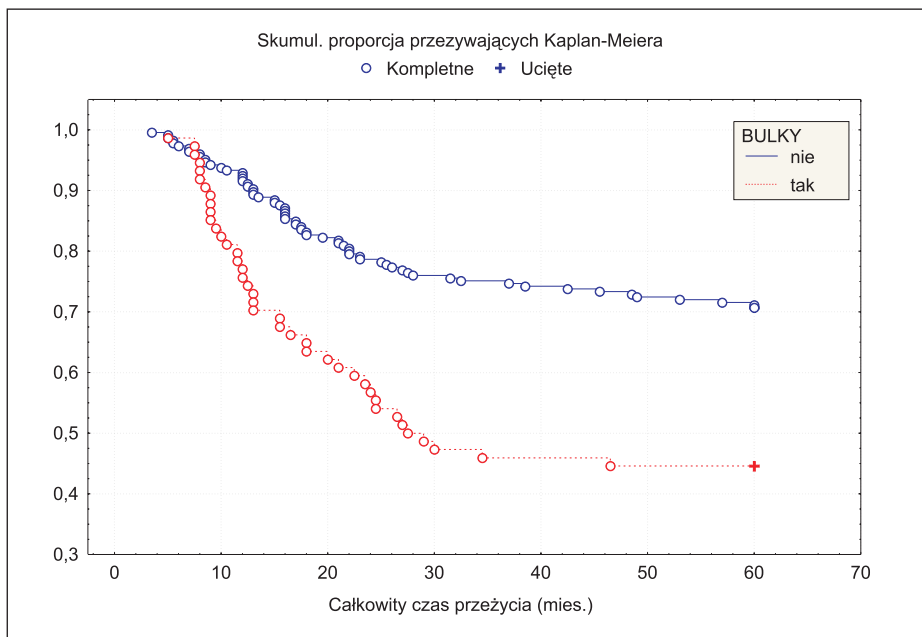


Fig. 2. A 5-year survival according to bulky factor

Ryc. 2. Przeżycia całkowite 5-letnie w zależności od obecności cechy „bulky”



Patients' prognosis depended also on the kind of radiation used in teletherapy. In the group irradiated with X 9MeV rays only the 5-year survival rate was 71,79%, while in X 4MeV group, Co60 group and the combined MeV/Co60 the values were 63,64%, 55,29%, 53,33% accordingly. The difference was statistically significant, with $p=0,02252$ (Pic.4).

Wśród 148 chorych, u których stwierdzono całkowitą regresję (CR) i 91 chorych z częściową regresją (PR) odsetki przeżyć 5-letnich wynosiły odpowiednio 75,05% i 78,02% i były istotnie wyższe ($p<0,001$) w porównaniu z chorymi, u których nie stwierdzono regresji (NC). Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych w tej grupie chorych sięgał zaledwie 23,75% (ryc. 3).

Rokowanie zależało od rodzaju promieniowania zastosowanego w teleradioterapii. Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych u chorych napromienianych promieniami X o energii X9MeV wynosił 71,79%. Podczas, gdy w grupach chorych napromienianych promieniami X4MeV, Co60 i oboma rodzajami jednocześnie wynosił odpowiednio 63,64%, 55,29% i 53,33%. Różnica była istotna statystycznie ($p= 0,02252$) (ryc. 4).

Fig. 3. Total 5-year survivals according to stage of tumor's regression after a completed treatment

Ryc. 3. Przeżycia całkowite 5-letnie w zależności od stopnia regresji nowotworu po zakończeniu leczenia

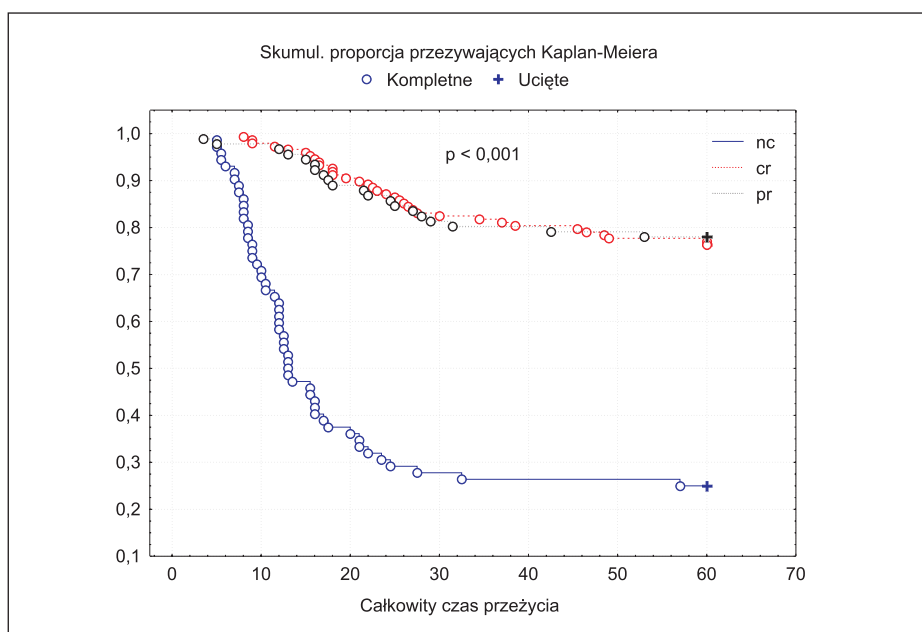
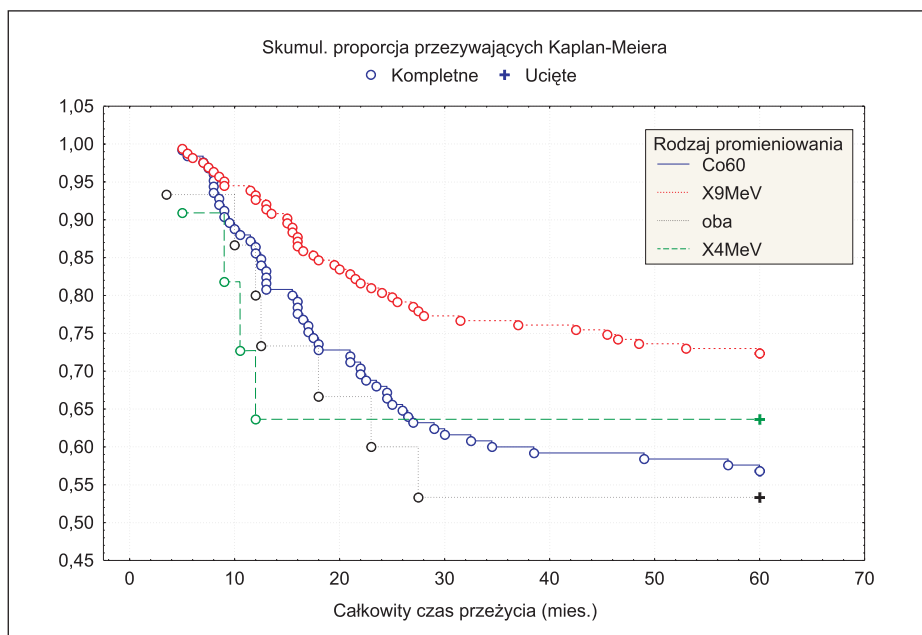


Fig. 4. Total 5-year survivals according to applied teletherapy

Ryc. 4. Przeżycia całkowite 5-letnie w zależności od rodzaju promieniowania stosowanego w teleradioterapii



Total duration of teletherapy shorter than 40 days was also an important prognostic factor ($p=0,02134$). Total 5-year survival rate reached 70,30%, while in longer irradiated patients 57,14% (Pic.5).

Nevertheless patients prognosis depended strongly ($p=0,01090$) on total time of treatment (tele- & brachytherapy) as well. Among the patients, whose complete irradiation lasted less than 90 days, the results obtained were better than in patients treated longer. In the shorter than 90 days of treatment group the 5-year survival was 70,09%, but only 53,16% in the longer treatment group (Pic.6).

Krótszy aniżeli 40 dni czas trwania teleradioterapii okazał się istotnym ($p=0,02134$) czynnikiem rokowniczym. Przeżycia całkowite 5-letnie u tych chorych wynosiły 70,30%, podczas gdy u chorych napromienianych w czasie dłuższym 57,14%. (Ryc.5).

Okazało się również, że rokowanie istotnie ($p=0,01090$) zależało od całkowitego czasu leczenia (teleradioterapii i brachyterapii). Wśród chorych u których całkowity czas napromieniania wynosił poniżej 90 uzyskano znacznie lepsze wyniki leczenia aniżeli w grupie chorych u których ten czas był dłuższy. Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wynosił 70,09% w grupie leczonej w czasie krótszym niż 90 dni i jedynie 53,16% u chorych u których leczenie przeprowadzone było w dłuższym czasie. (Ryc.6).

Fig. 5. Total 5-year survivals according to complete duration of teletherapy

Ryc. 5. Przeżycia całkowite 5-letnie w zależności od całkowitego czasu trwania teleradioterapii

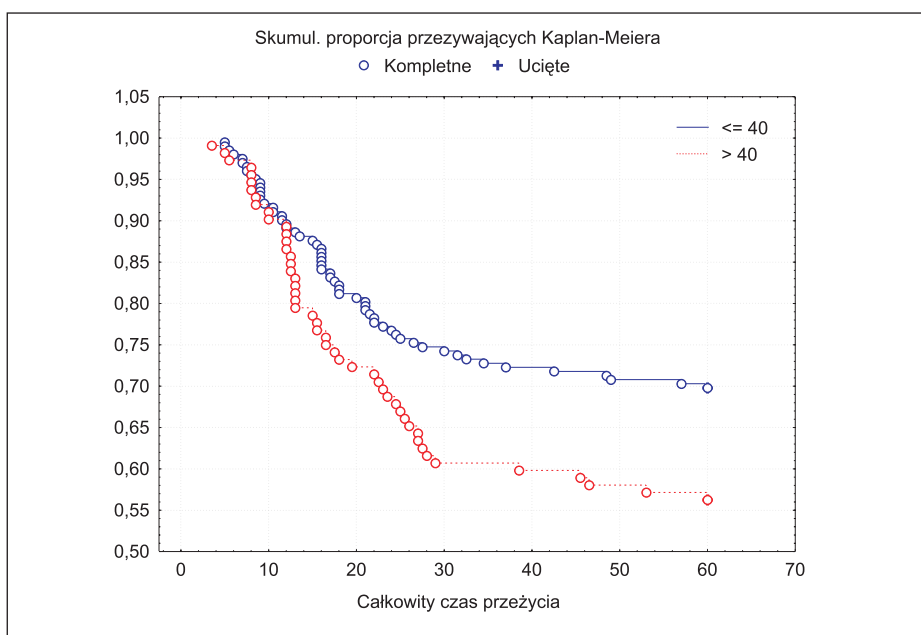
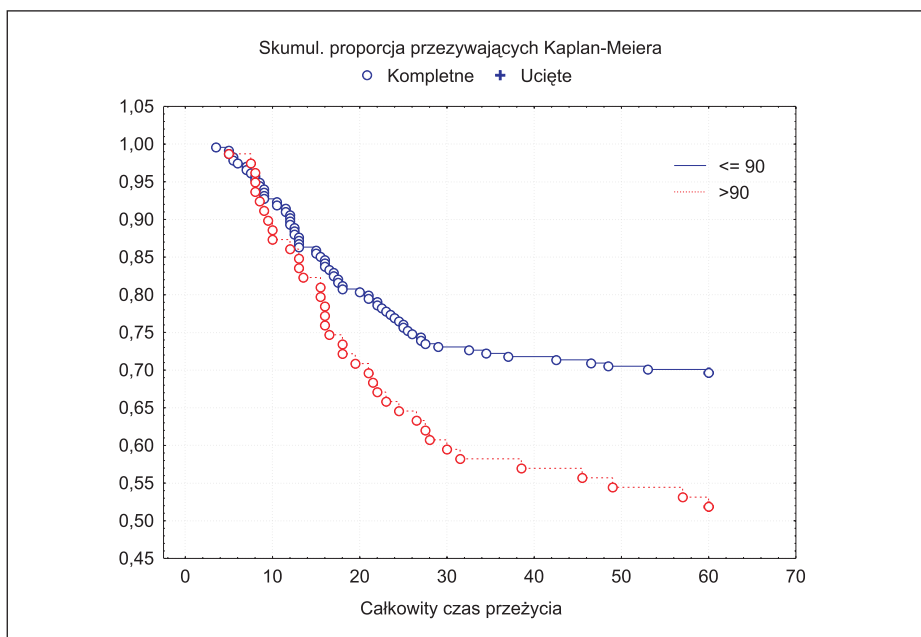


Fig. 6. Total 5-year survivals according to total radiotherapy duration

Ryc. 6. Przeżycia całkowite 5-letnie w zależności od całkowitego czasu leczenia napromienianiem



Blood hemoglobin concentration level after teletherapy and after brachytherapy was another prognostic value. The prognosis in 220 cases of women with blood hemoglobin level $<12\text{mg}\%$ was worse ($p=0,00523$) compared to 60 patients with hemoglobin level higher than $12\text{mg}\%$. Total 5-year survivals in these groups were 59,60% and 78,33% (Pic. 7).

After brachytherapy ended, in 176 patients with hemoglobin level $<12\text{mg}\%$ the 5-year survival rate was 58,05%, while in 117 patients with hemoglobin concentration $>12\text{mg}\%$ the ratio reached 73,50%; the difference was statistically significant ($p=0,01076$) (Pic.8).

Wykazano również istotną wartość rokowniczą poziomu hemoglobiny po zakończeniu teleradioterapii i po zakończeniu brachyterapii. Stwierdzono, że rokowanie u 220 pacjentek z poziomem hemoglobiny poniżej $12\text{mg}\%$ było istotnie gorsze ($p=0,00523$) aniżeli u 60 chorych z poziomem hemoglobiny powyżej $12\text{mg}\%$. Odsetki przeżyć całkowitych 5-letnich w porównywanych grupach chorych wynosiły odpowiednio 59,60% i 78,33% (Ryc. 7).

Natomiast po zakończeniu brachyterapii u 176 pacjentek z poziomem hemoglobiny poniżej $12\text{mg}\%$ stwierdzono 58,05% przeżyć całkowitych 5-letnich, a u 117 chorych z poziomem hemoglobiny powyżej $12\text{mg}\%$ stwierdzono 73,50% przeżyć całkowitych 5-letnich. Różnica była również istotna statystycznie ($p=0,01076$) (Ryc. 8).

Fig. 7. Total 5-year survivals according to blood hemoglobin concentration level after teletherapy

Ryc. 7. Przeżycia całkowite 5-letnie w zależności od poziomu hemoglobiny ocenianej po zakończeniu teleradioterapii

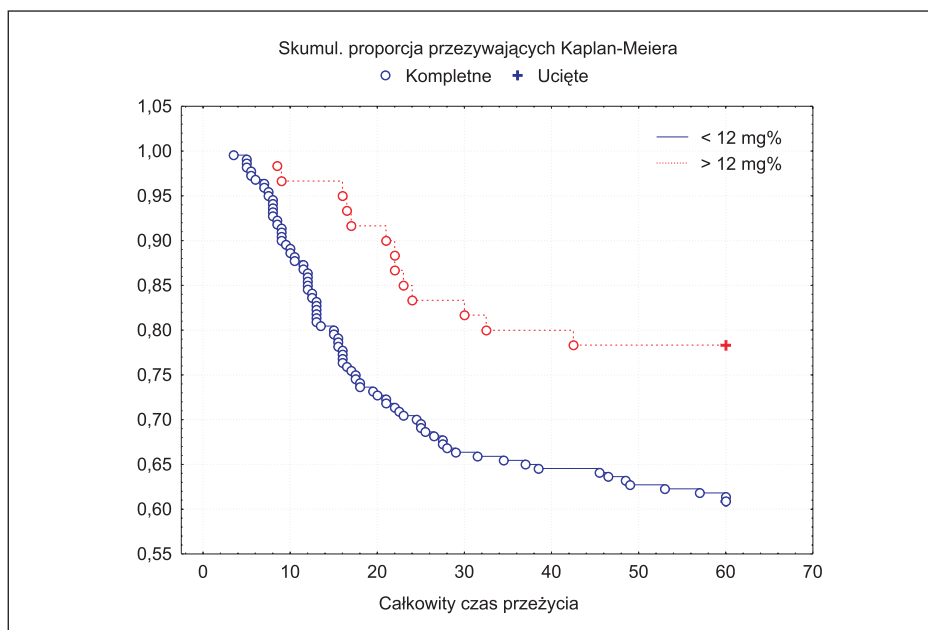
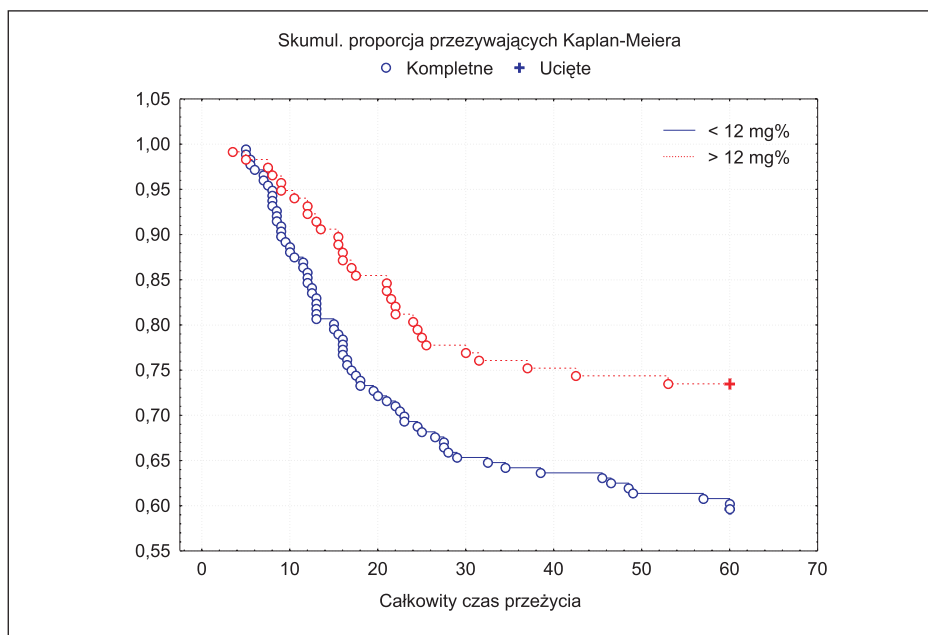


Fig. 8. Total 5-year survivals according to blood hemoglobin concentration level after complete radiotherapy

Ryc. 8. Przeżycia całkowite 5-letnie w zależności od poziomu hemoglobiny ocenianej po zakończeniu leczenia



Age-related prognosis was significantly better form women at older age, i.e. 50+years, than in younger ones ($p=0,046$). In 121 women before 50y.o. total 5-year survival was 58,68%, meanwhile in 193 patients over 50y.o. the rate was 69,95% (Pic.9).

At the same time histological type of the cancer as well as time from diagnosis to the beginning of the therapy were meaningless.

The 5-year survival rates for squamous cell carcinoma, solid carcinoma and adenocarcinoma were as follows: 65,56%, 28,57%, 50,00% and their differences remained statistically not significant.

DISCUSSION

Prognosis in cervical cancer depends on multiple factors related with the disease itself, applied therapy and with cancer. As proved in many studies, clinical stage of the cancer is one of major importance [1,2,9,10,11,13,14]. The results of the performed analysis confirm the relation between prognosis and clinical staging in cervical cancer. Among the women in stage II of the disease total 5-year survival rate was 72,97%, while in more advanced stage III was significantly lower and reached 59,04%.

According to the Annual Report 1998 data overall 5-year survival rate in cervical cancer was 65,4% and varied with FIGO stages [14].

The size of the tumor is a prognostic factor, the one on which FIGO scale is based in its newest modification -1994 [13]. Many authors emphasize the value of the volume of tumor both in early (IB, IIA) and in locally advanced (IIB, IIIB) stages of cervical cancer. The volume of the tumor is an important feature in forecasting patients chances irradiated for cervical cancer [5,15]. Worse prognosis in 5-year survival was linked with a tuberous growth of the neoplasm than in plane forms in stage I (65% vs. 87%) [7].

Wykazano, że rokowanie u kobiet mających 50 lat i więcej jest istotnie lepsze ($p=0,046$) aniżeli u kobiet młodszych. U 121 chorych poniżej 50 roku życia stwierdzono 58,68% przeżyć 5-letnich całkowitych, a u 193 pacjentek powyżej 50 roku życia odsetek przeżyć 5-letnich całkowitych był istotnie wyższy i wynosił 69,95% (Ryc.9).

Jednocześnie okazało się, że typ histopatologiczny raka szyjki macicy i czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia pozostawały bez wpływu na rokowanie.

Odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych w carcinoma planoepitheliale, carcinoma solidum i adenocarcinoma wynosiły odpowiednio: 65,56%, 28,57%, 50,00% i nie różniły się istotnie ($p=0,0625$).

DYSKUSJA

Rokowanie w raku szyjki macicy zależy od wielu czynników prognostycznych związanych z chorobą, metodą leczenia oraz samym nowotworem. Jednak jednym z najistotniejszych jest stopień zaawansowania klinicznego, co potwierdzają liczne dane z literatury [1, 2, 9, 10, 11, 13, 14].

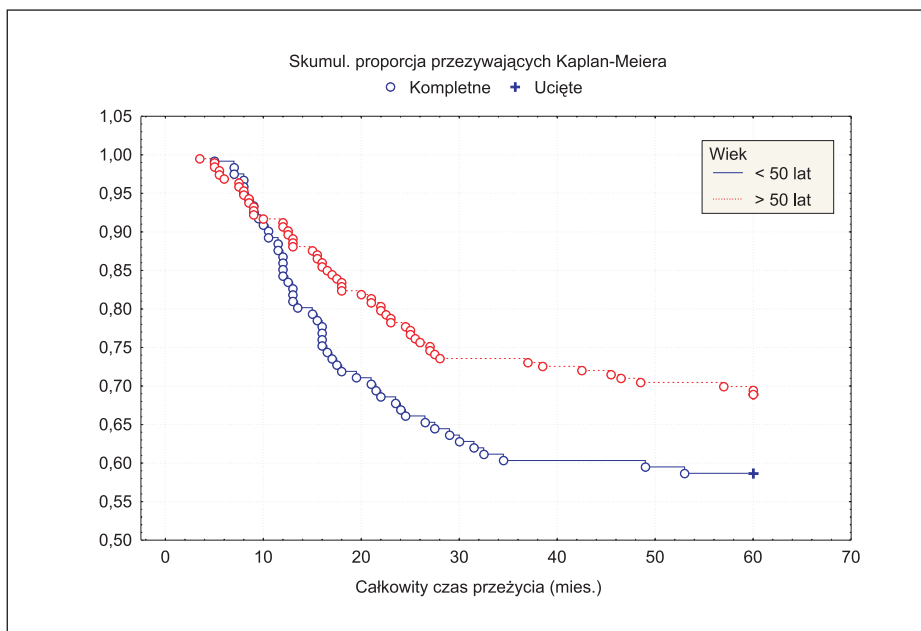
Wyniki przeprowadzonej analizy potwierdziły istotną zależność rokowania od stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy. Wśród chorych z rakiem szyjki macicy w II stopniu zaawansowania odsetek przeżyć 5-letnich całkowitych wynosił 72,97% podczas gdy w III stopniu zaawansowania był istotnie niższy i wynosił 59,04%.

Według danych zawartych w *Annual Report* (1998) 5-letnie przeżycia we wszystkich stopniach zaawansowania raka szyjki macicy wynoszą 65,4% i korelują wyraźnie ze stopniami zaawansowania FIGO [14].

Objętość guza jest parametrem rokowniczym, na którym nadal oparta jest powszechnie stosowana klasyfikacja kliniczna raka szyjki macicy zaproponowana przez

Fig. 9. Total 5-year survivals according to patients age

Ryc. 9. Przeżycia całkowite 5-letnie w zależności od wieku leczonych pacjentek



In author's material bulky tumors were also of significantly worse prognosis. Patients having not bulky tumors had 5-year survival rate 69,38%, but the ones with bulky tumor had only 44,59 chances.

Stage of tumor's regression after radiotherapy turned out to be another important prognostic. Patients who had response to treatment (PR and CR) showed 78,02 and 75,05% of total 5 year survivals. In the patients without response to treatment (NC) the rate was only 23,75%.

A similar relation between regression and prognosis was described by other authors [16,17].

The results of the analysis showed the kind of radiation to be another important factor for patients prognosis in teletherapy. Irradiation with X 4MeV or X 9MeV rays gave better chances than γ Co60 radiation. The total 5-year survival rates were: 71,79% for X 9MeV, 63,64 for X 4MeV, and for γ Co60 or combined γ +X 55,29% and 53,33%.

This phenomenon could be explained in more homogenous distribution of the radiation isodoses for a higher energy radiation which ensures a homogenous dose distribution in the irradiated field. This is especially important in obese patients [18]. Other authors also point at prognostic value of the energy and source of radiation in teletherapy [19,20].

Energy of the radiation was not the only prognostic factor, since total time of irradiation turned out to be another one.

Among the patients treated with teleradiotherapy in a shorter than 40 days time the 5-year survival rate reached 70,30% and was significantly longer than in the remaining group, irradiated longer than 40 days. The latter group had the 5-year survival rate 57,14%.

Another important feature was the time of total radiotherapy (tele-&brachytherapy). In the group of patients who completed radiotherapy faster than in 90 days a 70,09% 5-year survival rate was detected. Prolonged therapy, over 90 days reduced curability to 53,16%.

The results confirmed other reports on negative influence of a prolonged radiotherapy and breaks in therapy reduce curability rates [21,22,23,24].

Between the analyzed factors not related to the treatment method, the values of patients age and blood hemoglobin concentration levels after teletherapy and after complete irradiation were confirmed.

Międzynarodową Federację Ginekologów i Położników w najnowszej modyfikacji z 1994 r. [13]. Wielu autorów podkreśla znaczenie prognostyczne objętości nacieku nowotworowego, zarówno we wczesnych (IB, IIA) jak i zaawansowanych miejscowo (IIB, IIB) przypadkach raka szyjki macicy. Objętość guza jest istotnym parametrem dla przewidywania losu chorych napromienianych z powodu tego nowotworu [5, 15]. Stwierdzono gorsze rokowanie w postaciach guzowatych raka szyjki macicy, w których przeżycia 5-letnie w I stopniu zaawansowania wynosiły 65% vs. 87% w formach płaskich tego nowotworu [7]. W materiale własnym chore z cechą „bulky” również cechowało wysoce istotnie gorsze rokowanie. O ile przeżycia 5-letnie całkowite wśród chorych bez cechy „bulky” wynosiły 69,38%, to u chorych z jej obecnością odsetek przeżyć 5-letnich całkowitych wynosił zaledwie 44,59%.

Wysoce istotnym czynnikiem rokowniczym okazał się stopień regresji nowotworowego po leczeniu. U chorych, które odpowiedziały na leczenie (PR i CR) uzyskano 78,02% i 75,05% przeżyć 5-letnich całkowitych. Podczas gdy w grupie chorych, u których nie stwierdzono regresji (NC) przeżycia 5-letnie wynosiły zaledwie 23,75%.

Podobną zależność rokowania od stopnia regresji po napromienianiu raka szyjki macicy opisują także inni autorzy [16, 17].

Wyniki przeprowadzonej analizy materiału własnego wskazują na istotne znaczenie prognostyczne rodzaju promieniowania stosowanego w teleradioterapii. Okazało się, że chore napromieniane promieniowaniem X o energii 4 MeV lub 9 MeV cechowało znacznie lepsze rokowanie w porównaniu z chorymi napromienianymi promieniami γ Co 60. Odsetki przeżyć 5-letnich całkowitych wynosiły: 71,79% dla promieniowania X9MeV i 63,64% dla X4MeV, natomiast dla promieniowania γ Co-60 lub obydwu rodzajów (γ i X) 55,29% i 53,33%.

Opisane zjawisko można tłumaczyć bardziej jednorodnym rozkładem izodoz dla promieniowania o wyższej energii, który zapewnia homogeny rozkład dawki w obszarze napromienianym. Dotyczy to szczególnie chorych otyłych [18]. Doniesienia innych autorów również wskazują na znaczenie prognostyczne energii i rodzaju promieniowania zastosowanego w teleradioterapii [19, 20].

Nie tylko energia promieniowania zastosowanego w teleradioterapii, ale także całkowity czas jej trwania okazał się istotnym czynnikiem prognostycznym.

Okazało się bowiem, że wśród chorych, u których teleradioterapię przeprowadzono w okresie krótszym od 40 dni odsetek przeżyć całkowitych 5-letnich wynosił 70,30% i był znamienne wyższy od przeżyć w grupie chorych, u których teleradioterapia trwała dłużej aniżeli 40 dni. Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wynosił wśród nich 57,14%.

Istotnym czynnikiem rokowniczym okazał się również całkowity czas leczenia (teleradioterapii i brachyterapii). Wśród chorych, u których leczenie zakończono w czasie krótszym jak 90 dni stwierdzono 70,09% przeżyć całkowitych 5-letnich. Natomiast wydłużenie czasu

As suggested in many studies, prognosis in cervical cancer depends on patients age. Poorer survival chances were observed in the younger, <40y.o. groups comparing to older ones [25,26]. Such worse prognosis is a result of higher incidence of histologically poorly differentiated tumors in this group of women [27].

Author's own observation also confirmed the prognostic value of age. Better prognoses were calculated for the women over 50 y.o. Their chances were 69,95% for a 5-year survival, while in the younger group as low as 58,68%.

Unexpectedly in two studies a better prognosis was linked with younger age [28,29]. Worse chances for the older women may result from their general status and/or concomitant diseases complicating aggressive therapy [7,14].

Numerous studies proved reduced curability of cervical cancer in anemic patients [30,31]. Quite often anemia disables from definite therapy and in many cases just delays it. In such patients metastases are more often found as well as overall survival rate is lower [10,30]. Hypoxia is an important factor affecting negatively efficacy of radiotherapy [32].

Author's original studies also confirmed the value of blood hemoglobin concentration level measured after teletherapy had ended.

In the group of patients with hemoglobin level <12mg% total 5-year survival rate was 59,60%, and in the group with >12mg% hemoglobin concentration reached 78,33%.

Just alike important appeared to be hemoglobin concentration after brachytherapy was done. In the similar groups total 5-year survival was 58,05% and 73,50% respectively.

Histologic type of the tumor is commonly referred to as a prognostic factor. A common opinion is, that squamous cell carcinoma is of better prognosis than other types, like adenocarcinoma for instance [5,9,33]. Poorer prognosis in some types of cancer results from their earlier tendency to produce metastases to regional lymph nodes and from higher incidence of local metastases then in squamous cell type [34].

Such a prognostic value of histological type of tumor was not confirmed in this study.

An interesting issue is undoubtedly time of expectance for treatment in terms of the obtained results. A longer period from diagnosis to the initiation of therapy is partially a result of a limited accessibility of the therapeutic apparatus for a patient or a delay in admission to hospital. Quite often it results from the need of completing the diagnostic tests. Despite all the reasons a delay in therapy always rises anxiety in of the patients and their relatives.

leczenia powyżej 90 dni powodowało spadek wyleczalności do 53,16%.

Uzyskane wyniki potwierdzają liczne dane z literatury, stwierdzające, że przedłużanie całkowitego czasu napromieniania pogarsza rokowanie, a przerwy w leczeniu obniżają wskaźniki wyleczalności [21, 22, 23, 24].

Spośród ocenianych czynników prognostycznych nie związanych z metodą leczenia potwierdzono istotną wartość prognostyczną wieku chorych oraz poziomu hemoglobiny w surowicy ocenianej po zakończeniu teleradioterapii i po zakończeniu pełnego leczenia napromienianiem.

Wiele doniesień podaje, że rokowanie w raku szyjki macicy zależy od wieku chorych. Obserwowano niższe odsetki przeżyć w grupie chorych w wieku poniżej 40 lat w stosunku do populacji starszej [25, 26]. Gorsze rokowanie u młodszych chorych tłumaczone jest częstszym występowaniem nowotworów o niskim stopniu dojrzałości histologicznej w tej grupie kobiet [27].

Obserwacje własne potwierdziły istotne znaczenie prognostyczne wieku chorych. Okazało się, że lepsze rokowanie dotyczy chorych powyżej 50 roku życia. U chorych powyżej 50 roku życia stwierdzono 69,95% przeżyć 5-letnich całkowitych podczas gdy wśród chorych młodszych wynosił on zaledwie 58,68%.

Niespodziewanie w dwóch doniesieniach stwierdzono lepsze rokowanie w grupie chorych młodszych [28, 29]. Na gorsze rokowanie u chorych starszych może wpłynąć stan ogólny i schorzenia towarzyszące utrudniające agresywne leczenie [7, 14].

Wiele doniesień piśmiennictwa dowodzi, że wyleczalność raka szyjki macicy przy pomocy radioterapii jest obniżona u chorych z anemią [30, 31]. Niedokrwistość uniemożliwia bądź często opóźnia właściwe leczenie, a u wielu chorych je przedłuża. U chorych z niedokrwistością stwierdzono większą częstość nawrotów i niższy odsetek przeżyć [10, 30]. Hipoksja jest istotnym czynnikiem zmniejszającym skuteczność radioterapii [32].

Badania własne potwierdziły znaczenie prognostyczne poziomu hemoglobiny w surowicy krwi ocenianej po zakończeniu teleradioterapii.

U pacjentek z poziomem hemoglobiny poniżej 12 mg% 5-letnie przeżycia całkowite wynosiły 59,60%, a u chorych z poziomem hemoglobiny powyżej 12 mg% sięgały 78,33%.

Podobnie, istotny dla rokowania okazał się wpływ poziomu hemoglobiny ocenianej po zakończeniu brachyterapii. U pacjentek z poziomem hemoglobiny poniżej 12 mg% stwierdzono 58,05% przeżyć całkowitych 5-letnich podczas gdy wśród chorych z wyższym poziomem hemoglobiny wynosił on 73,50%.

Typ histologiczny raka szyjki macicy jest powszechnie uznawanym czynnikiem prognostycznym. Podzielany jest pogląd, że raki płaskonabłonkowe rokują lepiej niż inne typy histologiczne tego nowotworu jak chociażby rak gruczołowy [5, 9, 33]. Gorsze rokowanie niektórych typów histologicznych raka szyjki macicy w głównej mierze powodowane jest wcześniejszym powstawa-

This study showed no relations between the time of expectance for treatment (between the diagnosis and therapy) the results ($p=0,90746$). The total 5-year survival chances for the women expecting the therapy for 1 month were 64,58% and 68,09% in less than 1 month delay.

Therefore, a delay or a cue do not justify the resulting anxiety and worries of the patients with cervical cancer, in the observed period.

CONCLUSIONS

1. The confirmed negative prognostic factors in cervical cancer were: advanced clinical staging, bulky tumor, incomplete regression of the tumor, application of Co60 source vs. X 9MeV rays, duration of teletherapy over 40 days and over 90 days for a complete radiotherapy, blood hemoglobin concentration level $<12\text{mg}\%$, age below 50y.o.
2. Histological typology of the cancer as well as prolonged for more than a month delay from the diagnosis to therapy were found to be insignificant for the prognosis.

niem przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i znacznie wyższym ryzykiem występowania nawrotów miejscowych aniżeli w raku płaskonabłonkowym [34].

Wyniki badań własnych nie potwierdziły znaczenia prognostycznego typu histopatologicznego raka szyjki macicy.

Niewątpliwie zasługującym na zainteresowanie problemem jest czas oczekiwania na napromienianie w kontekście uzyskiwanych wyników leczenia. Wydłużenie czasu od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia powodowane jest między innymi ograniczoną dostępnością pacjenta do aparatury terapeutycznej lub oczekiwaniem na przyjęcie do szpitala. Nierzadko też wynika z potrzeby uzupełnienia badań diagnostycznych. Niemniej jednak niezależnie od przyczyny fakt oczekiwania na leczenie zawsze budzi niepokój wśród chorych i ich rodzin.

Przeprowadzone badania nie wykazały wpływu czasu oczekiwania (od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia) na uzyskiwane wyniki leczenia raka szyjki macicy ($p=0,90746$). Przeżycia całkowite 5-letnie pacjentek oczekujących powyżej 1 miesiąca wynoszą 64,58%, a poniżej 1 mc 68,09%.

Zatem oczekiwanie na leczenie (w obserwowanym zakresie czasowym) nie uzasadnia wynikających z tego faktu niepokoju i obaw w przypadku chorych na raka szyjki macicy.

WNIOSKI

1. Potwierdzono istotnie niekorzystny wpływ na rokowanie w raku szyjki macicy: wyższego stopnia zaawansowania klinicznego, obecności cechy „bulky”, braku całkowitej regresji nowotworu po leczeniu, stosowania w teleradioterapii promieniowania Co-60 vs. X9MeV, czasu trwania teleradioterapii powyżej 40 dni, całkowitego czasu leczenia powyżej 90 dni, poziomu hemoglobiny poniżej 12 mg% oraz wieku chorych poniżej 50 lat.
2. Nie wykazano istotnego znaczenia rokowniczego typu rozpoznania histopatologicznego raka szyjki macicy oraz wydłużenia czasu oczekiwania na leczenie powyżej 1 miesiąca od rozpoznania.

References/Piśmiennictwo:

1. **Fletcher GH.** Squamous cell carcinoma of the uterine cervix. W: Flether GH, (red.) *Textbook of radiotherapy*. Philadelphia: Lea i Febiger; 1980,720-773.
2. **Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H.** i wsp. Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to G.H. Flether guidelines: a French cooperative study of 1383 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 605-611.
3. **Karolewski K, Korzeniowski S, Sokolowski A** i wsp. Zaawansowany rak szyjki macicy – ocena czynników prognostycznych wpływających na wyniki leczenia napromienianiem. *Nowotwory* 1999; 49: 153-158.
4. **Mendenhall WM, Thar TL, Bova FJ** i wsp. Prognostic and treatment factors affecting pelvic control of stage IB and IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiation therapy alone. *Cancer* 1984; 53: 2649-2654.
5. **Panek G.** Czynniki rokownicze w raku szyjki macicy. *Nowotwory* 1998; 48: 957-966.
6. **Pedersen D, Sogaard H, Overgaard J** i wsp. Prognostic value of pretreatment factors in patient with locally advanced carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy alone. *Acta oncologica* 1995; 34: 787-795.
7. **Zieliński J, Pietrzak K, Panek G.** Czynniki rokownicze w raku szyjki macicy. *Nowotwory* 1999; 49: S2: 7-8.
8. *Journal of Epidemiology and Biostatistics. Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer.* European Institute of Oncology, Milan, Italy (1998) vol. 3, 1.
9. **Busch M II, Duhmke E, Kuhn W** i wsp. Definitive radiation therapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. Treatment results and prognostic factors. *Strahlenther Onkol* 1991; 167: 628-637.
10. **Kapp DS, Fischer D, Gutierrez E** i wsp. Pretreatment prognostic factors in carcinoma of the uterine cervix: A multivariate analysis of the effects of age, stage, histology and blood counts on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 445-455.
11. **Lanciano RM, Won M, Coia LR** i wsp. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 667-676.
12. **Kulakowski A, Towpik E.** *Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów*. Wydawnictwo Polskiej Fundacji Europejskiej Szkoły Onkologii; Warszawa 1997.
13. **Beahrs O.** *Manual for staging of cancer*. J.B. Lippincott; 1994, 155-157.
14. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological cancer. *Journal of Epidemiology and Biostatistics* 1997; 23.
15. Grigsby PW. Cervical cancer: combined modality therapy. *Cancer J* 2001; 7 Suppl 1: 47-50.
16. **Hong JH, Chen MS, Lin FJ** i wsp. Prognostic assessment of tumor regression after external irradiation for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 913-917.
17. **Takeshi K, Katsuyuki K, Yoshiaki T** i wsp. Definitive radiotherapy combined with high-dose-rate brachytherapy for Stage III carcinoma of the uterine cervix: retrospective analysis of prognostic factors concerning patient characteristics and treatment parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 319-327.
18. **Kornafel J.** Podstawy radioterapii. Radioterapia nowotworów złośliwych narządu rodnoego. W: Markowska J, (red.) *Onkologia Ginekologiczna*. Wrocław: Wyd. Medyczne Urban & Partner; 2002, 168-191.
19. **Nakano T, Suzuki M, Abe A** i wsp. The phase I/II clinical study of carbon ion therapy for cancer of the uterine cervix. *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 362-369.
20. **Slater JD, Slater JM, Wahlen S.** The potential for proton beam therapy in locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 343-347.
21. **Girinsky T, Rey A, Roche B** i wsp. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas. A critical parameter in treatment outcome. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1051-1056.
22. **Lanciano RM, Pajak TF, Martz K** i wsp. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 391-397.
23. **Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H** i wsp. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1275-1288.
24. **Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R** i wsp. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1301-1307.
25. **Dattoli MJ, Gretz HF III, Beller U** i wsp. Analysis of multiple prognostic factors in patients with stage IB cervical cancer: age is a major determinant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 41-47.
26. **Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ** i wsp. Carcinoma of the cervix treated with irradiation therapy. I. A multivariate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991; 67: 2776-2785.
27. **Berkowitz RS, Ehrmann RL, Lavizzo-Mourey R** i wsp. Invasive cervical carcinoma in young women. *Gynecol Oncol* 1979; 8: 311-316.
28. **Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S** i wsp. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based on data from 10022 cases. *Br J Med* 1988; 296: 386-391.
29. **Van der Graaf Y, Peer PG, Zielhuis GA** i wsp. Cervical cancer survival in Nijmegen region, The Netherlands, 1970-1985. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 51-56.
30. **Bush RS.** The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2047-2050.
31. **Girinsky T, Pejovic MH, Bourhis J** i wsp. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: Results of a retrospective study of 386 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 37-42.
32. **Hirst DG.** Anemia: a problem or an opportunity in radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2009-2017.
33. **Davis JR, Aristizabal S, Way DL** i wsp. DNA ploidy, grade and stage in prognosis of uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 4-7.
34. **Stock RJ, Zaino R, Bundy BN** i wsp. Evaluation and comparison of histopathologic grading systems of epithelial carcinoma of the uterine cervix: Gynecologic Oncology Group studies. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13: 99-108.