

Cel pracy: W pracy przedstawiono ocenę skuteczności radykalnego i prostego wycięcia macicy u chorych na raka szyjki macicy, które otrzymały uzupełniającą radioterapię, oraz wpływ czynników prognostycznych na wyniki leczenia.

Materiał i metody: Analizą objęto 86 chorych z rakiem płaskonabłonkowym po leczeniu operacyjnym i uzupełniającej radioterapii w latach 2000–2003. U 31 chorych (36,1%) przeprowadzono radykalne wycięcie macicy z węzłami chłonnyymi – 24 chore (77,4%) były w stopniu IB, 4 (12,9%) w stopniu IIA i 3 (9,7%) w stopniu IIB. Proste wycięcie macicy wykonano u 55 chorych (63,9%), przy czym 51 chorych (92,7%) było w stopniu IB, a 4 chore (7,3%) w stopniu IIA.

Wyniki: Przeżycia 5-letnie u chorych operowanych radykalnie i po prostym wycięciu macicy w I stopniu były porównywalne (79,1 i 80,4%). W stopniu II odsetek ten wynosił odpowiednio 50 i 75%. Wykazano istotnie większy odsetek przeżyć ($p < 0,05$) chorych z cechą N(–) (88,7%) w porównaniu z chorymi z przerzutami do węzłów (50,3%). Przeżycia w sytuacji jednoczesnego braku przerzutów w węzłach chłonnych i braku zajęcia przymaciczy lub braku obecności komórek nowotworowych w przestrzeni naczyniowej wynosiły odpowiednio 90,2% i 93,4%, a w przypadku braku wszystkich tych czynników 100%.

Wnioski: Wysoki odsetek chorych, u których wykonano proste wycięcie macicy (63,9%), nie zaś radykalne z limfadenektomią miedniczną, świadczy o nieprzestrzeganiu przez operatorów standardów postępowania chirurgicznego. Wyniki 5-letnich obserwacji wskazują, że u chorych, u których przeprowadzono operację radykalną z limfadenektomią, nie uzyskano lepszych wyników leczenia w porównaniu z wynikami odnotowanymi u chorych po prostej histerektomii.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, radioterapia uzupełniająca, czynniki prognostyczne, procedury operacyjne.

Pooperacyjna radioterapia u chorych na raka szyjki macicy – analiza wskazań i ocena wyników leczenia w sytuacji braku pełnej informacji o czynnikach prognostycznych

Postoperative radiotherapy of patients with cervical cancer – analysis of indications and evaluation of treatment results in the case of incomplete information about prognostic factors

Tomasz Bajon¹, Andrzej Roszak¹, Piotr Milecki², Joanna Kaźmierska³, Żaneta Wareńczak¹

¹ Oddział Radioterapii i Onkologii Ginekologicznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii

² Oddział Radioterapii Onkologicznej I z Izbą Przyjęć, Wielkopolskie Centrum Onkologii

³ Zakład Radioterapii II, Wielkopolskie Centrum Onkologii

Wstęp

Chore na raka szyjki macicy we wczesnych i średnich stopniach zaawansowania wg FIGO muszą być leczone operacyjnie lub radioterapią samodzielną bądź skojarzoną z chemioterapią. Skuteczność obu metod leczenia jest porównywalna [1–3].

Powszechnie przyjętym standardem operacyjnym we wczesnym raku szyjki macicy (stopień I–IIA wg FIGO) jest rozszerzone wycięcie macicy z limfadenektomią miedniczną. Operacja taka pozwala na usunięcie macicy wraz z marginesem otaczających tkanek potencjalnie zagrożonych naciekiem nowotworowym i z węzłami chłonnyymi miednicy. Według Landoniego [1] połowa tak operowanych chorych, z uwagi na współistnienie niekorzystnych czynników prognostycznych, otrzymuje uzupełniającą radioterapię. Chore po prostym wycięciu macicy z przydatkami otrzymują napromienianie pooperacyjne, w tym także te, które mogłyby takiego leczenia uniknąć. Łączenie operacji z napromienianiem zwiększa ryzyko wystąpienia objawów ubocznych [4, 5], wydłuża czas leczenia i podnosi koszty terapii.

Autorzy podjęli się oceny 5-letnich wyników leczenia chorych na raka szyjki macicy otrzymujących napromienianie pooperacyjne, analizując w szczególności zakres przeprowadzonej operacji i rolę czynników prognostycznych.

Cel pracy

Głównym celem pracy jest ocena skuteczności dwóch metod leczenia operacyjnego – radykalnego i prostego wycięcia macicy u chorych na raka szyjki macicy, które otrzymały uzupełniającą radioterapię wraz z uwzględnieniem jej wskazań, na podstawie 5-letnich przeżyć.

Dokonano również, na podstawie wyników badań histopatologicznych, analizy czynników prognostycznych oraz oceny ich wpływu na wyniki leczenia.

Materiał i metody

Analizą retrospektywną objęto 86 chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy po leczeniu operacyjnym, które otrzymały uzupełniającą radio-

Aim of study: To evaluate treatment results of radical and simple hysterectomy of patients with cervical cancer who received adjuvant radiotherapy as well as to evaluate the influence of prognostic factors on treatment results.

Material and methods: The analysis included 86 patients with squamous cell carcinoma after surgery and adjuvant radiotherapy from 2000 to 2003. Thirty-one patients had radical hysterectomy with lymphadenectomy of the pelvis, of whom 24 patients (77.4%) were in stage IB, four (12.9%) in stage IIA and three (9.7%) in stage IIB. A simple hysterectomy was performed in 55 patients (63.9%), of whom 51 patients (92.7%) were in stage IB, four patients (7.3%) in stage IIA.

Results: Five-year patient survival rates treated with radical and simple hysterectomy in stage I were comparable (79.1% and 80.4%). The ratio in stage II was 50.0% and 75.0% respectively. A significant difference in survival of patients ($p < 0.05$) with features N(-) (88.7%) was noticed, which is in contrast to patients with metastases in lymph nodes (50.3%). In the case of simultaneous absence of metastasis in lymph nodes and absence of parametria involvement or absence of invasion into the lymphovascular space, survival was 90.2% and 93.4% respectively, while in the case of absence of all these factors it was 100%.

Conclusions: The high proportion of patients after simple hysterectomy (63.9%) instead of radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy means that surgeons failed to follow standard surgical procedures. The 5-year observation results indicate that patients after radical hysterectomy with lymphadenectomy did not have better treatment results when compared with patients after simple hysterectomy.

Key words: uterine cervical neoplasms, adjuvant radiotherapy, survival analysis, gynecologic surgical procedures.

terapię na Oddziale Radioterapii i Onkologii Ginekologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w latach 2000–2003. Średni wiek pacjentek wynosił 52 lata (34–77 lat, SD 10,5).

U 31 chorych (36,1%) przeprowadzono radykalne wycięcie macicy z przydatkami i węzłami chłonnymi miednicy mniejszej. W tej grupie 24 chore (77,4%) były zakwalifikowane do stopnia IB wg FIGO, 4 (12,9%) do stopnia IIA i 3 (9,7%) do stopnia IIB.

Ocenę liczby usuniętych węzłów chłonnych przeprowadzono jedynie u 14 chorych z tej grupy (45,1%), średnia liczba usuniętych węzłów wynosiła 12 (5–23). Przerzuty nowotworowe w węzłach chłonnych stwierdzono u 13 chorych (41,9%), w tym u 4 chorych, u których podano liczbę usuniętych węzłów i u 9 bez podania tej informacji.

Zajęcie przymacic przez nowotwór stwierdzono u 4 chorych (12,9%), natomiast u 7 na 31 chorych (22,5%) brak było informacji o przymaciczach w materiale pooperacyjnym lub ich nie oceniono. Obecność komórek nowotworowych w przestrzeni naczyniowej stwierdzono u 9 chorych (29%), u pozostałych 22 nie podano tej informacji. Stopień zróżnicowania histologicznego oceniono u 28 chorych (90,4%). Stopień G 3 i G 2 stwierdzono u tej samej liczby chorych – po 11 (33,5%), u 3 (9,6%) stopień wynosił G1, także u 3 (9,6%) stopień opisano jako G2/3.

Spośród całej grupy (86 chorych) u 55 chorych (63,9%) wykonano proste wycięcie macicy z przydatkami drogą brzuszną. W stopniu IB było 51 chorych (92,7%), 4 (7,3%) w stopniu IIA. U 18 chorych z tej grupy (32,5%) nie oceniono cechy G. Niski stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu (G3) stwierdzono u 6 spośród tych chorych (10,9%), pośredni (G2) u 25 (45,7%) i wysoki (G1) u 6 (10,9%).

Kwalifikacja do uzupełniającej radioterapii w przypadku chorych po prostym wycięciu macicy z przydatkami wynikała z braku informacji o węzłach chłonnych miednicy, przymaciczach, a także w 32,5% o stopniu zróżnicowania nowotworu. Powodem do zakwalifikowania do radioterapii chorych po operacji „radykalnej” był brak wyczerpujących informacji dotyczących ważnych i uznanych czynników prognostycznych w ocenie materiału pooperacyjnego.

Radioterapia polegała na łączeniu teleradioterapii i brachyterapii. Teleradioterapię zaplanowano w technice konformalnej 3D, na podstawie obrazów uzyskanych z tomografii komputerowej z użyciem systemu planowania leczenia Eclipse. Objętości napromieniane obejmowały łóżę po usuniętej macicy wraz z 1/3 górną pochwy oraz sptyw chłonny. Jako narządy krytyczne wyznaczano pęcherz moczowy i odbytnicę. Napromienianie zaplanowano 4 wiązkami skrzyżowanymi (metoda *box*), przy użyciu fotonów o energii 9 lub 15 MeV. Pacjentki napromieniano na akceleratorach liniowych typu Clinac z kolimatorem wielolistkowym, dawką frakcyjną 2 Gy. Dawka końcowa na objętość napromienianą wynosiła 44 Gy. Teleradioterapię kojarzono z brachyterapią wysoką mocą dawki (*high dose rate* – HDR, źródło Irydu 192), przy użyciu aplikatorów cylindrycznych o średnicy dostosowanej do warunków anatomicznych (walce o średnicy 2,5–4 cm). Stosowano dawkę całkowitą 18 Gy w 3 równych dawkach frakcyjnych.

Materiał poddano analizie statystycznej za pomocą programu Statistica 6 firmy StatSoft. Posłużono się testem Manna-Whitneya dla zmiennych niezależnych. Wyniki testów oceniano na poziomie istotności statystycznej $p < 0,05$.

Wyniki

Wyniki leczenia, mierzone 5-letnimi przeżyciami, u chorych operowanych radykalnie i po prostym wycięciu macicy z przydatkami w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu przedstawiono w tabeli 1.

Analiza wykazała, że w IB stopniu zaawansowania klinicznego przeżycia 5-letnie w obu grupach były porównywalne i wynosiły odpowiednio 79,1% i 80,4. Istotne różnice zaobserwowano natomiast u chorych w stopniu IIA

Tabela 1. Przeżycia 5-letnie wg stopnia zaawansowania choroby wg FIGO

Table 1. 5-years survival by FIGO stage

Stopień zaawansowania	Cała grupa badana [%] (liczba chorych)	Chore operowane radykalnie [%] (liczba chorych)	Chore operowane nieradykalnie [%] (liczba chorych)
IB	80 (60)	79,1 (19)	80,4 (41)
IIA	62,5 (5)	50 (2)	75 (3)
IIB	33,3 (1)	33,3 (1)	–

Tabela 2. Przeżycia 5-letnie wg wieku chorych

Table 2. 5-years survival by age of patients

Wiek	Cała grupa badana [%] (liczba chorych)	Chore operowane radykalnie [%] (liczba chorych)	Chore operowane nieradykalnie [%] (liczba chorych)
< 50. roku życia	80 (32)	72,7 (16)	88,8 (16)
≥ 50. roku życia	74 (34)	65 (6)	75,6 (28)

Tabela 3. Przeżycia 5-letnie w zależności od występowania niekorzystnych czynników rokowniczych

Table 3. 5-years survival by prognostic factors

Czynniki prognostyczne	Przeżycia 5-letnie	
	przerzuty w węzłach chłonnych N(+) [%] (liczba chorych)	brak przerzutów w węzłach chłonnych N(-) [%] (liczba chorych)
węzły chłonne	50,3 (6)	88,7 (16)
przymacicza (+)	50 (1)	66 (2)
przymacicza (-)	60,8 (3)	90,2 (10)
przestrzeń naczyniowa (+)	50 (3)	66 (2)
przestrzeń naczyniowa (-)	43,3 (3)	93,4 (14)
przymacicza – przestrzeń naczyniowa (-)	–	100 (9)

– przeżycie wyniosło 50% u chorych, u których przeprowadzono operację radykalną, natomiast u chorych operowanych nieradykalnie odsetek ten wyniósł 75%. W stopniu IIB przeprowadzono tylko operacje radykalne (3 chore), a przeżycia 5-letnie wyniosły 33%.

Oceniono przeżycia w zależności od wieku chorych. Przyjęto graniczny wiek 50 lat, który to podzielił analizowaną grupę na podgrupy o porównywalnej liczebności. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 2.

Wykazano wyższe przeżycia u chorych < 50. roku życia, zarówno u wszystkich badanych (80%), jak i w podgrupach operowanych radykalnie (72,7%) i nieradykalnie (88,8%). W grupie chorych ≥ 50. roku życia wyniki leczenia wyniosły odpowiednio: w całej grupie 74%, u operowanych radykalnie 65% i nieradykalnie 75,6%.

Szczegółowej analizie poddano podgrupę chorych operowanych radykalnie. Oceniono przeżycia 5-letnie w zależności od istotnych czynników prognostycznych: przerzutów w usuniętych węzłach chłonnych, obecności nacieku w przymaciczach oraz komórek nowotworowych w przestrzeni na-

czyniowej. Podzielono chore na dwie podgrupy w zależności od stanu węzłów chłonnych. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 3.

Stwierdzono istotnie statystycznie wyższy ($p < 0,05$) odsetek przeżyć u chorych bez zajęcia węzłów chłonnych (88,7%) w porównaniu z chorymi, u których stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych (50,3%). Wśród chorych, u których w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym nie stwierdzono przerzutów w węzłach chłonnych, na uwagę zasługują wyniki przeżyć 5-letnich w sytuacji jednoczesnego braku zajęcia przymacicz (90,2%) lub przy nieobecności komórek nowotworowych w przestrzeni naczyniowej (93,4%). Najlepsze wyniki leczenia uzyskano u chorych, u których nie stwierdzono przerzutów w węzłach chłonnych, nacieku przymacicz i zajęcia przestrzeni naczyniowej – 100%. W podgrupie chorych z przerzutami w węzłach chłonnych i jednoczesnym naciekiem w przymaciczach lub obecnością komórek nowotworowych w przestrzeni naczyniowej przeżycia 5-letnie były odpowiednio niższe i wynosiły 43,3–50%.

U chorych operowanych radykalnie przeprowadzono także analizę przeżyć w zależności od pozostałych czynników prognostycznych, niezależnie od stanu węzłów chłonnych. Wykazano większy odsetek przeżyć w przypadku braku nacieku nowotworowego w przymaciczach (87,5% przeżyć 5-letnich) w porównaniu z chorymi, u których stwierdzono zajęcie przymacicz (75%). Pięcioletnie przeżycie chorych, u których stwierdzono obecność komórek nowotworowych w świetle naczyń, wyniosło 55,5%, a w sytuacji niezajęcia przestrzeni naczyniowej – 77,2%.

Dyskusja

Powszechnie przyjętą metodą leczenia chirurgicznego jest operacja radykalna, co do której zakresu toczą się obecnie dyskusje. Dotyczą one roli operacji oszczędzających, w tym zachowania płodności czy zachowania nerwów wegetatywnych. W ostatnich latach wysunięta została koncepcja operacji TMMR (*total mesometrial resection* – radykalne wycięcie kompartmentu zdefiniowanego embriologicznie) [6].

Dokładna i wykonana w pełnym zakresie operacja radykalna u chorych na raka szyjki macicy wraz z wnikliwą oceną histopatologiczną materiału pooperacyjnego pozwala na skuteczne wyłonienie grupy pacjentek z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, wymagających pooperacyjnej radioterapii bądź chemioterapii lub obu tych metod. Większość chorych w stopniu IA2, IB i IIA (z małą masą guza) nie znajduje się w grupie wysokiego ryzyka, co chroni je przed skutkami ubocznymi związanymi z napromienianiem pooperacyjnym całej miednicy.

Spośród analizowanych 86 chorych u większości (63,9%) nie wykonano operacji radykalnej, a jedynie proste wycięcie macicy z przydatkami, co uniemożliwiło ocenę istotnych czynników prognostycznych. Część z nich zapewne nie wymagałaby pooperacyjnej radioterapii, gdyby leczenie operacyjnie przeprowadzono optymalnie. Stąd zapewne wyniki 5-letnich przeżyć w tej grupie chorych (80,4% w stopniu IB i 75% w stopniu IIA) okazały się wyższe niż u chorych operowanych radykalnie.

Wyniki badania wskazują na lepsze rokowanie u chorych w wieku < 50. roku życia i to zarówno w całej badanej grupie (80% przeżyć 5-letnich < 50. roku życia i 74% u chorych ≥ 50 roku życia), jak i w obu podgrupach różniących się zakresem operacji. Obserwacji tych nie potwierdzają wyniki analizy przedstawionej w *Annual Report* [7], w której to u chorych w I stopniu zaawansowania uzyskano lepsze wyniki w grupie > 50. roku życia (w stopniu II lepsze wyniki wykazano u chorych < 50. roku życia).

Wyniki 5-letnich obserwacji są zbliżone u chorych w stopniu I zaawansowania, niezależnie od rodzaju przeprowadzonej operacji. Mieszczą się one w zakresie podawanym przez wielu autorów [8, 9]. Zwraca uwagę fakt, że w badaniach Webba i wsp. [9] oraz Pivera i wsp. [8] przeżycia w stopniu I z cechą N(-) (bez zajęcia węzłów chłonnych) wyniosły 85–92%, natomiast w stopniu IIA ok. 70%. W przypadku stwierdzenia przerzutów do węzłów chłonnych przeżycia te wynosiły natomiast 60–65%.

W grupie 31 pacjentek operowanych radykalnie, przerzuty w węzłach chłonnych (niekorzystny czynnik progno-

styczny) stwierdzono u 41,9% chorych. Jedynie u ok. 1/4 z nich podano liczbę usuniętych węzłów chłonnych. Brak informacji dotyczył także innych ważnych czynników prognostycznych. Sedlis i wsp. (badanie grupy GOG) analizowali wyniki leczenia chorych po operacji radykalnej z cechą N(-), którzy otrzymali pooperacyjną radioterapię. Uwzględniano takie czynniki prognostyczne, jak: głębokość naciekania szyjki macicy, obecność komórek nowotworowych w przestrzeni limfatycznej oraz wielkość guza. Uzupełniająca radioterapia w tej grupie chorych – z innymi czynnikami ryzyka niż N(+) – redukuje liczbę wznów, jednakże zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań popromiennych z 2,1% (w grupie chorych bez uzupełniającej radioterapii) do 6% [10].

Analizując grupę operowanych radykalnie z cechą N(-), stwierdzono, że 5-letnie przeżycia u chorych bez zajęcia przymacicz czy przestrzeni naczyniowej wyniosły odpowiednio 90,2% i 93,4%, natomiast w przypadku jednoczesnego braku wszystkich tych czynników 100%.

Podsumowując, wysoki odsetek chorych na raka szyjki macicy, u których wykonano proste wycięcie macicy (63,9%), a nie radykalne wycięcie macicy z limfadenektomią miedniczną świadczy o nieprzestrzeganiu przez operatorów standardów postępowania chirurgicznego.

Wyniki 5-letnich obserwacji wskazują, że u chorych, u których wykonano operację radykalną z limfadenektomią, nie uzyskano lepszych wyników leczenia w porównaniu z wynikami chorych po prostej histerektomii (79,1 i 80,4% w stopniu IB; 50% i 75% w stopniu IIA) – proste wycięcie macicy nie pozwala na wyłonienie chorych niewymagających uzupełniającej radioterapii, dotyczy to także chorych po operacji radykalnej, u których nie uzyskano pełnej wiedzy o czynnikach prognostycznych.

Piśmiennictwo

1. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 135-40.
2. Dursun P, Ayhan A, Kuscü E. New surgical approaches for the management of cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 487-96.
3. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 744-51.
4. Barter JF, Soong SJ, Shinleton HM, Hatch KD, Orr JW Jr. Complications of combined radical hysterectomy-postoperative radiation therapy in women with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 292-6.
5. Fiorica JV, Roberts WS, Greenberg H, Hoffman MS, LaPolla JP, Cavanagh D. Morbidity and survival patterns in patients after radical hysterectomy and postoperative adjuvant pelvic radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 343-7.
6. Höckel M, Dornhöfer N. The hydra phenomenon of cancer: why tumors recur locally after microscopically complete resection. *Cancer Res* 2005; 65: 2997-3002.
7. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the cervix uteri. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6: 7-43.

8. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 265-72.
9. Webb MJ, Symmonds RE. Site of recurrences of cervical cancer after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 813-7.
10. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Mudderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 177-83.

Adres do korespondencji

lek. **Tomasz Bajon**
Oddział Radioterapii i Onkologii Ginekologicznej
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań
e-mail: tomasz.bajon@wco.pl