

Biedka Marta^{1,2}, Makarewicz Roman^{1,3}

¹ Katedra Onkologii i Klinika Brachyterapii UMK w Toruniu, Collegium Medicum

w Bydgoszczy

² Oddział Radioterapii 1, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

³ Oddział Brachyterapii, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Address for correspondence/

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Marta Biedka

Oddział Radioterapii I

Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka

ul. I. Romanowskiej 2

85-796 Bydgoszcz

tel. +48523743374

e-mail: martabiedka@tlen.pl

Received: 30.05.2012

Accepted: 15.06.2012

Published: 28.06.2012

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	2608/2067
Tables Tabele	1
Figures Ryciny	6
References Piśmiennictwo	10

Original article/Artykuł oryginalny

Summary

Introduction. It is tempting to suggest that cervical cancer is one of the most common malignancies in a woman's life. Its prognostic factors are: tumor stage, lymph node status, histologic type, level of hemoglobin. The choice of treatment

is dependent on prognostic factors. The basic methods of treatment are surgery, radiation and chemotherapy. All of these are applied in different combinations.

Objective. This prospective will attempt to prognostic factors in cervical cancer and its correlation with clinicopathologic features.

Material and methods. The research was carried out in a group of 97 patients affected by FIGO I - IV stage cervical cancer scheduled for brachytherapy. In these patients, an analysis of prognostic factors was conducted.

Statistical Analysis. All data were assessed with the statistical analysis program (Statistica). Differences were considered significant at a P value of less than 0,05.

Results. In 97 patients who showed up for prognostic factors in cervical cancer and its correlation with clinicopathologic features like : tumor stage, tumor grade, platelet account and hemoglobin level.

Key words: squamous cell carcinoma, brachytherapy, radiotherapy

Streszczenie

Wstęp. Rak szyjki macicy jest jednym z najczęstszych nowotworów u kobiet. Do czynników prognostycznych należą: stopień zaawansowania nowotworu, status węzłów chłonnych, typ histopatologiczny, poziom hemoglobiny. Wybór metody leczenia zależy od czynników prognostycznych. Do podstawowych form terapii należą: chirurgia, radioterapia, chemioterapia w różnej kolejności i skojarzeniu.

Cel badania. Celem tego prospektywnego badania była ocena czynników prognostycznych i ich relacje parametrami klinicznymi

Material i metody. Badaniem objęto 97 chorych w każdym stopniu zaawansowania choroby wg FIGO, u których przeprowadzono brachyterapię.

Analiza statystyczna. Wszystkie dane były analizowane z wykorzystaniem oprogramowania (Statistica), za punkt istotności przyjęto p poniżej 0,05.

Wyniki. W grupie 97 chorych z rakiem szyjki macicy wykazano wartość prognostyczną czynników klinicznych takich jak: wielkość guza, stopień zróżnicowania nowotworu, liczba płytek krwi czy stężenie hemoglobiny.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, brachyterapia, radioterapia

INTRODUCTION

The annual number of diagnosed cases of squamous cell carcinoma amount to approximately 500 000, with over half the patients bound to die. In a global perspective, 80% of incident cases of cervical cancer occur in developing countries where this type of cancer stands as the main cause of death among women as opposed to other neoplasms affecting reproductive organs[1].

Squamous cell carcinoma may be detected at an early stage of development by virtue to effective cytodiagnosics conducted at a broad scale. The diagnosis of cancer At its non-invasive stage of development allows for a 100% complete recovery [2].

The basic methods of the therapy of squamous cell carcinoma include: surgical procedure, radiation and chemotherapy. By current standards, all three therapeutic measures are deployed for the purpose of the therapy of squamous cell carcinoma depending on the advancement stage according to the classification elaborated by the International federation of Gynecologists and Obstetricians (*French abbr.*: FIGO).

5 year survival rates amount to, respectively: IA 95 - 100%, IB 75 - 90% and drop to 50% in cases with the involvement of pelvic lymph nodes [3]. His determines the need to search for novel predictive and/or prognostic factors that could indicate the groups of patients at a high risk of metastases to lymph nodes and/or the recurrence of the disease[2].

In case of squamous cell carcinoma the confirmed prognostic factors feature: clinical advancement stage (size of primary focus, involvement of the vascular space of blood and lymphatic vessels, vulvar infiltration, profoundness and vastness of neoplastic infiltration in the parauterine space), histopathological type and grading G of tumor as well as ischemia. However, no reliable predictive factors of cervical factors that would prove of high clinical utility has been found so far [4].

The aim of the prospective study herein was the assessment of the response to treatment found in women suffering from squamous cell carcinoma as well as the evaluation of the correlations between clinical and pathological factors.

MATERIAL AND METHODS

Enrolled in the studies were 97 women with cervical squamous cell carcinoma in I-IV advancement stage of the disease according to FIGO. The study was conducted between December, 2005 and December, 2010 in the Faculty and Clinic of Oncology and Brachytherapy UMK in Toruń, Collegium Medicum in Bydgoszcz.

Each patient with cervical cancer was treated in line with established standards. In subjects at I- IIA advancement stage of the disease according to FIGO, preoperative brachytherapy was implemented. Two brachytherapy methods were used for the purpose of therapy: HDR (high dose rate), with a dose of 30 Gy administered in 4 fractions or LDR (low dose rate) in a dose of 45 Gy – 50 Gy in 2 fractions. After 5 weeks of radiation the

WSTĘP

Na świecie w ciągu roku rozpoznaje się około 500 000 przypadków raka szyjki macicy, a ponad połowa chorych umiera. W ujęciu globalnym 80% nowych zachorowań na raka szyjki przypada na państwa rozwijające się gdzie, w porównaniu z innymi nowotworami narządów płciowych, zajmuje on pierwsze miejsce jako przyczyna zgonów wśród kobiet [1].

Rak szyjki macicy można wykryć już we wczesnym stadium rozwoju, dzięki prowadzonej na szeroką skalę skutecznej cytodiagnostyce. Wykrycie raka w jego stadium przedinwazyjnym pozwala na 100% wyleczenie [2].

Podstawowymi metodami leczenia raka szyjki macicy są: zabieg chirurgiczny, napromienianie i chemioterapia. W terapii raka szyjki macicy stosuje się obecnie wszystkie trzy formy leczenia w różnym wzajemnym połączeniu w zależności od stopnia zaawansowania według Klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO).

Odsetki przeżyć 5 - letnich wynoszą odpowiednio: IA 95 - 100%, IB 75 - 90% i spadają do 50% w przypadkach z zajęciem węzłów chłonnych miednicy [3]. To sprawia, że poszukiwane są nowe czynniki predykcyjne i/lub prognostyczne, które wskazywałyby pacjentki z grupy wysokiego ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych i/lub nawrotu choroby[2].

W przypadku raka szyjki macicy udowodnionymi czynnikami prognostycznymi są: stopień zaawansowania klinicznego (wielkość ogniska pierwotnego, zajęcie przestrzeni naczyniowej limfatyczno-krwionośnej, nacieki pochwy, głębokość i rozległość nacieku nowotworowego w przymaciczach), typ histopatologiczny i stopień zróżnicowania G nowotworu oraz niedokrwiistość. Ale jak do tej pory nie udało się znaleźć w raku szyjki macicy wiarygodnych czynników predykcyjnych o dużej przydatności klinicznej [4].

Celem tego prospektywnego badania była ocena: odpowiedzi na leczenie u kobiet chorych na raka szyjki macicy i ocena korelacji z czynnikami kliniczno-patologicznymi.

MATERIAŁ I METODY

Do badania włączono 97 kobiet z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy w stopniu zaawansowania choroby I-IV wg FIGO. Badanie przeprowadzono pomiędzy grudniem 2005 roku a grudniem 2010 roku w Katedrze i Klinice Onkologii i Brachyterapii UMK w Toruniu Collegium Medicum w Bydgoszczy.

Każdą chorą z rakiem szyjki macicy leczono według powszechnie przyjętych standardów postępowania. U pacjentek w stopniu zaawansowania choroby wg FIGO I-IIA, stosowano przedoperacyjną brachyterapię. W leczeniu wykorzystano dwie metody brachyterapii: HDR (high dose rate), gdzie podano 30 Gy w 4 frakcjach lub metodę LDR (low dose rate) w dawce 45 Gy – 50 Gy w 2 frakcjach. Po 5 tygodniach od leczenia promieniami u pacjentek był przeprowadzany zabieg rozsze-

subjects underwent the extender procedure of hysterectomy along with or without uterine adnexa resection and with bilateral removal of the lymph nodes of pelvis minor. Adjuvant radiotherapy or radiochemotherapy was required in case of metastases to lymph nodes, profound infiltration, infiltration into vascular space and G2, G3 tumor grades. In subjects with indications for chemotherapy, 4 - 5 cycles of cisplatin were administered in a dose of 50 - 100 mg/m² intravenously every 7 days. Teletherapy consisted in the irradiation of pelvis minor with a total dose of 44Gy - 50,4Gy and with a fraction dose of 1,8Gy - 2,0Gy. In subjects at the IIB - IV advancement stages according to FIGO as well as in women disqualified from surgical therapy, radiotherapy (brachytherapy + teletherapy) or radiochemotherapy (teletherapy with simultaneous chemotherapy + brachytherapy) according to the scheme provided above were implemented as baseline therapy. In subjects qualified for standalone brachytherapy, brachytherapy procedures by means of HDR in a dose of 36 Gy in 6 fractions were carried out. In 72 subjects brachytherapy by means of - HDR (high dose rate) was implemented and in twenty five women brachytherapy by means of - LDR (low dose rate) was performed. The combined treatment of brachytherapy in conjunction with the surgical resection of reproductive organs was conducted in 59 subjects at the I-IIA advancement stages of the disease according to FIGO. In the remainder of women the baseline treatment used was radiotherapy (brachytherapy + teletherapy). Eligible for such a therapy were patients at the IIB, III and IV advancement stages of the disease according to FIGO. Eight patients, in view of concomitant diseases or distant metastases were subjected only to brachytherapy. In this group of subjects, 2 received palliative chemotherapy as a result of the concurrence of another neoplastic disease. 21 women following surgical therapy required adjuvant therapy: in 20 subjects radiotherapy was implemented in conjunction with chemotherapy, in one case teletherapy was conducted as combined with brachytherapy. The mean age of patients reached 56 years. The youngest was 36 years old and the oldest - 87 years old. The first follow-up examination was performed within 6 weeks of the discontinuation of the therapy, and further follow-ups were held at 3 months' intervals. The observation time of patients ranged from 2 to 60 months.

STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was carried out by means of the computer software Statistica 9.0 (StatSoft, Inc. 2001). The boundary value of the probability coefficient in all the statistical analyses was assumed at $p < 0,05$.

RESULTS

The study was conducted in a group of 97 patients suffering from squamous cell carcinoma. The patients suffered from all cancer advancement stages according to FIGO: I stage - 42 women, II - 34 patients, while the III stage of the disease was found in 17 persons. 4 patients

uzonego wycięcia macicy z/lub bez przydatków i z obustronnym usunięciem węzłów chłonnych miednicy małej. Uzupełniająca radioterapia lub radiochemioterapia była konieczna w przypadku obecności przerzutów do węzłów chłonnych, głębokiego naciekania, naciekania przestrzeni naczyniowych, cechy G2, G3 nowotworu. U pacjentek ze wskazaniami do chemioterapii podawano 4-5 cykli cisplatyny w dawce 50 - 100 mg/m² dożylnie co 7 dni. Teleterapia polegała na napromienieniu miednicy małej w dawce całkowitej 44Gy - 50,4Gy w dawce frakcyjnej po 1,8Gy - 2,0Gy. U pacjentek w stopniu zaawansowania wg FIGO IIB - IV oraz u kobiet zdyskwalifikowanych od leczenia operacyjnego, jako leczenie podstawowe zastosowano radioterapię (brachyterapia + teleterapia) lub radiochemioterapię (teleterapia z jednoczasową chemioterapią + brachyterapią) wg schematu jak wyżej. U pacjentek zakwalifikowanych do samodzielnej brachyterapii, wykonano zabiegi brachyterapii metodą HDR, w dawce 36 Gy w 6 frakcjach. U 72 pacjentek zastosowano brachyterapię wysoką mocą dawki - HDR (high dose rate), a u dwudziestu pięciu kobiet brachyterapię niską mocą dawki - LDR (low dose rate). Leczenie skojarzone polegające na brachyterapii z chirurgicznym usunięciem narządów płciowych, przeprowadzono u 59 pacjentek w stopniu zaawansowania choroby I-IIA wg FIGO. U pozostałych kobiet leczeniem podstawowym była radioterapia (brachyterapia + teleterapia). Do tego rodzaju leczenia włączano chore w IIB, III i IV stopniu zaawansowania choroby wg FIGO. Osiem chorych, ze względu na obecność chorób towarzyszących lub przerzutów odległych poddano tylko zabiegom brachyterapii. W tej grupie pacjentek u 2 włączono paliatywną chemioterapię, ze względu na współistnienie drugiej choroby nowotworowej. U 21 kobiet po leczeniu operacyjnym wymagało leczenia uzupełniającego: u 20 pacjentek była to radioterapia skojarzona z chemioterapią, u jednej chorej przeprowadzono teleterapię skojarzoną z brachyterapią. Średni wiek badanych kobiet to 56 lat. Najmłodsza z nich miała 36 lat, a najstarsza 87 lat. Pierwsza wizyta kontrolna odbyła się 6 tygodni od zakończenia leczenia, a w dalszym okresie w odstępach 3 miesięcznych. Czas obserwacji chorych wahał się od 2 do 60 miesięcy.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Analizę statystyczną wykonano za pomocą programu komputerowego Statistica 9.0 (StatSoft, Inc. 2001). We wszystkich analizach statystycznych za wartość graniczną dla współczynnika prawdopodobieństwa przyjęto $p < 0,05$.

WYNIKI

Badania przeprowadzono w grupie 97 chorych na raka szyjki macicy. Pacjentki były we wszystkich stopniach zaawansowania wg FIGO: w stopniu I 42 kobiety, w stopniu II - 34 chorych, stopień III choroby stwierdzono u 17 osób. W stopniu IV choroby z zajęciem okolicznych narządów i /lub przerzutami odległymi były 4 pa-

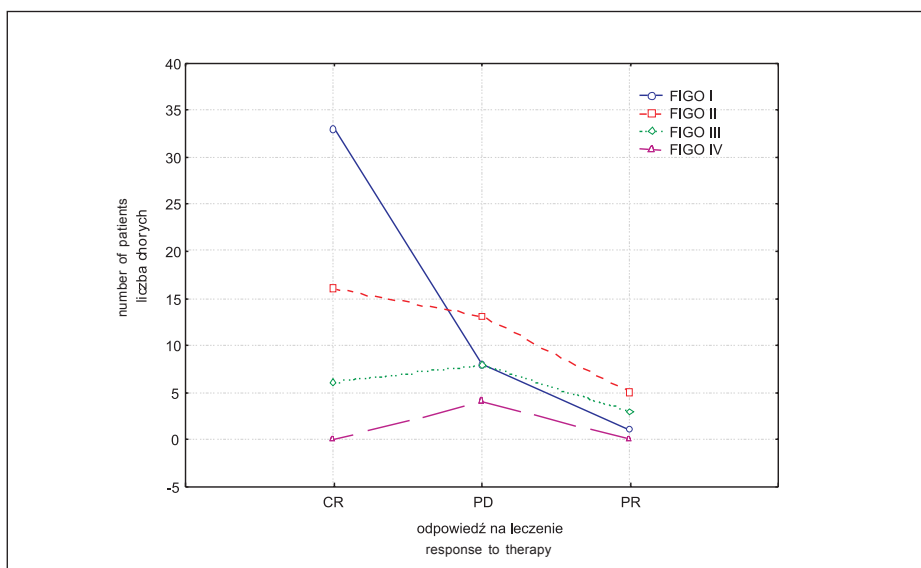
were found to be at the IV stage IV of the disease with the involvement of surrounding organs and/or distant metastases. Among the 97 patients included in the study, tumor grading G was analyzed in 48 women, in the remainder of subjects grading G was not determined. In 7 persons G1 was diagnosed, in 37 patients - G2, 4 women a G3 malignancy grade. Among the group investigated that was subjected to prior brachytherapy, 59 underwent surgical therapy, with 23 free from lymph nodes involvement and 15 without confirmed metastases to the lymphatic system of pelvis minor, in the remainder of women the state of lymph nodes was unknown Nx. Upon the termination of the completed therapy, out of the group of 97 patients complete recovery (CR) was found in 55 women, including 33 in whom the neoplasm was at the I advancement stage according to FIGO, in 16 subjects - at II, in 6 patients - at III. Partial response (PR) to the therapy conducted was found in 9 subjects, including one at the I advancement stage according to FIGO, 5 at the II stage and 3 - at the III stage. No response to the treatment implemented and further progress of the disease (PD) was observed in the remainder of 33 women, of whom 8 were at the I advancement stage according to FIGO, 13 patients were at the II stage, 8 - at the III stage and 4 subjects at the IV advancement stage according to FIGO, (Fig.1).

In the group of persons subjected to surgery complete recovery (CR) was confirmed in 23 patients without the involvement of lymph nodes (N0), in 15 women, in whom metastases to the lymphatic system were detected (N+), 2 patients were diagnosed with a partial response (PR), the progress of the disease (PD) was diagnosed in 6 women, in whom neoplastic cells were present in lymph nodes (N+),(Fig.2). In view of the stage of neoplasm malignancy (grading G= for the entire group under study, out of 29 subjects with a complete response to

cjentki. Wśród objętych badaniem 97 chorych, stopień zróżnicowania nowotworu G analizowano u 48 kobiet, u pozostałych pacjentek nie udało się określić cechy G, u 7 osób rozpoznano - G1, u 37 chorych - G2, 4 kobiet miało stopień złośliwości nowotworu - G3. Wśród analizowanej grupy, po brachyterapii, 59 poddano leczeniu chirurgicznemu, z czego u 23 nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych, a u 15 potwierdzono przerzuty do układu limfatycznego miednicy mniejszej, u pozostałych kobiet po leczeniu operacyjnym był nieznan status węzłów chłonnych Nx. Po zakończeniu całej terapii z grupy 97 chorych całkowite wyleczenie (CR) stwierdzono u 55 kobiet w tym u 33 u których nowotwór był w I w stopniu zaawansowania wg FIGO, u 16 pacjentek w stopniu II, u 6 chorych w stopniu III. Częściową odpowiedź (PR) na przeprowadzoną terapię miało 9 pacjentek, w tym u jednej w stopniu zaawansowania wg FIGO I u 5 w stopniu II i u 3 w stopniu III. Brak odpowiedzi na leczenie i dalszy postęp choroby (PD) odnotowano u pozostałych 33 kobiet w stopniach zaawansowania wg FIGO I u 8, u 13 chorych w stopniu II, oraz u 8 w stopniu III i 4 pacjentek w stopniu zaawansowania IV wg FIGO, (ryc.1).

W grupie osób operowanych całkowite wyleczenie (CR) potwierdzono u 23 chorych bez zajętych węzłów chłonnych (N0), u 15 kobiet, u których wykryto przerzuty do układu limfatycznego (N+) z częściową odpowiedzią (PR) stwierdzono 2 chore, progresję choroby (PD) rozpoznano u 6 kobiet, u których były obecne komórki nowotworowe w węzłach chłonnych (N+), (ryc.2). Uwzględniając stopień złośliwości nowotworu (cecha G) w całej analizowanej grupie, z pośród 29 pacjentek z całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR), 7 chorych było z cechą G1, 18 z G2 i 4 z cechą G3. Częściową odpowiedź (PR) stwierdzono u 6 pacjentek z cechą G2 stopnia zróżnicowania nowotworu. Natomiast postęp choro-

Fig. 1. Assessment of the response at the respective advancement stages of cervical cancer according to the classification by FIGO
Ryc. 1. Ocena odpowiedzi w poszczególnych stopniach zaawansowania raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO



treatment (CR), 7 patients showed grading G1, 18 - G2 and 4 - G3. Partial response (PR) was found in 6 subjects with tumor grade G2. Whereas, the progress of the disease (PD) was detected in 15 patients with G2 grade. The observation time of patients ranged from 2 to 60 months (Fig.3).

In all subjects the hemoglobin level along with platelet count were determined prior to the introduction of the therapy (Tab I). Statistical analysis according to Spearman evinced a reverse correlation between the advancement stage and hemoglobin level for the entire group and amounted to $p, -0,355$ and $p, -0,295$ for blood platelet count. The differences in the level of hemoglobin and blood platelet count between the group with a low advancement stage according to FIGO and the III advancement stage according to FIGO were statistically signi-

by (PD) odnotowano u 15 pacjentów z cechą G2 . Czas obserwacji chorych wahał się od 2 do 60 miesięcy (ryc.3).

U wszystkich pacjentek oznaczono poziom hemoglobiny i płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia (Tab I). Analiza statystyczna wg Spearmana wykazała odwrotną zależność stopnia zaawansowania z hemoglobina i dla całej grupy wyniosła $p, -0,355$ oraz $p, -0,295$ dla płytek krwi. Różnice w stężeniu hemoglobiny i liczby płytek krwi pomiędzy grupą o niskim stopniu zaawansowania wg FIGO I vs zaawansowanie III wg FIGO były istotne statystycznie $p=0,0027$ dla stężenia hemoglobiny i dla liczby płytek krwi w stopniu zaawansowania wg FIGO I vs IV $p=0,028$ oraz FIGO II vs IV $p=0,038$, (Ryc.4,5). Różnice istotne statystycznie były też obserwowane pomiędzy grupą chorych operowanych z powodu raka szyjki macicy vs nieoperowane $p= 0,0007$ (Ryc.6).

Fig. 2. Assessment of the response in the group of women suffering from cervical cancer free from metastases to lymph nodes N0 vs. with metastases to lymph nodes N1

Ryc. 2. Ocena odpowiedzi w grupie kobiet chorych na raka szyjki macicy bez przerzutów do węzłów chłonnych N0 vs z przerzutami do węzłów chłonnych N1

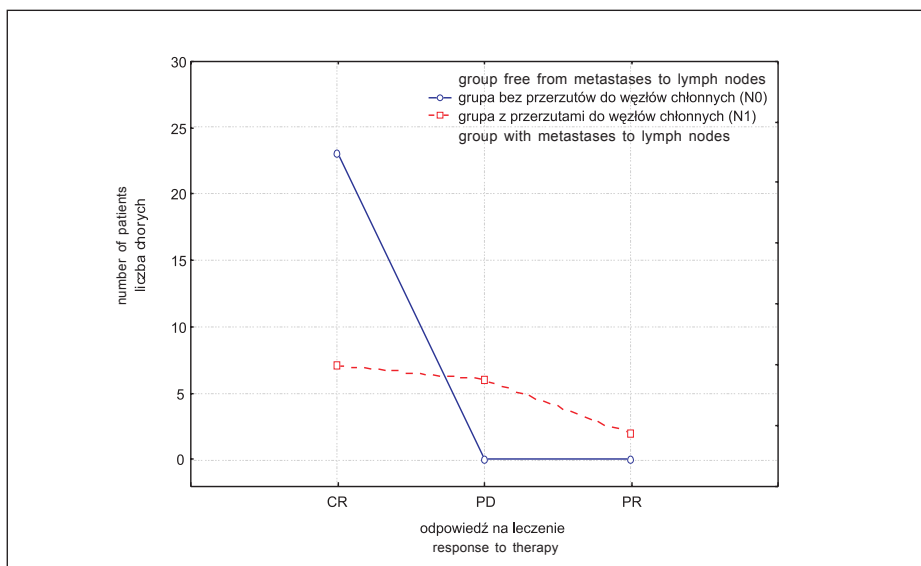
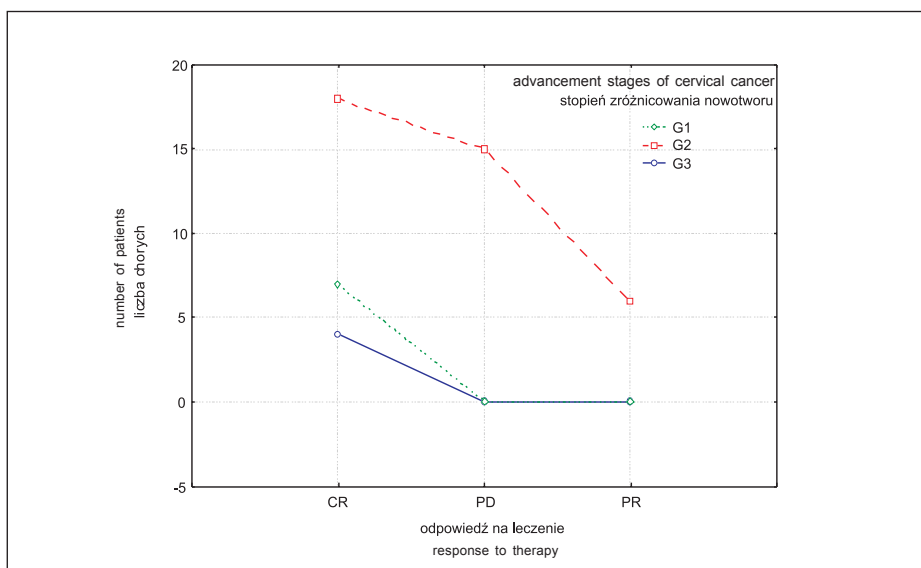


Fig. 3. Assessment of the response at the respective advancement stages of cervical cancer (grading G)

Ryc. 3. Ocena odpowiedzi w poszczególnych stopniach zróżnicowania raka szyjki macicy (cecha G)



Tab. 1. Descriptive statistical data concerning the level of hemoglobin and blood platelet count

Sg	Mean	Median	Minimum	Maximum	Bottom quartile	Upper quartile	SD
Level of hemoglobin Hb	12,5	12,8	7,4	15,7	11,8	13,5	1,6
Blond platelet count	270,53	246,01	92,01	757,01	218,01	293,01	104,98

Tab. 1. Statystyki opisowe stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi

Lp	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny kwartyl	Górny kwartyl	Odch. stand.
Stężenie hemoglobiny Hb	12,5	12,8	7,4	15,7	11,8	13,5	1,6
Liczba płytek krwi PLT	270,53	246,01	92,01	757,01	218,01	293,01	104,98

Fig. 4. Correlation between the advancement stage of squamous cell carcinoma according to FIGO and the level of hemoglobin

Ryc. 4. Zależność pomiędzy stopniem zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO a stężeniem hemoglobiny

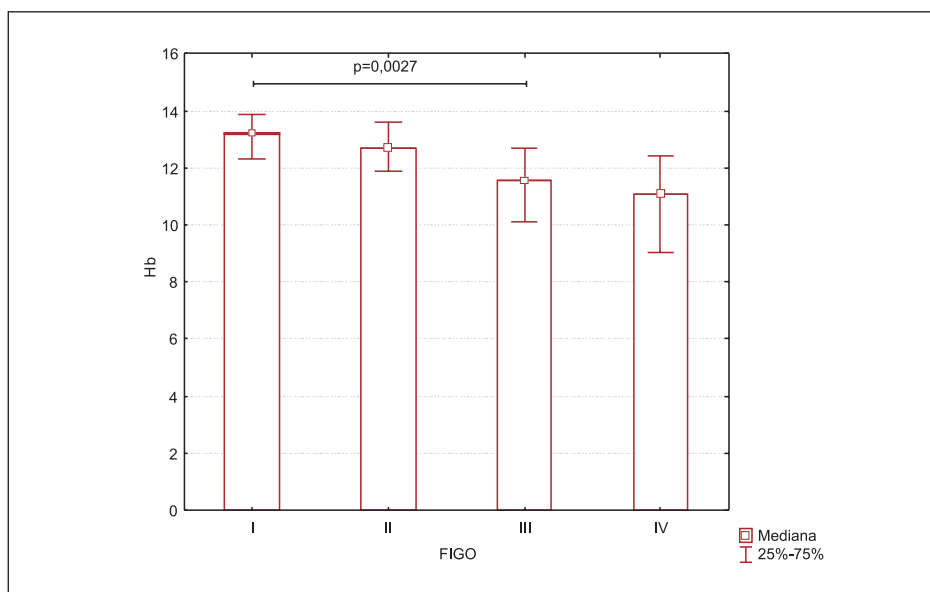
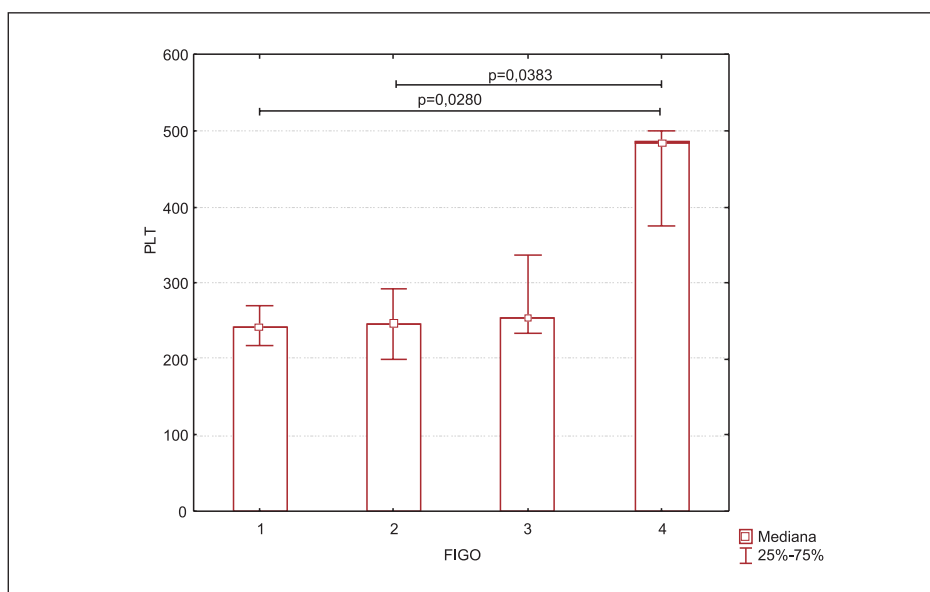


Fig. 5. Correlation between the advancement stage of squamous cell carcinoma according to FIGO and blood platelet count

Ryc. 5. Zależność pomiędzy stopniem zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO a liczbą płytek krwi



ficant $p=0,0027$ for the level of hemoglobin and for the blood platelet count in the I advancement stage according to FIGO vs. IV $p=0,028$ as well as FIGO II vs. IV $p=0,038$, (Fig.4,5). The differences between the group of patients subjected vs. not subjected to surgery due to squamous cell carcinoma were also found to be statistically significant $p= 0,0007$ (Fig.6).

DISCUSSION

Of importance in the selection of the therapy of squamous cell carcinoma are the prognostic factors such as the size of the tumor, the patient's and overall condition, type and tumor grade G, lymphatic and/or blood vessel invasion, the state of lymph nodes as well as hemoglobin level prior to the commencement of therapy [6]. Despite a national prophylaxis campaign with a view to early detection of squamous cell carcinoma, most of the patients who are subject to therapy are at an advanced stage of the disease. The prognosis in these patients is poor. Haensen and al. [5]. in their work indicate that a 3 year survival rate in patients with IVA advancement stage of the disease amounts to 29% and is markedly lower as opposed to stages III and IIB wherein a 3 year survival rate reaches 65% for IIB and 60% for IIIB.

Anemia is a relatively common phenomenon among the patients with squamous cell carcinoma even before the treatment starts. The basic causes of anemia in squamous cell carcinoma feature: chronic bleedings, iron deficiency, topical inflammations, generalized infections. The administration of radiochemotherapy based on cisplatin or its derivatives undoubtedly increases the incidence and intensity of anemia, both the one related to the above mentioned factors as well as radiotherapy itself. The majority of retrospective studies points to the unfavorable role anemia plays as a prognostic factor both in terms of local recovery and the long-term survival rate

DYSKUSJA

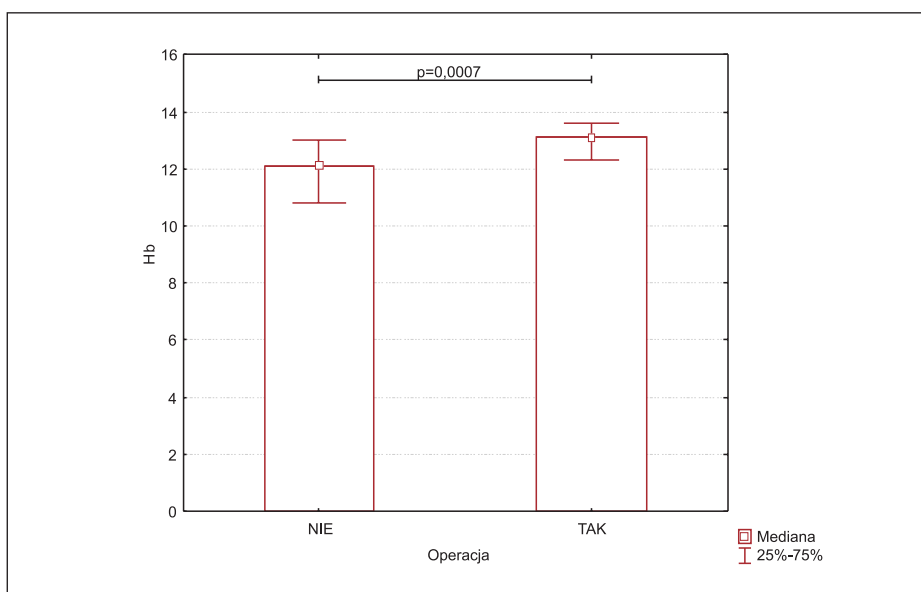
Przy doborze terapii raka szyjki macicy ważne jest uwzględnienie czynników prognostycznych takich jak: wielkość guza, wiek pacjentki i stan ogólny, typ i cecha zróżnicowania nowotworu G, inwazja naczyń limfatycznych i/lub naczyń krwionośnych, status węzłów chłonnych oraz poziom hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia [6]. Pomimo ogólnopolskiego programu profilaktyki wczesnego wykrywania raka szyjki macicy, nadal do leczenia trafiają chore w dużej mierze z zaawansowaną chorobą. Rokowanie u tych chorych jest złe. Haensen i wsp [5]. w swojej pracy wskazują, że 3-letnie przeżycia u chorych ze stopniem zaawansowania choroby IVA wynosi 29% i jest dużo niższe w porównaniu do stopnia III i IIB gdzie 3-letnie przeżycia są rzędu 65% dla IIB i 60% dla IIIB.

Anemia jest stosunkowo częstym zjawiskiem u chorych na raka szyjki macicy już przed leczeniem. Podstawowe przyczyny anemii raka szyjki macicy to: przewlekłe krwawienia, niedobór żelaza, miejscowe stany zapalne, uogólnione infekcje. Zastosowanie radiochemioterapii opartej na cisplatynie lub jej pochodnych niewątpliwie zwiększa częstość występowania i nasilenie anemii, związanej zarówno z wyżej wymienionymi czynnikami, jak i samodzielną radioterapią. Większość badań retrospektywnych wykazuje, że anemia jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym zarówno dla wyleczalności miejscowej, jak i przeżyć odległych chorych na raka szyjki macicy leczonych napromienianiem [7].

Haensen wykazał, że pacjenci z niedokrwistością przed leczeniem mieli gorsze 3-letnie przeżycia w porównaniu z grupą chorych bez niedokrwistości 27% vs. 62%, $p =0.006$, a w analizie regresji Cox'a to właśnie stopień zaawansowania choroby i stężenie hemoglobiny przed leczeniem było niezależnymi czynnikami prognostycznymi, co potwierdzają prace innych autorów [5].

Fig. 6. Correlation between squamous cell carcinoma according to FIGO and the level of hemoglobin in the groups of patients subjected vs. not subjected to surgery

Ryc. 6. Zależność pomiędzy stopniem zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO a stężeniem hemoglobiny w grupie chorych operowanych vs nieoperowanych



in patients suffering from squamous cell carcinoma that are treated with radiation [7].

Haensen demonstrates that patients with ischemia before the onset of treatment evinced a 3 year survival rate inferior to that of the group of patients who did not suffer from ischemia, 27% vs. 62%, $p = 0.006$, and upon Cox regression analysis it were the advancement of the disease and hemoglobin level prior to treatment that were the independent prognostic factors, as corroborated by other authors [5].

Dunst [8] underscores that in patients with advanced cervical cancer following radical radiotherapy, the correlation between poor prognosis and anemia are not unambiguous. The author suggests that this interdependence may be an epiphenomenon indicative of the relation of ischemia with an unfavorable prognostic factor such as tumor size (large volume thereof). The author presents results according to which in the entire group complete 3 year survival rate amounted to 57%. In respective groups the advancement stage of squamous cell carcinoma according to FIGO was tantamount to: 72% for the stage IIB, 60% for IIIB, and 22% for the stage IVA. In 36 (41%) patients the therapy proved unsuccessful, in 19 (22%) there occurred a local recurrence, and in further 12 persons recurrence occurred within a year of the completion of the therapy. In 17 (20%) subjects distant metastases were the first symptom of the progression of the disease, in 6 out of 17 they appeared within 1 year of the termination of the therapy. Hemoglobin level was determined priori to treatment as well as upon 11 fractions of radiotherapy and ranged from 8.7 to 15.9 g/dL (mean 12.6g/dL). In 31% women ischemia was found (13 g/dL), 51% of persons had mild anemia with hemoglobin level falling between 11 and 13 g/dL, in the remaining 17% moderate and severe ischemia was present < 11 g/dL. Halfway through the therapy upon a dose of 19,8Gy in 23% and 54% of the subjects the hemoglobin level was normal or slightly lowered, moderate to severe ischemia occurred in the group of 23% of patients. Local 3 year complete recovery applied to 85% of women with the level of hemoglobin at 13 g/dL, 76% of subjects with the level between 11 and 13 g/dL, and 60% in case of the level of hemoglobin below 11 g/dL, $p < 0.05$. The author observed a tendency for a growing number of distant metastases in the group of patients with anemia: 3 year survival rate without distant metastases amounted to 75% in the group with levels above 13g/dL, 85% if the hemoglobin level reached between 11 and 13 g/dL, and 46% in persons with level below 11 g/dL, $p = 0.08$.

Jeong-Yeol et al.[3] analyzed 188 patients subjected to surgery on account of squamous cell carcinoma, in whom metastases to lymph nodes were confirmed. 35 subjects (18,6%) received adjuvant chemotherapy, 57 (30,3%) - radiotherapy and 88 persons (46,8%) were treated with chemoradiotherapy. The mean observation time reached 69,8 months (7-228 months). 47 women experienced the recurrence of the disease and there were 41 deaths due to squamous cell carcinoma. Five and 10

Dunst [8] podkreśla, że u pacjentów z zaawansowanym rakiem szyjki macicy po radioterapii o założeniu radykalnym zależności pomiędzy złą prognozą a anemią nie są oczywiste. Autor sugeruje, że może być to epifenomenon, wskazujący, że niedokrwistość jest powiązana z niekorzystnym czynnikiem prognostycznym takim jak wielkość (duża objętość) guza. Autor przedstawia wyniki, w których w całej grupie całkowite 3-letnie przeżycia wyniosły 57%. W poszczególnych grupach zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO było to: 72% dla stopnia IIB, 60% dla IIIB, i 22% dla stopnia IVA. U 36 (41%) pacjentów doszło do niepowodzenia leczenia, u 19 (22%) był to nawrót miejscowy, u 12 osób doszło do nawrotu w ciągu pierwszego roku od zakończenia leczenia. U 17 (20%) pojawiły się przerzuty odległe jako pierwszy objaw progresji choroby, u 6/17 pojawiły się one w 1 roku od zakończenia leczenia. Poziom hemoglobiny był oznaczany przed leczeniem oraz po 11 frakcji radioterapii i wahał się od 8.7 do 15.9 g/dL (średnia 12.6g/dL). U 31% kobiet nie stwierdzono niedokrwistości (13 g/dL), 51% osób miało łagodną anemię z poziomem hemoglobiny między 11 and 13 g/dL, u pozostałych 17% obserwowana była średniego i dużego stopnia niedokrwistość < 11 g/dL. W połowie leczenia po dawce 19,8Gy u pacjentek prawidłowy poziom lub nieznacznie obniżony poziom hemoglobiny był w 23% i 54%, średniego lub dużego stopnia niedokrwistość była w grupie 23%. 3-letnie wyleczenia miejscowe wyniosły 85% u kobiet z stężeniem hemoglobiny 13 g/dL, 76% u pacjentek ze stężeniem pomiędzy 11 a 13 g/dL, i 60% w przypadku stężenia hemoglobiny poniżej 11 g/dL, $p < 0.05$. Autor obserwował trend wzrastającej liczby przerzutów odległych w grupie chorych z anemią: 3-letnie przeżycia wolne od przerzutów odległych wyniosło 75% w grupie powyżej 13g/dL, 85% gdy poziom hemoglobiny wynosił pomiędzy 11 a 13 g/dL, i 46% u osób z hemoglobina poniżej 11 g/dL, $p = 0.08$.

Jeong-Yeol i wsp. [3] analizowali 188 chorych operowanych z powodu raka szyjki macicy, u których potwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych. 35 pacjentek (18,6%) otrzymało uzupełniającą chemioterapię, 57 (30,3%) radioterapię i u 88 osób (46,8%) chemioradioterapię. Średni czas obserwacji wyniósł 69,8 miesiąca (7-228 miesięcy), u 47 kobiet stwierdzono nawrót choroby i 41 zgonów z powodu raka szyjki macicy. Pięć i 10-letni czas wolny od nawrotu choroby wyniósł 78% i 68%, gdzie 5 i 10-letnie całkowite przeżycia osiągnęły 80% i 70%. W analizie wieloczynnikowej autorzy wykazali, że do czynników wpływających na całkowite przeżycia i/lub czas wolny od nawrotu należą: wielkość guza, typ histopatologiczny guza, naciek przymaciczy, liczba i wielkość zajętych węzłów chłonnych, naciek poza torebkę węzła chłonnego, przerzuty do węzłów biodrowych wspólnych i/ lub okołoaortalnych. Natomiast nie wykazali takiej korelacji z wiekiem, stopniem zaawansowania wg FIGO, głębokim naciekiem, naciekiem zrębu, zajęciem pochwy, zaturem w naczyniach limfatycznych.

year survival time without the recurrence of the disease reached 78% and 68%, with 5 and 10 year total survival rates amounting to 80% and 70%, respectively. Upon multivariate analysis the authors were able to demonstrate that the factors affecting total survival rates and/or survival rates without recurrence involve: tumor size, histopathological type of tumor, parauterine infiltration, number and size of affected lymph nodes, infiltration beyond the lymph node capsule, metastases to iliac common and/or periaarterial nodes. The authors did not, however, show such a correlation with respect to age, advancement stage according to FIGO, profound infiltration, stromal infiltration, vulvar involvement, embolus in the lymphatic vessels.

Squamous cell carcinoma still constitutes a challenge in all aspects: in terms of prevention, diagnostics, therapy as well as the observation upon the termination of therapy. It is of utmost significance to define high risk groups of the recurrence of the disease and more frequent control of the subjects who belong to those groups in order to introduce the most adequate therapy as soon as possible.

In a work by Elit et al. [9] studies are presented to the effect that the recurrence of the disease affects 8% to 26% of subjects, with an increase of up to 49% in patients with an advanced neoplastic disease. Even in women with the low IB advancement stage of the disease according to FIGO recurrence occurs in 10% to 18% of women.

Total time until recurrence is estimated at 7 to 36 months, with a 15% to 61% of subjects showing accompanying distant metastases and/or numerous locations of recurrence. In 15 studies 2 groups of subjects were determined: those presenting the clinical symptoms of the recurrence of the disease: 46% to 87% (median 74%) of patients and the second group of asymptomatic women reaching 4% to 54% (median 26%)

Larson et al.[10] analysed a group of 249 patients in the IB advancement stage according to FIGO and corroborated that the highest rate of recurrence occurred within the first 2 years upon the completion of initial therapy.

SUMMARY

Unfortunately, squamous cell carcinoma is mostly diagnosed at high clinical advancement stages in Poland. This unfavorable structure of advancement stages has an effect on the outcome of therapy and testifies to the inefficiency of preventive measures. It is for this reason that, apart from screening tests improvement, there is a need for superior diagnostics of patients to be introduced by means of various examinations, the assessment of the efficiency of therapy as well as the prognosis of the course of neoplastic disease.

Rak szyjki macicy to nadal wyzwanie na wszystkich płaszczyznach : profilaktyki, diagnostyki, leczenia, ale także w okresie obserwacji po leczeniu. Istotne jest zdefiniowanie grup wysokiego ryzyka nawrotu choroby i częstsze monitorowanie tych pacjentek celem włączenia jak najszybciej najbardziej adekwatnego leczenia.

W pracy Elit i wsp. [9] są prezentowane badania, potwierdzające ,że nawrót choroby dotyczy od 8% do 26% pacjentek, ze wzrostem do 49% u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową. Nawet u kobiet z niski stopniem zaawansowania choroby IB wg FIGO nawrót choroby dotyczy od 10% do 18% kobiet.

Całkowity czas do nawrotu szacuje się na 7 do 36 miesięcy, z czego u 15% do 61% pacjentek towarzyszą im przerzuty odległe i/lub liczne lokalizacje nawrotu. W 15 badaniach wyszczególniono 2 grupy pacjentek: prezentujące klinicznie objawy nawrotu choroby 46% do 87% (mediana 74%) chorych oraz druga grupa kobiet asymptomatycznych, która wyniosła 4% do 54% (mediana 26%)

Larson i wsp.[10] analizował grupę 249 chorych w stopniu zaawansowania IB wg FIGO i potwierdził, że największy odsetek nawrotów występował w pierwszych 2 latach od zakończenia pierwotnego leczenia.

PODSUMOWANIE

Niestety, w Polsce raka szyjki macicy rozpoznaje się najczęściej w wysokich stopniach zaawansowania klinicznego. Niekorzystna struktura w stopniach zaawansowania wpływa na wyniki leczenia i świadczy o nieefektywności działań profilaktycznych. Dlatego obok doskonalenia programu badań przesiewowych istnieje potrzeba poprawy diagnostyki chorych poprzez prowadzenie różnorodnych badań, które mogą mieć wpływ na wczesne wykrywanie, ocenę skuteczności leczenia oraz prognozowanie przebiegu choroby nowotworowej.

References/Piśmiennictwo:

1. **Didkowska J.** Nowotwory szyjki macicy w Polsce - epidemiologiczny bilans otwarcia i perspektywy. *Ginekol Pol* 2006;8:660-666.
2. **Biedka M, Makarewicz R, Kopczyńska E, Marszałek A, Goralewska A, Kardymowicz H.:** „Angiogenesis and lymphangiogenesis as prognostic factor after therapy in patients with cervical cancer.” *Współ Onkol* 2012;1:6-11.
3. **Jeong-Yeol P, Dae-Yeon K, Jong-Hyeok K.:** „Further stratification of risk groups in patients with lymph node metastasis after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer.” *Gynecologic Oncology* 2010;117:53–58.
4. **Rudtanusudjatun K, Charoenkwan K, Khunamornpong S, Siriaunkgul S.:** „Impact of histology on prognosis of patients with early-stage cervical cancer treated with radical surgery.” *Int J Gynecol Obst* 2011;115:183–187.
5. **Haensgen G, Krause M, Becker A.:** „Tumor hypoxia, p53 and prognosis in cervical cancers.” *Int. J. Rad Oncol Biol. Phys.*, 2001; 4: 865–872.
6. **Lambin P., Kramar A., Haie-Meder C. i wsp.** Tumor size in cancer of the cervix. *Acta Oncol* 1998;37:729-734.
7. **Kawase S, Okuda T, Ikeda M.:** „Intraarterial cisplatin/nedaplatin and intravenous 5-fluorouracil with concurrent radiation therapy for patients with high-risk uterine cervical cancer.” *Gynecol Oncol* 2006;102:493–499.
8. **Dunst J, Kuhnt T, Strauss H.:** „Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis.” *Int. J. Rad Oncol Biol. Phys.*, 2003; 3:778–787.
9. **Elit L , Fyles A, Devries M, Oliver T, Fung-Kee-Fung M and The Gynecology Cancer Disease Site Group.:** „Follow-up for women after treatment for cervical cancer: A systematic review.” *Gynecologic Oncology* 2009; 114:528-535.
10. **Larson DM, Copeland LJ, Malone Jr JM, Stringer CA, Gershenson DM, Edwards CL.:** „Diagnosis of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1988;71:6–9.