

UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO  
W POZNANIU  
WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU  
KATEDRA I ZAKŁAD ELEKTORADIOLOGII

Żaneta Wareńczak- Florczak

**Wpływ czynników prognostycznych na wyniki radiochemioterapii  
chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy**

**Rozprawa doktorska**

Promotor: Andrzej Roszak prof. UM dr hab.

Poznań, 2013

# SPIS TREŚCI

<b>1. WSTĘP</b> .....	4
1.1. Epidemiologia raka szyjki macicy.....	4
1.2. Czynniki ryzyka raka szyjki macicy.....	7
1.3. Profilaktyka raka szyjki macicy.....	10
1.4. Rozwój raka szyjki macicy, stopnie zaawansowania klinicznego.....	13
1.5. Histopatologia raka szyjki macicy.....	15
1.6. Czynniki prognostyczne raka szyjki macicy.....	16
1.7. Metody leczenia raka szyjki macicy.....	23
1.7.1. Leczenie chirurgiczne.....	23
1.7.2. Radioterapia.....	24
1.7.2.1. Teleradioterapia.....	25
1.7.2.2. Brachyterapia.....	28
1.7.3. Radioterapia skojarzona z chemioterapią.....	31
<b>2. UASADNIENIE PODJECIE PRACY</b> .....	37
<b>3. CELE PRACY</b> .....	38
<b>4. METODYKA</b> .....	39
4.1. Kwalifikacja chorych do analizy.....	39
4.2. Metody leczenia chorych.....	40
4.2.1. Teleradioterapia.....	40
4.2.2. Brachyterapia.....	43
4.2.3. Chemioterapia.....	46
4.3. Czynniki prognostyczne.....	46
4.4. Ocena tolerancji leczenia.....	47
4.5. Analiza statystyczna.....	50
<b>5. MATERIAŁ</b> .....	51
5.1. Charakterystyka czynników prognostycznych.....	51

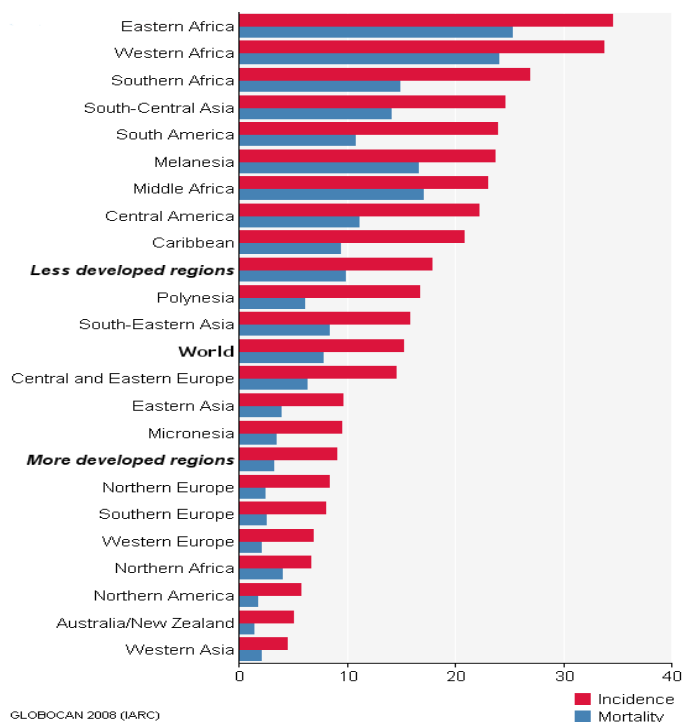
5.2. Charakterystyka czynników klinicznych.....	54
5.3. Charakterystyka czynników terapeutycznych.....	57
5.3.1. Teleradioterapia.....	58
5.3.2. Brachyterapia.....	59
5.3.3. Dawki sumaryczne z teleradioterapii i brachyterapii.....	60
5.3.4. Chemioterapia.....	61
5.4. Tolerancja leczenia.....	63
5.4.1. Odczyny popromienne.....	63
5.4.2. Działania niepożądane związane z chemioterapią.....	66
<b>6. WYNIKI.....</b>	<b>68</b>
6.1. Przeżycie chorych na raka szyjki macicy.....	68
6.2. Niepowodzenia leczenia.....	69
6.3. Wpływ czynników prognostycznych na przeżycie chorych na raka szyjki macicy.....	73
6.3.1. Wyniki analizy czynników populacyjnych.....	73
6.3.2. Wyniki analizy czynników klinicznych.....	74
6.3.3. Wyniki analizy czynników terapeutycznych.....	79
6.4. Tolerancja leczenia.....	90
<b>7. DYSKUSJA.....</b>	<b>94</b>
<b>8. WNIOSKI.....</b>	<b>103</b>
<b>9. STRESZCZENIE.....</b>	<b>105</b>
<b>10. SUMMARY.....</b>	<b>113</b>
<b>0. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>120</b>

# 1. WSTĘP

## 1.1. Epidemiologia raka szyjki macicy

Rak szyjki macicy należy do grupy najczęstszych nowotworów w populacji światowej, stanowiąc trzeci nowotwór złośliwy u kobiet na świecie i siódmy w skali europejskiej. Według danych GLOBCAN obejmujących populację światową w 2008 roku odnotowano 530 tysięcy nowych zachorowań i 275 tysięcy zgonów z powodu raka szyjki macicy [1,2]. Najwyższe standaryzowane współczynniki zachorowań odnotowuje się w krajach Afryki (35/100 tys), Ameryki Południowej (23,9) oraz Azji Centralno-Południowej (24,6). Najniższe natomiast w Azji Zachodniej, Australii i Nowej Zelandii (6,0) [1]. Zróżnicowanie zachorowania na raka szyjki macicy na świecie widoczne jest na przedstawionej rycinie nr 1. Wysoka zachorowalność i umieralność na raka szyjki macicy w niektórych regionach świata, związana jest przede wszystkim z warunkami socjoekonomicznymi, wykształceniem, niską świadomością zdrowotną oraz brakiem profilaktyki pierwotnej i wtórnej u kobiet zamieszkujących te obszary. Na przestrzeni ostatnich 20 lat obserwuje się stopniowy spadek zarówno zachorowalności, jak i umieralności na raka szyjki macicy.

**Rycina 1.** Zachorowalność na raka szyjki macicy na świecie  
(wg standaryzowanego współczynnika zachorowalności).



Analizy statystyczne dotyczące Europy wykazały, że w 2008 roku raka szyjki macicy rozpoznano u 61 tysięcy kobiet, zmarło natomiast 28 tysięcy kobiet. W krajach należących do Unii Europejskiej liczba nowych zachorowań wynosiła 31 tysięcy, natomiast zmarło z powodu raka 13 tysięcy kobiet. Wartości standaryzowanego współczynnika zachorowalności, jak i umieralności w obrębie Europy są znacznie zróżnicowane. Najwyższy współczynnik umieralności odnotowuje się w Rumunii (13,7) i na Litwie (10,0), a najniższy w Finlandii (0,9) i Szwajcarii (0,9) [1,2,3].

Według najnowszych danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2010 roku rak szyjki macicy w Polsce jest szóstym co do częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet, po raku piersi, płuca, jelicie grubym oraz nowotworach trzonu macicy i jajnika. Standaryzowany współczynnik zachorowalności w roku 2010 wynosił 10,3. Na przestrzeni lat 2000-2010 zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce stopniowo malała. W 2000 roku odnotowano 3777 nowych zachorowań i 1987 zgonów z powodu raka, a standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 13,8, natomiast umieralności 6,8. W roku 2005 raka rozpoznano u 3265 kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 11,5), zmarło natomiast 1796 (standaryzowany współczynnik umieralności wynosił 5,7). Porównując dane z 2005 i 2010 roku nie odnotowano już tak dużego spadku zachorowań, jak w poprzednim pięcioleciu (500 zachorowań mniej); w 2010 roku rozpoznano 3078 nowych zachorowań (standaryzowany współczynnik zachorowalności 10,3) i stwierdzono 1735 zgonów na raka szyjki macicy (standaryzowany współczynnik umieralności 5,1) [2, 4].

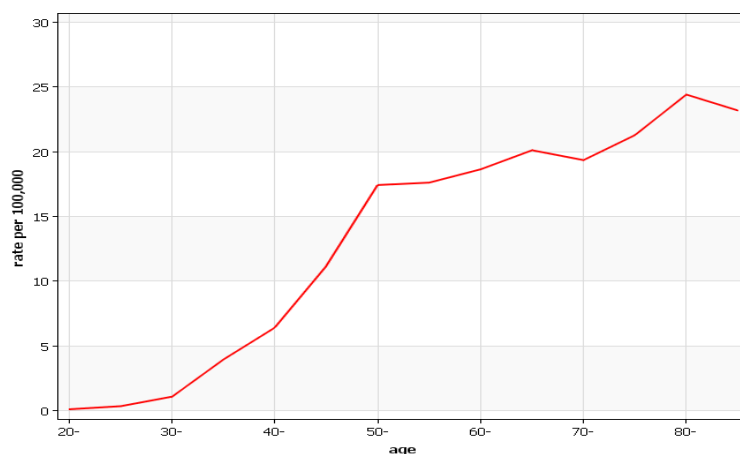
Stopniowy spadek zachorowań na raka szyjki macicy może mieć związek z podwyższeniem statusu materialnego Polek, poprawą edukacji, w tym zdrowotnej, przekładającej się na świadomość kobiet oraz wprowadzeniem badań cytologicznych w ramach programu wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. Niepokojącym jest jednak utrzymujący się w Polsce wysoki standaryzowany współczynnik umieralności na raka szyjki macicy (w roku 2010 wynosił on 5,1) [4].

Odsetek 5-letnich przeżyć u kobiet chorych na raka szyjki macicy według analiz z 2009 roku w Polsce wynosił nieco ponad 49%, natomiast średnia dla całej Europy to 63,5% [5, 6]. Według analizy badań EURO CARE-3 i EURO CARE-4 (European Cancer Registry-based study on survival and CARE of cancer patients) obejmujących okres pomiędzy 1990 a 1999 rokiem widać wyraźnie, że w Polsce 5-letnie przeżycia względne w ciągu obserwowanych 10 lat były niższe średnio o 10% w porównaniu ze wskaźnikiem dla całej Europy (48% v 62%

w latach 1990-1994 i 51,5% v 62% w latach 1995-1999) [7]. Prawdopodobną przyczyną takiego stanu rzeczy jest fakt, iż w Polsce wciąż rozpoznaje się dużą liczbę nowotworów złośliwych szyjki macicy w wysokich stopniach zaawansowania klinicznego, co wpływa na obniżenie odsetka 5-letnich przeżyć. Leczenie zaawansowanej choroby nowotworowej charakteryzuje się niższą skutecznością. Jednakże niezależnie od stopnia zaawansowania choroby właściwy dobór metody leczenia ma decydujące znaczenie prognostyczne. Należy mieć przekonanie, że liczne uczestnictwo kobiet w programach dotyczących profilaktyki pierwotnej i wtórnej przyczyni się do zmniejszenia umieralności kobiet na raka szyjki macicy w Polsce.

Analizując dane Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 2000-2010 stwierdza się stopniowy wzrost wieku chorych z rozpoznaniem raka szyjki macicy (rycina nr 2). Przed 20 rokiem życia tego nowotworu u kobiet praktycznie nie obserwuje się, poza pojedynczymi przypadkami. W analizowanym roku 2000 wzrost zachorowań zaobserwowano wyraźnie po 35 roku życia, najczęściej chorowały kobiety w przedziale wiekowym od 45 do 49 lat (55,8% ogółu chorych ze zdiagnozowanym rakiem szyjki macicy stanowiły kobiety  $\geq 50$  roku życia). W roku 2005 doszło do stopniowego przesunięcia wieku w kierunku kobiet starszych i wyraźnego wzrostu zachorowań po 40 roku życia, przy czym najliczniejszą grupę stanowiły kobiety w przedziale wiekowym od 50 do 54 roku życia (64,5% ogółu zachorowań wystąpiło u kobiet  $\geq 50$  rok życia). Natomiast w 2010 roku najwyższą zachorowalność na raka szyjki macicy obserwowano w grupie kobiet między 55 a 59 rokiem życia (72,3% ogółu stanowiły kobiety  $\geq 50$  rok życia) [4].

**Rycina 2.** Współczynnik zachorowalności na raka szyjki macicy w Polsce według wieku.



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 11.2.2013

Według analiz z 2010 roku Wielkopolska zajmuje trzynaste miejsce (wśród 16 województw) pod względem zachorowalności oraz dwunaste pod względem umieralności na raka szyjki macicy w Polsce. Również w Wielkopolsce odnotowuje się stopniowy spadek zarówno zachorowalności, jak i umieralności na raka szyjki macicy. W 2000 roku standaryzowane współczynniki wynosiły: zachorowalności 13,7, natomiast umieralności wynosił 6,0. W roku 2005 analogiczne współczynniki uległy obniżeniu i wynosiły 12,6 i 5,7. Trend ten utrzymywał się nadal, na co wskazują wyniki z roku 2010; współczynnik zachorowalności uległ zmniejszeniu do wartości 8,9, a współczynnik umieralności wynosił 4,6 [4].

## **1.2. Czynniki ryzyka rozwoju raka szyjki macicy**

W wielu badaniach klinicznych udowodniono, że głównym czynnikiem etiologicznym raka szyjki macicy jest zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego HPV (Human Papilloma Virus) [8,9,10,11,12]. Obecność DNA wirusa stwierdza się u 99,7% kobiet ze zdiagnozowanym rakiem szyjki macicy. Zśród znanych obecnie ponad 100 typów wirusa HPV, typ 16, 18, 31, 33, 41, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 i 82 określane są jako typy o wysokim ryzyku onkologicznym i stanowią uznany czynnik rozwoju stanów przednowotworowych i nowotworów złośliwych okolic genitalnych i odbytu [13,14]. W rozwoju raka szyjki macicy największy udział mają wirus HPV typ 16 i 18. W opublikowanej w 2012 metaanalizie obejmującej kobiety ze stwierdzonym zakażeniem wirusem HPV, potwierdzono, że wirusa HPV 16 wykazano w 58% przypadków śródnabłonkowej neoplazji wysokiego stopnia- CIN 3 (CIN- cervical intraepithelial neoplasia) oraz w 63% przypadków inwazyjnej postaci raka szyjki macicy [11,15,16,17].

W wyniku zmian ewolucyjnych wirus wykształcił mechanizmy upośledzające zdolność jego rozpoznawania i eliminacji, dlatego u pewnej grupy chorych nie możliwa staje się skuteczna odpowiedź immunologiczna na zakażenie. Przy udziale wirusa dochodzi do przemian w obrębie nabłonka wielowarstwowego płaskiego szyjki macicy i w konsekwencji do śródnabłonkowej neoplazji (CIN). W przypadku śródnabłonkowej neoplazji niskiego stopnia (CIN1) w 60% dochodzi do samoistnej regresji zmian, progresja w kierunku CIN 2 i 3, a w konsekwencji raka przedinwazyjnego obserwowana jest w ok.10% przypadków. W przypadku występowania śródnabłonkowej neoplazji średniego stopnia (CIN 2) regresji ulega tylko 10-30% zmian przednowotworowych, natomiast w przypadku występowania

śródnabłonkowej neoplazji wysokiego stopnia (CIN 3) większość ulega transformacji do raka przedinwazyjnego (CIS- carcinoma in situ). Konsekwencją utrzymujących się zmian śródnabłonkowych może być transformacja w kierunku inwazyjnej zmiany nowotworowej [18].

Aby zapoczątkować karcynogenezę w obrębie nabłonka szyjki macicy niezbędna jest również obecność innych czynników, które bezpośrednio lub poprzez zwiększenie ryzyka zakażenia wirusem HPV, przyczyniają się do rozwoju raka. Obserwując trend utrzymującej się wciąż wysokiej zachorowalności na raka szyjki macicy w krajach najuboższych ważnym wydaje się związek pomiędzy zachorowalnością na raka, a warunkami socjoekonomicznymi. Niski status społeczny, a tym samym związane z nim niewłaściwe odżywianie, brak odpowiedniej higieny osobistej i kontroli medycznej mają istotny wpływ nie tylko na wysoki wskaźnik zachorowalności, ale również umieralności wśród tych kobiet.

Istotnym czynnikiem ryzyka, dotyczącym wyraźnie krajów ubogich, są również seksualne zachowania ludności. Wczesna inicjacja seksualna jest jednym z ważnych czynników ryzyka rozwoju raka szyjki macicy. W badaniach porównujących zachorowalność u kobiet, które rozpoczęły życie seksualne przed 16 rokiem życia i po 20 roku życia wykazano, że wczesna inicjacja seksualna zwiększa ryzyko rozwoju raka dwukrotnie. Wielu partnerów seksualnych u kobiety, jak również kontakty z partnerem utrzymującym liczne kontakty seksualne, przyczynia się do zwiększenia ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy [19,20]. Ważnym czynnikiem są również różnice kulturowe kobiet zamieszkujących ten sam obszar geograficzny. Na przykład wśród ortodoksyjnych Żydówek obserwuje się niższy odsetek zachorowań na raka i ma to związek z kulturowym i religijnym obrzezaniem mężczyzn oraz zachowaniem seksualnym zarówno kobiet, jak i mężczyzn w tej grupie społecznej [21].

Wykazano związek pomiędzy liczbą ciąż i porodów, a rozwojem raka szyjki macicy. Wyższa zachorowalność na raka u wieloródek wynika między innymi z wczesnego wieku inicjacji seksualnej tych kobiet. Każda ciąża wiąże się również z zaburzeniami hormonalnymi oraz zmianami w odpowiedzi immunologicznej organizmu, co ma udowodniony związek ze zwiększoną aktywnością wirusa HPV. W trakcie kolejnych porodów siłami natury dochodzi dodatkowo do nakładania się czynników uszkadzających nabłonek szyjki macicy, stanowiących potencjalne źródło zakażenia i w konsekwencji transformacje nowotworową w wyniku mikrouszkodzeń nabłonka.



Stosowanie doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych również wpływa na ryzyko rozwoju zarówno stanów przedrakowych, jak i inwazyjnego raka szyjki macicy. Ryzyko to wzrasta wraz z czasem przyjmowania doustnych tabletek antykoncepcyjnych. Stosowania ich przez okres dłuższy niż 5 lat prowadzi do trzykrotnego wzrostu ryzyka choroby nowotworowej [22,23]. Substancje steroidowe zawarte w tabletkach antykoncepcyjnych wpływają na wzrost tempa transkrypcji DNA wirusa HPV, ułatwiając mu indukcję przemiany nowotworowej w nabłonku szyjki macicy [24]. Niewykluczone jednak, że wpływ stosowania środków hormonalnych związanych jest nie tylko z ich zażywaniem, ale również zmianą zachowań seksualnych w tej grupie kobiet. Kobiety stosujące hormonalną antykoncepcję, stanowiącą dla nich ochronę przed niechcianą ciążą, często nie stosują już innych zapobiegawczych środków zewnętrznych, w tym prezerwatywy. Zwiększa to u nich ryzyko infekcji HPV oraz innymi wirusami i bakteriami przenoszonymi drogą płciową. Brak obawy przed ciążą zwiększa często również liczbę partnerów seksualnych u tych kobiet.

Prawidłowo funkcjonujący układ immunologiczny stanowi element obronny przed rozwojem przetrwałej infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego i w konsekwencji raka szyjki macicy. Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności HIV (Human Immunodeficiency Virus), w wyniku spadku odporności organizmu, prowadzi do zwiększonego ryzyka infekcji HPV. U nosicielek wirusa HIV zakażenie HPV obserwuje się u 40-96% chorych [25]. Ryzyko rozwoju raka szyjki macicy wzrasta również w infekcjach prowadzących do miejscowego stanu zapalnego w obrębie pochwy i nabłonka szyjki, którego czynnikami sprawczymi są bakterie: Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae czy wirusy: opryszczki pospolitej (HSV - herpes simplex virus 2), cytomegalowirus (CMV- cytomegalovirus) i wirus Ebsteina-Barr (EBV- Epstein-Barr virus) [26]

Wśród czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy wymienia się również palenie tytoniu oraz dietę. Nałogowe palaczki, wypalające więcej niż 10 papierosów dziennie, zapadają na raka szyjki macicy dwukrotnie częściej niż kobiety niepalące [27]. Dym tytoniowy działa karcynogennie poprzez związki nikotyny, zawarte w śluzie szyjkowym kobiet palących oraz zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej w obrębie nabłonka szyjkowego na infekcję HPV w tej grupie kobiet [28]. Wykazano również wpływ stanu odżywienia na ryzyko rozwoju raka szyjki macicy. Dieta bogata w witaminę A wydaje się być czynnikiem zmniejszającym częstość występowania raka szyjki macicy działając ochronnie na nabłonek wielowarstwowy płaski pokrywający część pochwową szyjki macicy. Retinol ułatwi bowiem wzrost, różnicowanie i dojrzewanie komórek nabłonka [29].

### 1.3. Profilaktyka raka szyjki macicy

Profilaktyka to działania, które mają na celu nie tylko zapobieganie występowaniu choroby, ale również propagowanie badań profilaktycznych, wczesne wykrywanie i leczenie choroby. W myśl wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO- World Health Organization) profilaktykę w raku szyjki macicy możemy podzielić na trzy rodzaje: pierwotną, wtórną i trzeciorzędową.

Profilaktyka pierwotna polega na zapobieganiu powstawania zmian nowotworowych, celem jest zatem zmniejszenie zachorowalności na raka. W przypadku raka szyjki macicy ma ona na celu zapobieganie przede wszystkim infekcji wirusem HPV. W tym celu stosuje się obecnie dwie szczepionki dostępne na rynku, mające na celu uniemożliwienie rozwoju wirusa, poprzez powstanie przeciwciał skierowanych przeciw białkom HPV. Szczepionka dwuwalentna skierowana jest przeciwko wirusowi typu 16 i 18 (szczepionka Cervarix), natomiast szczepionka czterowalentna przeciwko wirusowi typu 6, 11, 16 i 18 (szczepionka Silgard). Szczepionka czterowalentna jest pierwszą szczepionką skierowaną jednocześnie przeciw czterem najczęściej występującym typom wirusa HPV. Pozwala tym samym na szersze spektrum działania, zapobiegając powstawaniu zmian łagodnych, stanów przednowotworowych i nowotworów złośliwych na błonach śluzowych narządów płciowych i innych okolicach ciała. Po 5-letnim okresie obserwacji wykazano skuteczność szczepionek w walce z zakażeniem HPV u 86-100% kobiet, które nie były zainfekowane przed szczepieniami [30,31].

Profilaktyka wtórna ma na celu wczesne wykrywanie zmian przednowotworowych i nowotworowych, czego przykładem są populacyjne badania wczesnego wykrywania raka szyjki macicy (badania skriningowe). Jako pierwszy program profilaktyki wtórnej opartej na programie populacyjnych badań cytologicznych wprowadzili Finowie w 1960 roku, dopiero dziesięć lat później rozpoczęto populacyjne badania profilaktyczne w Holandii, Szwecji, Danii, Islandii i Wielkiej Brytanii [32,33,34]. Efektem tego działania było bardzo istotne obniżenie wskaźnika zachorowania i umieralności na raka szyjki macicy. Wciąż wysokie współczynniki zachorowalności (pomimo trendu spadkowego) i umieralności na raka szyjki macicy w Polsce wskazują na niską skuteczność prowadzonej w latach ubiegłych działalności profilaktycznej. Choć już od lat 80-tych XX wieku wprowadzane były w Polsce pierwsze modele badań przesiewowych, to dopiero w 2005 roku wprowadzono ustawę o ogólnopolskim programie profilaktycznych badań cytologicznych. W ramach skriningu

każda kobieta w wieku 25-59 lat powinna mieć wykonywane badania cytologiczne raz na 3 lata. Zgodnie z raportem Systemu Informatycznego Monitorowania Profilaktyki (SIMP) roczna populacja kobiet w wieku 25-59 lat, które mogą wykonać badanie cytologiczne w ramach Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy wynosi 3 293 187 (stan na 8 sierpnia 2011r.). Wdrożenie systemu ma doprowadzić do obniżenia zachorowalności i przede wszystkim umieralności kobiet na raka szyjki macicy w Polsce. Populacja kobiet przebadana w roku 2007 wynosiła tylko 21,25% z tych, do których skierowano zaproszenia na badania. W roku 2008 i 2009 liczba kobiet zgłaszających się na badania nieznacznie wzrosła, wynosząc odpowiednio 24,39% i 26,77%. Należy jednak pamiętać, że część kobiet zgłasza się na badania cytologiczne poza programem profilaktyki. W roku 2009 najwyższą odpowiedź na zaproszenia odnotowano w województwie warmińsko-mazurskim, świętokrzyskim i pomorskim. Najniższą zaś w województwie wielkopolskim, łódzkim i małopolskim. Wielkopolska w latach 2007 - 2010 jest wciąż województwem o najniższej odpowiedzi kobiet na zaproszenia. Analizując całą populację kobiet w Polsce, istotnie statystycznie częściej odpowiadały mieszkanki wsi, niż miast (39% v 16,8%). Pomimo wciąż niezadowolającej liczby kobiet zgłaszających się na badania cytologiczne w ramach profilaktyki nowotworów, wstępne analizy wykazały, że wprowadzenie programu przyczyniło się do spadku liczby zachorowań na inwazyjnego raka szyjki macicy [35]

Profilaktyka trzeciorzędowa opiera się na prawidłowej diagnostyce, leczeniu i obserwacji chorych po zakończonej terapii. Właściwa diagnostyka i odpowiednie określenie stopnia zaawansowania choroby, ma kluczowe znaczenie w podejmowaniu decyzji o sposobie leczenia i jego wynikach. Rola ultrasonografii w diagnostyce raka szyjki macicy jest wciąż niewykorzystana. Nie bez znaczenia jest w tym przypadku również doświadczenie lekarza w diagnozowaniu zmian nowotworowych. W obrazie USG naciek nowotworowy szyjki ma charakter zmiany o podwyższonej echogeniczności, niejednokrotnie z obecnością patologicznego unaczynienia. W chwili obecnej najważniejszą metodą oceny zaawansowania raka szyjki macicy jest badanie przy pomocy rezonansu magnetycznego. Rezonans magnetyczny, jako jedyny pozwala, nie tylko na ocenę zajęcie naciekiem nowotworowym szyjki macicy czy trzonu, ale również obrazuje patologiczny naciek w obrębie przymaciczy, którego obecność może decydować o zmianie sposobu leczenia. Ważnym elementem oceny zaawansowania jest również określenie obecności przerzutów do węzłów chłonnych. Ocena węzłów w badaniu rezonansu magnetycznego polega jedynie na ocenianiu ich wielkości.

Tomograf komputerowy używany jest w celu określenia przede wszystkim obecności zmian przerzutowych do węzłów chłonnych i innych narządów, nie pozwala natomiast w sposób precyzyjny ocenić miejscowego naciekania nowotworu [36]. Wprowadzenie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET- position emission tomography), z użyciem znacznika w postaci fluorodezoksyglukozy (FDG) w diagnostyce i planowaniu leczenia chorych, zwłaszcza w radioterapii, prowadzi do wykrycia zmian przerzutowych w obrębie niepowiększonych jeszcze węzłów chłonnych oraz narządach odległych. W istotny sposób zmienia to metodę lub zakres prowadzonej terapii [37]. Technika PET-CT pozwala bowiem, na ocenę metabolicznej aktywności oraz morfologii zmian nowotworowych w obrębie szyjki macicy, jak i przerzutów w węzłach chłonnych i innych narządach. Obraz wykonany przy pomocy techniki PET może być wykorzystywany również w trakcie planowania leczenia, zarówno teleradioterapią jak i brachyterapią, celem zwiększenia dawki w obszarze wysokiej aktywności guza i przerzutowych węzłach chłonnych

#### **1.4. Rozwój raka szyjki macicy, stopnie zaawansowania klinicznego**

Rak szyjki macicy należy do nowotworów, których rozwój może być powolny i przez długi czas bezobjawowy. Czas od zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego do rozwoju inwazyjnego raka szyjki macicy, może wynosić nawet 10-15 lat. Jedynie nieprawidłowy wynik badania cytologicznego lub biopsji wskazuje na toczący się proces nowotworowy o charakterze mikroskopowym. W miarę rozwoju guza nowotworowego rak szyjki macicy może objawiać się jako egzofityczny naciek części pochwowej szyjki macicy. Nie rzadko jednak naciek może mieć również charakter wewnątrzszyjkowy, powodując patologiczne rozdzienie szyjki macicy. Wraz z rozwojem choroby mogą pojawić się objawy pod postacią krwawienia lub upławów. Postępująca choroba nowotworowa prowadzi do dolegliwości bólowych okolicy podbrzusza lub odcinka lędźwiowo- krzyżowego kręgosłupa, świadczących o obecności nacieków nowotworowych w obrębie przymacicz i pochwy. Konsekwencją występowania masywnych nacieków nowotworowych w przymaciczach w zaawansowanym stadium choroby, może być również ucisk na moczowody i zastój moczu w układzie moczowym, prowadząc do wodonercza oraz mocznicy. Naciekanie przez nowotwór otaczających tkanek i narządów prowadzi do różnorodnych objawów, w tym bólu, krwawienia i przetok pomiędzy narządami. Rak szyjki macicy rozprzestrzenia się drogą naczyń limfatycznych i krwionośnych dając przerzuty najczęściej do węzłów chłonnych, płuc, wątroby czy kości. Obecność przerzutów świadczy o zaawansowanym procesie nowotworowym, ale także o agresywnym charakterze raka.

Powszechnie akceptowanym w praktyce ginekologii onkologicznej jest klasyfikacja stopnia zaawansowania raka szyjki macicy zaproponowana przez Międzynarodową Federację Położnictwa i Ginekologii (FIGO - Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) - tabela nr 1. Ze stopniem zaawansowania choroby powiązane są rekomendacje dotyczące leczenia raka szyjki macicy [38].

**Tabela 1.** Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO z 2009 roku.

Stopień	Charakterystyka
<b>I</b>	rak ściśle ograniczony do szyjki macicy
<b>IA</b>	<b>IA</b> rak inwazyjny rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo, głębokość naciekania podścieliska $\leq 5,0\text{mm}$ i średnica zmiany $\leq 7,0\text{mm}$
	<b>IA1</b> głębokość naciekania podścieliska $\leq 3,0\text{mm}$ i średnica zmiany $\leq 7,0\text{mm}$
	<b>IA2</b> głębokość naciekania podścieliska $> 3,0\text{mm}$ i nie więcej niż $5,0\text{mm}$ i średnica zmiany $\leq 7,0\text{mm}$
<b>IB</b>	<b>IB</b> zmiany widoczne klinicznie ograniczone do szyjki macicy lub rak w stadium przedklinicznym ale większy niż IA
	<b>IB1</b> klinicznie widoczna zmiana $\leq 4\text{cm}$
	<b>IB2</b> klinicznie widoczna zmiana $> 4\text{cm}$
<b>II</b>	rak przechodzi poza szyjkę macicy, lecz nie dochodzi do ścian miednicy, naciek pochwę, ale tylko górne 2/3 jej długości.
<b>IIA</b>	<b>IIA</b> bez naciekania przymacicz
	<b>IIA1</b> klinicznie widoczna zmiana $\leq 4\text{cm}$
	<b>IIA2</b> klinicznie widoczna zmiana $> 4\text{cm}$
<b>IIB</b>	z naciekaniami przymacicz, nie dochodzi do kości miednicy (bez lub z naciekaniami pochwy)
<b>III</b>	rak dochodzi do ścian miednicy, i/lub nacieka pochwę obejmując jej dolną 1/3 i/lub powoduje wodonercze lub przypadki nieczynnej nerki
	<b>IIIA</b> naciek pochwy obejmujący jej dolną 1/3 długości, nie dochodzi do ścian miednicy
	<b>IIIB</b> rak dochodzi do ścian miednicy (bez lub z zajęciem ścian pochwy), i/lub obecność wodonercza lub nieczynnej nerki
<b>IV</b>	przejście raka poza teren miednicy mniejszej lub zajęcie (potwierdzone badaniem biopsyjnym) śluzówki pęcherza moczowego lub odbytnicy
	<b>IVA</b> naciekanie narządów sąsiednich
	<b>IVB</b> odległe przerzuty

## 1.5. Histopatologia raka szyjki macicy

Ostateczna diagnoza opiera się na wyniku badania histopatologicznego wycinków pobranych z guza nowotworowego. Klasyfikację histologiczną nowotworów łagodnych i złośliwych szyjki macicy ustala Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).

Najczęstszym typem nowotworu jest rak płaskonabłonkowy, stanowiący 75- 92% wszystkich inwazyjnych raków szyjki macicy. Zdecydowania rzadszą grupę stanowią różnej budowy raki gruczołowe, obejmujące 7-20% zdiagnozowanych raków. Najrzadszą grupę stanowią raki neuroendokrynne obejmujące 1-5% raków szyjki macicy. Mniej niż 1% stanowią mięsaki szyjki macicy [39,40,41].

Istnieje wiele odmian raka płaskonabłonkowego szyjki macicy; najczęstszych typami raka płaskonabłonkowego są rak rogowaciejący i nierogowaciejący, rozwijające się z śródnabłonkowej neoplazji szyjki CIN 2/3. We wczesnych stopniach zaawansowania (IA i IB) przeżycia 5-letnie sięgają w tym typie nowotworu ponad 80% [40]. Do rzadszych typów raka płaskonabłonkowego należą rak brodawkowaty i brodawczakowaty, które rozwijają się wolno i rzadko dają przerzuty. Wyjątkowo rzadką odmianą raka płaskonabłonkowego jest natomiast lymphoepithelioma- like carcinoma, związany przede wszystkim z infekcją wirusem Epsteina-Barr. Również w tym typie nowotworu przebieg choroby i rokowanie są dobre.

Należy jednak pamiętać, że o przebiegu klinicznym raka decyduje nie tylko jako typ, ale również stopień ich złośliwości G (grading). W jego ocenie bierze się pod uwagę polimorfizm jąder komórkowych, liczbę mitoz i stopień rogowacenia komórek. Wyróżnia się raki dobrze zróżnicowane (G1), raki średnio zróżnicowane (G2) oraz nisko zróżnicowane (G3) [40].

Wśród najczęstszych typów raka gruczołowego wymienia się raka surowiczego, endometrioidalnego, jasnokomórkowego i śluzowego. W wielu badaniach wykazano, że rokowanie w raku gruczołowym jest gorsze niż w raku płaskonabłonkowym. We wczesnych stopniach zaawansowania (IA i IB) przeżycia 5-letnie obserwuje się już tylko u około 70% chorych [42]. Jednakże w innych publikacjach autorzy nie potwierdzają powyższych wyników.

Mieszany typ nowotworu zawierający zarówno komponentę płaskonabłonkową, jak i gruczołową (adenosquamous) stanowi rzadszą grupę nowotworów szyjki macicy (1 - 5,7%) i cechuje się gorszym rokowaniem, niż w przypadku obu typów nowotworu oddzielnie [43]. Nowotwór ten wcześniej daje przerzuty do węzłów chłonnych, a przeżycia pięcioletnie w tym typie raka obserwuje się u mniej niż 50% chorych.

Do najczęstszych typów histologicznych raka neuroendokrynnego szyjki macicy należą: rak drobnokomórkowy i wielkokomórkowy. Oba typy raka mają agresywny przebieg, a przeżycia pięcioletnie obserwuje się u mniej niż 20% chorych [44].

## **1.6. Czynniki prognostyczne raka szyjki macicy**

Mianem czynników prognostycznych przyjęto uważać takie cechy choroby lub pacjenta, które mają wpływ na wybór leczenia oraz mogą decydować o jego wynikach.

Do uznanych czynników prognostycznych inwazyjnego raka szyjki macicy należą: stopień klinicznego zaawansowania choroby, wielkości guza nowotworowego, typ histologiczny nowotworu i stopień jego dojrzałości, obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz inwazja naczyń.

Analiza przeżyć chorych z rakiem szyjki macicy w różnych stopniach zaawansowania klinicznego wskazuje, że im wyższy stopień klinicznego zaawansowania raka, tym niższy odsetek 5-letnich przeżyć u chorych. Zależność tą obserwuje się zarówno u chorych pierwotnie operowanych (w niższych stopniach zaawansowania), jak i tych napromienianych radykalnie (w zaawansowanym stadium choroby). Według analizy Annual Report z 2006 roku, obejmującej 3803 chore otrzymujące wyłącznie radioterapię, odsetek pięcioletnich przeżyć różnił się w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego choroby. U chorych na raka w stopniu IB przeżycia 5-letnie obserwowano u 68,3% do 76,5% kobiet. W stopniu IIA wyniki były już niższe, a przeżycia 5-letnie chorych wynosiły 66,9%. W przypadku choroby zaawansowanej, z obecnością nacieków w przymaciczach, u chorych w stopniu IIB 5-letnie przeżycie obserwowano u 63,4% chorych, natomiast w stopniu zaawansowania IIIB odnotowano je już tylko u 42,8% chorych. W przypadku choroby z potwierdzonymi przerzutami do narządów sąsiednich- stopień VIA lub z przerzutami odległymi- stopień IVB, przeżycie 5-letnie obserwowano zaledwie u 19,2% chorych w stopniu IVA i u 12,5% chorych w stopniu IVB [45,46]. Przytoczone dane potwierdzają



również inne publikacje, w których wykazano zasadniczy wpływ stopnia klinicznego zaawansowania choroby na przeżycia chorych [47,48,49].

W wielu badaniach analizowano również wpływ wielkość guza nowotworowego na przebieg i skuteczność prowadzonej terapii- wyniki odległe i przeżycie chorych [46,50,51,52,53,54]. Dotyczy to zarówno chorych leczonych operacyjnie, jak i tych otrzymujących radykalne napromienianie. W badaniu Delgado i wsp. oceniono 3-letni okres wolny od choroby u pacjentek po radykalnej operacji, dzieląc je na podgrupy, w pierwszej u chorych w badaniu histopatologicznym usuniętą zmianę opisywano jako mikroskopową, drugą podgrupę stanowiły chore, ze zmianą nie przekraczającą wymiarem 3cm oraz trzecią, w której wielkość guza określono jako większa niż 3cm. Czas wolny od choroby związany był z wielkością guza pierwotnego i różnił się istotnie statystycznie wynosząc odpowiednio 94,8% u chorych z rakiem mikroinwazyjnym, 88,1% u chorych z guzem  $\leq 3$ cm i 67,6% u chorych ze zmianą  $>3$ cm [54]. W retrospektywnym badaniu Eiffla i wsp. analizowano długość czasu wolnego od choroby w grupie 1526 chorych na płaskonabłonkowego raka szyjki macicy w stopniu IB otrzymujących radykalną radioterapię. W trakcie pięcioletniego okresu obserwacji nie wykazano cech wznowy choroby nowotworowej u 97% chorych z guzem ocenionym w badaniu USG jako zmiana  $<5$ cm i u 84% chorych z guzem o wymiarach 5-7,9cm [55].

Wykazano także, że obecność nacieku nowotworowego w przymaciczach, świadcząca o zaawansowaniu procesu nowotworowego, jest również ważnym czynnikiem prognostycznym mającym wpływ na wyniki leczenia i przeżycie chorych. Analizę taką przeprowadził Perez i wsp. [46]. Badanie obejmowało grupę 1178 chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IB do IIIB otrzymujących radioterapię. Stwierdzono, że w grupie chorych na raka w stopniu IIB wielkość nacieku w przymaciczach (naciek graniczny) nie miał wpływu na niepowodzenia radioterapii. Zarówno w przypadku nacieku w obu przymaciczach, jaki i nacieku jednostronnego wznowę miejscową obserwowano u 21% chorych. Odmienne znaczenie nacieku w przymaciczach stwierdzono w grupie chorych na raka w stopniu zaawansowania IIIB, gdzie zakres nacieku wpłynął na wyniki leczenia. W przypadku nacieku stwierdzonego w obu przymaciczach, niepowodzenie leczenia w postaci wznowy obserwowano u 58% chorych, podczas gdy obecność nacieku tylko w jednym przymaciczu prowadziło do wznowy u 28% chorych [46]. W innej analizie Munagala i wsp., obejmującej 89 chorych na raka w stopniu IIB do IIIB, udowodniono, że zakres nacieku w przymaciczach stanowi niezależny czynnik rokowniczy mając wpływ na przeżycia 5-letnie. U chorych z naciekiem obejmującym jedno przymacicze przeżycia 5-letnie

obserwowano u 85% chorych, podczas gdy u chorych z naciekami w obu przymaciczach przeżycia 5-letnie stwierdzono tylko u 58% chorych [56].

Stopień zaawansowania nowotworu niesie za sobą ryzyko przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Analizując badania wielu autorów należy przyjąć, że odsetek zajętych węzłów chłonnych u chorych w I stopniu zaawansowania klinicznego wynosi 10 do 20%, w stopniu IIB odsetek zajętych węzłów chłonnych wynosi 31 do 40%, a w stopniu IIIB natomiast 45 do 60% chorych. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że obecność przerzutów do węzłów chłonnych stanowi istotny czynnik prognostyczny wpływając zarówno na ryzyko wznowy miejscowej, jak i przeżycia całkowite chorych [57,58,59]. W badaniu Tinga oceniono wpływ obecności przerzutów do węzłów chłonnych, na przeżycia 5-letnie w grupie chorych z rakiem w stopniu zaawansowania IB i IIA. 5-letnie przeżycie wolne od choroby zaobserwowano u 90% chorych, u których nie stwierdzono przerzutów w węzłach. W przypadku potwierdzenia obecności przerzutów do węzłów chłonnych miednicy, przeżycia 5-letnie obserwowano już tylko u 50 do 60% chorych, natomiast w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych okołoaortalnych długoletnie przeżycia stwierdzono zaledwie u 20 do 45% chorych [60]. Udowodniono również, że wpływ na pogorszenia rokowania wiąże się z liczbą zajętych przerzutem węzłów chłonnych. W badaniu Tanaka i wsp. wykazano, że u pacjentek chorych na raka szyjki macicy napromienianych pooperacyjnie odsetek 5-letnich przeżyć był uzależniony od liczby zajętych węzłów. W przypadku zajęcia 1 węzła chłonnego przeżycia 5 letnie obserwowano u 62% chorych. Gdy potwierdzono przerzuty w 2 węzłach chłonnych, przeżycia 5-letnie obserwowano już tylko u 36% chorych, natomiast w przypadku zajęcia 3 i 4 węzłów chłonnych długoletnie przeżycie wykazano zaledwie u 20% chorych. We wspomnianym badaniu zwraca uwagę brak obserwowanych przeżyć 5 letnich u chorych, u których stwierdzono przerzuty w 5 i większej liczbie węzłów chłonnych [61].

Ważnym czynnikiem prognostycznym jest również obecność komórek nowotworowych w przestrzeni naczyniowej. W analizie przeprowadzonej przez Horna i wsp. na grupie 194 chorych operowanych z powodu raka szyjki macicy wykazano, że obecność komórek nowotworowych w przestrzeni nerwowo-naczyniowej wpłynęła na przeżycie całkowite. U chorych z obecnym naciekiem, 5-letnie przeżycie stwierdzono u 51,1% chorych, podczas gdy w grupie z wynikiem ujemnym, 5-letnie przeżycie obserwowano u 75,6% chorych [62]. Podobne wnioski przedstawił Delgado i wsp. w badaniu oceniającym czas wolny od choroby u chorych na raka w stopniu IB i IIA. Autorzy stwierdzili, że obecność komórek nowotworowych w naczyniach prowadziła do pogorszenia wyników leczenia. W okresie

3-letniej obserwacji nie wykazano wznowy choroby nowotworowej u 89% chorych bez obecności nacieków w naczyniach i u 77% chorych z potwierdzonymi naciekami z komórek nowotworowych w przestrzeni naczyniowej [54].

Typ histopatologiczny raka stanowi również ważny czynnik prognostyczny leczenia. W wielu publikacjach brak jednoznacznych wyników, potwierdzających różnice w rokowaniu u chorych na raka płaskonabłonkowym bądź gruczołowym [63,64]. Istnieją jednak prace, w których wykazano, że najlepiej rokującym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy [48,57,65]. W przeprowadzonych analizach wykazano, że średnie przeżycia 5-letnie u chorych w stopniu zaawansowania IB i IIA z tym typem nowotworu obserwuje się u 84% chorych. W raku gruczołowym odsetek ten wynosi 70%, natomiast w raku mieszanym przeżycia 5-letnie są istotnie gorsze i stwierdza się je u około 50% chorych. Obserwuje się również zdecydowanie gorsze wyniki leczenia, w przypadku innych rzadkich typów nowotworu. Zdecydowanie najgorzej rokującym typem raka jest rak neuroendokryny, zarówno drobnokomórkowy, jaki i wielkokomórkowy. Przeżycia 5-letnie w tym typie nowotworu wynoszą zaledwie 10 do 15%. Ma to przede wszystkim związek z predyspozycją do tworzenia przerzutów odległych w poszczególnych typach histopatologicznych nowotworu [39,40,41,42,43,44].

Obok typu histologicznego nowotworu, ważny wpływ na przeżycie chorych, ma stopień zróżnicowania raka. Wielu autorów wskazuje na związek pomiędzy stopniem zróżnicowania raka, a ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych [54,66]. W badaniu Annual Report u chorych z rakiem w stopniu zaawansowania IB i IIA leczonych operacyjnie, przeżycia 5-letnie dla raka w stopniu zróżnicowania G1 i G2 obserwowano u 82% chorych, podczas gdy u chorych na raka w stopniu G3, przeżycia 5-letnie stwierdzono u 68% chorych. Wykazano ponadto, że im niższy jest stopień dojrzałości nowotworu, tym bardziej agresywny może być przebieg choroby, prowadząc do zwiększenia ryzyka niepowodzeń miejscowych, jaki i przerzutów odległych.

Wśród innych czynników prognostycznych związanych z występowaniem u chorych raka szyjki macicy wymienia się również: wiek leczonych chorych, poziom hemoglobiny we krwi oznaczony przed rozpoczęciem leczenia, a także stopień hipoksji guza nowotworowego oraz obecność innych chorób współistniejących u chorych i ich stan ogólny chorych.

Wykazano, że wiek chorych ma wpływ na wyniki leczenia. U chorych młodszych rzadziej obserwuje się występowanie choroby nowotworowej w obrębie szyjki macicy. Pierwsze

rozpoznania stwierdza się po 20 roku życia, a zachorowalność rośnie stopniowo po 35 roku życia. Jednakże, przy zdiagnozowanym raku szyjki macicy u chorych młodych, poniżej 40 roku życia przebieg choroby nowotworowej i rokowanie (w tym samy stopniu zaawansowania), jest gorszy niż u chorych starszych [67].

W wielu badaniach klinicznych wykazano negatywny wpływ obniżonego poziomu hemoglobiny (niedokrwistości) na wyniki leczenia nowotworów, w szczególności na pogorszenia skuteczności radioterapii. Prowadzone badania obejmowały chorych z nowotworami w różnych lokalizacjach, w tym nowotwory głowy i szyi (badania Dahannka 5 i 6), a także raka szyjki macicy. W innych badaniach wykazano, że niedokrwistość jest istotnym czynnikiem rokowniczym w radykalnej radioterapii chorych na raka szyjki macicy [48,58,68,69]. Fyles w swoim badaniu wykazał, że obniżony poziom hemoglobiny (<10mg/dl) przed rozpoczęciem leczenia, miał wpływ na stopień utlenowania w obszarze guza nowotworowego, prowadząc tym samym do obniżenia skuteczności napromieniania. Co ciekawe związek ten wykazano jedynie u chorych niepalących [70]. W kilku badaniach oceniających wartość prognostyczną poziomu hemoglobiny we krwi chorych, jako wartość graniczną hemoglobiny określono poziom 10 g/dl, wskazując iż niższa wartość hemoglobiny przed rozpoczęciem radioterapii wpływa nie tylko na wzrost liczby niepowodzeń miejscowych, ale także obniża całkowite przeżycia chorych [48,68,69]. Grogan i wsp. przeanalizowali grupę 630 chorych na raka szyjki macicy w stopniu IB do IVA otrzymujących wyłącznie radioterapię lub w połączeniu z chemioterapią. U chorych oceniono poziom hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia i w zależności od poziomu hemoglobiny we krwi, podzielono chore na dwie grupy przyjmując jako wartość graniczną hemoglobin poziom 12mg/dl. Wykazano, że spadek poziomu hemoglobiny w trakcie radioterapii (w cotygodniowej kontroli) obniżył skuteczność przeprowadzonego leczenia. Jednakże u chorych, u których w wyniku niedokrwistości przetoczono krew, przeżycia były porównywalne do tych, uzyskanych przez chore z wyjściowym poziomem hemoglobiny na poziomie  $\geq 12$ g/dl i były wyższe, niż u chorych z hemoglobiną < 12g/dl przed otrzymaniem radioterapii [71]. W innych badaniach wykazano związek pomiędzy wzrostem liczby przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych ze stopniem niedotlenowania guza [72,73]. Ocenę hipoksji guza przeprowadzono na podstawie badania PET. Dehdashita i wsp stwierdzili, że liczba lokoregionalnych przerzutów węzłowych wzrastała w guzach o zwiększonej hipoksji [74]. Natomiast w innej analizie Fyles'a, dotyczącej radioterapii w raku szyjki macicy, potwierdził on związek pomiędzy obecnością

przerzutów odległych, a hipoksją guza. Nie znalazł jednakże w swoim badaniu związku pomiędzy niedotlenowaniem guza nowotworowego, a liczbą przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych u chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię [73].

Stan ogólny chorych w momencie rozpoznania raka szyjki macicy oraz obecność innych chorób towarzyszących wpływa na decyzję o sposobie leczenia i oddziałuje na jego przebieg. Leczenie skojarzone (radiochemioterapia) wiąże się z ryzykiem toksyczności występującej w trakcie leczenia i dlatego może być prowadzona jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym. W licznych badaniach wskazano bowiem, na znaczenie stanu ogólnego chorych oraz obecności innych chorób towarzyszących, na wyniki radiochemioterapii u chorych na raka szyjki macicy. W badaniu Jenkinsa i wsp. stwierdzono, że wysokie ciśnienie krwi u chorych otrzymujących radiochemioterapię wpływa na przeżycia 5-letnie i prowadzi do zwiększenia ryzyka wznowy miejscowej [75]. Analizując czynniki prognostyczne Kappa w badaniu obejmującym 910 chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu od IB do IVB otrzymujących radioterapię wykazał, że oprócz stopnia zaawansowania i typu histopatologicznego guza wpływ na wyniki leczenia miał także wiek chorych, wyjściowy poziom hemoglobiny we krwi chorych, neutrofilii i kreatyniny (jako miernika wydolności nerek) oraz obecność cukrzycy, a także liczba porodów [50].

Skuteczność radioterapii związana jest z zastosowanymi metodami napromieniania. Optymalne planowanie leczenia, wyznaczenie objętości tarczowych narządów krytycznych, odpowiedni dobór technik teleradioterapii, jak i brachyterapii ma istotny wpływ na wyniki leczenia. Nie bez znaczenia jest również czas oczekiwania na rozpoczęcie leczenia oraz całkowity czas leczenia. Według rekomendacji ICRU 50 całkowity czas radioterapii chorych na raka szyjki macicy nie powinien przekraczać 8 tygodni. W wielu badaniach analizowano wpływ całkowitego czasu leczenia na przeżycia chorych na raka szyjki macicy i wykazano, że wydłużenia czasu radioterapii powyżej 60 dni prowadzi do zmniejszenia odsetka przeżyć 5-letnich [47,48,65].

Leczenie skojarzone z użyciem radioterapii i chemioterapii wiąże się z występowaniem odczynów popromiennych. W licznych badaniach wykazano, że wczesne odczyny popromienne w trakcie terapii zaawansowanego raka szyjki macicy mogą dotyczyć nawet 50% chorych. Z uwagi na nasilenie odczynów część chorych wymaga w związku z tym przerw w trakcie radioterapii. Występowanie przerw w napromienianiu, powodując wydłużenie całkowitego czasu leczenia, prowadzi do zmniejszenia jego efektywności

[47,65,68]. Samo występowanie wczesnych odczynów popromiennych oraz toksyczność hematologiczna w leczeniu skojarzonym u chorych na raka szyjki macicy, może również wpływać na wyniki leczenia. Pojawienie się bowiem wczesnych odczynów popromiennych prowadzi, nie tylko do wspomnianych już przerw w leczeniu, ale również w niektórych przypadkach doprowadza do zakończenia terapii przed uzyskaniem właściwej, skutecznej dawki terapeutycznej promieniowania jonizującego. Efektem toksyczności hematologicznej może być natomiast, zakończenie podawania chemioterapii w leczeniu skojarzonym i w konsekwencji zmniejszenie skuteczności przeprowadzonego leczenia. W kilku badaniach wykazano bowiem, że liczba kursów chemioterapii wpływa w istotny sposób na wyniki leczenia [48,58].

Relacje pomiędzy wysokością dawki promieniowania podanej na guz nowotworowy, a skutecznością radioterapii analizowane były niemalże od początku stosowania tej metody leczenia. W przypadku napromieniania chorych na raka szyjki macicy ważnym zagadnieniem jest wysokość dawki łącznej otrzymanej zarówno z teleradioterapii, jak i z brachyterapii. Istotna jest również wzajemna korelacja pomiędzy obu metodami radioterapii oraz wartości biologicznych dawek otrzymanych przez chore z obu metod. Celem określenia dawki otrzymanej przez objętość tarczową, jaką jest guz nowotworowy oraz pozostałe narządy miednicy, stosuje się powszechnie punkty referencyjne: A, B, P i R, odpowiednio dla guza nowotworowego, obszaru przymacicz, pęcherza moczowego i odbytnicy. W wielu pracach wykazano związek pomiędzy całkowitą dawką na guz nowotworowy, a wynikami leczenia chorych [48,65]. Fyle's i wsp. określili, że dawka w punkcie A oraz czas prowadzonego leczenia, mają wpływ na wyniki radioterapii. Wśród 743 chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy otrzymujących radioterapię określono dawkę graniczną dla skuteczności prowadzonej terapii. Stwierdzono, że u chorych napromienianych dawką  $\geq 85\text{Gy}$  na punkt A przeżycia 5-letnie były wyższe, niż u chorych otrzymujących niższą dawkę. Obserwowane przeżycia wyniosły 62% u chorych z dawką w punkcie A powyżej 85Gy, natomiast w grupie chorych otrzymujących niższą dawkę przeżycia 5-letnie stwierdzono u 53% chorych [53]. Należy jednak pamiętać, że eskalowanie dawki z radioterapii, może prowadzić do nasilenia odczynów popromiennych. Na związek pomiędzy wysoką dawką promieniowania a ryzykiem wystąpienia odczynów popromiennych w trakcie radioterapii zwrócili uwagę Perez i wsp. [76], Montana i wsp. [77] oraz Kottmeire [78]. Autorzy ci zaobserwowali proporcjonalny wzrost powikłań wraz z podwyższeniem dawki promieniowania w punktach referencyjnych.

## **1.7. Metody leczenia raka szyjki macicy**

Leczenie raka szyjki macicy ma charakter interdyscyplinarny, łącząc chirurgię z radioterapią oraz chemioterapią. Przy wyborze metody leczenia, oprócz zaawansowania zmian nowotworowych, należy brać pod uwagę również histopatologię guza, wiek chorej, ewentualne plany prokreacyjne, obecność chorób współistniejących oraz opinie i zgodę chorej.

Według najnowszych doniesień Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer określającego zasady postępowania w nowotworach ginekologicznych na 100 kobiet z rakiem szyjki macicy, 22 chore leczone są samodzielnie chirurgicznie, u 47 stosowana jest radioterapia samodzielna lub skojarzona z chemioterapią, natomiast u 31 chorych kojarzone jest leczenie chirurgiczne z radioterapią. Wynika z tego, że aż u 78% kobiet z rozpoznaniem nowotworu w obrębie szyjki macicy radioterapia jest kluczowym elementem leczenia [79].

### **1.7.1. Leczenie chirurgiczne**

Leczenie chirurgiczne w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy może być samodzielnym radykalnym postępowaniem (od operacji oszczędzającej po rozszerzone wycięcie macicy), leczeniem skojarzonym z radioterapią/radiochemioterapią (najczęściej jako leczenie pierwotne, jednak możliwa jest również operacja po napromienianiu) oraz skojarzonym z chemioterapią neoadjuwantową lub uzupełniającą.

W zaleceniach ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego IA1 (postać mikroskopowa nowotworu) możliwy jest zabieg oszczędzający w postaci konizacji, w przypadku chęci zachowania funkcji prokreacyjnych przez chorą lub proste wycięcie macicy z lub bez przydatków. W przypadku raka w stopniu IA2 możliwe jest wykonanie radykalną trachelectomii (polegającej na usunięciu całej szyjki macicy wraz z cieśnią i pozostawieniem trzonu macicy) w przypadku chęci zachowania funkcji prokreacyjnych [80], ale przede wszystkim wykonuje się radykalne wycięcie macicy wraz z układem chłonnych miednicy.

W stopniach zaawansowania IB i IIA stosowane jest radykalne wycięcie macicy ze sklepieniami pochwy, przymaciczami i węzłami chłonnymi miednicy. Pozostawienie jajników w trakcie zabiegu operacyjnego może być zastosowane u młodych kobiet (przed okresem menopauzy) we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego i bez

prawdopodobieństwa leczenia uzupełniającego u chorych na raka o typie płaskonabłonkowym. W raku płaskonabłonkowym ryzyko obecności przerzutów do jajników wynosi bowiem poniżej 1%. Zaleca się natomiast usunięcie przydatków w przypadku raka gruczołowego, w którym obecność przerzutów do jajników obserwuje się u 5-19% chorych [66]. W przypadku raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IB i IIA alternatywą dla chirurgii jest radiochemioterapia (poziom wiarygodności 1.).

Obecnie operację radykalną przeprowadza się z zaoszczędzeniem unerwienia miednicy mniejszej (nerve sparing hysterectomy), także z użyciem metod endoskopowych (w tym laparoskopową histerektomię radykalną) [81]. Wprowadzenie technik laparoskopowych umożliwiło również repozycje jajników poza obszar miednicy, u młodych pacjentek z zachowaną funkcją jajników i koniecznością pooperacyjnej radioterapii. Należy jednakże zwrócić uwagę na wyniki wielu badań, w których wykazano, że u chorych po wykonanej repozycji, nawet przy braku pooperacyjnej radioterapii, funkcje jajników zachowano u 50-60% chorych. Natomiast w raporcie Andersona i wsp. oceniono, że tylko u 17% chorych poddanych pooperacyjnej radioterapii na obszar miednicy funkcja repozyjonowanych jajników została zachowana [82]. Wprowadzenie technik endoskopowych do leczenia chirurgicznego w ginekologii, pozwoliło także na wykonywanie zabiegów zmniejszających utratę krwi w trakcie zabiegu operacyjnego, zmniejszenie rany pooperacyjnej oraz obniżenia ryzyka powikłań infekcyjnych w przebiegu pooperacyjnym, a tym samym szybszy powrót do zdrowia.

### **1.7.2. Radioterapia**

Początki radioterapii sięgają końca XIX. Wilhelm C. Roentgen odkrył promieniowanie elektromagnetyczne już w 1895 roku, nazywając je promieniowaniem X. Rok później Antoni Becquerel opisał zjawisko naturalnej promieniotwórczości, a małżeństwo Maria Skłodowska-Curie i Piotr Curie odkryli polon i rad w 1898 roku. Odkrycia te nagrodzone Nagrodą Nobla zapoczątkowały wprowadzenie promieniowania do leczenia nowotworów. Obecnie około 60% nowotworów złośliwych leczonych jest napromienieniem.

Radioterapia jest metodą miejscowego i regionalnego leczenia nowotworów (analogicznie do leczenia chirurgicznego) przy użyciu promieniowania jonizującego. W napromienianych komórkach dochodzi początkowo do zjawisk fizycznych, a następnie chemicznych



i biologicznych. W wyniku zjawiska Comptona, fotoelektrycznego i tworzenia par dochodzi do powstania wolnych elektronów i fotonów, które wywołują zjawiska chemiczne. Dominującym zjawiskiem chemicznym jest radioliza wody znajdującej się w komórkach, jej jonizacja i wzbudzenia. Wzbudzone cząsteczki wody nie są jednak trwałe i w konsekwencji dochodzi do ich rozpadu na wolne rodniki wodoru i grupy wodorotlenowej, mających silne oddziaływanie biologiczne. W wyniku tych procesów dochodzi do biologicznego efektu w postaci zaburzeń metabolicznych i procesów podziału w komórce, których konsekwencja może być jej śmierć [83,84,85]. Część uszkodzeń DNA jest skutkiem bezpośredniego oddziaływania na jego strukturę wybitych z atomów elektronów. Częściej jednak jest wynikiem pośredniego działania wspomnianych już wolnych rodników wodorowych i wodorotlenowych.

Ze względu na lokalizację źródła promieniowania radioterapię dzielimy na teleradioterapię, w której wiązki zewnętrzne wytwarzane są przez źródło znajdujące się w pewnej odległości od ciała pacjenta oraz brachyterapię, w której źródło, w postaci pierwiastków promieniotwórczych, znajduje się w bezpośrednim kontakcie z guzem nowotworowym.

#### **1.7.2.1. Teleradioterapia**

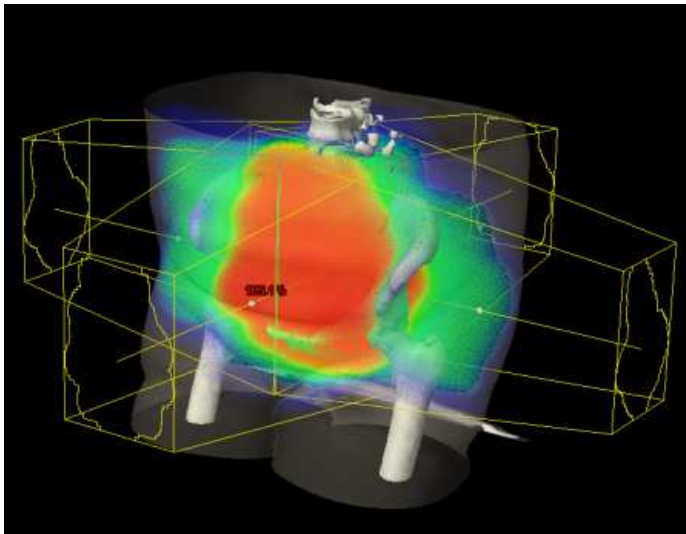
W teleradioterapii promieniowanie jonizujące fotonowe lub elektronowe wytwarzane jest przez akceleratory liniowe. Źródło promieniowania umieszczone jest w pewnej odległości od ciała pacjenta (około 1m). Poprzez właściwy dobór parametrów napromieniania, w postaci rodzaju energii, wielkości i liczby wiązek promieniowania oraz kątów ich padania, uzyskujemy precyzyjny plan leczenia nowotworu. Użycie technik wielopolewych daje możliwość zwiększenia dawki w objętości tarczowej, z jednoczesnym zmniejszeniem dawki promieniowania w narządach zdrowych. Chore napromieniane są pięć razy w tygodniu. Frakcjonowanie dawki całkowitej pozwala na podwyższenie indeksu terapeutycznego. Obecnie dawka frakcyjna w leczeniu raka szyjki macicy wynosi 1,8 Gy. Początkowo stosowana była dawka 2,0 Gy na frakcję, jednakże włączenie chemioterapii do leczenia skojarzonego wiązało się z koniecznością obniżenia dawki frakcyjnej o 10%, celem zmniejszenia ryzyka powikłań.

Skuteczność napromieniania zależy od precyzyjnego określenia położenia guza nowotworowego lub łoża po usuniętym nowotworze (wyznaczenie objętości tarczowej) oraz

właściwego przebiegu leczenia. Międzynarodowa Komisja ds. Jednostek Promieniowania i Pomiarów (International Commission on Radiation Units and Measurements - ICRU) w raporcie 50, 62 i 83 [86,87,88] celem ujednoczenia sposobu określania objętości tkanek napromienianych zdefiniowała objętości guza oraz planowanej objętości napromieniania. Objętość guza nowotworowego wyznaczona na podstawie badania klinicznego i badań obrazowych określana jest jako GTV (gross tumour volume). Klinikzną objętością tarczową jest CTV (clinical target volume), stanowiącą margines wokół GTV, w obrębie którego może znajdować się mikro naciek komórek nowotworowych. Uwzględniając błąd ułożenia pacjenta oraz ruchomość narządową w trakcie napromieniania, wyznacza się objętość planowania leczenia (planning target volume- PTV), zawierającą margines związany z ruchami mimowolnymi chorego (internal margin - IM) oraz margines błędu ułożenia pacjenta (set up margin - SM). W rezultacie wyznaczona izodoza referencyjna w planowaniu napromieniania obejmuje objętość PTV. W każdym przypadku wyznacza się również objętość narządów zdrowych (OAR- organ at risk) i dostosowuje układ wiązek tak, aby narządy zdrowe zaabsorbowały najniższą możliwą dawkę promieniowania.

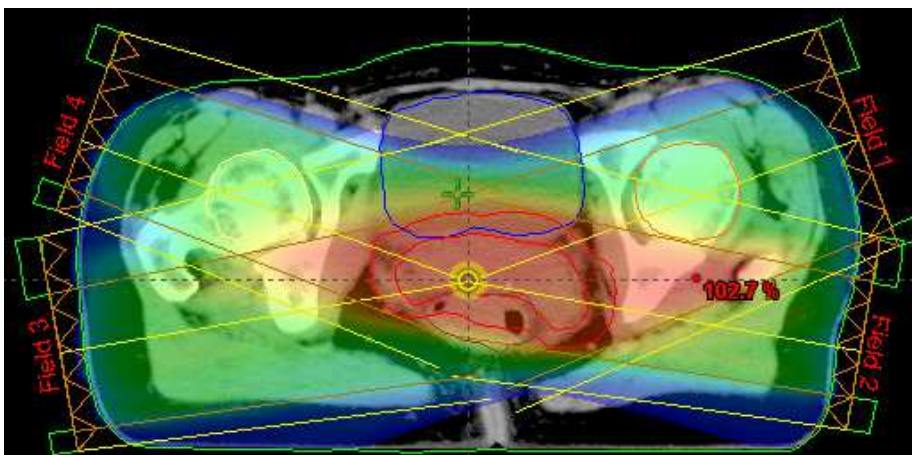
Istnieje wiele technik teloradioterapii, pozwalających w precyzyjny sposób napromieniać objętość PTV. Podstawową techniką obecnie jest trójwymiarowa radioterapia konformalna (3 Diameter Conformal Radiation Therapy- 3D-CRT). Definiuje ona układ wiązek w trójwymiarze w osi czołowej, strzałkowej i poprzecznej. Precyzyjny rozkład wiązek pozwala na dostosowanie objętości PTV do objętości guza nowotworowego (istota konformalności). W celu zmniejszenia natomiast dawki w narządach zdrowych stosuje się osłony z kolimatora wielolistkowego (MLC- Multi Leaf Colimator) umieszczonego w głowicy aparatu terapeutycznego. Precyzyjne ułożenie listków przed rozpoczęciem napromieniania z danej wiązki pozwala na właściwe ukształtowanie objętości napromienianej- rycina nr 3.

**Rycina 3 .** Objętość napromieniana PTV w technice „box”.



Jeszcze precyzyjniejsze dopasowanie rozkładu dawki do guza nowotworowego, okazało się możliwe wraz z pojawieniem się techniki radioterapii z użyciem modulacji natężenia wiązki promieniowania (Intensity Modulated Radiotherapy- IMRT). Poruszanie układu listków kolimatora w trakcie napromieniania, pozwala na zmianę natężenia dawki w poprzek wiązki promieniowania podczas kolejnych frakcji napromieniania. Technika IMRT wykorzystywana jest w napromienianiu guzów w sąsiedztwie wrażliwych na napromienianie tkanek zdrowych istotnych dla życia , jak obszar głowy i szyi, jamy brzusznej czy miednicy (gruczoł krokowy, narząd rodny) [89]- rycina nr 4.

**Rycina 4.** Układ wiązek w technice IMRT.



Radioterapia sterowana obrazem ( Image Guided Radiotherapy- IGRT) pozwala na bardzo precyzyjne napromienianie obszaru guza, z jednoczesną ochroną narządów zdrowych poprzez minimalizowanie marginesu wokół obszaru CTV, w sytuacji dużej ruchomości objętości tarczowej (np. guz płuca). Wykonywane przez każdą frakcją obrazowanie, pozwala bowiem uniknąć błędu wynikającego z ruchomości nowotworu, ułożenia pacjenta oraz określić zmiany w obszarze guza, wynikające bądź ze zmniejszenia się jego objętości lub utratą masy ciała pacjenta [90].

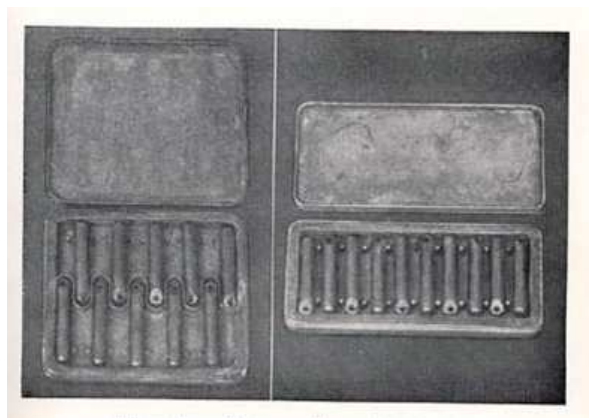
Wysoką precyzję napromieniania, z jednoczesną skuteczną ochroną narządów sąsiednich, uzyskuje się również przy pomocy tomoterapii spiralnej ( helical tomotherapy - HT), w której wąskie wiązki wachlarzykowe napromieniają pacjenta warstwowo. Wbudowany generator obrazów tomograficznych pozwala na kontrole ułożenia guza nowotworowego i narządów krytycznych przed każdą frakcją leczenia [91].

### 1.7.2.2. Brachyterapia

W brachyterapii źródło promieniowania umieszczone jest w guzie nowotworowym lub w jego bezpośrednim sąsiedztwie. W zależności od lokalizacji źródła wyróżniamy brachyterapię dojamową, śródtkankową, wewnątrzprzewodową i kontaktową. W ginekologii onkologicznej stosuje się brachyterapię dojamową, umieszczając aplikatory w jamie macicy i pochwie; rzadziej śródtkankową.

Początki brachyterapii ginekologicznej sięgają jednak już początków XX wieku. Klasyczne metody brachyterapii polegały na ręcznym aplikowaniu tubek radowych do jamy macicy i pochwy. Szkoła paryska, sztokholmska i manchesterska opracowały zasady leczenia wewnątrzjamowego z użyciem radu (rycina 5, 6 i 7).

**Rycina 5.** Źródła radowe aplikowane w systemie sztokholmskim.



**Rycina 6.** Aplikatory używane w systemie paryskim



**Rycina 7.** Aplikatory używane w systemie menchesterskim



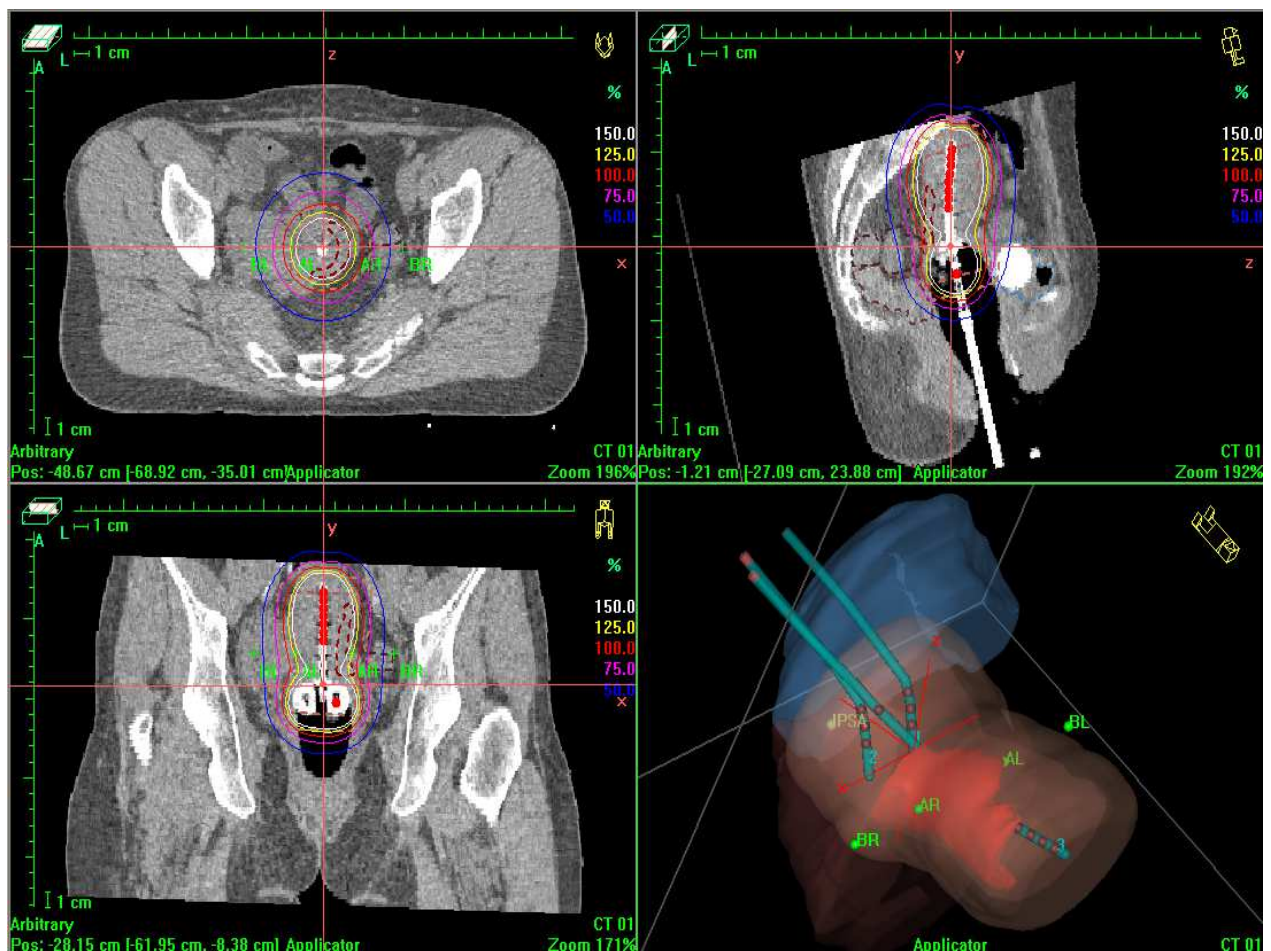
Obecnie źródło promieniowania umieszcza się w aplikatorach przy zastosowaniu techniki „after loading”. Oznacza to przygotowanie zabiegu poprzez wprowadzenie aplikatorów do jamy macicy i pochwy, dostosowanych do objętości guza nowotworowego i anatomii chorej, a następnie na podstawie radiologicznych zdjęć miednicy rekonstrukcją trójwymiarową aplikatorów i objętości napromieniania z punktami referencyjnymi. Kolejnym etapem jest opracowanie planu leczenia i jego realizacja poprzez zdalne automatyczne lub manualne ładowanie źródeł do aplikatorów.

Dzięki charakterystycznemu dla brachyterapii dużemu gradientowi dawki promieniowania możliwe jest podanie wysokiej dawki terapeutycznej w obszarze guza nowotworowego, z jednoczesną ochroną narządów zdrowych. Przy braku precyzji wykonania i przeprowadzenia procesu brachyterapii, istnieje jednak związane z tym ryzyko niewłaściwego napromienienia i odczynów w tkankach zdrowych. Zakładany rozkład dawki w objętości tarczowej uzyskiwany jest dzięki właściwemu zaplanowaniu miejsca i czasu postoju źródła promieniowania.

Obecnie coraz częściej stosuje się planowanie brachyterapii w technice 3D opartej na obrazach z tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego (rutynowo stosowana metoda w Wielkopolskim Centrum Onkologii). Pozwala to na przestrzenne wyznaczenie

objętości guza nowotworowego (GTV), kolejno objętości o dużym ryzyku nacieku nowotworowego- HR CTV (high risk CTV) oraz precyzyjną lokalizację narządów krytycznych. Tak zaplanowane leczenie daje możliwość objęcia wysoką dawką objętości tarczowej, zmniejszając jednocześnie ryzyko błędy geograficznego w trakcie planowania i przebiegu leczenia- rekomendacje GEC-ESTRO [92,93]- rycina nr 8.

**Rycina 8.** Rozkład dawki w objętości tarczowej



Moc dawki źródła promieniowania dzieli na brachyterapię na tą o niskiej mocy dawki (low dose rate- LDR), gdzie moc dawki wynosi 0,4-2Gy/h a aktywność źródła 1-2 mCi, brachyterapię o średniej mocy dawki (moderate dose rate- MDR)- moc dawki wynosi 2-12Gy/h oraz o wysokiej mocy dawki (high dose rate- HDR)- moc dawki jest większa od 12Gy/h, a aktywność źródła wynosi około 10 Ci. W ostatnich latach stosuje się również

brachyterapię pulsacyjną (pulse dose rate- PDR) o mocy dawki wynoszącej 0,5-1Gy/h i aktywności źródła 1 Ci.

Dawka całkowita stosowana w leczeniu chorych na raka szyjki macicy w brachyterapii LDR i PDR wynosi od 40 Gy do 50 Gy (20-30 Gy na frakcję). W technice HDR dawka frakcyjna wynosi od 6 Gy do 8 Gy w 4 do 6 frakcjach.

W aparatach do brachyterapii typu LDR (obecnie nie stosowanych w Polsce) stosowało się źródła cezu 137, a proces leczenia trwał około 40 do 50 godzin podzielonych na dwie frakcje. W przypadku brachyterapii PDR i HDR źródłem promieniotwórczym jest iryd 192. W brachyterapii PDR z uwagi na pulsacyjny sposób podawania dawki promieniowania, zwykle w odstępach godzinnych, podawano dawkę około 1Gy/godzinę, a uzyskanie dawki skutecznej w ginekologii onkologicznej możliwe jest w ciągu kilku do kilkunastu godzin. W brachyterapii HDR dawka podawana jest w czasie jednej frakcji w ciągu kilkunastu minut.

### **1.7.3. Radioterapia skojarzona z chemioterapią**

Przez długi czas chemioterapia w raku szyjki macicy stosowana była wyłącznie jako leczenie paliatywne oraz w przypadku wznowy raka szyjki macicy po leczeniu chirurgicznym czy radioterapii.

Pozytywne wyniki skojarzenia radioterapii z chemioterapią w przypadku nowotworów takich lokalizacji, jak głowa i szyja, odbytnica czy płuco doprowadziły do poszukiwania możliwości łączenia obu tych metod leczenia również w przypadku raka szyjki macicy.

W 1979 roku Stell i Peckham [94] przedstawili kliniczne przesłanki do skojarzonego leczenia z udziałem radioterapii i chemioterapii, które określili jako:

- współdziałanie przestrzenne, w którym radioterapia prowadzi do zniszczenia ogniska pierwotnego, natomiast chemioterapia działa na mikroprzerzuty raka;
- niezależne zabijanie różnych klonów komórek nowotworowych, gdzie w efekcie łączenia obu metod możliwe jest zabicie większej liczby komórek nowotworowych;
- promieniuczulające działanie niektórych cytostatyków, zwiększające efektywność radioterapii;
- ochrona zdrowych tkanek przed napromienianiem, poprzez efekt radioprotekcyjny leku, nie zmniejszający jednocześnie skuteczności radioterapii (w szczególnych sytuacjach).

Nową koncepcję współdziałania radioterapii i chemioterapii przedstawił natomiast w 2007 roku Bentzen [95], w której oprócz klasycznych przesłanek zwrócił uwagę na:

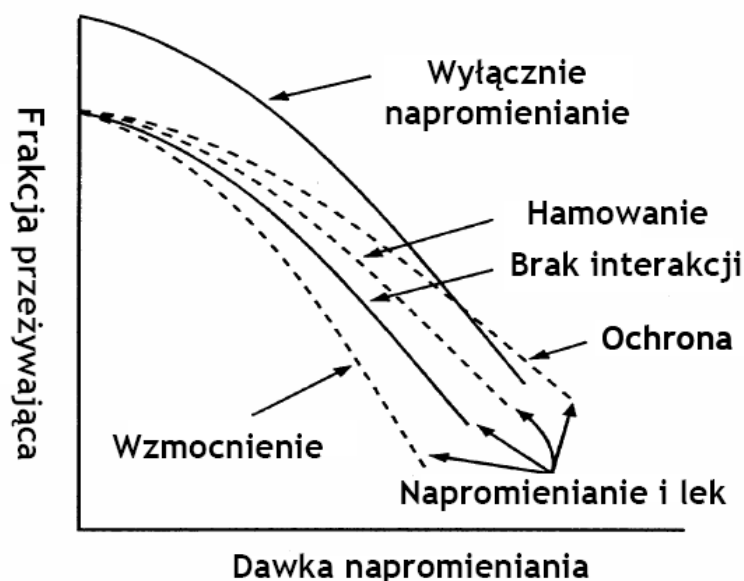
- współdziałanie biologiczne obu metod, wykorzystujące odmienną biologiczną tkankę zdrowych i guza nowotworowego lub odmienne mechanizmy zabijania komórek
- modulację w czasie, poprzez zwiększenie skuteczności frakcjonowanej radioterapii wpływając na zjawiska zachodzące między frakcjami.

Obecnie wiadomo, że promieniowanie zapoczątkowuje zarówno w tkankach zdrowych, jak i w guzie nowotworowym szereg procesów mających wpływ na skuteczność leczenia. Withers [96] opisał je jako 4R radioterapii- naprawa uszkodzeń subletalnych (repair), redystrybucja komórek (redistribution), repopulacja (repopulation) i reoksygenacja (reoxygenation). Steel [97] natomiast wprowadził piąte R radioterapii pod postacią indywidualnej promieniowrażliwości tkanek (radiosensitivity)- 5R radioterapii.

Głównym celem promieniowania jonizującego i cytostatyków w walce z chorobą nowotworową jest uszkodzenie DNA komórek guza. W wyniku stosowania obu metod dochodzi do uszkodzeń w łańcuchu DNA w sposób bezpośredni lub pośredni. Radioterapia prowadzi do uszkodzeń w jednej lub obu niciach DNA. Liczba tych uszkodzeń uzależniona jest od dawki promieniowania, gdzie 1 Gy indukuje ok. 40 złamań w podwójnoniciowym DNA. Uszkodzenia w obrębie DNA guza nowotworowego nie zawsze jednak prowadzą do śmierci komórki. Śmierć komórek uzależniona jest od występowania w obrębie DNA uszkodzeń, które nie ulegną naprawie; są to tzw. uszkodzenia letalne. Część z nich jednak, tzw. uszkodzenia subletalne, może ulec naprawie w wyniku mechanizmów naprawczych komórki nowotworowej. Włączenie leków cytostatycznych w leczeniu skojarzonym może mieć wpływ na naprawę tych uszkodzeń prowadząc do utrudnienia ich naprawy [98,99]. Analizując krzywe przeżycia dla komórek nowotworowych poddanych radioterapii i leczeniu skojarzonemu widać wyraźne przesunięcie w kierunku zmniejszenia przeżycia komórek w leczeniu obu metodami jednocześnie. Na krzywej dochodzi do redukcji ramienia małej skuteczności radioterapii i radiouczulenia guza, wyrażającego się zwiększeniem nachylenia prostoliniowego odcinka krzywej przeżycia komórkowego (rycina nr 9). Zmianę przeżycia komórek nowotworowych przedstawił Steel manuskrypcie dotyczącym radiobiologii w leczeniu promieniowaniem jonizującym [97].



**Rycina 9.** Krzywe skuteczności leczenia dla radioterapii i leczenia skojarzonego (wg Steel'a).



Promieniowanie jonizujące jest najbardziej skuteczne wobec komórek znajdujących się w fazie G2 i M (mitoza) cyklu komórkowego, najmniej efektywne natomiast w fazie S (syntezy). A zatem, tylko komórki bezpośrednio przed podziałem komórkowym i w fazie dzielenia się są wrażliwe na radioterapię. Leki cytostatyczne natomiast działają na komórki w różnych fazach cyklu, w tym również w fazie S. Pozwala to nie tylko na zabicie większej puli komórek nowotworowych, poprzez działanie na różne pule komórkowe, ale także prowadzi do synchronizacji w cyklu komórkowym guza. Zmniejszenie puli komórek nowotworowych poprzez działanie chemioterapii, prowadzi bowiem do przesunięcia komórek w cyklu i ich podziału, celem wyrównania strat dokonanych w wyniku działaniach cytostatyków. Dzięki temu większa pula komórek nowotworowych znajduje się w fazie G2 i M, w trakcie działania kolejnej frakcja promieniowania [97,100].

W wyniku działaniach promieniowania jonizującego dochodzi do zabijania określonej liczby komórek utlenowanych. Warunki hipoksji występujące w guzie nowotworowym prowadzą do zmniejszenia skuteczności promieniowania. Chemioterapia, wyzwalając apoptozę komórek nowotworowych redukuje masę guza i wpływa na poprawę utlenowania komórek w obrębie guza. W efekcie dochodzi do zwiększenia promieniowrażliwości komórek nowotworowych na kolejne frakcje radioterapii. Również radioterapia, zmniejszając liczbę komórek nowotworowych, poprawia perfuzję krwi w obszarze guza i zwiększa tym samym skuteczność chemioterapii, ułatwiając jej działanie [100,101,102]

Pierwsze doniesienia o wynikach leczenia skojarzonego, radioterapii z udziałem leków cytostatycznych w raku szyjki macicy, jak cisplatyne, 5-fluorouracylu czy mitolactolu nie były jednak obiecujące. Przełomowy był rok 1999, w którym w USA opublikowano wyniki pięciu badań randomizowanych III fazy dotyczących leczenia skojarzonego radioterapii z chemioterapią [103, 104, 105, 106, 107].

Już w 1986 Withney i wsp. rozpoczął badania w ramach The Gynecologic Oncology Group (GOG 85/SWOG 86-95) dotyczące leczenia skojarzonego. W grupie 368 chorych na raka szyjki macicy w stopniu IIB do IVA, bez przerzutów do węzłów chłonnych okołoaortalnych i ujemnym wynikiem badania płynu otrzewnowego, oceniono skuteczność różnych schematów chemioterapii. Wszystkie chore otrzymały teleradioterapię na obszar miednicy w połączeniu z brachyterapią. Grupa 177 chorych wraz z radioterapią, otrzymała chemioterapię z użyciem cisplatyne 50mg/m<sup>2</sup> ( w 1 i 29 dniu leczenia) oraz 5-fluorouracylu 1000mg/m<sup>2</sup> ( w dniach od 2 do 5 i 30 do 33). Druga grupa, 191 chorych, otrzymała radioterapię w skojarzeniu z hydroksymocznikiem 80mg/m<sup>2</sup>, podawanym dwa razy w tygodniu w trakcie trwania radioterapii. Przeżycia 5-letnie w grupie leczonej z udziałem cisplatyne i 5-fluorouracylu dotyczyły 57% chorych, w grupie otrzymującej hydroksymocznik wyniki te były niższe, a przeżycia 5-letnie obserwowano u 47% chorych (p=0,003) [103].

Kolejnym badaniem prowadzonym w ramach GOG była praca Rosa i wsp. (GOG 120). W badaniu tym uczestniczyło 526 chorych na raka szyjki macicy w stopniu IIB do IVB z wykluczonym rozsiewem wewnątrztrzewnowym i bez przerzutów do węzłów chłonnych okołoaortalnych. Wszystkie chore otrzymały teleradioterapię na obszar miednicy w połączeniu z brachyterapią. W sposób randomizowany przydzielono je do trzech grup. Pierwsza z nich, obejmująca 177 chorych, otrzymała radioterapię skojarzoną z cisplatiną w dawce 40mg/m<sup>2</sup>, podawaną raz w tygodniu w 6 kursach. Druga grupa, 173 chorych, otrzymała napromienianie wraz z cisplatiną (50mg/m<sup>2</sup>) i 5-fluorouracylem (4000mg/m<sup>2</sup>) podawane co 3 tygodnie oraz hydroksymocznikiem (3mg/m<sup>2</sup>) podawany 2 razy w tygodniu przez 6 tygodni. W trzeciej grupie, 176 chorych, wraz z radioterapią chore otrzymały hydroksymocznik (3mg/m<sup>2</sup>) dwa razy w tygodniu przez okres 6 tygodni. Przeprowadzona analiza statystyczna ujawniła, że schematy z użyciem cisplatyne wykazały się wyższą skutecznością leczenia. Przeżycia 5-letnie obserwowano odpowiednio u 67% i 64% chorych oraz u 47% chorych leczonych z udziałem wyłącznie hydroksymocznika (p=0,007) [104].

W kolejnym badaniu, The Radiation Oncology Group (RTOG 90-01), Morris i wsp. dokonali porównania wyników leczenia samodzielnie radioterapią i radiochemioterapią w grupie 388 chorych na raka szyjki macicy w stopniu IB do IVA. Teleradioterapię na obszar miednicy wraz z brachyterapią dojamową oraz chemioterapię, na którą składała się cisplatylna ( $75\text{mg}/\text{m}^2$ ) oraz 5-fluorouracyl ( $4000\text{mg}/\text{m}^2$ ) w odstępach 21 dniowych otrzymało 195 chorych. Druga grupa otrzymała wyłącznie radioterapię, z udziałem teleradioterapii na obszar miednicy i węzły chłonne okołoaortalne oraz brachyterapię. Przeżycia 5-letnie były istotnie statystycznie wyższe w grupie otrzymującej leczenia skojarzonego - wyniosły 73%. W grupie chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię przeżycia 5-letnie obserwowano u 58% chorych ( $p=0,004$ ) [105].

Dwa pozostałe badania dotyczyły leczenia skojarzonego u chorych po zabiegu operacyjnym. Badanie przeprowadzone przez Petersa i wsp. prowadzone w ramach The Southeast Oncology Group (SWOG 87-97) dotyczyło 243 chorych na raka szyjki macicy w stopniu od IA2 do IIA poddanych radykalnej histerektomii wraz z węzłami chłonnymi miednicy. U chorych tych stwierdzono niekorzystne czynniki rokownicze wynikające z przerzutów do węzłów chłonnych, naciekania przymaciczy lub obecności komórek nowotworowych w linii cięcia chirurgicznego. Chore podzielono na dwie grupy. W jednej grupie, 116 chorych, pacjentki otrzymały wyłącznie radioterapię. W drugiej, obejmującej 127 chorych, zastosowano leczenie skojarzone przy udziale radioterapii i cytostatyków (Cisplatylna  $70\text{mg}/\text{m}^2$  + 5-Fluorouracyl  $4000\text{mg}/\text{m}^2$ ). Technika radioterapii w obu grupach była jednakowa i obejmowała teleradioterapię na obszar miednicy mniejszej oraz brachyterapię. Wykazano poprawę przeżyć 3-letnich u chorych poddanych leczeniu skojarzonemu, 87% chorych w grupie otrzymującej radiochemioterapię i 77% u chorych wyłącznie napromienianych przeżyło 3 lata [106].

Natomiast w badaniu przeprowadzonym przez Keys'a i wsp. - GOG (GOG 123) u 368 chorych na raka szyjki macicy w stopniu IB oceniono skuteczność przedoperacyjnego leczenia skojarzonego. Do badania zakwalifikowano chore z guzem o wymiarach większych niż 4 cm oraz brakiem przerzutów do węzłów chłonnych miednicy i okołoaortalnych. Keys i wsp. podzielili grupę chorych na dwie podgrupy. Pierwsza z nich, obejmująca 182 chore, otrzymała leczenie skojarzone przy udziale teleradioterapii na obszar miednicy mniejszej wraz z brachyterapią oraz chemioterapię cisplatylną ( $40\text{mg}/\text{m}^2$ ) podawaną raz w tygodniu, a następnie przeprowadzono u nich zewnątrzpowięziową histerektomię. Druga grupa, 186 chorych, otrzymała samodzielnie radioterapię. W kolejnym etapie wykonano u nich

onkologiczny zabieg operacyjny. Wykazano, że odsetek 3-letnich przeżyć był wyższy w grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone przed zabiegiem operacyjnym. Trzyletni czas przeżycia wolnego od wznowy i przerzutów stwierdzono u 83% chorych otrzymujących radiochemioterapię i u 74% chorych w grupie wyłącznie napromienianych przedoperacyjnie ( $p=0,008$ ) [107].

Analizując powyższe badania stwierdzono, że zastosowanie leczenia skojarzonego łączącego radioterapie i chemioterapie prowadzi do spadku ryzyka zgonu u chorych na raka szyjki macicy o 30-50% i poprawia przeżycia 3-letnie o 10-18%. Stało się to podstawą do rekomendacji Narodowego Instytutu Raka w USA (National Comprehensive Cancer Network - NCCN) dla leczenia skojarzonego u chorych na raka szyjki macicy [108]. Obecnie standardem postępowania u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy jest radiochemioterapia z użyciem cisplatyny. Rekomendowane leczenie skojarzone stosowane jest u chorych na raka szyjki macicy rutynowo w Wielkopolskim Centrum Onkologii od końca 1999 roku [109]

Odkrycie przez Rosenberga właściwości cisplatyny było podstawą zastosowania jej w terapii nowotworowej. Cisplatyna jest cytostatykiem należącym do nieorganicznych związków chemicznych platyny, fazowo-niespecyficznym, swoistym dla cyklu komórkowego. Jej działanie oparte jest na utworzeniu krzyżowych wiązań między sąsiadującymi niciami DNA oraz w obrębie tej samej nici. Tworzenie tych poprzecznych wiązań uniemożliwia replikację DNA i podział komórki nowotworowej. Wywiera też wpływ na funkcje metaboliczne, uruchamiając proces apoptozy komórki. Cisplatyna w skojarzeniu z napromienianiem zwiększa szansę na przeżycie u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy.

## 2. UZASADNIENIE PODJĘCIE PRACY

Jak wynika z danych epidemiologicznych rak szyjki macicy stanowi wciąż istotny problem diagnostyczno-terapeutyczny u kobiet w skali światowej, jak i europejskiej. Znane są czynniki wpływające na rozwój nowotworu, jednakże brak świadomości zagrożenia u kobiet w Polsce powoduje, że nowotwór ten rozpoznawany jest wciąż w wysokich stadiach zaawansowania klinicznego.

Dążąc do zwiększenia skuteczności leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy od kilkunastu lat na świecie, a w Wielkopolskim Centrum Onkologii od 1999 roku, standardem postępowania w radykalnym leczeniu jest łączenie radioterapii z chemioterapią. Przeprowadzone na świecie badania dowiodły, że dodanie chemioterapii do radykalnego napromieniania zwiększa przeżycia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. Nie należy jednak zapominać, że leczenie skojarzone może, poza pozytywnym wpływem na wyniki leczenia, zwiększać toksyczność terapii u chorych. Opublikowane analizy dotyczące łączenia obu metod leczenia koncentrowały się głównie na porównaniu wyników radiochemioterapii z wynikami samodzielnej radioterapii. W pojedynczych pracach oceniano rolę innych czynników prognostycznych, poza stopniem zaawansowania klinicznego choroby, takich jak typ histologiczny raka czy niedokrwistość. Rola wielu czynników prognostycznych w leczeniu skojarzonym chorych na raka szyjki macicy nie jest w pełni poznana. Biorąc pod uwagę wieloczynnikowy charakter leczenia tych chorych, łączący teleradioterapię z brachyterapią i chemioterapią, określenie roli czynników prognostycznych wydaje się mieć istotne znaczenie dla wyników leczenia. Dotychczasowe publikacje na temat leczenia skojarzonego obejmowały często niejednolite grupy chorych; różne pod względem stopnia zaawansowania klinicznego, o odmiennych dawkach promieniowania w radioterapii, a także zmiennym czasie leczenia. W opublikowanych pracach badane były również różne schematy leczenia cytostatykami, co nie pozostaje bez znaczenia w ocenie wyników tych badań. Z uwagi na wciąż utrzymującą się w naszym kraju wysoką liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy istotnym wydaje się wyodrębnienie czynników prognostycznych, mających wpływ na skuteczność leczenia skojarzonego, u chorych w zaawansowanym stadium choroby.

Praca na oddziale mającym 60-letnie doświadczenie w radykalnej radioterapii raka szyjki macicy oraz kilkunastoletnie w radiochemioterapii, dała możliwość przeprowadzenia badania retrospektywnego, oceniającego wpływ czynników prognostycznych na wyniki leczenia chorych na raka w stopniu zaawansowania klinicznego IIB i IIIB. Wyniki badań być może

pozwolą rzucić nowe światło na rolę ważnych czynników prognostycznych w leczeniu skojarzonym i uwzględnienie ich w procesie leczenia. Stało się to podstawą do sformułowania celów mojej pracy badawczej.

### **3. CELE PRACY**

#### **3.1. Cel ogólny:**

1. Ocena wpływu czynników prognostycznych (populacyjnych, klinicznych i terapeutycznych) na wyniki radiochemioterapii u chorych na raka szyjki macicy w stopniu klinicznego zaawansowania IIB i IIIB.

#### **3.2. Cele szczegółowe:**

1. Ocena skuteczności leczenia skojarzonego z użyciem radioterapii i chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy na podstawie analizy przeżyć pięcioletnich.
2. Poszukiwanie nowych zależności pomiędzy analizowanymi czynnikami prognostycznymi, a wynikami leczenia w sytuacji przestrzegania reżimu terapeutycznego (dawki radioterapii i liczba kursów chemioterapii) zgodnie z zaleceniami ICRU.
3. Ocena wpływu występującej toksyczności w trakcie radiochemioterapii u chorych na raka szyjki macicy na realizację planowanego leczenia- radioterapii i chemioterapii.

## **4. METODYKA**

Przedstawione cele pracy zostały zrealizowane poprzez analizę dokumentacji klinicznej związanej z leczeniem i pięcioletnim okresem obserwacji po jego zakończeniu w grupie 147 chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIB i IIIB. Praca stanowi podsumowanie powiązania wyników leczenia w tej grupie chorych, z analizą wpływu czynników prognostycznych na wyniki leczenia. Analiza ma charakter retrospektywny.

### **4.1. Kwalifikacja chorych do badania**

Analizą objęto wszystkie chore na raka szyjki macicy w stopniu IIB i IIIB wg FIGO zakwalifikowane do radykalnej radiochemioterapii na Oddziale Radioterapii i Onkologii Ginekologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w latach 2002-2005. Do analizy zakwalifikowano tylko te chore, które w trakcie radioterapii otrzymały przynajmniej jeden kurs chemioterapii. Z uwagi na zaawansowanie choroby podzielono chore na dwie podgrupy. Pierwszą stanowiły 32 chore (21,8% ogółu badanych) na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIB. Drugą grupę, liczącą 115 chorych (78,2% ogółu badanych), stanowiły chore na raka w stopniu zaawansowania IIIB.

U wszystkich chorych zastosowano leczenie skojarzone, łączące teleradioterapię z brachyterapią oraz cotygodniowym podaniem chemioterapii. Relacje pomiędzy metodami radioterapii zależne były zarówno od zaawansowania guza nowotworowego, jak i technicznych możliwości przeprowadzenia brachyterapii. Chemioterapia monolekowa polegała na podawaniu raz w tygodniu dożylnie cisplatyny w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>.

Źródłem materiału klinicznego poddanego analizie stanowiły dane zawarte w historii choroby oraz ocena stanu ogólnego i wyników leczenia, w trakcie kontroli medycznych pięcioletniego okresu obserwacji. Oceniono również dokumentację związaną z planowaniem i realizacją procedur radioterapii, w tym zarówno teleradioterapii, jak i brachyterapii. Równolegle analizie zostały poddane również procedury chemioterapii.

Informacje o tym, czy chore żyją po upływie pięciu lat od zakończenia leczenia skojarzonego, zostały potwierdzone w oparciu o informacje Wojewódzkiego Rejestru Nowotworów, którego dane są weryfikowane na podstawie informacji pochodzących z Głównego Urzędu Statystycznego.

## 4.2. Metody leczenia chorych

Radykalne leczenie 147 chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IIB i IIIB polegało na łączeniu radioterapii konformalnej z wiązek zewnętrznych (teleradioterapia) z podawaniem cotygodniowo chemioterapii dożylniej oraz aplikacji źródeł promieniotwórczych- brachyterapia, do jamy macicy i pochwy.

### 4.2.1. Teleradioterapia

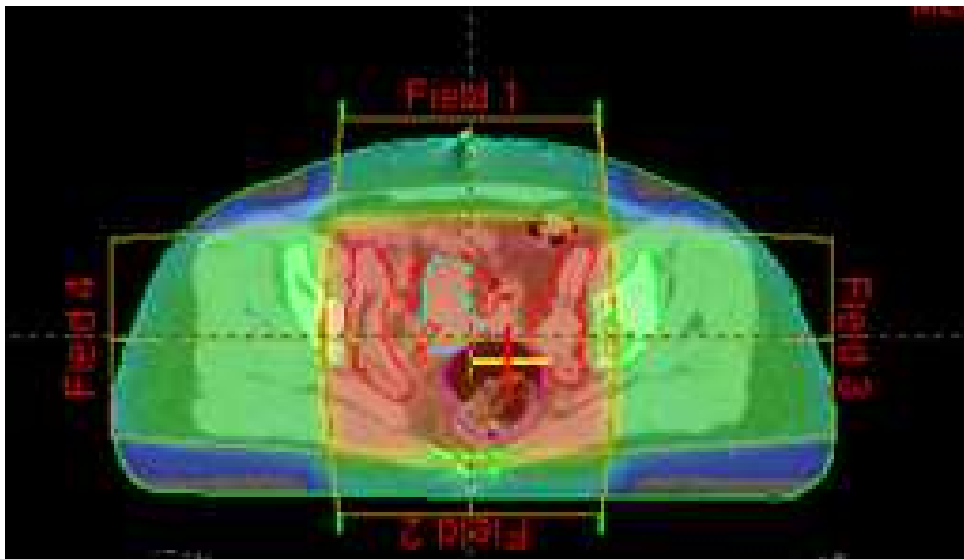
Teleradioterapię konformalną, której istotą jest dostosowanie objętości napromienianej do rzeczywistej objętości guza nowotworowego, przeprowadzono przy użyciu czterech wiązek skrzyżowanych promieniowania fotonowego (technika „box”), z zastosowaniem osłon z kolimatora wielolistkowego. U 12 chorych użyto techniki dwóch wiązek przeciwstawnych, z uwagi na obecność u chorych protez stawu biodrowego. Chore napromieniano fotonami o energii 9, 15 lub 20 MeV, uzyskanymi z przyspieszaczy liniowych Clinac lub Mevatron w dawce frakcyjnej 2 Gy; chore napromieniano 5 dni w tygodniu.

Proces planowania radioterapii konformalnej obejmował wykonanie zdjęć warstwowych tomografii komputerowej oraz planowanie rozkładu dawek w objętościach tarczowych techniką trójwymiarową. Na podstawie obrazów uzyskanych w tomografii komputerowej wykonywano trójwymiarową bryłę, w której wrysowywano zarówno objętości związane z chorobą nowotworową, jak również narządy krytyczne. W każdym przypadku wyznaczono objętości tarczowe GTV, CTV i PTV zgodnie z zaleceniami raportu ICRU 50. Objętość tarczowa GTV (gross tumor volume) obejmowała naciek nowotworowy w obrębie szyjki macicy wraz z trzonem macicy. Kliniczna objętość napromieniana CTV (clinical target volume) obejmowała oprócz guza szyjki macicy wraz z trzonem, sklepienia i ściany pochwy, przymacicza oraz węzły chłonne miednicy mniejszej (zasłonowe, biodrowe wewnętrzne i zewnętrzne oraz biodrowe wspólne, aż do poziomu odejścia naczyń biodrowych od aorty brzusznej). Kliniczna objętość napromieniana została następnie powiększona o margines 1,0 cm, uwzględniający ruchomość oddechową narządów w trakcie napromieniania, a także możliwość popełnienia błędu ułożenia chorej, na stole terapeutycznym w trakcie wielotygodniowego leczenia. Tym samym powstawała objętość terapeutyczna PTV (planning target volume), otrzymująca planowaną dawkę promieniowania. Narządy miednicy mniejszej znajdujące się w rzucie wiązek promieniowania, w trakcie radykalnego leczenia raka szyjki macicy, to odbytnica, jelito cienkie i pęcherz moczowy. Dawka referencyjna



znajdowała się w punkcie przecięcia osi czterech wiązek ( u większości chorych) lub dwóch wiązek promieniowania jonizującego (u 12 chorych). Podczas frakcji wynoszącej 2Gy dziennie, napromieniano każdorazowo wszystkie pola. W przypadku techniki czterech pól, chora otrzymywała dawkę 0,5 Gy z każdej wiązki, celem uzyskania planowanej dawki w miejscu przecięcia osi wiązek. W technice dwupolowej z każdej z wiązek podawana była dawka 1 Gy. Rozkład wiązek w technice tzw. „box” przedstawia rycina nr 10.

**Rycina 10.** Układ czterech wiązek przeciwnych w technice „box”

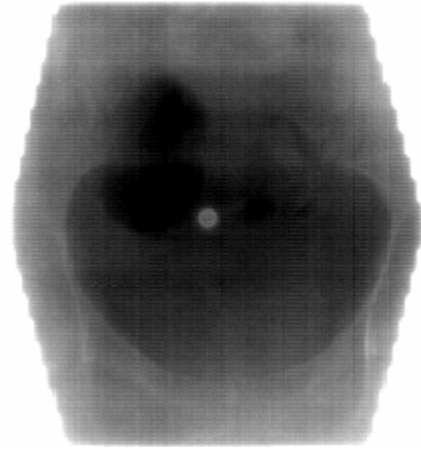


Dolną granicę objętości napromienianej stanowiła linia przebiegająca wzdłuż dolnego brzegu otworów zasłonowych, granice boczne przebiegały 1,5 cm do 2,0 cm bocznie od wewnętrznego brzegu kostnych granic ściany miednicy, natomiast górną granicę stanowił górny brzeg piątego kręgu lędźwiowego. Granicę przednią wiązek bocznych, w technice czteropolowej, stanowił brzeg spojenia łonowego, tylną natomiast przestrzeń znajdująca się pomiędzy drugim, a trzecim kręgiem kości krzyżowej. W przypadku guza przekraczającego standardowe granice wiązek, były one modyfikowane, dostosowywano granice wiązek do objętości tarczowej guza nowotworowego. W celu ochrony narządów zdrowych i obszaru szpiku kostnego w obrębie miednicy, zastosowano każdorazowo osłony kolimatora wielolistkowego, obejmującego kości miednicy mniejszej. Na rycinie nr 11 przedstawiono obraz kolimatora wielolistkowego w pozycji terapeutycznej. Na kolejnej rycinie (rycina nr 12) przedstawiono obraz objętości referencyjnej z uwzględnieniem osłon z kolimatora wielolistkowego- zdjęcie weryfikacyjne.

**Rycina 11.** Obraz kolimatora wielolistkowego przyspieszacza liniowego typu Clinac



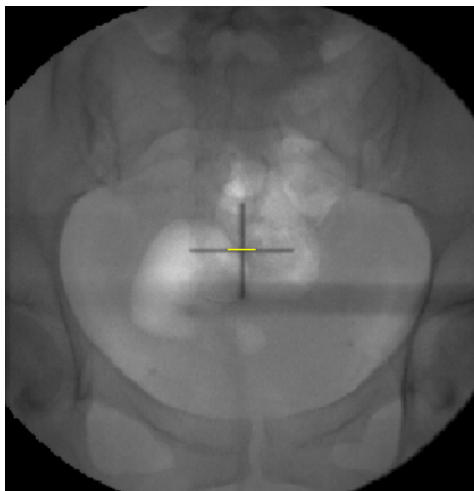
**Rycina 12.** Zdjęcie weryfikacyjne obejmujące obszar napromieniania przy użyciu kolimatora wielolistkowego



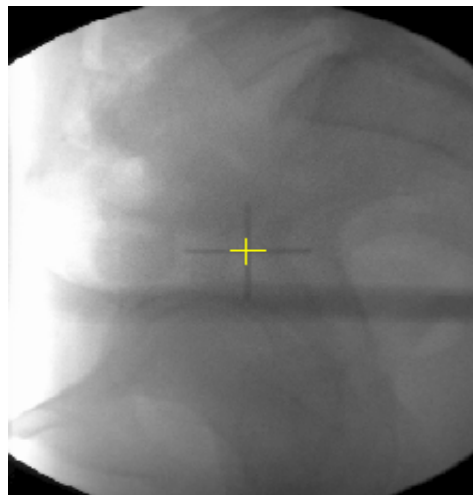
U wszystkich chorych, po podaniu dawki 30 Gy na objętość PTV z teleradioterapii, stosowano osłonę centralną o wymiarach 4x10cm, w rzucie wysokiej dawki, jaką chore otrzymały z brachyterapii i kontynuowano leczenie w technice dwóch wiązek przeciwnych, obejmujących przmacicza oraz węzły chłonne miednicy mniejszej. Zastosowanie osłony centralnej miało na celu zmniejszenie dawki z teleradioterapii, w obszarze wysokodawkowego napromieniania metodą brachyterapii.

W trakcie prowadzonej teleradioterapii dwukrotnie dokonywano oceny dozymetrycznej in vivo, w celu weryfikacji rozkładu dawki otrzymanej przez chore. Weryfikacja ułożenia pacjentki i prawidłowego przebiegu napromieniania, odbywała się na podstawie analizy wykonanych w trakcie procesu leczenia zdjęć portalowych- dwa razy w tygodniu. Obrazy zdjęć portalowych w projekcji przednio-tylnej i bocznej przedstawiono na rycinie nr 13 i 14. Prawidłowy przebieg leczenia oceniany był również przez lekarza prowadzącego, w trakcie cotygodniowej analizy raportów z napromieniania.

**Rycina 13.** Zdjęcie weryfikacyjne ułożenia chorych w projekcji przednio-tylnej.



**Rycina 14.** Zdjęcie weryfikacyjne w projekcji bocznej.



#### 4.2.2. Brachyterapia

U wszystkich chorych przeprowadzono brachyterapię dojamowa. U większości 130 chorych (88,4%), zastosowano brachyterapię o niskiej mocy dawki (LDR- Low Dose Rate), przy użyciu radioizotopu cezu 137, techniką „afterloading”, z wykorzystaniem urządzenia Selectron LDR firmy Nucletron. Leczenie przebiegało w 2 frakcjach, z mocą dawki w punkcie referencyjnym wynoszącą 1,0 - 1,2 Gy. Uzyskanie dawki terapeutycznej trwało około 40 - 48 godzin (w 2 frakcjach). Grupa 17 chorych ( 11,6%), otrzymała brachyterapię pulsacyjną (PDR- Pulse Dose Rate), przy użyciu źródła Irydu192 (moc źródła 1Ci). Napromienianie polegało na podawaniu dawki 1,0 Gy, w codziennych pulsach trwających około 10minut. W tym przypadku również podawano zwykle 2 frakcje w czasie około 20 - 24 godzin na frakcję. Dawki w obu metodach brachyterapii były ekwiwalentne.

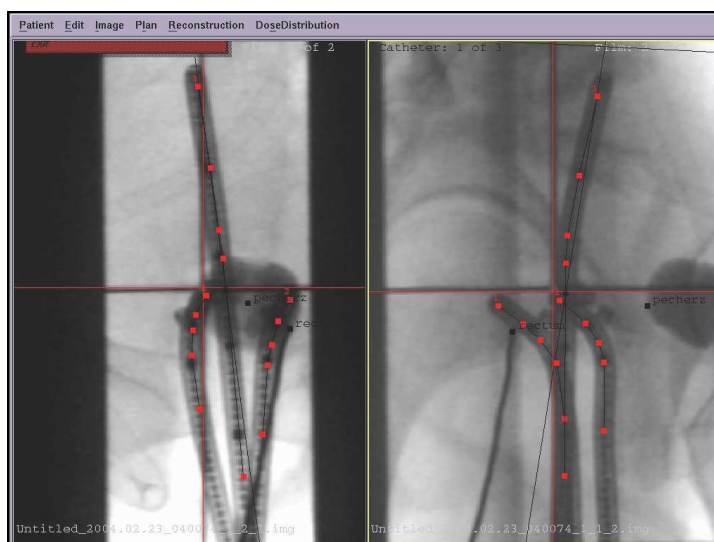
U 136 chorych ( 92,5% ogółu chorych) zastosowano dwie aplikacje w trakcie teleradioterapii, u 11 chorych (7,5% ogółu chorych) zastosowano tylko jedną aplikację brachyterapii. W przypadku dwóch aplikacji, przerwa między nimi wynosiła 10-14 dni. Pierwszą z aplikacji wykonywano w połowie leczenia teleradioterapią, przy dawce około 30 Gy na guz szyjki macicy (punkt A) - średnio 31,9 Gy.

Termin rozpoczęcia brachyterapii uzależniony było od warunków anatomicznych chorej, wielkość guza nowotworowego, a także uwzględniał zjawisko narastającej repopulacji komórek nowotworowych od 2-3 tygodnia leczenia. Aplikację przeprowadzono w warunkach

krótkiego ogólnego znieczulenia dożylnego, każdorazowo poprzedzając ją badaniem klinicznym i ultrasonograficzne (w przeddzień aplikacji).

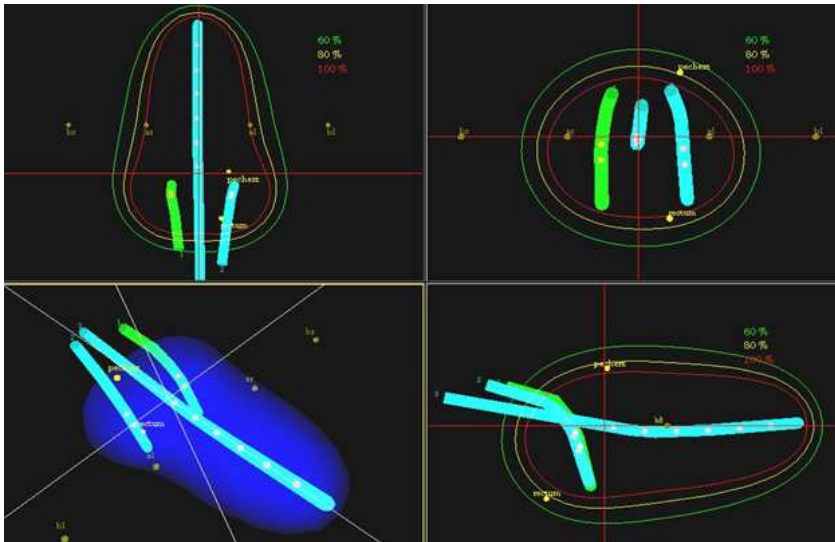
Planowanie rozkładu dawek w aplikatorach opierało się o punkty referencyjne „A” i „B” oraz punkty w odbytnicy ( punkty „R”) i punkt w pęcherzu moczowym ( punkt „P”), zgodnie z zaleceniami 38 Raportu ICRU. W brachyterapii dojamowej stosowano aplikator typu Fletcher, składający się z sondy wprowadzonej do jamy macicy oraz dwóch owoidów umieszczonych w obrębie sklepień pochwy (o wielkości dostosowanych do warunków anatomicznych pochwy). Przy każdej aplikacji wykonywano indywidualny plan leczenia, oparty o kształt aplikatorów (sonda i aplikatory dopochwowe). Przy wykonywaniu zdjęć rentgenowskich korzystano ze zintegrowanego system do planowania brachyterapii firmy Nucletron (IBU). Na podstawie wykonanych zdjęć aplikatorów oraz znaczników w narządach krytycznych (pęcherz moczowy i odbytnica) w pozycji a-p i skośnej wykonywano trójwymiarową rekonstrukcję aplikatorów i rozkład dawek w objętości leczonej. Zdjęcie aplikatorów przedstawiono na rycinie nr 15.

**Rycina 15.** Zdjęcie aplikatorów z użyciem markerów będących podstawą wykonywania planu brachyterapii



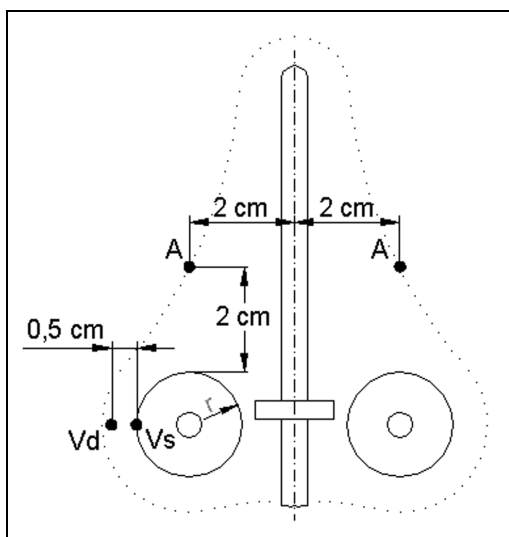
Objętość referencyjna obejmowała guz nowotworowych części pochwowej szyjki wraz z naciekiem w obrębie trzonu, przymacicza oraz górną część pochwy. Rozkład dawek i objętości tarczowe przedstawiono na rycinie nr 16.

**Rycina 16.** Rozkład dawek i objętość tarczowa w brachyterapii raka szyjki macicy.

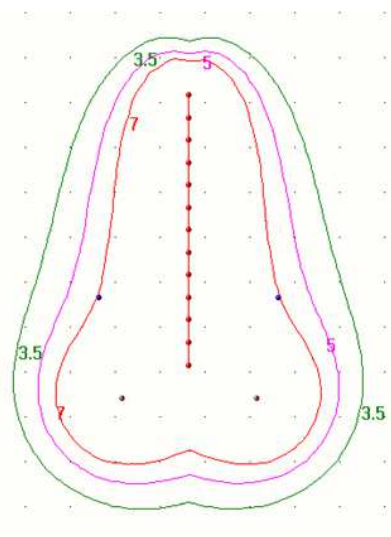


W objętości referencyjnej znajdują się punkty referencyjne, związane z anatomią miednicy mniejszej, wyznaczone w oparciu o aplikatory zgodnie z Raportem 38 ICRU. Punkt A znajdował się 2 cm bocznie o sondy w jamie macicy i 2 cm powyżej aplikatora w pochwie, co anatomicznie odpowiada przecięciu tętnicy macicznej z moczowodem. Punkt B usytuowany jest 3 cm bocznie od punktu A, w przestrzeni zaotrzewnowej obejmującej naczynia i węzły chłonne miednicy mniejszej. Zasady wyznaczania punktów referencyjnych oraz relacje pomiędzy punktami referencyjnymi i objętością referencyjną przedstawiono na rycinie nr 17 i 18.

**Rycina 17.** Punkty referencyjne stosowane w brachyterapii chorych na raka szyjki macicy.



**Rycina 18.** Przekrój przez objętość referencyjną z wyznaczonym punktem A



### **4.2.3. Chemioterapia**

Klasyfikacja chorych do badania obejmowała chore, które w trakcie radioterapii otrzymały przynajmniej jeden kurs chemioterapii. Chemioterapia monolekowa polegała na podawaniu dożylnie Cisplatyny w dawce 40mg/m<sup>2</sup>, w systemie cotygodniowym, w trakcie teleradioterapii. Cisplatyna należy do grupy leków, które okazały się skuteczne w leczeniu skojarzonym u chorych na raka szyjki macicy.

Każdorazowo przed rozpoczęciem leczenia oraz cotygodniowo przed kolejnym podaniem chemioterapii, chorej oznaczano poziom hemoglobiny, leukocytów, neurocytów, płytek krwi oraz poziom kreatyniny. Wartości badań laboratoryjnych stanowiły element analizy statystycznej.

Przed rozpoczęciem leczenia chemioterapią u wszystkich chorych oceniono wydolność nerek, na podstawie analizy klirensu kreatyniny. Tylko chore z prawidłową wartością klirensu kreatyniny, tj > 80ml/min otrzymały chemioterapię.

### **4.3. Czynniki prognostyczne**

Zasadniczą częścią podjętego badania jest ocena wpływu czynników prognostycznych na wyniki leczenia. Te z nich, które okazały się mieć wpływ na wyniki leczenia (przeżycie 5-letnie chorych), poddano szerszej analizie w modelach jednowymiarowych i wielowymiarowych.

Oceniono czynniki populacyjne takie jak: wiek chorych, masa ciała, wskaźnik BMI, obecność chorób współistniejących, wiek wystąpienia pierwszej miesiączki, liczbę porodów i poronień.

W ocenie czynników klinicznym wpływających na skuteczność leczenia analizowano: stopień zaawansowania raka szyjki macicy, wielkość guza nowotworowego, rozpoznanie histopatologiczne, stopień złośliwości nowotworu, ocenę obecność nacieków w przymaciczach oraz rozległość naciekania pochwy.

W radykalnej radioterapii wpływ na wyniki leczenia mogą mieć również dawki promieniowania jonizującego i czas leczenia. Do czynników terapeutycznych, związanych z leczeniem, zaliczono: czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia skojarzonego, całkowity czas leczenia, dawkę całkowitą łączną, z teleterapii i brachyterapii na punkty referencyjne (A i B),

dawkę z brachyterapii i teleradioterapii oddzielnie w obu punktach referencyjnych oraz liczbę kursów chemioterapii. Analiza obejmowała także ocenę obecności wznowy lub przerzutów w trakcie obserwacji.

Kolejna analiza dotyczyła czynników hematologicznych w trakcie prowadzonego leczenia, takich jak: poziom hemoglobiny, leukocytów i neutrocytów, płytek krwi. Badano poziom kreatyniny na początku radioterapii oraz w odstępach cotygodniowych, przed planowaną chemioterapią. W badaniu oceniono również poziom niedokrwistości i innych czynników hematologicznych oraz analizowano ich wpływ na przebieg leczenia oraz wyniki.

Rolę czynników prognostycznych analizowano w odniesieniu do chorych żyjących (przeżycie 5-letnie po zakończeniu leczenia skojarzonego) oraz chorych zmarłych w trakcie obserwacji. Ocena przeżyć pięcioletnich dzieliła chore na te, u których obserwowano całkowite przeżycia pięcioletnie oraz te, które zmarły w trakcie pięcioletniego okresu obserwacji. W obu podgrupach przeprowadzono analizę wpływu czynników prognostycznych na wyniki leczenia oraz przeżycie.

#### **4.4. Ocena tolerancji leczenia**

Zarówno leczenie przy zastosowaniu promieniowania jonizującego, jak i chemioterapii, są niezależnymi czynnikami wpływającymi na wystąpienie objawów niepożądanych ze strony tkanek zdrowych. Objawy te mogą występować zarówno w trakcie leczenia skojarzonego (odczyny popromienne wczesne i toksyczność hematologiczna), jak i po jego zakończeniu (odczyny popromienne późne). Skojarzenie obu metod leczenia dodatkowo zwiększa ryzyko ich nasilenia. Wystąpienie objawów niepożądanych może wpływać na planowany przebieg leczenia, poprzez wydłużenie całkowitego czasu leczenia (w wyniku nieplanowanych przerw), obniżenie planowanej całkowitej dawki napromieniania oraz zmniejszenie liczby kursów chemioterapii (toksyczność hematologiczna). Biorąc to pod uwagę, w badanej grupie chorych, dokonano analizy tolerancji radiochemioterapii. Oceniano u chorych zarówno występowanie odczynów popromiennych wczesnych i późnych, jak i poziom hemoglobiny we krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie radiochemioterapii. Analogicznie oceniono również poziomy leukocytów, neutrocytów oraz płytek krwi. Wydolność nerek oceniono na podstawie klirensu kreatyniny na początku leczenia oraz wartości kreatyniny we krwi w kolejnych tygodniach leczenia. Celem pracy była z jednej strony ocena wyjściowych

parametrów hematologicznych u chorych oraz wpływ obu metod leczenia (radioterapii i chemioterapii) na wystąpienie toksyczności hematologicznej. Ocenę nasilenia objawów niepożądanych w wyniku chemioterapii oparto na skali WHO (tabela nr 2)

**Tabela 2.** Skala oceny toksyczności hematologicznej według WHO.

Oceniane parametry	Stopień nasilenia toksyczności				
	0	1	2	3	4
Hemoglobina mmol/l	≥ 6,8	6,2-6,7	4,9-6,1	4,0-4,8	< 4,0
Leukocyty G/L	≥ 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
Neutrocyty G/L	≥ 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-1,0	< 0,5
Płytki krwi G/L	≥ 100	75-99	50-74	25-49	<25

Tolerancję radioterapii, w tym teleradioterapii i brachyterapii, oceniono na podstawie analizy odczynów popromiennych ze strony jelit i pęcherza moczowego, występujących w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu. Analizowano zatem odczyny wczesne, występujące u chorych w trakcie radiochemioterapii i w okresie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia oraz odczyny późne, występujące po tym okresie. Oceny odczynów popromiennych dokonano w oparciu o skalę EORTC/RTOG ( tabela nr 3 i 4 ).



**Tabela 3.** Wczesne odczyny popromienne w pęcherzu moczowym i jelitach (EORTC/RTOG).

Stopień	Pęcherz moczowy	Jelita
1	częstomocz, nokturia ( 2x częściej niż zwyczajowo), dyzuria nie wymagająca leczenia	większa częstość oddawania stolca, stolce biegunkowe nie wymagające leczenia
2	częstomocz lub nokturia rzadziej niż 1x godz., dyzuria wymagająca leczenia farmakologicznego	biegunka lub bóle brzucha wymagające leczenia farmakologicznego
3	częstomocz lub nokturia częściej niż 1x godz., dyzuria lub bóle skurczowe wymagające leczenia	biegunka wymagająca pozajelitowego nawadniania (krew w stolcu, płaty śluzówki), bolesne “stawanie” pętli jelitowych
4	krwiomocz wymagający transfuzji, owrzodzenia, martwica	ostra (lub podostra) niedrożność, przetoka, perforacja jelita. Krwawienie ze stolca wymagające transfuzji
5	zgon	zgon

**Tabela 4.** Późne odczyny popromienne w pęcherzu moczowym i jelitach (EORTC/RTOG).

Stopień	Pęcherz moczowy	Jelita
1	niewielkie zmiany atroficzne nabłonka pęcherza: drobne teleangiektazje	tendencja do biegunek, nadmierna perystaltyka, zwiększona częstość oddawania stolca (poniżej 5x na dobę); niewielka domieszka krwi lub śluzu
2	częstomocz miernego stopnia; uogólnione teleangiektazje; okresowo krwiomocz	okresowo biegunki lub bóle brzucha (spastyczne); częstotliwość stolca powyżej 5x na dobę; obfita domieszka krwi lub śluzu w stolcu
3	stały częstomocz, dyzuria; rozległe teleangiektazje, często z wybroczynami; częsty krwiomocz; pojemność pęcherza zmniejszona (<150ml)	zwężenie światła lub krwawienie wymagające leczenia chirurgicznego
4	martwica; zwłóknienie pęcherza (pojemność <100ml); częste krwotoczne zapalenie pęcherza; przetoka	martwica, perforacja, przetoka
5	zgon	zgon

## 4.5. Analiza statystyczna

Wszystkie obliczenia przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA v.10 [110]. W całej pracy jako próg decyzyjny w badaniu istotności efektu przyjęto stały poziom  $\alpha=0.05$ . Jednakże w przypadku wyniku w granicach  $\alpha=0.06$  określano jego wpływ jako znaczący.

Obliczenia przeprowadzono zarówno w podziale na podgrupy generowane przez zmienną rozpoznanie (IIB lub IIIB), jak i w scalonym materiale. W zdecydowanej większości analiz dokonywano badania wpływu badanych parametrów na pięcioletni okres przeżycia pacjentki (podział dychotomiczny). W przypadku pomiarów wykonanych w skali nominalnej ocenę zależności zweryfikowano testem Chi-kwadrat Pearsona ( w przypadku niespełnienia warunków Cochrańa odnośnie wartości oczekiwanych dla tablic kontyngencji 2 x 2), wykorzystywano dokładny test Fishera, a w przypadku tablic 2 x k uzyskany asymptotyczny wynik testu Pearsona korygowano dokładną wersją tegoż testu, dostępną w pakiecie statystycznym STATXACT v.10 [111]. W przypadku pomiarów wykonanych w skali interwałowej bądź porządkowej, do badania wpływu ocenę pomiaru wpływu na przeżycie pięcioletnie określano poprzez weryfikację istotności różnic rozkładów pomiarów, między porównywanymi grupami nieparametrycznym testem Manna-Whitneya, z korekcją na rangi związane. Zrezygnowano z użycia testów parametrycznych z uwagi na silne skośności rozkładów większości badanych danych i/lub heterogenicznością wariacji ( weryfikacja normalności rozkładu sprawdzono testem W Shapiro-Wilka, heterogeniczności wariacji testem Levene'a). Gdy liczba porównywanych grup przekraczała wartość dwa (np. wpływ stopnia złośliwości lub stanu ogólnego) testowanie istotności różnic rozkładów przeprowadzono nieparametrycznym testem rangowym Kruskala-Wallisa i testem wielokrotnych porównań typu post-hoc wg Dunna.

Przy analizie krzywych przeżycia do ich konstrukcji wykorzystano algorytm Kaplana-Meiera. W celu porównywania krzywych przeżycia z uwagi na obecność licznych pomiarów uciętych użyto następujących testów:

1. uogólnionego testu Wilcozona w wersji Gehana
2. uogólnionego testu Wilcozona w wersji Peto i Peto ( zwrócenie większej uwagi na początkowy odcinek przebiegu krzywych przeżycia)
3. testu log-rank (zwrócenie większej uwagi na końcowy odcinek przebiegu krzywych przeżycia)

## 5. MATERIAŁ

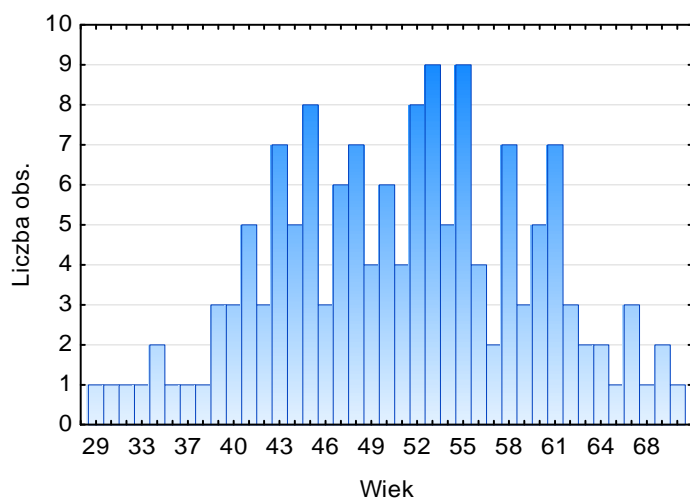
Badanie obejmowało analizę 147 chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy otrzymujących radiochemioterapię na Oddziale Radioterapii i Onkologii Ginekologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w latach 2002 - 2005. Analizą objęto chore w stopniu zaawansowania klinicznego IIB wg FIGO, które stanowiły 21,3% badanych (32 chore) oraz chore w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB, które stanowiły 78,2% badanych (115chorych).

### 5.1. Charakterystyka czynników populacyjnych.

Charakterystyki populacyjnej w grupie 147 chorych dokonano na podstawie oceny: wieku, wskaźnika BMI oraz masy ciała, obecności innych chorób, wieku wystąpienia pierwszej miesiączki oraz liczby porodów i poronień. Ocenę czynników populacyjnych przedstawiono dla całej badanej grupy oraz w podziale na dwie podgrupy, w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego: IIB i IIIB.

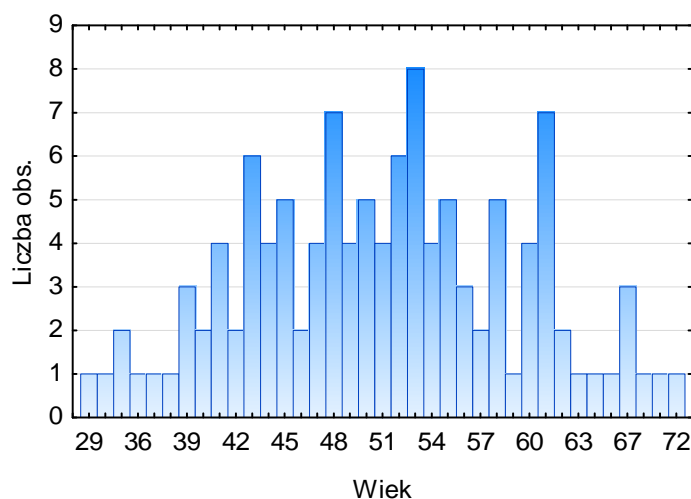
W całej badanej grupie chorych stwierdzono, że najmłodsza chora miała 29 lat, najstarsza natomiast 72 lata. Średni wiek chorych wynosił 51 lat (SD= 8,67), mediana 52 lata. Rozkład wieku dla całej badanej grupy przedstawiono na rycinie nr 19.

**Rycina 19.** Rozkład wieku w całej grupie 147 chorych

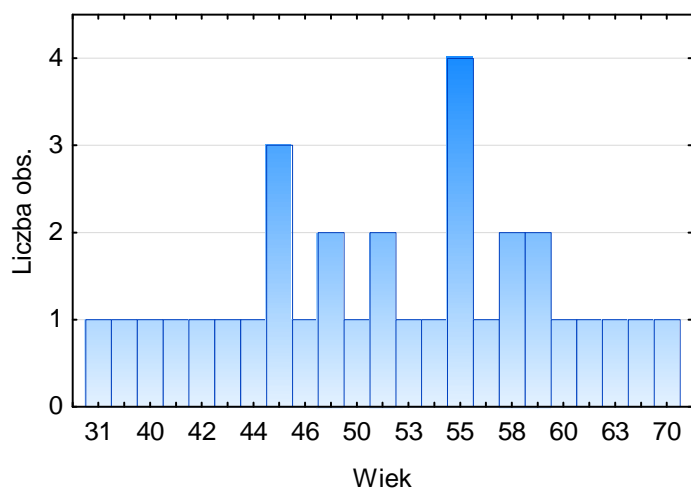


Analizując wiek chorych w obu podgrupach, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy wieku między nimi ( $p=0,758$ ). Średni wiek w grupie chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego II B wynosił 51,23 (SD= 8,99), natomiast w grupie chorych w stopniu IIIB odpowiednio 50,97 lat (SD= 8,62). Rozkład wieku w podziale na podgrupy ilustrują ryciny nr 20 i 21.

**Rycina 20.** Rozkład wieku chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IIIB.



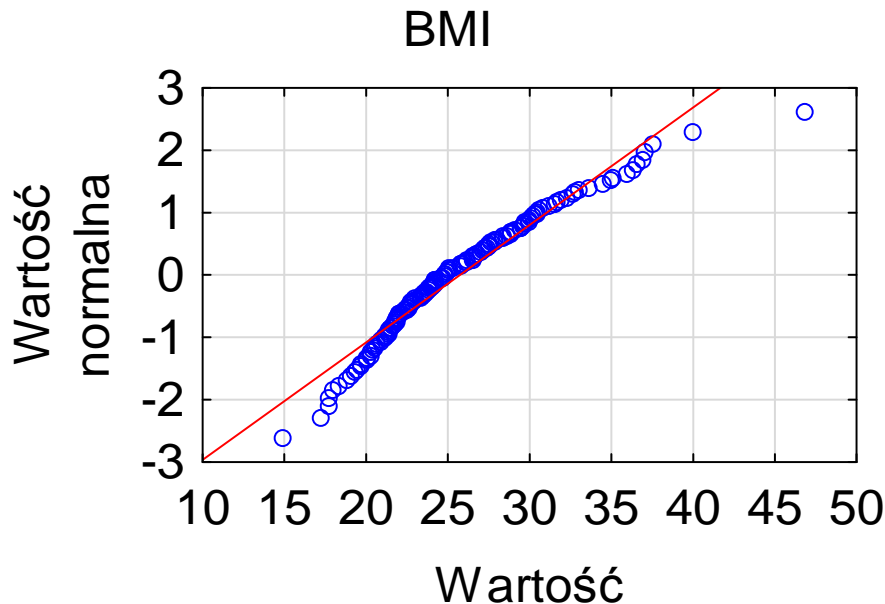
**Rycina 21.** Rozkład wieku chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIB.



Oceniając masę ciała chorych posłużono się wskaźnikiem Body Mass Index (BMI). Średni współczynnik BMI dla całej badanej grupy 147 chorych wynosił 25,73 (SD= 5,12). Przyjęto, wg zaleceń WHO, że prawidłowy wskaźnik BMI mieści się w granicach od 20 do 25. Jako nadwagę określa się wartość wskaźnika BMI pomiędzy >25 a <30. Natomiast o otyłości

mówimy przy wartości wskaźnika na poziomie  $> 30$ . Wykres normalności rozkładu wartości BMI w badanej grupie chorych przedstawiono na rycinie nr 22.

**Rycina 22.** Wykres normalności wskaźnika BMI w całej grupie badanej.



Średni wskaźnik BMI chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIB wynosił 27,46 (SD= 4,8) i jest on istotnie statystycznie wyższy ( $p= 0,023$ ), aniżeli u chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB. W podgrupie tej wskaźnik BMI wynosił 25,26 (SD= 5,13). Różnica wartości BMI wynikała z różnicy średniej masy ciała w obu podgrupach ( $p=0,023$ ). U chorych w stopniu zaawansowania IIB wynosiła 70,94 kg (SD= 14,02), a w podgrupie chorych w stopniu IIIB wynosiła 63,94 kg (SD= 12,67).

Analizując wiek wystąpienia pierwszej miesiączki stwierdzono, że w całej populacji badanej jej wartość średnia wynosiła 14 lat (SD= 1,78). Najwcześniej pierwsza miesiączka wystąpiła u chorej w wieku 9 lat, najpóźniej w wieku lat 19. Szesnaście kobiet (10,9%) nie rodziło, w pozostałej grupie 131 chorych odnotowano w wywiadzie od 1 do 10 porodów. Średnia liczba porodów w całej badanej grupie chorych wynosiła 2,5 (SD= 1,66). O występowaniu poronień poinformowało w trakcie wywiadu 39 chorych, co stanowi 25,8% wszystkich chorych.

Niezależnie od choroby podstawowej, jaką jest w tym przypadku rak szyjki macicy, u chorych stwierdzono obecność innych schorzeń mogących mieć wpływ na przebieg leczenia. U 42 chorych (28,57%) stwierdzono obecność chorób towarzyszących. Najczęściej

występowało nadciśnienie tętnicze- u 27 chorych ( również wraz z innymi schorzeniami), następnie cukrzyca II typu u 6 chorych, astma oskrzelowa u 3 chorych, żylaki kończyn dolnych u 2 chorych, depresję w wywiadzie zgłosiły 2 chore oraz u 1 chorej wirusowe zapalenie wątroby typu B i u 1 padaczka .

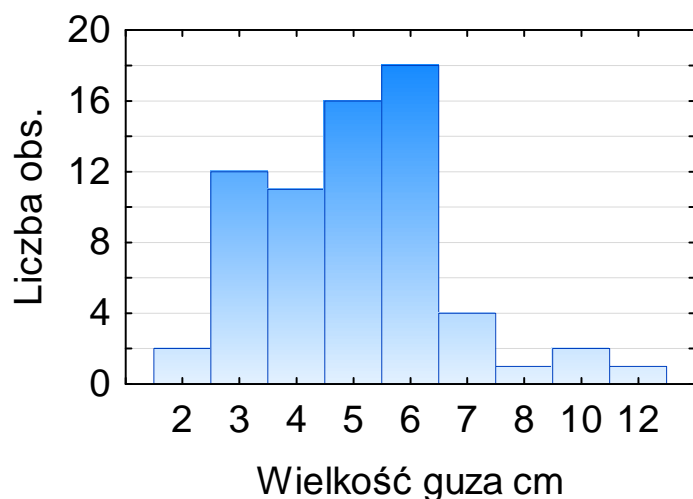
## **5.2. Charakterystyka czynników klinicznych**

Analiza dotyczyła czynników klinicznych związanych bezpośrednio z chorobą nowotworową, jak również przebiegiem leczenia skojarzonego.

Typ histopatologiczny raka stanowi istotny czynnik wpływający na wyniki leczenia u chorych na raka szyjki macicy. Raka płaskonabłonkowego rozpoznano u 96,6% badanych (142 chore), tylko u 3,4%, tj. 5 chorych, zdiagnozowano raka gruczołowego. Drugim ocenianym elementem, obok typu histopatologicznego raka, był jego stopień zróżnicowania. U 10,2% chorych rak charakteryzował się wysokim stopniem zróżnicowania (G1), u 77,5% chorych stopień zróżnicowania raka oceniono jako średni (G2), a u 12,3% chorych stwierdzono niski stopniem zróżnicowania (G3).

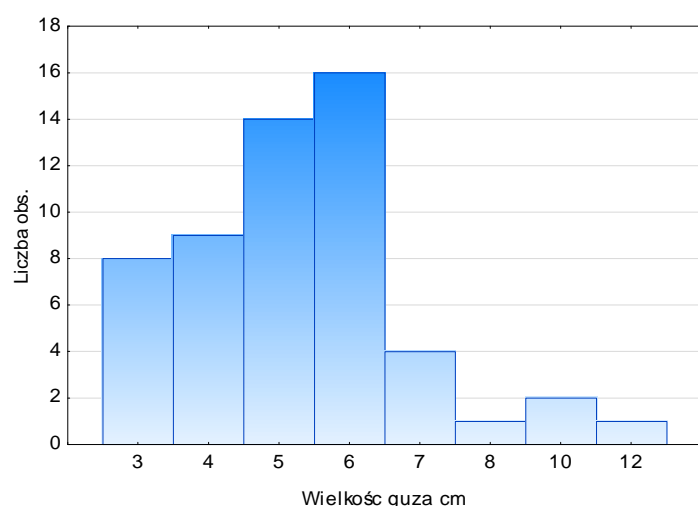
Wielkość guza nowotworowego szyjki macicy oceniono na podstawie badania klinicznego, a wymiary macicy oraz guza określono przy użyciu USG sondą dopochwową i brzusznią przed rozpoczęciem leczenia. Jako guz pierwotny określano wielkość nacieku w obrębie szyjki macicy. Rozmiary guza pierwotnego szyjki macicy w całej badanej grupie chorych wynosiły od 2 cm do 12 cm, a średnia wielkość guza wynosiła 4,98 cm (SD= 1,56). Rozkład wielkości guza w całej populacji badanej przedstawiono na rycinie nr 23.

**Rycina 23.** Rozkład wielkości guza szyjki macicy w całej grupie badanej.

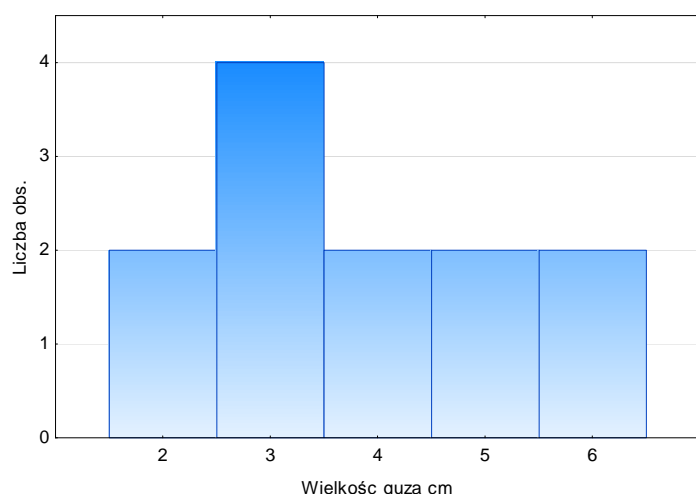


Analizę wielkości guza przeprowadzono również dla obu podgrup ( stopień zaawansowania klinicznego IIB i IIIB). Wykazano istotną statystycznie różnicę w wielkości guza nowotworowego pomiędzy podgrupami ( $p=0,000$ ). Większy guz szyjki macicy stwierdzono w podgrupie chorych w wyższym stopniu zaawansowania klinicznego. W podgrupie chorych z zaawansowaniem klinicznym raka w stopniu IIB średnia wielkość guza wyniosła 3,96 cm (SD= 1,42), w stopniu zaawansowania IIIB odpowiednio 5,26 cm (SD= 1,48). Analizę rozkładu wielkości guza pierwotnego szyjki macicy dla chorych w stopniu zaawansowania IIB i IIIB przedstawiono na rycinie nr 24 i 25.

**Rycina 24.** Rozkład wielkości guza szyjki macicy w grupie chorych w stopniu IIIB.



**Rycina 25.** Rozkład wielkości guza szyjki macicy w grupie chorych w stopniu IIB.



W badaniu klinicznym zawsze oceniono również obecność nacieków nowotworowych w przymaciczach (zakres naciekania przymaciczy określano jako jedno lub obustronny). Nacieki w obu przymaciczach stwierdzono u 117 chorych (80,14%) w całej analizowanej grupie chorych. Należy podkreślić, że charakter nacieku w stopniu zaawansowania klinicznego IIB jest ograniczony i nie dochodzi do struktur bocznych miednicy. Masa nowotworu w stopniu zaawansowania IIB, w tym element nacieku w przymaciczach, jest mniejszy niż w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB. Analizując zakres nacieku w przymaciczach w podgrupach, stwierdzono, że obustronne nacieki w przymaciczach u chorych w stopniu zaawansowania IIB występowały u 14 chorych (54,84%), a w stopniu zaawansowania raka IIIB u 103 chorych (89,57%).

Występowanie wodonercza, którego obecność jest ściśle związana z zaawansowaniem choroby nowotworowej ( stopień IIIB) odnotowano u 12 chorych (8,2%).

Ostateczne potwierdzenie choroby nowotworowej stanowi zawsze badania histopatologiczne. Biopsję i badanie histopatologiczne u większości chorych przeprowadzono poza Wielkopolskim Centrum Onkologii. Zarówno data otrzymania wyniku histopatologicznego, jak i data rozpoczęcia leczenia onkologicznego, była znana u wszystkich chorych. Pozwoliło to na ocenę czasu, jaki upłynął od diagnozy do rozpoczęcia leczenia skojarzonego. Średni czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia wynosił dla całej grupy badanej 37,5 dni (SD= 7,3). Zwraca uwagę, że dłuższy czas od zdiagnozowania choroby nowotworowej do rozpoczęcia leczenia, stwierdzono u chorych na raka szyjki macicy w wyższym stopniu zaawansowania



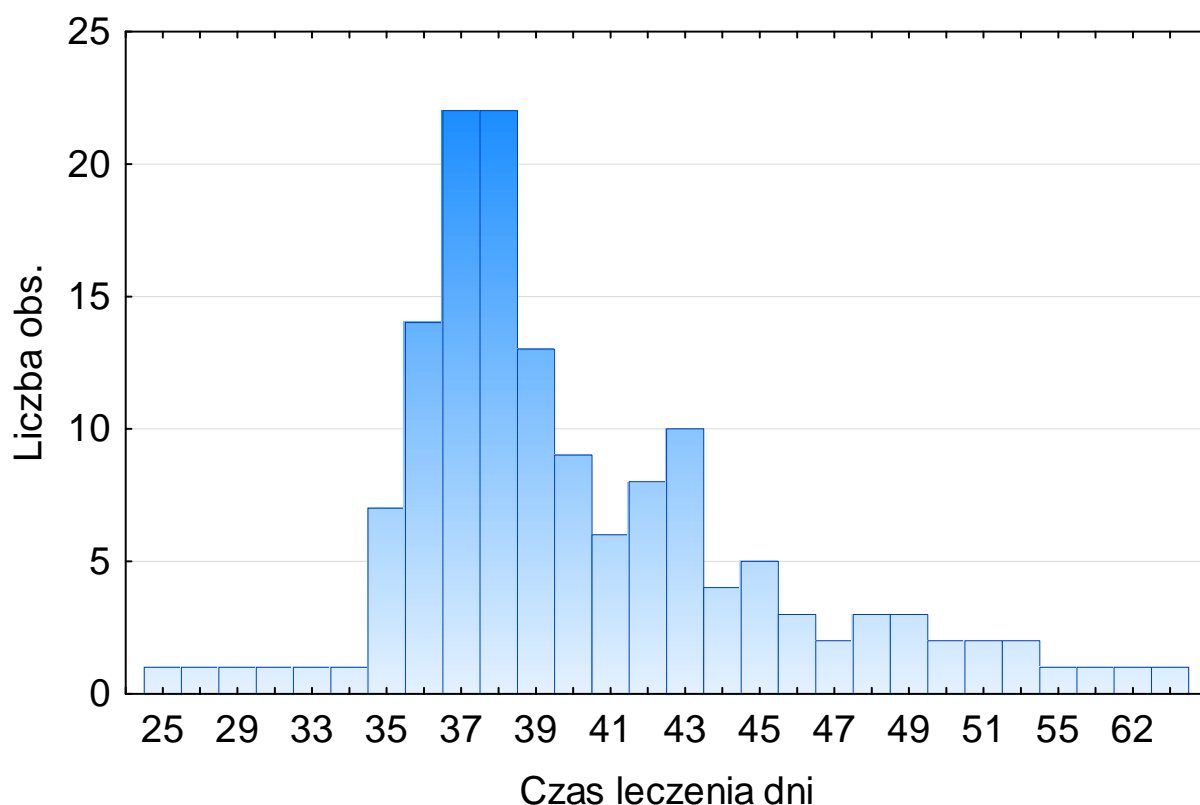
klinicznego (IIIB)- 37,7 dni (SD= 8,2), aniżeli w podgrupie chorych na raka w stopniu IIB- 36,6 dni (SD= 16,3). Różnice te są istotne statystycznie (p=0,045).

### 5.3. Charakterystyka czynników terapeutycznych

Całkowity czas leczenia skojarzonego obejmował czas teleradioterapii z cotygodniową chemioterapią oraz brachyterapię. Średni czas leczenia dla 147 chorych poddanych analizie wynosił 40,35 dni (SD=5,8), w przedziale od 25 dni do 69 dni. Średni czas leczenia chorych obu stopni zaawansowania klinicznego różnił się nieznacznie ( 40,25 dni dla IIB i 40,38 dla IIIB).

Wykazano, że u 137 chorych (93,2%) czas leczenia był krótszy niż 50 dni, natomiast u 10 chorych (6,8%) był on  $\geq 50$  dni. Rozkład czasu leczenia dla całej grupy chorych przedstawiono na rycinie nr 26.

**Rycina 26.** Rozkład całkowitego czasu leczenia dla całej grupy chorych.



Nieplanowane przerwy, występujące w trakcie napromieniania wynikały z obecności ostrych odczynów popromiennym, toksyczności hematologicznej w trakcie leczenia oraz dolegliwości związanych z towarzyszącymi schorzeniami internistycznymi, występującymi u chorych. Obecność przerw w radioterapii odnotowano u 21 chorych (14,3%), w tym u 13 chorych (8,8%) były to przerwy krótsze niż 7 dni, a u 8 chorych ( 5,4%) obserwowano przerwy  $\geq 7$  dni.

U wszystkich chorych zastosowano radykalną radioterapię konformalną (3DCRT), skojarzoną z monolekową chemioterapią Cisplatiną (radiochemioterapia). Radioterapia radykalna polegała na łączeniu teleradioterapii z pól zewnętrznych z brachyterapią dojamowa. Sekwencja obu metod leczenia zależna była zarówno od zaawansowania guza nowotworowego, ale także anatomicznych relacji pomiędzy narządami, a guzem nowotworowym, co przekładało się na techniczne możliwości przeprowadzenia brachyterapii.

### **5.3.1. Teleradioterapia**

Teleradioterapię konformalną, której istotą jest dostosowanie objętości napromienianej do rzeczywistej objętości guza nowotworowego, prowadzono przy użyciu czterech wiązek skrzyżowanych lub dwóch wiązek przeciwległych przy użyciu promieniowania fotonowego. Dawki promieniowania jonizującego otrzymane przez chore w przebiegu teleradioterapii obliczano w punkcie przecięcia osi wiązek promieniowania, w miejscu guza nowotworowego.

Dawki otrzymane przez chore z teleradioterapii przedstawiono w postaci wartości średnich, w objętości guza nowotworowego oraz w rzucie przymacic. Średnia dawka na guz z teleradioterapii (punkt referencyjny w osi przecięcia wiązek), jaką otrzymało 147 wynosiła  $32 \pm 5,6$  Gy, natomiast dawka na przymacicza wynosiła  $49,7 \pm 2,3$  Gy. Z uwagi na technikę radioterapii przyjęto, że dawka na pęcherz moczowy oraz odbytnice równa jest dawce otrzymanej z teleradioterapii bez osłony centralnej. Rozkład dawek dla całej grupy i w podziale na stopnie zaawansowania przedstawiono w tabeli nr 5.

**Tabela 5.** Dawki promieniowania jonizującego otrzymane przez chore w trakcie teleradioterapii (wartości średnie w Gy i odchylenie standardowe).

<b>Lokalizacja</b>	<b>Cała grupa ( 147 pacjentek)</b>	<b>II B ( 32 pacjentki)</b>	<b>IIIB (115 pacjentek)</b>
<b>Guz</b>	32 ± 5,6	31,1 ± 4,3	32,2 ± 5,9
<b>Przymacicza</b>	49,7 ± 2,3	48,4 ± 2,9	<b>50,1 ± 1,9</b>

Dawki z teleradioterapii otrzymane przez chore w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB, zarówno na punkt A (guz), jaki i przymacicza, były wyższe, aniżeli w grupie chorych w stopniu zaawansowania IIB. Różnica w dawce na obszar przymacicz (odpowiadająca punktowi referencyjnemu B) była istotna statystycznie ( $p=0,000$ ).

### **5.3.2. Brachyterapia**

U wszystkich chorych w drugiej połowie okresu napromieniania z teleradioterapii przeprowadzono brachyterapię dojamowa. U 88,4% chorych zastosowano brachyterapię metodą niskiej mocy dawki (LDR), u pozostałych 11,6% chorych brachyterapię pulsacyjną (PDR). Obie metody opisano w rozdziale Metodyka. Dla każdej chorej każdorazowo oceniano dawki promieniowania w punktach referencyjnych zgodnie z zaleceniami ICRU 38.

Analiza obejmowała wartości dawek fizycznych w punktach referencyjnych (A, B, P, R), jakie otrzymały chore w całej grupie badanej, jak i w podziale na podgrupy (IIB i IIIB). Punkty referencyjne A i B odpowiadają odpowiednio guzowi nowotworowemu i przymaciczom. Punkt R oznacza obszar odbytnicy, natomiast punkt P dotyczy pęcherza moczowego. Rozkład dawek w całej grupie badanej oraz w podziale na podgrupy przedstawiono w tabeli nr 6.

**Tabela 6.** Dawki promieniowania jonizującego otrzymane przez chore w trakcie brachyterapii (wartości średnie w Gy i odchylenie standardowe).

<b>Punkty referencyjne</b>	<b>Cała grupa ( 147 pacjentek)</b>	<b>II B ( 32 pacjentki)</b>	<b>IIIB ( 115 pacjentek)</b>
<b>Punkt A</b>	52,2 ± 8,6	<b>54,3 ± 7,4</b>	51,6 ± 8,8
<b>Punkt B</b>	13,6 ± 3,5	13,5 ± 4,2	13,6 ± 3,1
<b>Punkt R</b>	31,4 ± 7,2	32,2 ± 6,8	31,2 ± 7,3
<b>Punkt P</b>	32,1 ± 7,6	33 ± 6,8	31,7 ± 7,9

Średnie dawki z brachyterapii w punkcie referencyjnym „A” były wyższe w grupie chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIB, aniżeli IIIB. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy ( $p=0,115$ )

### **5.3.3. Dawki sumaryczne z teleradioterapii i brachyterapii**

Ważnym elementem oceny leczenia była analiza całkowitych dawek fizycznych otrzymanych w badanej grupie chorych. Dzięki zastosowaniu brachyterapii LDR i PDR możliwe było zsumowanie dawek fizycznych z teleradioterapii i brachyterapii, z uwagi na podobne właściwości radiobiologiczne promieniowania. Średnie dawki fizyczne sumaryczne otrzymane przez wszystkie 147 chorych w obszarze guza (odpowiadającemu punktowi referencyjnemu A) wynosiła 87,1Gy, średnia dawka w przymaciczach (odpowiadającym punktowi referencyjnemu B) wynosiła 63,3Gy. Dawki promieniowania jonizującego otrzymane przez odbytnicę i pęcherz moczowy były reprezentowane przez dawki w punktach referencyjnych R (odbytnica) i P (pęcherz moczowy). Średnia dawka, jaką otrzymał pęcherz moczowy wynosiła 64,2Gy, odbytnica natomiast 63,3Gy. Rozkłady dawek fizycznych sumarycznych dla całej grupy i w obu podgrupach przedstawiono w tabeli nr 7.

**Tabela 7.** Dawki sumaryczne promieniowania jonizującego otrzymane przez chore łącznie z teleradioterapii i brachyterapii (wartości średnie w Gy i odchylenie standardowe).

<b>Lokalizacja</b>	<b>Cała grupa ( 147 pacjentek)</b>	<b>II B (32 pacjentki)</b>	<b>IIIB ( 115 pacjentek)</b>
<b>Guz ( p. A)</b>	87,1Gy±10	<b>89,4Gy±11,2</b>	86,7Gy±9,6
<b>Przymacicza ( p. B)</b>	63,3Gy±4,8	61,9Gy±5,6	<b>63,7Gy±4,4</b>
<b>Odbytnica (p. R)</b>	63,3Gy±6,6	63,4Gy±8,3	63,4Gy±6,1
<b>Pęcherz moczowy (p. P)</b>	64,2Gy±7,3	64,2Gy±8,5	64,1Gy±6,9

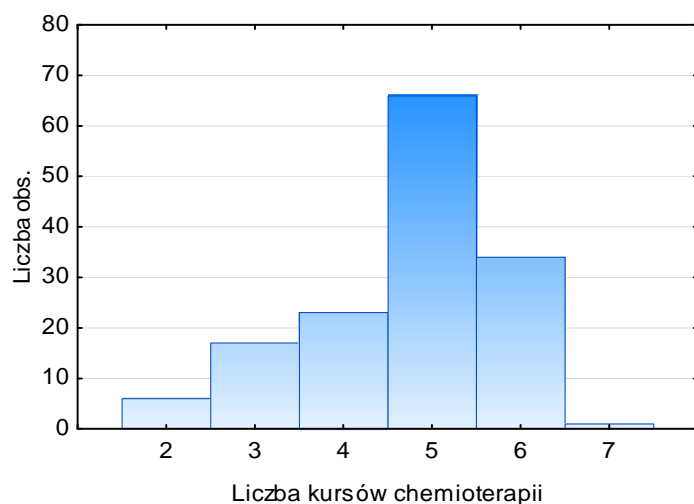
Jak przedstawiono w tabeli, średnia wartość dawki całkowitej w punkcie „A”, obejmująca dawki z teleradioterapii, jak i brachyterapii, były wyższe w grupie chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIB, aniżeli u chorych w stopniu zaawansowania IIIB i wynikały z wyższej dawki z brachyterapii w tej grupie chorych. Dla różnic tych nie wykazano znamienności statystycznej ( $p=0,164$ ). Natomiast dawki łączne na przymacicza (punkt „B”), były wyższe w grupie chorych z rakiem w stopniu IIIB i miało to związek z wyższą dawką z teleradioterapii w tej grupie chorych. Tu również nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ( $p=0,547$ ). Dawki na narządy krytyczne były w obu grupach porównywalne i wynosiły odpowiedni: dla pęcherza moczowego 64,2 Gy i 64,1 Gy, dla odbytnicy 63,4 Gy w obu podgrupach. Różnica w dawkach całkowitych nie była istotna statystycznie.

### **5.3.4. Chemioterapia**

Chore, które objęto badaniem, otrzymały w trakcie teleradioterapii cotygodniowo chemioterapię przy użyciu Cisplatyny w dawce 40mg/m<sup>2</sup> ( nie przekraczano dawki 70 mg w jednym podaniu).

Oceniono liczbę kursów chemioterapii otrzymaną przez chore w trakcie radioterapii. Średnia liczba kursów chemioterapii wynosiła w całej grupie 147 chorych  $4,73 \pm 1,1$  kurs. Rozkład liczby kursów chemioterapii przedstawiono na rycinie nr 27.

**Rycina 27.** Rozkład liczby kursów chemioterapii dla całej grupy chorych.



W obu podgrupach chorych, w IIB i IIIB stopniu zaawansowania klinicznego, średnia liczba kursów chemioterapii była porównywalna i wyniosła odpowiednio  $4,68 \pm 1$  oraz  $4,74 \pm 1,1$ . Różnice w liczbie kursów chemioterapii nie były znamienne statystycznie ( $p=0,452$ ). Poszukując, jak intensywność chemioterapii wpływa na wyniki leczenia, podzielono chore w całej analizowanej grupie oraz z podgrupach pod względem liczby otrzymanych kursów chemioterapii. Analizę taką przedstawiono w tabeli nr 8.

**Tabela 8.** Liczba kursów chemioterapii w badanej grupie chorych.

<b>Liczba kursów chemioterapii</b>	<b>1- 2 kursy</b>	<b>3- 4 kursy</b>	<b>5 i więcej kursów</b>
<b>Cała grupa (147)</b>	6 (4,1%)	40 (27,2%)	<b>101 (68,7%)</b>
<b>II B ( 32)</b>	0 (0%)	10 (31,2%)	<b>22 (68,8%)</b>
<b>IIIB(115 )</b>	6 (5,2%)	30 (26,1%)	<b>79 (68,7%)</b>

Zwraca uwagę, że minimum 5 kursów chemioterapii, w trakcie optymalnego 6 tygodniowego czasu radioterapii, otrzymało ponad 68% chorych, a wraz z tymi które otrzymały minimum 3 - 4 kursy jest ich ponad 90%.

## 5.4. Tolerancja leczenia

Oceniono również czynniki charakteryzujące przebieg i tolerancje przeprowadzonego leczenia w grupie 147 chorych na raka szyjki macicy. Z uwagi na skojarzony charakter leczenia, obejmujący zarówno radioterapię, jak i chemioterapię, wyróżniono dwa zbiory parametrów, z których jeden dotyczył odczynów popromiennych w obrębie tzw. narządów krytycznych, drugi natomiast oceny toksyczności hematologicznej, związanej z radiochemioterapią. Jako narządy krytyczne w radioterapii obszaru miednicy określamy: pęcherz moczowy oraz jelito cienkie i grube.

### 5.4.1. Odczyny popromienne

Analiza odczynów popromiennych obejmowała odczyny wczesne (występujące do 6 miesięcy od zakończenia leczenia) i późne (obserwowane powyżej 6 miesięcy od zakończenia terapii). Ocenę odczynów popromiennych, zarówno wczesnych, jak i późnych, przeprowadzono oddzielnie dla jelit i pęcherza moczowego. Zarówno pęcherz moczowy, jak i jelita znajdują się w obszarze dawki z teleradioterapii. Ponadto pęcherz i odbytnica, niezależnie od wysokości dawki z teleradioterapii, znajdują się w bezpośrednim sąsiedztwie źródła promieniowania i objęte są wysoką dawką z brachyterapii dojamowej raka szyjki macicy. Z uwagi na charakter odczynów (wczesne i późne), stopień ich ciężkości podzielono na łagodne (stopień 1 i 2) oraz średnio ciężkie i ciężkie (stopień 3 i 4)

Wczesne odczyny popromienne ze strony pęcherza moczowego objawiały się przede wszystkim częstszym oddawaniem moczu i dolegliwościami bólowymi podczas mikcji. U tych chorych wykonywano badanie ogólne moczu, a nawet posiew moczu i w badaniach tych, nie znaleziono odzwierciedlenia objawów w postaci infekcji bakteryjnej. U większości chorych w analizowanej grupie (87,8%) nie wystąpiły odczyny popromienne ze strony pęcherza moczowego, podobne wyniki stwierdzono w ocenianych podgrupach (81,3% w IIB i 89,5% w IIIB). Odczyny łagodne obserwowano u 9,5% chorych w całej populacji. Większą liczbę odczynów łagodnych stwierdzono w grupie chorych w stopniu zaawansowania IIB (15,6%), aniżeli IIIB (7,9%). Odczyny średnio ciężkie (w stopniu 3) występowały u 2,7% chorych, nie obserwowano odczynów w stopniu 4, zarówno u chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IIB, jak i IIIB. Porównując chore w dwóch stopniach

zaawansowania klinicznego zaobserwowano, że większa liczba odczynów, zarówno łagodnych, jaki i średnio ciężkich występowała w grupie chorych w IIB stopniu zaawansowania, aniżeli w stopniu IIIB. Różnice nie miały znamienności statystycznej. Szczegóły rozkładu procentowego występowania odczynów przedstawiono w tabeli nr 9.

**Tabela 9.** Odczyny wczesne ze strony pęcherza moczowego u chorych na raka szyjki macicy (cała grupa i w podziale na stopnie zaawansowania klinicznego).

<b>Stopień odczynów</b>	<b>0</b>	<b>1 i 2</b>	<b>3 i 4</b>
<b>Cała grupa (147)</b>	129 (87,8%)	14 (9,5%)	4 (2,7%)
<b>IIB (32)</b>	26 (81,3%)	5 (15,6%)	1 (3,1%)
<b>IIIB (115)</b>	103 (89,5%)	9 (7,9%)	3 (2,6%)

Dolegliwości ze strony jelit objawiały się przede wszystkim w postaci biegunek o różnym stopniu nasilenia oraz pobołowaniem brzucha. Rzadko dochodziło do stanów podniedrożnościowych, wymagających zastosowania u chorych ścisłej diety i pełnego nawodnienia.

Odczyny popromienne w całej grupie chorych w stopniu 1 i 2 odnotowano u 15% chorych, w stopniu 3 i 4 u 9,5% chorych. Porównując chore w dwóch grupach o różnym stopniu zaawansowania zaobserwowano, że podobnie jak w przypadku odczynów wczesnych ze strony pęcherza moczowego, większa liczba odczynów zarówno łagodnych, jaki i ciężkich występowała w grupie chorych w IIB stopniu zaawansowania klinicznego, aniżeli IIIB. Jednakże odczyny ciężkie w stopniu 4 obserwowano jedynie u 4 chorych z rakiem w stopniu IIIB, podczas gdy w grupie chorych w stopniu zaawansowania IIB stwierdzono jedynie odczyny w stopniu 3. Analizę odczynów popromiennych ze strony jelit przedstawiono w tabeli nr 10.



**Tabela 10.** Odczyny wczesne ze strony jelit u chorych na raka szyjki macicy (cała grupa i w podziale na stopnie zaawansowania klinicznego).

<b>Stopień odczynów</b>	<b>0</b>	<b>1 i 2</b>	<b>3 i 4</b>
<b>Cała grupa (147)</b>	111 (75,5%)	22 (15%)	14 (9,5%)
<b>IIB (32)</b>	20 (62,6%)	6 (18,7%)	6 (18,7%)
<b>IIIB (115)</b>	91 (79,1%)	16 (13,9%)	8 (7%)

Analizując występowanie odczynów późnych stwierdzono, że późne odczyny popromienne ze strony pęcherza moczowego obserwowano u 25,9% chorych. U chorych w stopniu zaawansowania IIB nie obserwowano odczynów ciężkich w stopniu 4, natomiast u chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IIIB obserwowano ciężkie odczyny w stopniu 4 u 7 chorych, głównie pod postacią przetoki pęcherzowo-pochwowej (5 z tych chorych zmarło w okresie 5 letniej obserwacji). Szczegóły dotyczące występowania odczynów późnych ze strony pęcherza moczowego przedstawiono w tabeli nr 11.

**Tabela 11.** Odczyny późne ze strony pęcherza moczowego u chorych na raka szyjki macicy (cała grupa i w podziale na stopnie zaawansowania klinicznego).

<b>Stopień odczynów</b>	<b>0</b>	<b>1 i 2</b>	<b>3 i 4</b>
<b>Cała grupa (147)</b>	109 (74,1%)	25 (17%)	13 (8,9%)
<b>IIB (32)</b>	23 (72%)	6 (18,6%)	3 (9,4%)
<b>IIIB (115)</b>	86 (74,8%)	19 (16,5%)	10 (8,7%)

Podobnej analizy dokonano dla odczynów późnych ze strony jelit. Głównym objawem późnych powikłań popromiennych było krwawienie z odbytnicy o różnym stopniu nasilenia, bardzo rzadko obserwowano objawy niedrożności czy przetoki pochwowo-odbytnicze. W badanej grupie chorych zaobserwowano odczyny późne u 43,5% chorych, częściej w grupie chorych w stopniu zaawansowania IIB, aniżeli IIIB. U 2 chorych w stopniu IIB i aż u 12 chorych w stopniu IIIB obserwowano odczyny ciężkie w 4 stopniu, głównie w postaci

przetoki pochwowo-odbytniczej ( 9 z tych chorych zmarło w okresie obserwacji). Szczegóły analizy dotyczącej występowania odczynów późnych ze strony jelit przedstawiono w tabeli nr 12.

**Tabela 12.** Odczyny późne ze strony jelit u chorych na raka szyjki macicy (cała grupa i w podziale na stopnie zaawansowania klinicznego).

<b>Stopień odczynów</b>	<b>0</b>	<b>1 i 2</b>	<b>3 i 4</b>
<b>Cała grupa (147)</b>	83 (56,5%)	41 (27,9%)	23 (15,6%)
<b>IIB (32)</b>	15 (46,9%)	10 (31,2%)	7 (21,9%)
<b>IIIB (115)</b>	68 (59,1%)	31 (27%)	16 (13,9%)

#### **5.4.2. Działania niepożądane związane z chemioterapią**

Celem oceny stanu hematologicznego chorych, a także toksyczności prowadzonego leczenia skojarzonego z udziałem chemioterapii, przedstawiono parametry hematologiczne przed rozpoczęciem leczenia oraz w kolejnych tygodniach prowadzonej terapii. U każdej pacjentki przed kolejnym cotygodniowym podaniem cisplatyny, wykonywano badanie morfologicznej krwi, oceniające parametry hematologiczne oraz poziom kreatyniny we krwi. Przed rozpoczęciem leczenia niedokrwistość obserwowano u 10,2% chorych. U 4,1% chorych stwierdzono leukopenię, a u 2,7% chorych neutropenię przed włączeniem leczenia skojarzonego. U wszystkich chorych wartości płytek krwi były prawidłowe.

W przebiegu radiochemioterapii zaobserwowano wzrost liczby chorych z niedokrwistością. U chorych zaobserwowano również leukopenie i neutropenię o różnym stopniu nasilenia (według kryteriów WHO). Wyniki przedstawiono w tabeli nr 13, 14 i 15.

**Tabela 13.** Analiza występowania niedokrwistości u chorych otrzymujących radiochemioterapii (badanie cotygodniowe).

Stopień toksyczności	Tydzień leczenia					
	0	1	2	3	4	5
	liczba chorych	liczba chorych	liczba chorych	liczba chorych	liczba chorych	liczba chorych
<b>0</b>	132	132	128	122	123	105
<b>1</b>	6	6	6	15	19	33
<b>2</b>	9	9	13	10	5	9
<b>3 i 4</b>	0	0	0	0	0	0

W przebiegu leczenia zaobserwowano wzrost liczby chorych z niedokrwistością, zarówno w 1, jak i 2 stopniu toksyczności. Nie odnotowano niedokrwistości w stopniu 3 i 4. U 10 chorych przetoczono krew w trakcie leczenia.

**Tabela 14.** Analiza występowania leukopenii u chorych otrzymujących radiochemioterapię (badanie cotygodniowe).

Stopień toksyczności	Tydzień leczenia					
	0	1	2	3	4	5
	liczba chorych	liczba chorych	liczba chorych	liczba chorych	liczba chorych	liczba chorych
<b>0</b>	139	133	126	106	88	76
<b>1</b>	8	10	14	30	37	46
<b>2</b>	0	4	7	11	22	25
<b>3 i 4</b>	0	0	0	0	0	6

Oceniając występowanie leukopenii u chorych w trakcie leczenia stwierdzono, że wraz z kolejnymi tygodniami leczenia liczna leukocytów we krwi chorych malała, a leukopenia narastała. Odnotowano zarówno toksyczność w stopniu 1, 2, a w ostatnim tygodniu również w stopniu 3 i 4.

## **6. WYNIKI**

Realizując cele pracy, oceniono skuteczność leczenia skojarzonego z użyciem radioterapii i chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. Oceny dokonano na podstawie analizy przeżyć 5-letnich w całej badanej grupie chorych oraz w podziale na dwie podgrupy, w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej, osobno dla chorych na raka w stopniu zaawansowania klinicznego IIB i IIIB. Następnie przedstawiono wyniki wpływu analizowanych czynników populacyjnych, klinicznych i terapeutycznych na przeżycia pięcioletnie chorych w całej grupie badanej oraz w podziale na podgrupy. Kolejno zaprezentowano wyniki analizy jedno- i wielowymiarowe, określające wpływ czynników prognostycznych na przeżycia chorych niezależnie w całej grupie 147 chorych na raka szyjki macicy i w obu podgrupach badanych.

Dalsze wyniki dotyczyły wpływu odczynów popromiennych i toksyczności hematologicznej na przebieg leczenia oraz na przeżycie chorych.

### **6.1. Przeżycia chorych na raka szyjki macicy.**

Oceny skuteczności leczenia skojarzonego dokonano analizując przeżycie chorych w okresie 5-letniej obserwacji. Stwierdzono, że w grupie 147 chorych pięć lat od zakończenia radiochemioterapii przeżyło 87 chorych (59,2 %). W grupie 60 chorych (40,8%), w której stwierdzono zgon przed upływem pięciu lat, średni czas przeżycia wynosił 1,9 roku  $\pm$  0,9. Analizując 5-letnie przeżycie w grupie chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIB stwierdzono, że przeżyły 24 chore (75%). W tej podgrupie zmarło 8 chorych (25%). Średni czas przeżycia dla chorych, które zmarły wynosił 2,1 roku  $\pm$  0,7. Dokonując podobnej analizy dla chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB stwierdzono, że 63 chore (54,8%) przeżyły pięć lat po zakończeniu leczenia. Średni czas przeżycia dla 52 chorych (45,2%), które zmarły w okresie obserwacji, wynosił 1,8 lat  $\pm$  1,1. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli nr 16.

**Tabela 16.** Pięcioletnie przeżycia całkowite chorych na raka szyjki macicy.  
(nawiasach podano liczebność grup).

Grupa chorych	5-letnie przeżycie	
	liczba chorych	%
<b>Cała grupa (147)</b>	87	59,2
<b>Stopień IIB (32)</b>	24	75
<b>Stopień IIIB (115)</b>	63	54,8

Jak wynika z przedstawionej analizy, odsetek przeżyć pięcioletnich w grupie chorych na raka w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB był niższy (54,8%), niż u chorych na raka w stopniu zaawansowania klinicznego IIB (75%). Wyniki leczenia w obu podgrupach różniły się istotnie statystycznie ( $p=0,040$ ).

## 6.2. Niepowodzenia leczenia.

Niepowodzenia radiochemioterapii dotyczą zarówno chorych, które zmarły w okresie pięcioletniej obserwacji, ale także tych żyjących co najmniej 5 lat, u których stwierdzono obecność choroby nowotworowej. Poddano analizie przyczyny niepowodzeń w całej grupie chorych, oraz w podziale na dwie podgrupy. Niepowodzenie leczenia skojarzonego przedstawiono według następującego podziału:

1. niewyleczenie lub wznowa w miednicy,
2. przerzuty odległe.
3. przerzuty i niewyleczenie lub wznowa w miednicy

Udało się uzyskać pełną informację o przyczynie niepowodzeń u 40 chorych. Szczegóły dotyczące przyczyn niepowodzenia leczenia w tej grupie, przedstawiono w tabeli nr 17.

Najczęstszą przyczyną niepowodzenia były przerzuty odległe, obserwowane u 65% chorych (45% samodzielnych przerzutów i 20% przerzutów towarzyszących wznowie miejscowej). Niewyleczenie lub wznowę procesu nowotworowego w miednicy zaobserwowano u 55% chorych (35% wznów lub niewyleczenia oraz 20% przerzutów towarzyszących wznowie miejscowej). Najczęściej obserwowano przerzuty do kości (u 9 chorych), u 6 chorych stwierdzono je w płucach. U 3 chorych przerzuty wystąpiły w wątrobie, u kolejnych 4

węzłach chłonnych (w węzłach około aortalnych- 2 chore, w węzłach pachwinowych- 1 chora i pachowych- 1 chora). U 2 chorych zaobserwowano przerzuty raka szyjki macicy w pochwie, natomiast u jednej chorej stwierdzono przerzuty na sromie oraz w mózgu.

**Tabela 17.** Przyczyny niepowodzeń u chorych na raka szyjki macicy.

<b>Przyczyny niepowodzeń leczenia</b>	<b>liczba chorych</b>	<b>%</b>
<b>Niewyleczenie lub wznowa</b>	14	35
<b>Przerzuty odległe</b>	18	45
<b>Przerzuty i niewyleczenie lub wznowa</b>	8	20
<b>Razem</b>	40	100

Analizując przyczyny niepowodzeń oddzielnie dla podgrupy chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIB i IIIB również stwierdzono, że najczęstsza przyczyna niepowodzeń w obu podgrupach były przerzuty odległe. W grupie chorych na raka w stopniu zaawansowania klinicznego IIB, niepowodzenie leczeniu skojarzonego stwierdzono u 7 chorych (21,9%), z 32 chorych w tej podgrupie. W podgrupie chorych na raka w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB (115 chorych), niepowodzenie radiochemioterapii obserwowano u 33 chorych (28,7%). Większy odsetek niepowodzeń obserwowano w podgrupie chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB, aniżeli IIB. Szczegółowy rozkład przyczyn niepowodzenia leczenia w obu podgrupach przedstawiono w tabeli nr 18 i 19.

**Tabela 18.** Przyczyny niepowodzeń w grupie 32 chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIB

<b>Przyczyny niepowodzeń leczenia</b>	<b>liczba chorych</b>	<b>%</b>
<b>Niewyleczenie lub wznowa</b>	2	28,6
<b>Przerzuty odległe</b>	3	42,8
<b>Przerzuty i niewyleczenie lub wznowa</b>	2	28,6
<b>Razem</b>	7	100

**Tabela 19.** Przyczyny niepowodzeń w grupie 32 chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB

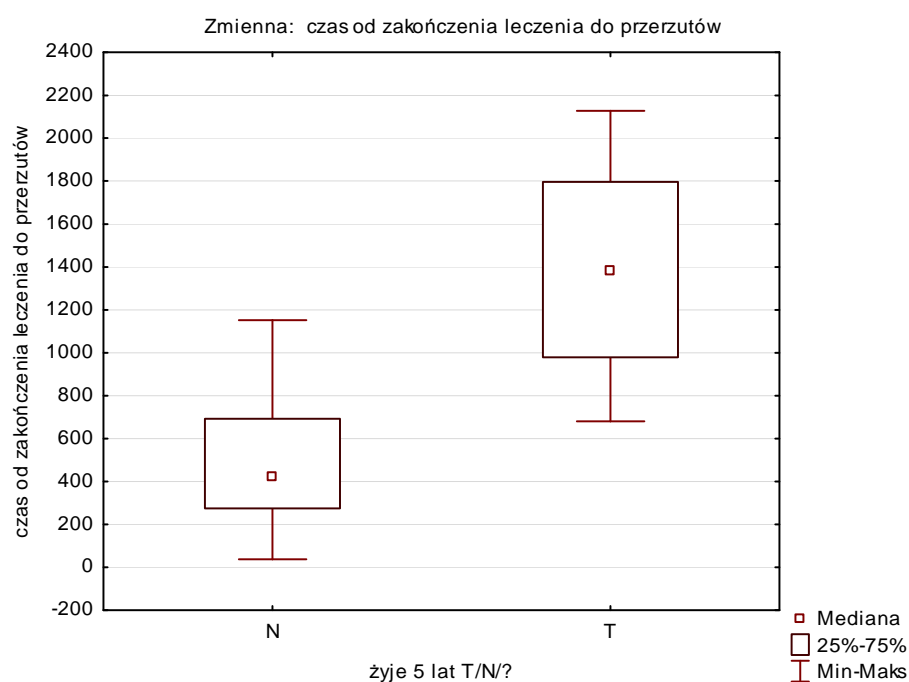
<b>Przyczyny niepowodzeń leczenia</b>	<b>liczba chorych</b>	<b>%</b>
<b>Niewyleczenie lub wznowa</b>	12	36,4
<b>Przerzuty odległe</b>	15	45,4
<b>Przerzuty i niewyleczenie lub wznowa</b>	6	18,2
<b>Razem</b>	33	100

Przeanalizowano również czas od zakończenia leczenia do zdiagnozowania wznowy lub przerzutów i wpływ tych czynników na wyniki leczenia. Stwierdzono, że średni czas od zakończenia radiochemioterapii do wznowy lub niewyleczenia wyniósł 2,9 lat (SD=1,9) dla chorych, które przeżyły 5-letni okres obserwacji oraz 1 rok (SD=0,8) dla chorych, które zmarły w tym okresie. Różnice te nie okazały się jednak być znamienne statystycznie ( $p=0,143$ ). Oceniając średni czas od zakończenia leczenia do wznowy oddzielnie dla chorych w stopniu klinicznego zaawansowania IIB i IIIB, również nie wykazano różnic istotnych statystycznie ( $p=1,000$  i  $p=0,346$ ). W podgrupie chorych na raka szyjki macicy w stopniu IIB średni czas od zakończenia leczenia do wznowy wyniósł 2,7 lat (SD=1,2), u chorych żyjących minimum pięć lat oraz 1,2 lata (SD=0,7), dla chorych, które zmarły przed upływem pięciu lat.

Podobnie wyniki uzyskano dla podgrupy chorych w stopniu zaawansowania IIIB. Średni czas od zakończenia radiochemioterapii do wznowy wyniósł u nich 0,9 roku (SD=0,4)

Oceniono również średni czas od zakończenia leczenia skojarzonego do wystąpienia przerzutów. Analizując całą badaną grupę chorych stwierdzono, że w grupie chorych żyjących pięć lat wyniósł on 3,8 lat (SD=1,4) i był istotnie statystycznie dłuższy ( $p=0,000$ ), niż u chorych, które zmarły w tym okresie, dla których wyniósł on 1,3 lata (SD=0,9)- rycina nr 28.

**Rycina 28.** Zależność między czasem do przerzutów, a wynikami leczenia



Analizując wpływ średniego czasu od zakończenia leczenia skojarzonego do wystąpienia przerzutów dla chorych w podgrupach zależnych od stopnia zaawansowania klinicznego, wykazano, że dla chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIB różnica nie była istotna statystycznie ( $p=0,772$ ). Wartość średniego czasu od zakończenia radiochemioterapii do stwierdzenia przerzutów u chorych, które żyły pięć lat wyniósł 3,1 lat (SD=1,2), a dla chorych, które zmarły w tym czasie wyniósł on 2,3 lata (SD=1,1). Natomiast analizując podgrupę chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB, średni czas od zakończenia leczenia do wystąpienia przerzutów u chorych żyjących pięć lat wyniósł 4,2 lata (SD=1,4) i był istotnie statystycznie dłuższy ( $p=0,002$ ), niż u chorych, które zmarły w tym okresie, dla których wyniósł on 1,2 lata (SD=0,9).



### 6.3. Wpływ czynników prognostycznych na przeżycie chorych na raka szyjki macicy

Jako pierwszą przedstawiono analizę dotyczącą wpływu czynników prognostycznych na pięcioletnie przeżycie u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy otrzymujących radiochemioterapię.

#### 6.3.1. Wyniki analizy czynników populacyjnych.

Oceniono wpływ (zarówno całej badanej populacji, jak i w podziale na podgrupy): wieku, wskaźnika masy ciała, chorób towarzyszących oraz wywiadu ginekologiczno-położniczego na wyniki radiochemioterapii u chorych, które przeżyły pięcioletni okres obserwacji lub zmarły w tym okresie. Dla każdego z przedstawionych czynników populacyjnych obliczono różnice pomiędzy badanymi grupami w poszukiwaniu istotnych statystycznie różnic na poziomie 95% przedziału ufności. Otrzymane wyniki porównania przedstawiono w tabeli nr 20.

**Tabela 20.** Wpływ czynników populacyjnych na przeżycie chorych na raka szyjki macicy.

Cechy populacyjne	Grupa chorych		Znamiennosc statystyczna p
	Żyje 5 lat (87)	Żyje < 5 lat (60)	
Wiek chorych	51,5 ± 8,8	50,3 ± 8,4	0,463
BMI	25,9 ± 5,0	25,5 ± 5,3	0,596
Wiek pierwszej miesiączki	14,2 ± 1,6	13,7 ± 1,9	0,065
Porody	2,4 ± 1,7	2,6 ± 1,6	0,324
Poronienia	0,5 ± 0,8	0,3 ± 1,0	0,072

Analizując wpływ czynników populacyjnych na przeżycie w całej populacji (147 chorych), zarówno w grupie chorych, które przeżyły 5 lat, jak i tych, które zmarły w tym okresie nie wykazano różnic na poziomie istotności znamiennej statystycznie ( $p < 0,05$ ).

Ponieważ wiele zmiennych uwzględnionych w badaniu ma charakter ciągły, ich wpływ na przeżycie może być istotny dopiero po przekroczeniu pewnej granicy określanej mianem punktu odcinającego. W związku z tym dokonano również analizy wpływu wieku chorych, często uważanego za czynnik prognostyczny przeżycia, przyjmując jako punkt odcięcia 50 rok życia. Ocena przeprowadzona dla całej grupy 147 chorych oraz w podziale na podgrupy (IIB i IIIB) nie wykazała wpływu wieku (podział na chore młodsze niż 50 rok życia i chore  $\geq$  50 lat) na przeżycia 5-letnie ( $p=0,922$ ).

Stwierdzono wpływ wieku wystąpienia pierwszej miesiączki na wyniki przeżyć pięcioletnich ( $p=0,043$ ). U chorych w IIIB stopniu zaawansowania klinicznego raka, które przeżyły 5 lat, średni wiek wystąpienia pierwszej miesiączki był wyższy, aniżeli u chorych, które zmarły w okresie pięcioletniej obserwacji i wynosił odpowiednio 14,3 i 13,7 rok życia. W podgrupie chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIB istotnym czynnikiem okazała się liczba poronień w wywiadzie ( $p=0,048$ ).

Nie wykazano wpływu innych chorób współistniejących na wyniki leczenia w analizowanej grupie 147 chorych ( $p=0,957$ ).

### **6.3.2. Wyniki analizy czynników klinicznych**

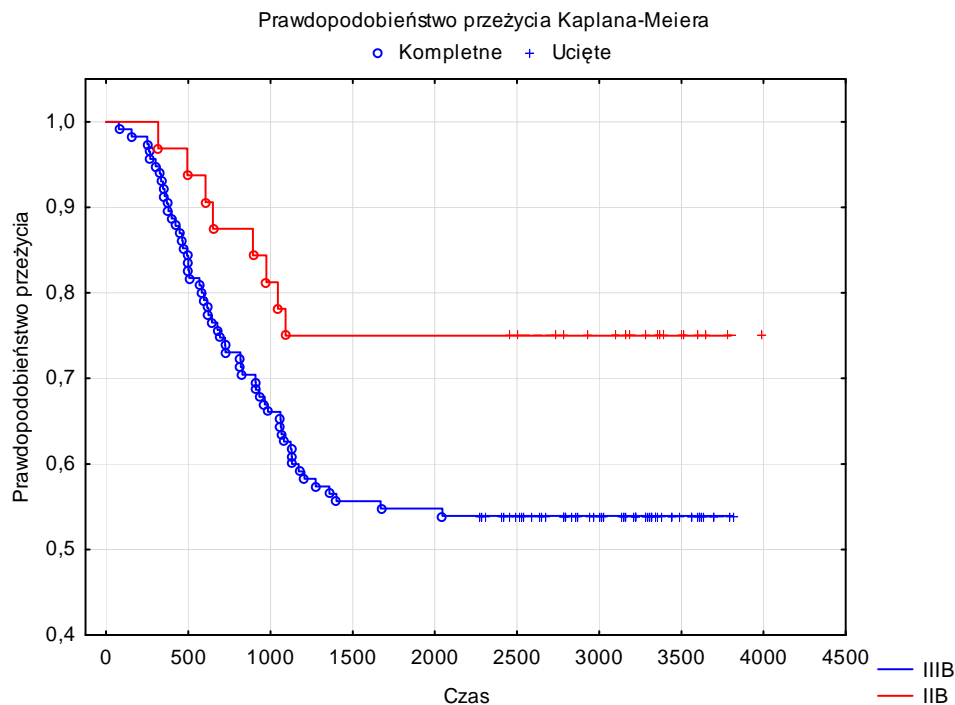
Czynniki kliniczne poddane analizie obejmowały stopień klinicznego zaawansowania choroby nowotworowej oraz cechy związane z zaawansowaniem raka szyjki macicy, które przedstawiono w rozdziale Materiał. Ponadto oceniono wpływ typu histopatologicznego nowotworu, stopienia jego zróżnicowania oraz czasu od diagnozy histopatologicznej do rozpoczęcia leczenia na przeżycie niezależnie dla chorych żyjących pięć lat po zakończeniu leczenia i zmarłych w okresie pięcioletniej obserwacji.

Stwierdzono, że przeżycie 5-letnie chorych w IIB stopniu zaawansowania klinicznego wyniosło 75% i było istotnie statystycznie wyższe ( $p=0,040$ ) od przeżycia w podgrupie chorych w IIIB stopniu zaawansowania, gdzie wyniosło 54,8%.

Skuteczność leczenia w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego oceniono również na podstawie porównania krzywych przeżycia, oszacowanych metodą Kaplana-Meiera dla chorych w stopniu zaawansowania IIB i IIIB. Przedstawiono nałożone na siebie krzywe przeżycia dla obu stopni zaawansowania raka szyjki macicy. Jak widać, cały przebieg krzywej

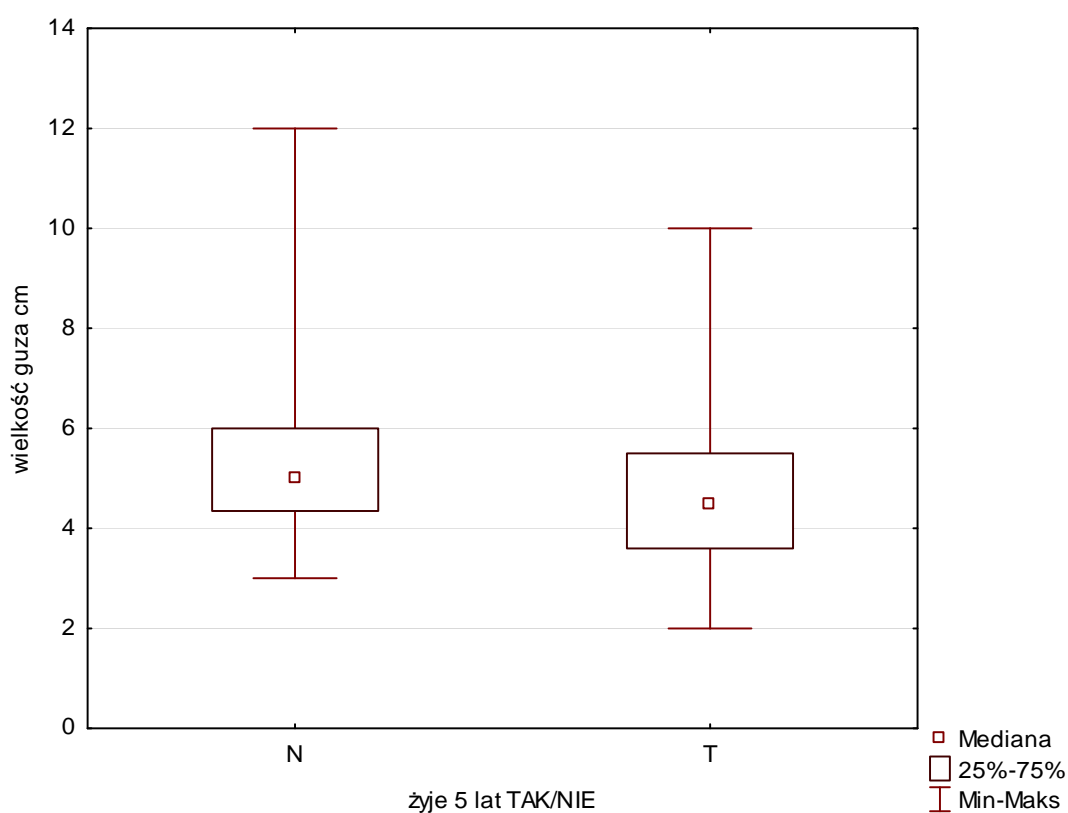
przeżycia, odpowiadającej chorobie w IIB stopniu zaawansowania klinicznego, leży powyżej krzywej odpowiadającej zaawansowaniu IIIB. Dla porównania obu krzywych posłużono się testem Wilcozona w modyfikacji według Gehana, Peto Peto i long-rank. Wyniki porównania pozwalają jednoznacznie stwierdzić, iż niższe zaawansowanie kliniczne raka szyjki macicy (IIB) daje istotnie dłuższe czasy przeżycia chorych, aniżeli w wyższym stopniu zaawansowania raka (IIIB). Oszacowane wartości prawdopodobieństwa przeżyć dla wyżej wymienionych testów wynoszą odpowiedni:  $p=0,032$ ,  $p=0,033$  oraz  $p=0,032$ . Analizując krzywe przeżycia dla obu stopni zaawansowania stwierdzono, że w podgrupie chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIB spadek odsetka przeżyć obserwowany jest w pierwszych 3 latach obserwacji, następnie krzywa ulega spłyceniu, a przewidywane prawdopodobieństwo przeżycia po upływie 5 lat wynosi 75%. W podgrupie chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IIIB stopniowy spadek przeżycia obserwuje się do 4 roku obserwacji, a przewidywane prawdopodobieństwo przeżycia powyżej 5 lat wynosi 54% i jest o 21% niższe, niż chorych w stopniu zaawansowania IIB. Wyniki analizy przedstawiono na rycinie nr 29.

**Rycina 29.** Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na raka szyjki macicy w zależności stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu.



Wielkość guza nowotworowego jest ściśle związana z zaawansowaniem choroby nowotworowej. Stwierdzono, że w grupie chorych z 5-letnim przeżyciem całkowitym średnia wielkość guza wynosiła  $4,7\text{cm} \pm 1,5\text{cm}$ . Dla chorych, które zmarły w okresie pięcioletniej obserwacji wielkości guza nowotworowego była wyraźnie większa i wyniosła  $5,3\text{cm} \pm 1,6\text{cm}$ . Różnica w średnich wielkościach guza pierwotnego szyjki macicy pomiędzy analizowanymi grupami chorych była znamienna statystycznie ( $p=0,015$ ) wskazując na wpływ wielkości guza na wyniki leczenia. Analizę tą przedstawiono na rycinie nr 30.

**Rycina 30.** Rozkład wielkości guza u chorych w zależności od przeżycia 5-letniego chorych.

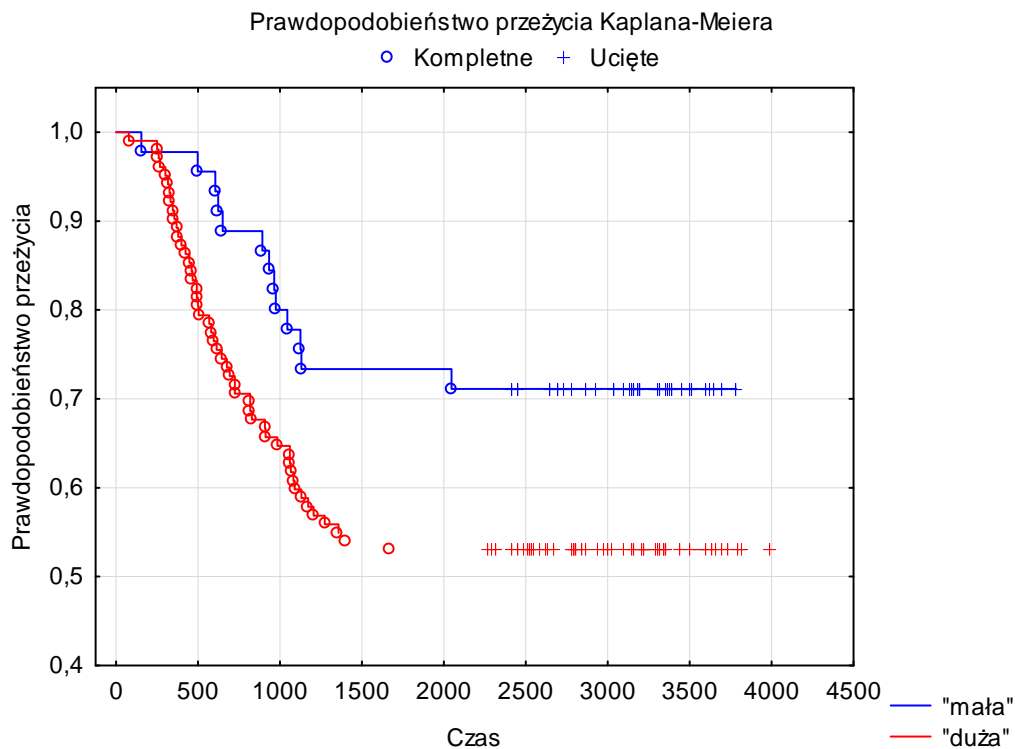


Należy podkreślić, że w rozdziale Materiał wykazano istotną statystycznie różnicę w wielkości guza pierwotnego raka szyjki macicy u chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIB i IIIB ( $p= 0,000$ ). U chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB wymiary guza były większe, aniżeli u chorych w stopniu IIB.

Skuteczność leczenia w zależności od wielkości guza pierwotnego oceniono również na podstawie porównania krzywych przeżycia, oszacowanych metodą Kaplana-Meiera. Dokonano podziału chorych zależnie od wielkości guza pierwotnego, dzieląc z uwagi na jego

wymiary na  $< 4$  cm ( określone jako „mała” wielkość guza) i  $\geq 4$  cm (określone jako „duża” wielkość guza). Na rycinie nr 31 przedstawiono nałożone na siebie krzywe przeżycia w zależności od wielkości guza pierwotnego raka szyjki macicy. Cały przebieg krzywej przeżycia, odpowiadającej chorym z guzem nowotworowym  $< 4$  cm, leży powyżej krzywej odpowiadającej guzowi nowotworowemu o rozmiarach  $\geq 4$  cm. Wyniki porównania testami Wilcoxon (według Gehana, Peto Peto i long-rank ) pozwalają jednoznacznie stwierdzić, iż mniejszy wymiar pierwotnego guza nowotworowego daje istotnie dłuższy czas przeżycia chorych, aniżeli duże wymiary zmiany pierwotnej. Oszacowane wartości prawdopodobieństwa przeżyć dla wyżej wymienionych testów wynoszą odpowiednio:  $p=0,017$ ,  $p=0,017$  oraz  $p=0,025$ . Chore z guzem mniejszym niż 4 cm żyły dłużej, a prawdopodobieństwo przeżycia na krzywej Kaplana-Meiera wynosiło 71% i było wyższe o 18%, niż u chorych z guzem pierwotnym większym lub równym 4cm (prawdopodobieństwo przeżycia powyżej 5 lat na poziomie 53%).

**Rycina 31.** Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na raka szyjki macicy w zależności od wielkości guza pierwotnego.

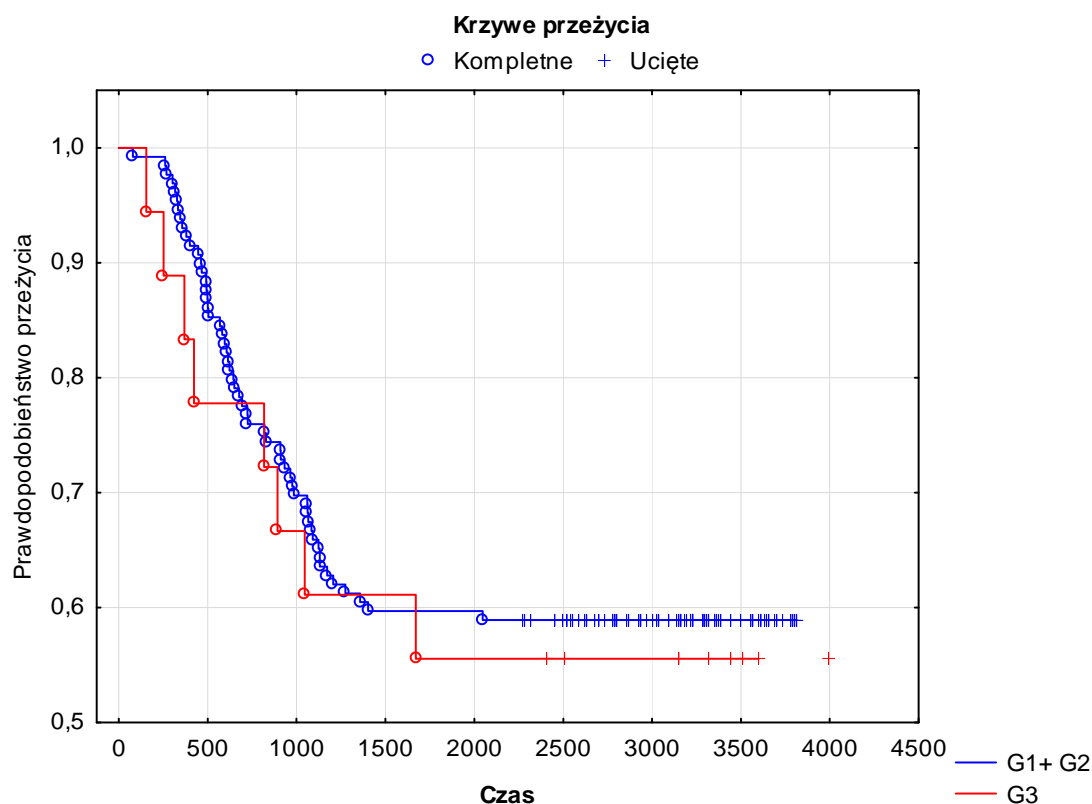


Kolejną cechą, którą poddano analizie wpływu na przeżycie chorych, była rozległość nacieków nowotworowych w przymaciczach (po jednej lub obu stronach macicy). Stwierdzono, że obustronne nacieki w przymaciczach częściej występowały u chorych, które przeżyły 5-letni okres obserwacji (55%), aniżeli u tych, które zmarły w tym czasie (45%);  $p=0,698$ . Nie wykazano zatem wpływu zasięgu naciekania przymacicz na wyniki leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy.

Istotny element prognostyczny u chorych na raka szyjki macicy stanowi typ histologiczny guza nowotworowego. W badanej grupie chorych u ponad 90% chorych (96,6%) zdiagnozowano raka płaskonabłonkowego. Z uwagi na niemalże jednolity charakter grupy cecha ta nie została objęta dalszą analizą.

Stopień zróżnicowania raka jest również ważnym czynnikiem rokowniczym, wpływającym na wyniki leczenia skojarzonego chorych na raka szyjki macicy. W analizowanej grupie chorych nie wykazano jednak wpływu stopnia zróżnicowania raka na 5-letnie przeżycie chorych ( $p=0,831$ ). Również analiza w podziale na grupę: G1+2 w stosunku do G3 nie wykazała wpływu na wyniki leczenia ( $p=0,738$ ). Z uwagi na szeroko omawianą możliwość wpływu tego czynnika prognostycznego, dokonano następnie analizy krzywej przeżycia Kaplana-Meiera w zależności od stopnia zróżnicowania raka szyjki macicy. Nie wykazano istotnych różnic w przebiegu obu krzywych: dla raka w stopniu zróżnicowania G1+ G2 i G3. Oszacowane wartości prawdopodobieństwa przeżyć dla testów Wilcoxona (według Gehana, Peto Peto i long-rank) wynoszą odpowiedni:  $p=0,626$ ,  $p=0,624$  oraz  $p=0,709$ . Szczegóły przedstawiono na rycinie nr 32.

**Rycina 32.** Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na raka szyjki macicy w zależności od stopnia zróżnicowania raka.



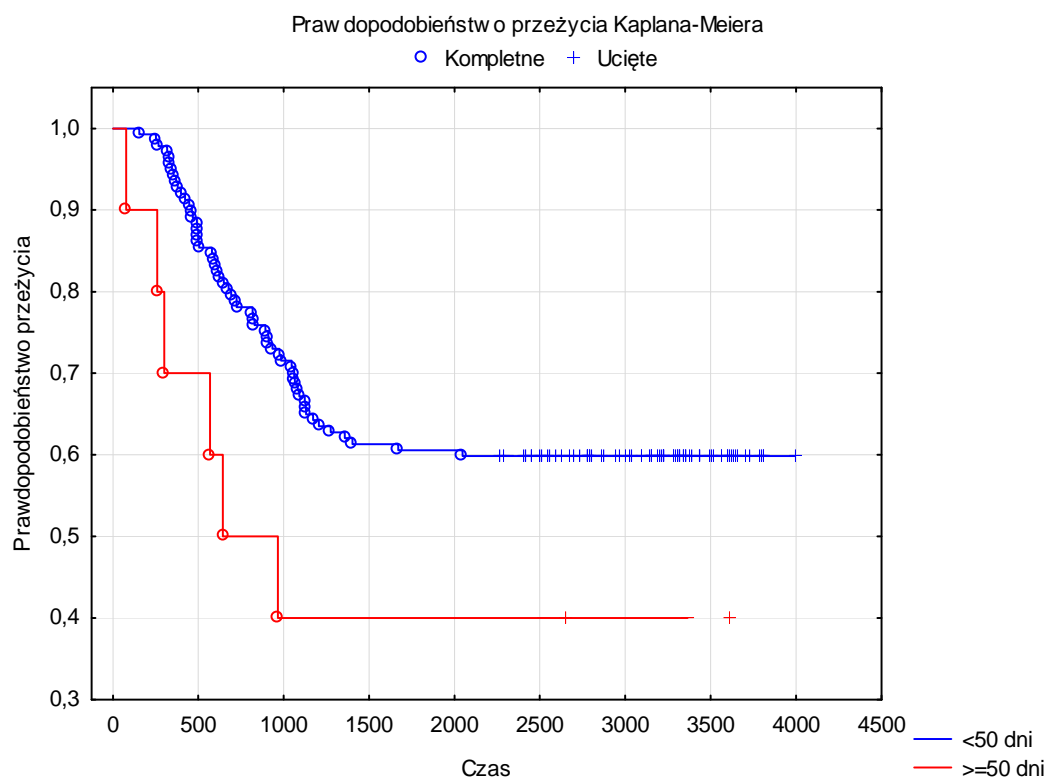
Ocenie poddano także czas, jaki upłynął od momentu diagnozy histopatologicznej do chwili rozpoczęcia radiochemioterapii. Zwraca uwagę, że czas oczekiwania na leczenie u chorych, które nie przeżyły pięciu lat był o niemal 7 dni dłuższy, aniżeli u chorych, które przeżyły pięć lat, odpowiednio 41,5 dni (SD=8,2dni) i 34,7dni (SD=6,7dni). Jednakże różnica ta nie okazała się istotna statystycznie ( $p=0,112$ ), ale zaznaczyła swój wpływ na wyniki leczenia.

### 6.3.3. Wyniki analizy czynników terapeutycznych

Całkowity średni czas radiochemioterapii, który obejmuje proces napromieniania wiązkami zewnętrznymi (teleradioterapia) połączony z chemioterapią oraz brachyterapię dojamową, nie okazał się czynnikiem wpływającym na przeżycia chorych ( $p=0,872$ ). Całkowity średni czas leczenia u chorych, które przeżyły pięć lat wynosił 40,3 dni (SD= 5,5); u chorych, które zmarły odpowiednio 40,3 dni (SD= 6,3). Analogiczną sytuację stwierdzono w obu

podgrupach chorych, gdzie różnice dotyczące średniego całkowitego czasu leczenia były zbliżone (IIB – 40,4 dni i IIB- 40,2 dni). Jednak czas leczenia chorych w pełni odpowiadał rekomendacją ICRU ( 56 dni). Poszukując zależności między całkowitym czasem leczenia, a przeżyciem chorych dokonano analizy przyjmując jako punkt odcięcia 50 dni. Na tej podstawie wyznaczono i porównano krzywe przeżycia, oszacowane metodą Kaplana-Meiera dla chorych, u których całkowity czas leczenia był krótszy niż 50 dni i tych, u których był on  $\geq 50$  dni. Na rycinie nr 33 przedstawiono nałożone na siebie krzywe przeżycia dla obu przedziałów czasów leczenia. Można stwierdzić, że cały przebieg krzywej przeżycia, odpowiadającej chorym, u których całkowity czas leczenia wyniósł  $< 50$  dni leży powyżej krzywej odpowiadającej chorym, z czasem leczenia  $\geq 50$  dni. Wyniki porównania testami Wilcozona (Gehana, Peto Peto i long-rank ) pozwalają stwierdzić, iż krótszy czas leczenia ma tendencje w kierunku wydłużenia czasu przeżycia chorych aniżeli czas leczenia  $\geq 50$  dni. Oszacowane wartości prawdopodobieństwa przeżyć dla wyżej wymienionych testów wynoszą odpowiednio:  $p=0,065$ ,  $p=0,065$  oraz  $p=0,065$ .

**Rycina 33.** Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na raka szyjki macicy w zależności od całkowitego czasu leczenia.





Ważnym elementem analizy wyników leczenia radiochemioterapią jest również ocena wpływu dawki fizycznej promieniowania, otrzymane przez chore na przeżycie. Dokonano analizy wpływu dawek fizycznych, zarówno z teleradioterapii, jak i brachyterapii oddzielnie. Istotnym elementem oceny wpływu czynników prognostycznych na przeżycie 5-letnie chorych na raka szyjki macicy, była również analiza wpływu całkowitej dawki fizycznej z obu metod radioterapii na guz nowotworowy (punkt referencyjny A) i przymacicza (punkt referencyjny B).

Dawka fizyczna z teleradioterapii oceniana była w punkcie przecięcia osi wiązek promieniowania jonizującego. W obu grupach chorych dawka fizyczna z teleradioterapii na guz (odpowiadający w przybliżeniu punktowi referencyjnemu A) była porównywalna i wynosiła odpowiednio 31,3 Gy, u chorych z obserwowanym przeżyciem 5-letnim i 32,9 Gy, u chorych, które zmarły przed upływem tego czasu. Również wartości dawki fizycznej na przymacicza (odpowiadający w przybliżeniu punktowi referencyjnemu B) była dla obu grup zbliżona i wyniosła: 49,5 Gy i 49,9 Gy. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnic w wartości dawek fizycznych, które otrzymały chore na objętość guza nowotworowego i przymacicza, u chorych, które przeżyły pięcioletni okres obserwacji i tych, które zmarły przed upływem tego czasu ( $p=0,317$  i  $p=0,078$ ). Jednakże zaznaczyła się pewna tendencja dla wartości dawek na obszar przymacicza. Rozkład wartości dawek fizycznych z teleradioterapii przedstawiono w tabeli nr 21.

**Tabela 21.** Średnie dawki fizyczne otrzymane przez chore z teleradioterapii w zależności od wyników leczenia.

Lokalizacja	Grupa chorych- dawki Gy		Znamienność statystyczna p
	żyje 5 lat	żyje < 5 lat	
<b>Guz</b>	31,3 ± 5,1 Gy	32,9 ± 6,1 Gy	0,317
<b>Przymacicza</b>	49,5 ± 2,2 Gy	49,9 ± 2,1 Gy	<b>0,078</b>

Analizując oddziaływanie wartości dawek fizycznych z teleradioterapii na przeżycie w podziale na podgrupy, również nie wykazały one różnic na poziomie istotności statystycznej  $p<0,05$  dla wpływu na przeżycie chorych. Szczegóły wyników tej analizy przedstawiono w tabeli nr 22.

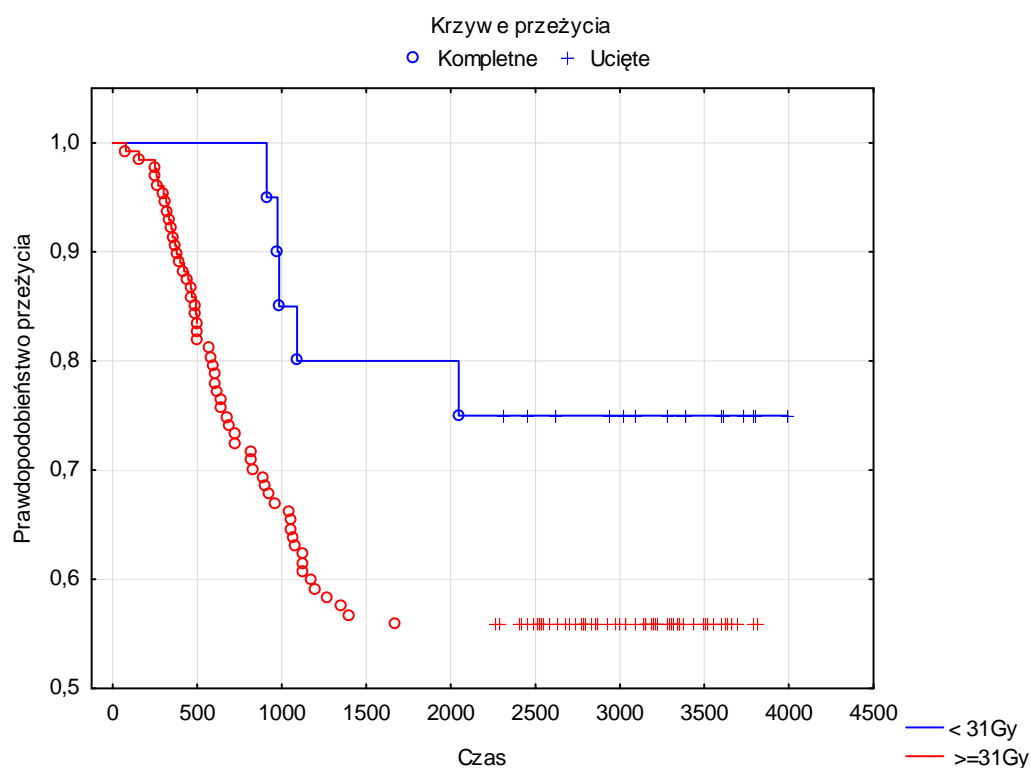
**Tabela 22.** Średnie dawki fizyczne otrzymane przez chore z różnym stopniem zaawansowania klinicznego z teleradioterapii w zależności od wyników leczenia

Stopień zaawansowania	Lokalizacja	Grupa chorych- dawki w Gy		Znamiennosc statystyczna p
		żyje 5 lat	żyje < 5 lat	
<b>IIB</b>	<b>Guz</b>	31,1	30,7	0,873
	<b>Przymacicza</b>	48,1	49,2	0,365
<b>IIIB</b>	<b>Guz</b>	31,4	33,1	0,358
	<b>Przymacicza</b>	50,0	50,1	0,456

Oceniając wpływ dawki fizycznej z teleradioterapii na wyniki leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy, w dalszym etapie dokonano analizy wpływu dawek z teleradioterapii na guz i przymacicza, przyjmując jako punkt odcięcia dla guza wartość 31 Gy, natomiast dla przymacicza wartość 50 Gy. Wykazano, że u chorych z dawką na przymacicza wyższą lub równą 50 Gy przeżycia 5-letnie były wyższe, niż u chorych z dawką < 50 Gy ( $p=0,041$ ).

Natomiast analizując dawki na guz z teleradioterapii i przyjmując jako punkt odcięcia wartość 31 Gy, oceniono skuteczność leczenia w zależności od dawki promieniowania na podstawie porównania krzywych przeżycia, oszacowanych metodą Kaplana-Meiera. Na rycinie nr 34 przedstawiono nałożone na siebie krzywe przeżycia dla obu przedziałów dawki z teleradioterapii na guz nowotworowy. Wykazano, że cały przebieg krzywej przeżycia, odpowiadającej chorym z dawką z teleradioterapii na guz < 31Gy, leży powyżej krzywej odpowiadającej chorym z dawką  $\geq 31$ Gy. Wyniki porównania testami Wilcozona (Gehana, Peto Peto i long-rank) pozwalają stwierdzić, iż niższa dawka z teleradioterapii ma tendencje w kierunku wydłużenia czasu przeżycia chorych, aniżeli dawka powyżej lub równa 31Gy. Oszacowane wartości prawdopodobieństwa przeżyć dla wyżej wymienionych testów wynoszą odpowiednio:  $p=0,037$ ,  $p=0,037$  oraz  $p=0,061$ . Szczegóły przedstawiono na rycinie nr 34.

**Rycina 34.** Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na raka szyjki macicy w zależności od dawki z teleradioterapii na guz.



Należy jednak przypomnieć, że w rozdziale Materiał wykazano, iż średnia dawka fizyczna z teleradioterapii na guz nowotworowy była wyższa u chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB.

W kolejnym etapie oceniono wpływ wartości dawek fizycznych z brachyterapii na wyniki leczenia. Dawkę z brachyterapii oceniono w odniesieniu do zdefiniowanych w raporcie ICRU punktów referencyjnych A i B, odpowiadających guzowi nowotworowemu i przymaciczom. Wykazano, że dawki fizyczne zarówno w punkcie A, jaki i B nie różniły się statystycznie pomiędzy grupami chorych, które przeżyły lub nie 5-letni okres obserwacji ( $p=0,668$  i  $p=0,078$ ) - tabela nr 23. W dalszym etapie przeanalizowano również wpływ dawki w punkcie A, przyjmując jako punkt odcięcie wartość 50 Gy. W tej analizie również nie wykazano wpływu dawki z brachyterapii na długoletnie przeżycia chorych ( $p=0,711$ )

**Tabela 23.** Średnie dawki fizyczne otrzymane przez chore z brachyterapii w zależności od wyników leczenia

Lokalizacja	Grupa chorych- dawki Gy		Znamiennosc statystyczna p
	żyje 5 lat	żyje < 5 lat	
<b>punkt A</b>	51,9 ± 8,6 Gy	52,6 ± 8,7 Gy	0,317
<b>punkt B</b>	13,1 ± 3,4 Gy	14,6 ± 2,9 Gy	<b>0,078</b>

Wpływ wysokości dawek fizycznych z brachyterapii nie okazała się mieć znaczenia na przeżycie chorych, zarówno w u chorych w IIB stopniu zaawansowania klinicznego, jak i w stopniu IIIB. Szczegółową analizę przedstawiono w tabeli nr 24.

**Tabela 24.** Średnie dawki fizyczne otrzymane przez chore z różnym stopniem zaawansowania klinicznego z brachyterapii w zależności od wyników leczenia

Stopień zaawansowania	Lokalizacja	Grupa chorych- dawki w Gy		Znamiennosc statystyczna p
		żyje 5 lat	żyje < 5 lat	
<b>IIB</b>	<b>Guz</b>	53,3	57,2	0,267
	<b>Przymacicza</b>	12,5	16,5	0,453
<b>IIIB</b>	<b>Guz</b>	51,5	51,7	0,789
	<b>Przymacicza</b>	13,3	14,0	0,342

Ważnym czynnikiem, wpływającym na skuteczność leczenia onkologicznego u chorych na raka szyjki macicy, są dawki łączne, wynikające z zastosowania teleradioterapii, jak i brachyterapii. Ocenę wpływu dawek sumarycznych w punktach referencyjnych na przeżycie przedstawiono poniżej. Wykazano, że wysokość dawki fizycznej całkowitej na guz nie była czynnikiem wpływającym na wyniki leczenia (p=0,795).

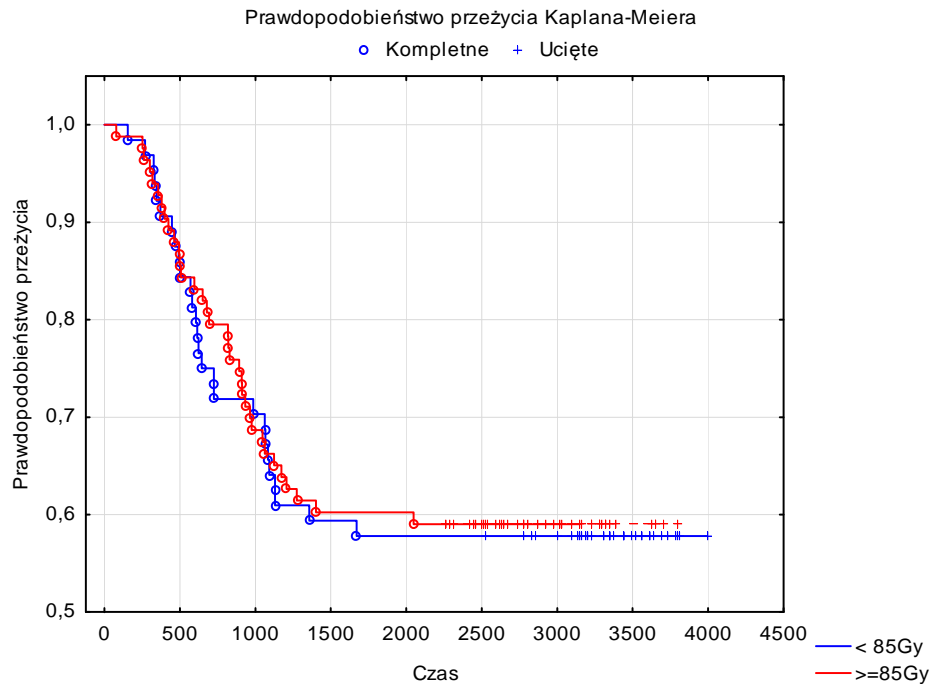
Szczegóły rozkłady średnich fizycznych dawek całkowitych w badanej grupie chorych przedstawiono w tabeli nr 25.

**Tabela 25.** Średnie całkowite dawki fizyczne u chorych na raka szyjki macicy w zależności od czasu przeżycia chorych.

Lokalizacja	Grupa chorych		Znamiennosc statystyczna p
	żyje 5 lat	żyje < 5 lat	
<b>. Guz (punkt A)</b>	87,8 ± 11,2 Gy	86,5 ± 8,0 Gy	0,795
<b>Przymacicza (punkt B)</b>	62,6 ± 4,2 Gy	64,5 ± 5,3 Gy	<b>0,035</b>

Szukając zależności pomiędzy wysokością dawki całkowitej, a przeżyciem chorych oceniono wpływ dawek na guz  $\geq 85$ Gy ( zgodnie z rekomendacją ICRU). Przyjmując jako punkt odcięcia wartość 85 Gy, nie wykazano wpływu całkowitej dawki na guz ( punkt referencyjny A) na przeżycia chorych. Przebieg krzywych przeżycia dla wartości  $< 85$  Gy i  $\geq 85$  Gy jest porównywalny, a wartości dla testów Wilcozona (Gehana, Peto Peto i long-rank) wynoszą odpowiednio:  $p=0,833$ ,  $p=0,832$  i  $p=0,8544$ . Szczegóły przedstawiono na rycinie nr 35.

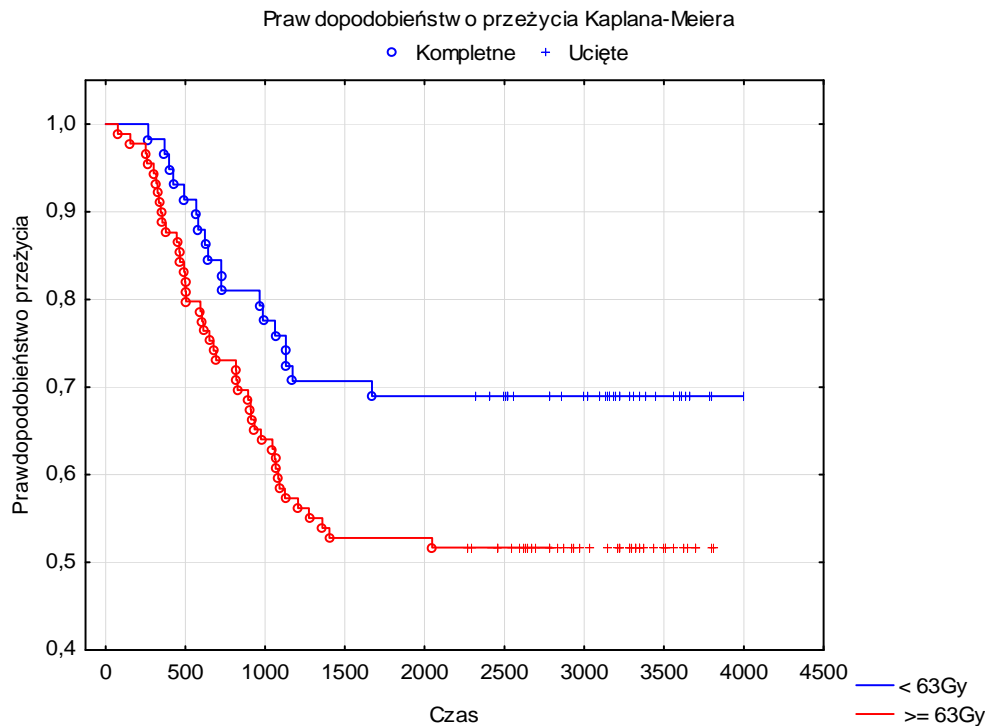
**Rycina 35.** Prawdopodobieństwo przeżycia chorych w zależności od dawki całkowitej na guz.



Interesująca okazała się analiza wpływu wartości dawki fizycznej całkowitej w przymacicza na przeżycie chorych. Stwierdzono, że dawki w grupie chorych, które zmarły w okresie pięcioletniej obserwacji były istotnie statystycznie wyższe ( $p=0,035$ ), aniżeli u chorych, które żyły 5 lat i wyniosły odpowiedni 64,5 Gy i 62,6 Gy. Wyższe dawki dotyczyły zatem głównie chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB, co wskazuje na brak wpływu eskalacji dawki na wyniki leczenia.

Przyjmując jako punkt odcięcia dawkę 63 Gy oceniono jej wpływ na przeżycie chorych. Porównania krzywe przeżycia, oszacowane metodą Kaplana-Meiera. Na rycinie nr 36 przedstawiono nałożone na siebie krzywe przeżycia dla obu przedziałów wartości całkowitej dawki fizycznej na przymacicza (referencyjny punkt B). Jak widać cały przebieg krzywej przeżycia, odpowiadającej chorym z sumaryczną dawką fizyczną w punkcie B  $< 63$  Gy leży powyżej krzywej, odpowiadającej sumarycznej dawce fizycznej na przymacicza u chorych  $\geq 63$  Gy.

**Rycina 36.** Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od wysokości dawki całkowitej na przymacicza.



Wyniki porównania testami Wilcoxona (Gehana, Peto Peto i long-rank), pozwalają stwierdzić, iż niższa całkowita fizyczna dawka na przymacicza ma tendencje w kierunku wydłużenia czasu przeżycia chorych aniżeli całkowita dawka fizyczna  $\geq 63$  Gy. Oszacowane wartości prawdopodobieństwa przeżyć dla wyżej wymienionych testów wynoszą odpowiednio:  $p=0,030$ ,  $p=0,030$  oraz  $p=0,032$ . Należy jednak zwrócić uwagę na wyniki analiz przedstawione w rozdziale poświęconym Materiałowi pracy. Wykazano w nim, że średnie sumaryczne dawki fizyczne na przymacicza dla chorych w IIIB stopniu zaawansowania klinicznego były istotnie statystycznie wyższe, niż u chorych w stopniu IIB.

Analizując wyniki wpływu dawki sumarycznej w wyznaczonych punktach referencyjnych u chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIB i IIIB wykazano, że w grupie chorych na raka szyjki macicy w stopniu IIB średnia fizyczna dawka całkowita na przymacicza (punkt B) była istotnie statystycznie wyższa u chorych, które zmarły w ciągu pięciu lat obserwacji. Pozostałe wartości fizycznych dawek średnich nie wykazały zmienności statystycznych na poziomie  $p < 0,05$ .

Wyniki analizy średnich fizycznych dawek całkowitych u chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IIB i IIIB przedstawiono w tabeli nr 26.

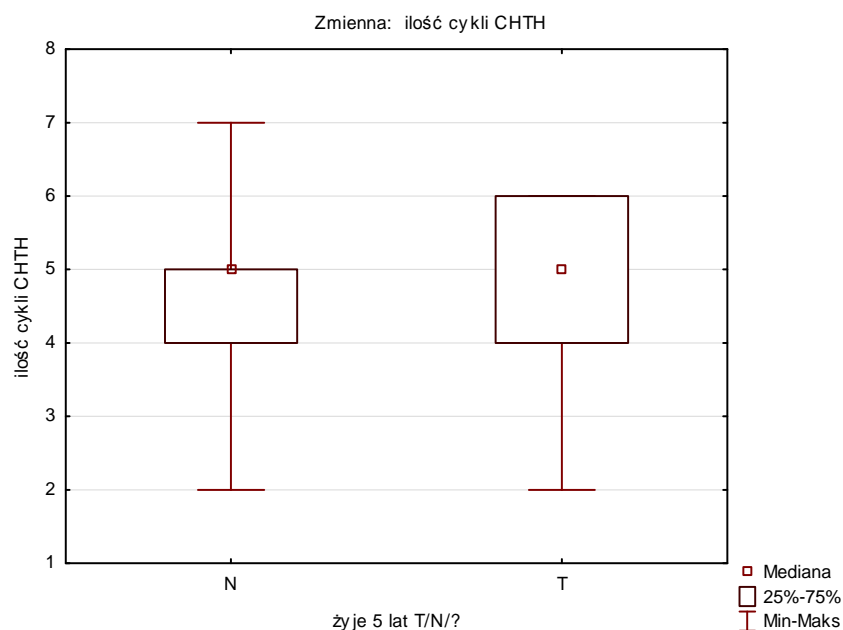
**Tabela 26.** Średnie całkowite dawki fizyczne u chorych z różnym stopniem zaawansowania klinicznego w zależności od wyników leczenia.

Stopień zaawansowania	Lokalizacja	Grupa chorych- dawka w Gy		Znamiennosc statystyczna p
		żyje 5 lat	żyje < 5 lat	
<b>IIB</b>	<b>Guz</b>	88,3	92,7	0,371
	<b>Przymacicza</b>	60,6	65,7	<b>0,011</b>
<b>IIIB</b>	<b>Guz</b>	87,6	85,2	0,660
	<b>Przymacicza</b>	63,3	64,1	0,403

Ważnym elementem leczenia skojarzonego jest chemioterapia. W przeprowadzonej analizie oceniono również wpływ liczby kursów chemioterapii, towarzyszących teleradioterapii, na wyniki leczenia onkologicznego chorych. Stwierdzono, że średnia liczba kursów chemioterapii u chorych, które przeżyły pięć lat wyniosła 4,8 (SD= 1,1), natomiast dla chorych, które zmarły w tym czasie 4,6 (SD= 1,1). Nie wykazano różnicy na poziomie istotności statystycznej ( $p=0,419$ ) dla związku pomiędzy liczbą chemioterapii, jako czynnika prognostycznego, wpływającego na przeżycia chorych- rycina nr 37.



**Rycina 37.** Wpływ liczby kursów chemioterapii na przeżycie 5-letnie chorych.



Dokonując podobnej analizy dla chorych w IIB i IIIB stopniu zaawansowania oddzielnie, również nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy chorymi, które żyły pięć lat i tymi, które zmarły w okresie obserwacji ( $p=0,913$  i  $p=0,245$ ).

Oceniono również wpływ liczby kursów chemioterapii na przeżycia chorych w przypadku małej ( $< 4$  cm) i dużej ( $\geq 4$  cm) masy guza pierwotnego szyjki macicy. Zarówno w przypadku małej masy guza ( $p=0,532$ ), jak i dużej masy nowotworu ( $p=0,217$ ), nie wykazano istotnego statystycznie wpływu liczby kursów zastosowanej chemioterapii na 5-letnie przeżycie chorych.

W poszukiwaniu związku pomiędzy liczbą kursów chemioterapii, a długoletnim przeżyciem chorych dokonano następnie analizy w podziale na określoną liczbę przeprowadzonych chemioterapii. Porównano przeżycia chorych, u których podano 1 do 4 kursów chemioterapii z tymi, u których zastosowano 5 i więcej kursów chemioterapii w trakcie napromieniania. Nie wykazano związku na poziomie istotności statystycznej ( $p=0,935$ ), pomiędzy liczbą kursów chemioterapii, a wynikami leczenia. Nie należy jednak zapominać, że w całej grupie badanej średnia liczba kursów chemioterapii wyniosła 4,7 kursów, a 68,71% chorych otrzymała 5 i więcej kursów chemioterapii.

## 6.4. Tolerancja leczenia

W wyniku prowadzonego leczenia promieniowaniem jonizującym doszło u chorych do wystąpienia zarówno wczesnych, jak i późnych odczynów popromiennych ze strony pęcherza moczowego i odbytnicy. Konsekwencją leczenia skojarzonego z użyciem chemioterapii jest dodatkowe potencjalnie niekorzystne działania cytostatyku zarówno na odczyny popromienne (nasilając je), jak i na toksyczność hematologiczną.

W przebiegu badania dokonano analizy występowania odczynów popromiennych wczesnych i późnych, zarówno u chorych, które przeżyły pięcioletni okres obserwacji, jak i tych które zmarły w tym czasie. Następnie oceniono wpływ występowania odczynów na czas leczenia chorych, występowania przerw w leczeniu oraz wyniki leczenia skojarzonego u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy.

Analizując występowanie wczesnych odczynów popromiennych ze strony pęcherza moczowego stwierdzono, że zarówno odczyny łagodne (stopień 1 i 2), jak i średnio ciężkie i ciężkie (stopień 3 i 4) występowały częściej w grupie chorych, które zmarły w okresie pięcioletniej obserwacji, niż u chorych, które przeżyły pięć lat. Analizę tą przedstawiono w tabeli nr 27.

**Tabela 27.** Wczesne odczyny popromienne ze strony pęcherza moczowego u chorych w zależności od wyników leczenia.

Stopień odczynów / grupa chorych	0	1 i 2	3 i 4
żyją 5 lat (87)	79 (90,8%)	6 (6,9%)	2 (2,3%)
żyją < 5 lat (60)	50 (83,3%)	8 (13,4%)	2 (3,3%)

Podobnej oceny dokonano dla odczynów wczesnych ze strony jelit. Wczesne odczyny popromienne ze strony jelit występowały częściej, aniżeli odczyny ze strony pęcherza moczowego zarówno u chorych, które przeżyły pięć lat, jak i u chorych, które zmarły w tym czasie. Dokonując analizy porównawczej pomiędzy chorymi, wykazano, że odczyny wczesne ze strony odbytnicy występowały częściej u chorych, które zmarły w czasie obserwacji, niż u chorych z 5-letnim przeżyciem całkowitym. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli nr 28.

**Tabela 28.** Wczesne odczyny popromienne ze strony jelit u chorych w zależności od wyników leczenia.

<b>Stopień odczynów / grupa chorych</b>	<b>0</b>	<b>1 i 2</b>	<b>3 i 4</b>
<b>żyją 5 lat (87)</b>	68 (78,2%)	11 (12,6%)	8 (9,2%)
<b>żyją &lt; 5 lat (60)</b>	44 (73,3%)	10 (16,7%)	6 (10,0%)

W wieloczynnikowej analizie związku pomiędzy występowaniem popromiennych odczynów wczesnych, a wydłużeniem czasu leczenia (z powodu przerw w napromienianiu) i tym samym wpływu czasu leczenia na przeżycia chorych, nie wykazano istotnie statystycznego związku pomiędzy odczynami wczesnymi, a czasem leczenia i przeżyciem 5-letnim chorych ( $p=0,243$ ).

Nie wykazano związku pomiędzy występowaniem wczesnych odczynów popromiennych, a całkowitą dawką fizyczną w punkcie A u chorych, u których wystąpiły odczyny i tych, które leczenie zakończyły bez objawów ubocznych ( $p=0,464$ ).

Późne odczyny popromienne, występujące po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia nie mają bezpośredniego wpływu na czas leczenia chorych, jednakże ich obecność może wpływać na wyniki leczenia promieniowaniem jonizującym.

Analizując występowanie późnych odczynów popromiennych ze strony pęcherza moczowego wykazano, że odmiennie, niż w przypadku odczynów wczesnych, występowały one częściej u chorych, które przeżyły pięć lat, niż u chorych, które zmarły w tym czasie. W tabeli nr 29 przedstawiono szczegółowe analizy dotyczące późnych odczynów popromiennych ze strony pęcherza moczowego u chorych na raka szyjki macicy otrzymujących radiochemioterapię.

**Tabela 29.** Późne odczyny popromienne ze strony pęcherza u chorych w zależności od wyników leczenia.

<b>Stopień odczynów / grupa chorych</b>	<b>0</b>	<b>1 i 2</b>	<b>3 i 4</b>
<b>żyją 5 lat (87)</b>	64 (73,6%)	17 (19,5%)	6 (6,9%)
<b>żyją &lt; 5 lat (60)</b>	45 (75,0%)	8 (13,4%)	7 (11,6%)

Podobne wyniki dotyczące odczynów późnych ze strony jelit przedstawiono w tabeli .Należy zwrócić uwagę, że późne odczyny popromienne ze strony jelit, podobnie jak w przypadku odczynów wczesnych, występowały częściej, niż odczyny późne ze strony pęcherza moczowego. Oceniając tolerancję leczenia w podziale na grupy stwierdzono, że późne odczyny popromienne ze strony jelit występowały częściej w grupie chorych, które zmarły w trakcie pięcioletniego okresu obserwacji, aniżeli u chorych które przeżyły pięć lat- tabela nr 30.

**Tabela 30.** Późne odczyny popromienne ze strony jelit u chorych w zależności od wyników leczenia.

<b>Stopień odczynów / grupa chorych</b>	<b>0</b>	<b>1 i 2</b>	<b>3 i 4</b>
<b>żyją 5 lat (87)</b>	50 ( 57,5%)	28 (32,2%)	9 (10,3%)
<b>żyją &lt; 5 lat (60)</b>	31 (51,7%)	14 (23,3%)	15 (25,0%)

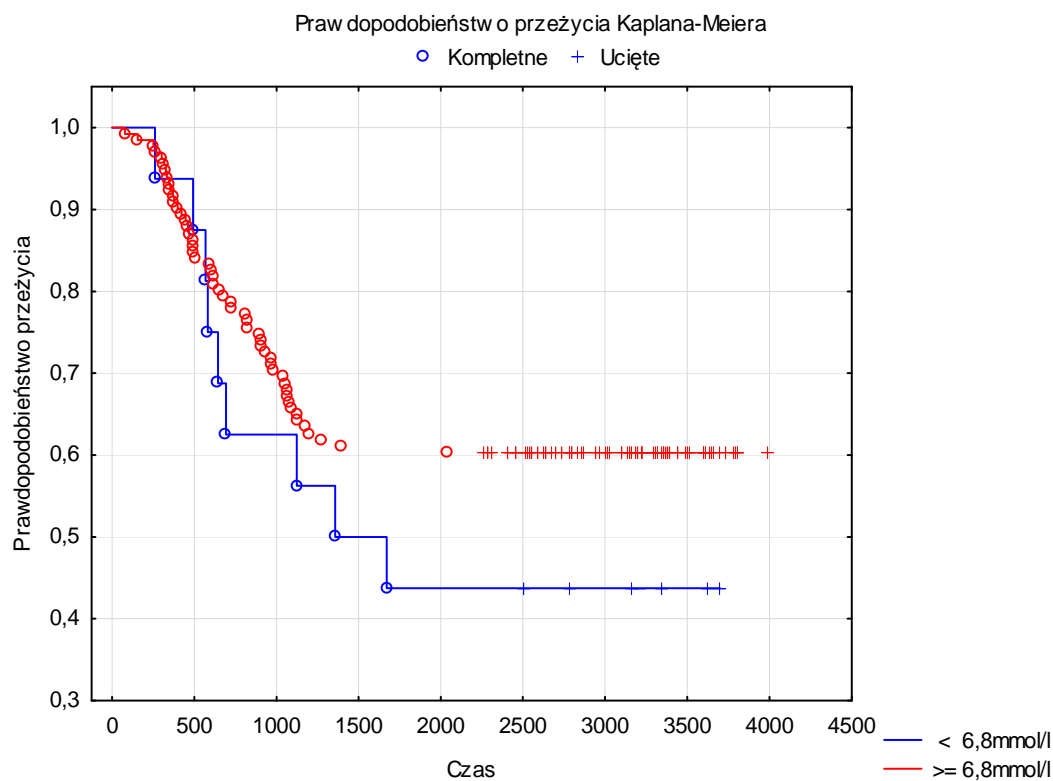
Analizując wpływ późnych odczynów popromiennych na przeżycie chorych, nie wykazano związku pomiędzy tym czynnikiem, a 5-letnim przeżyciem chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy ( $p=0,232$ ).

W statystycznej korelacji porządku rang Spearmana nie wykazano korelacji pomiędzy wartością dawek fizycznych ( całkowitych oraz osobno z tele- i brachyterapii) u chorych, a występowaniem zarówno wczesnych, jak i późnych odczynów popromiennych.

W rozdziale Materiał oceniono stopień toksyczności hematologicznej towarzyszącej leczeniu skojarzonemu. Analizując wpływ objawów toksyczności nie wykazano związku pomiędzy obserwowaną niedokrwistością ( $p=1,00$ ), leukopenią ( $p=0,123$ ) i neutropenią ( $p=0,895$ ), a liczbą kursów prowadzonego leczenia z użyciem chemioterapii cisplatyną.

Wykazano natomiast, że niedokrwistość (hemoglobina  $< 6,8$  mmol/l wg WHO) przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego miała wpływ na wyniki leczenia. Na rycinie nr przedstawiającej przeżycia chorych w zależności od wyjściowego poziomu hemoglobiny. Krzywa przeżycia dla chorych z poziomem hemoglobiny  $\geq 6,8$  mmol/l leży powyżej krzywej dla chorych z poziomem hemoglobiny poniżej tej wartości. Wyniki porównania testami Wilcoxa (Gehana, Peto Peto i long-rank ) pozwalają stwierdzić, iż wyższy poziom hemoglobiny we krwi u chorych przed rozpoczęciem leczenia ma tendencje w kierunku wydłużenia czasu przeżycia, w porównaniu z wartością hemoglobiny na poziomie niedokrwistości. Oszacowane wartości prawdopodobieństwa przeżyć dla wyżej wymienionych testów wynoszą odpowiednio:  $p=0,060$ ,  $p=0,060$  oraz  $p=0,062$ - rycina nr 38.

**Rycina 38.** Prawdopodobieństwo przeżycia chorych w zależności od poziomu hemoglobiny.



## 7. DYSKUSJA

Rak szyjki macicy, będąc szóstym co do częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (3078 nowych zachorowań w 2010 roku), wciąż stanowi istotny problem epidemiologiczny i społeczny. Dodatkowym wyzwaniem jest utrzymująca się nadal wysoka umieralności z powodu tego nowotworu w naszym kraju (1735 zgonów w 2010 roku) [4]. Wpływ na tę sytuację ma fakt, że w Polsce u ponad 50% chorych nadal odnotowuje się raka szyjki macicy w zaawansowanym stadium choroby [112]. Choroba zaawansowana stanowi niewątpliwie problem z punktu widzenia wyboru właściwej i optymalnej metody leczenia. W wielu analizach na przestrzeni lat oceniono wyniki leczenia chirurgicznego, radioterapii i chemioterapii w raku szyjki macicy. W zaawansowanym stadium choroby samodzielna radioterapia przez wiele lat była najbardziej optymalną metodą leczenia. Jednakże wyniki wciąż były niezadowalające. Zaczęto więc poszukiwać metod mogących zwiększyć skuteczność leczenia, poprzez zwiększenie dawki promieniowania jonizującego na objętość tarczową nowotworu, zarówno z teleradioterapii, jak i brachyterapii oraz zastosowanie nowoczesnych technik radioterapii (w napromienianiu z wiązek zewnętrznych: 3DCRT, IMRT, tomoterapia, jak i brachyterapii: różne źródła promieniotwórcze oraz technika 3D). Wzrost dawki całkowitej zwiększając liczbę odczynów popromiennych, nie przełożyło się jednak na polepszenie wyników leczenia [113,114,115]. Zastosowanie natomiast nowoczesnych technik radioterapii, spowodowało polepszenie wyników leczenia, jednakże z uwagi na dużą ruchomość narządową macicy, zastosowanie ich w leczeniu radykalnym u chorych na raka szyjki macicy nie zawsze jest możliwe.

W ostatnich kilkunastu latach trwają badania kliniczne dotyczące wyników leczenia u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy, u których w trakcie napromieniania włączono chemioterapię. Wyniki kilku badań randomizowanych i metaanaliz wskazują, że leczenie skojarzone, łączące w sobie zarówno radioterapię, jak i chemioterapię polepszyło wyniki leczenia w porównaniu do uprzednio stosowanej radioterapii samodzielnej [103,104,105,106,107,116]. Większość tych badań porównywała wyniki leczenia samodzielną radioterapią i skojarzoną z chemioterapią. W niewielu badaniach analizowano natomiast wpływ czynników prognostycznych na wyniki leczenia. Ponadto badania te dotyczyły chorych w różnym stopniu zaawansowania klinicznego od I do IV, otrzymujących napromienianie różnymi metodami radioterapii ( w tym brachyterapii LDR i HDR, ) oraz odmiennych relacji czasowych pomiędzy teleradioterapią a brachyterapią, co wpływała ona

całkowity czas leczenia. Badania miały charakter wielośrodkowy, który cechował się pewnym zróżnicowaniem w ramach akceptowanego protokołu. Oceny czynników prognostycznych u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu II i III dokonywano wspólnie z chorymi w niższych stopniach zaawansowania (IB), a liczba chorych w stopniu klinicznym IIIB była relatywnie niska. Należy bowiem pamiętać, że w krajach, w których prowadzone są badania kliniczne (USA, Kanada, kraje Unii Europejskiej) nie stwierdza się wysokiego odsetka chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy.

Podjęcie analizy roli poszczególnych czynników prognostycznych na wyniki leczenia w tak złożonej terapii skojarzonej, jaką jest radiochemioterapia raka szyjki macicy jest zasadna. Celem badania była nie tylko ocena skuteczności leczenia skojarzonego na podstawie analizy przeżyć 5-letnich, ale także ocena zależności pomiędzy czynnikami prognostycznymi a wynikami leczenia u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu IIB i IIIB. Poszukiwano również nowych relacji pomiędzy znanymi czynnikami leczenia w przypadku radiochemioterapii i wpływu toksyczności leczenia na jego wyniki.

Przeprowadzone badanie opierało się na analizie jednolitej pod względem leczenia grupy 147 chorych. W całej populacji badanej zdiagnozowano zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu klinicznym IIB (21,3%) i IIIB (78,2%) wg FIGO. Leczenie przeprowadzono zgodnie wytycznymi ICRU dotyczącymi dawki z radioterapii ( dawka na guz  $\geq 85$ Gy i dawka na przymacicza  $\geq 60$ Gy). U wszystkich chorych podano porównywalne dawki zarówno teleradioterapii, jak i brachyterapii. Towarzysząca radioterapii chemioterapia cisplatyną przeprowadzona była w sposób optymalny. Czas leczenia chorych był krótki i nie przekraczał w większości przypadków zalecanych w raporcie ICRU 56 dni [86,87,88]. Tak jednolity pod względem sposobu leczenia materiał pozwolił na analizę czynników prognostycznych populacyjnych, klinicznych i terapeutycznych, mających wpływ na wyniki leczenia radiochemioterapią u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy zarówno w odniesieniu do całej grupy badanej, jak i w podziale na podgrupę chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIB i IIIB. Analizę oparto o przeżycia 5-letnie stosując metody statystyczne takie jak test Chi-kwadrat Pearsona, test Fishera, Manna-Withneya czy algorytm Kaplana-Meiera.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że leczenie skojarzone łączące radioterapię i chemioterapię daje dobre wyniki leczenia. Przeżycie 5-letnie obserwowano u 59,2% chorych w całej populacji badanej (147 chorych) oraz u 75% chorych w stopniu IIB i 54,8% chorych w stopniu IIIB. Wyniki uzyskane w badaniu są porównywalne z tymi, jakie uzyskano w

innych badaniach oceniających skuteczność leczenia skojarzonego. Zarówno w badaniu NCIC (The National Cancer Institute of Canada), jak i RTOG 90-01 uzyskano 5-letnie przeżycia chorych na poziomie 63-66% analizując chore w stopniach zaawansowania od IB do IIIB [105,117]. Wyniki uzyskane w Wielkopolskim Centrum Onkologii nie odbiegają od standardów amerykańskich i europejskich, i wskazują na skuteczność przeprowadzonego leczenia u chorych w zaawansowanym stadium choroby.

Nieodzownym elementem oceny wyników leczenia jest również analiza przyczyn niepowodzeń prowadzonej terapii. W wielu publikacjach dotyczących samodzielnej radioterapii wskazywano na wznowę miejscową lub niewyleczenie, jako główną przyczynę niepowodzeń [118,119]. Dodanie chemioterapii do napromieniania wydaje się mieć jednak wpływ na te relacje. Celem terapii skojarzonej jest wykorzystanie synergicznego działania obu metod leczenia w obszarze miednicy, można zatem oczekiwać, że w wyniku lokalnego działania obu metod miejscowa kontrola nowotworu będzie lepsza. Wyniki badania wykazują, że głównym czynnikiem niepowodzeń są przerzuty odległe. Chemoterapia dodana do leczenia napromienianiem może zmieniać zatem proporcje i pozwolić na lepszą kontrolę miejscową guza nowotworowego. Podobne sugestie o poprawie kontroli miejscowej, oparte na analizie wyników badań, podają również inni autorzy [116,117].

Niezależnie od metod leczenia raka szyjki macicy, wpływ na jego wyniki ma również szereg innych czynników. W pracy poszukiwano zależności pomiędzy czynnikami prognostycznymi (populacyjnymi, klinicznymi i terapeutycznymi), a wynikami leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy.

W przeprowadzonej analizie dominującym czynnikiem, mającym najistotniejszy wpływ na przeżycie chorych okazał się stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy. O tym, jak ważny wpływ na wyniki leczenia ma zaawansowanie choroby świadczą wyniki licznych publikacji, dotyczących oceny przeżycia chorych w zależności od stopnia zaawansowania choroby [45,46,47,48,49]. W pracach tych wskazywano, że w 5-letnie przeżycie chorych w stopniu zaawansowania IB obserwowane było u 68-77% chorych, podczas gdy już w stopniu zaawansowania IIA stwierdzane było u 67% chorych. W chorobie zaawansowanej w stopniu IIB przeżycia 5-letnie stwierdzano u 63% chorych, a w stopniu IIIB u 43% chorych, natomiast w stopniu zaawansowania klinicznego IV 5-letnie przeżycia obserwowano zaledwie u 5% chorych.



W przeprowadzonym badaniu wykazano, że stopień klinicznego zaawansowania raka ma znaczenie prognostyczne i wpływa na przeżycie chorych. Zaobserwowano przeżycie 5-letnie u 75% chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIB i u 54,8% chorych w stopniu zaawansowania IIIB. Znamienność statystyczna tej różnicy ( $p=0,040$ ) wskazuje na silną korelację pomiędzy zaawansowaniem raka szyjki macicy, a przeżyciem chorych. Podobne wyniki, oceniające wpływ stopnia zaawansowania choroby na wyniki leczenia przedstawili w swoich publikacjach również inni autorzy [45,46,47,48,49,120,121]. W analizie opartej o wyniki leczenia w wielu ośrodkach Annual Report opublikował ocenę przeżyć pięcioletnich u chorych na raka szyjki macicy. Z danych zawartych w raporcie wynika, że u chorych na raka w stopniu zaawansowania klinicznego IIB otrzymujących radioterapię 5-letnie przeżycie odnotowano u 63,4% populacji badanej, natomiast u chorych w stopniu zaawansowania IIIB u 42,8% chorych [79].

Ze stopniem zaawansowania klinicznego raka wiąże się również wielkość guza pierwotnego. W piśmiennictwie podkreśla się, że wielkość guza nowotworowego ma wpływ na wyniki leczenia i przeżycie chorych [46,50,51,52,53,54,55,68,69,122]. W przeprowadzonym badaniu wykazano, że wraz ze zwiększającym się wymiarem guza znamienne rzadziej obserwuje się przeżycie 5-letnie u chorych ( $p=0,015$ ). Korelację pomiędzy wielkością guza a zaawansowaniem choroby nowotworowej została potwierdzona w przeprowadzonej analizie statystycznej. Większy wymiar guza pierwotnego raka szyjki macicy obserwowano u chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB, aniżeli w stopniu IIB ( $p=0,000$ ). Interesującym okazała się również analiza przeżycia chorych w zależności od wielkości guza pierwotnego, przy podziale guza pierwotnego na zmianę  $< 4\text{cm}$  i  $\geq 4\text{cm}$ . Okazało się, że przyjęty wymiar 4cm był właściwą przesłanką do dalszej analizy. Wykazano bowiem, że u chorych z guzem nowotworowym  $\geq 4\text{cm}$  przeżycie 5-letnie i przewidywane przeżycia wieloletnie na krzywej przeżycia oszacowanej metodą Kaplana-Meiera były niższe ( $p=0,025$ ), niż u chorych z guzem pierwotnym  $< 4\text{cm}$ . Podobnego podziału wielkości guza i wpływ czynnika prognostycznego, jakim jest wielkość zmiany  $\geq 4\text{cm}$  wykazali w swoich badaniach również inni autorzy [68,69,123].

Pozostałe parametry związane z zaawansowaniem nowotworu, jak stopień naciekania przymacicz nie okazał się w przeprowadzonej analizie istotnym czynnikiem rokowniczym. Odmienne wyniki uzyskano w badaniu Munagala i wsp., w którym u chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIB i IIIB otrzymujących radiochemioterapię, 5-letnie przeżycia

obserwowano u 85% chorych z naciekiem jednostronnym, podczas gdy w przypadku nacieków obustronnych przymacicz stwierdzone je już tylko u 58% chorych ( $p=0,015$ ) [56]. Również w badaniu Pereza wykazano związek pomiędzy zakresem nacieku w przymaciczach, a wynikami leczenia chorych na raka szyjki macicy. U chorych w III stopniu zaawansowania klinicznego nacieki jednostronne wiązały się z ryzykiem niepowodzenia miejscowego u 32% chorych, podczas gdy w przypadku nacieków obustronnych wznowe w miednicy obserwowano u 50% chorych ( $p<0,01$ ) [46].

Typ histologiczny stanowi istotny czynnik prognostyczny w leczeniu raka. Jednakże w prowadzonym badaniu, z uwagi na niemalże jednolity charakter grupy (96,6% chorych na raka płaskonabłonkowego), typ histologiczny raka nie stanowił elementu dalszej analizy statystycznej. Należy jednak podkreślić, że zdania na temat znaczenia typu histopatologicznego raka są podzielone. Wielu autorów uważa, że zarówno w przypadku raka płaskonabłonkowego, jak i gruczołowego wyniki leczenia są porównywalne [63,64]. Przeważa jednak pogląd, że najlepiej rokującym typem histopatologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy [48,57,65]. W raku gruczołowym odsetek przeżyć 5-letnich jest niższy [121]. Najgorzej rokującym typem raka jest natomiast rak neuroendokryny [39,40,41,42,43,44].

Wraz z typem histopatologicznym, wpływ na przeżycie chorych ma również stopień zróżnicowania raka. W przeprowadzonej metaanalizie Petersen i wsp.[ 137 hab.] stwierdzili, że stopień zróżnicowania raka jest niezależnym czynnikiem prognostycznym i ma wpływ na przeżycie chorych otrzymujących radioterapie samodzielnie. Podobne wnioski uzyskali w swoich badaniach również inni autorzy [75,123,124]. W przeprowadzonej analizie nie wykazano jednakże korelacji pomiędzy stopniem zróżnicowania raka, a wynikami leczenia i przeżyciem 5-letnim chorych ( $p=0,821$ ). Z uwagi na wagę problemu dokonano również podziału chorych pod względem zróżnicowania raka na G1+G2 i porównano ją z chorymi z rakiem o niskim stopniu zróżnicowania (G3). Również ta analiza nie wykazała związku pomiędzy stopniem zróżnicowania raka, a wynikami leczenia w analizowanej grupie chorych ( $p=0,738$ ). Podobne wyniki przedstawili w publikacji Stehman i wsp., którzy również w przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej nie wykazali związku pomiędzy stopniem zróżnicowania raka a przeżyciem chorych [125].

Innym ważnym czynnikiem prognostycznym, wskazywanym w wielu badaniach jest wiek chorych przed rozpoczęciem leczenia. Delaloye i wsp. wykazali, że u chorych w wieku 45 lat

i starszych, 5-letnie przeżycia obserwowane częściej niż u chorych młodszych niż 45 lat [126]. W przeprowadzonej analizie nie wykazano jednakże związku pomiędzy wiekiem chorych, a wynikami leczenia chorych na raka szyjki macicy ( $p=0,463$ ). Przyjmując jako wartość graniczną wiek 50 lat i dokonując dalszych analiz statystycznych, również potwierdzono brak wpływu wieku jako czynnika prognostycznego wpływającego na wyniki leczenia chorych w badanej grupie chorych ( $p=0,922$ ).

W radioterapii, w której łączy się teleradioterapię z brachyterapią całkowity czas leczenia może mieć wpływ na skuteczność napromieniania. W przeprowadzonej analizie czas leczenia chorych był krótki, wyniósł średnio 40,3 dni, mieszcząc się tym samym w zalecanym przedziale czasowym według wytycznych ICRU (56 dni). Z uwagi na optymalny czas terapii nie wykazano zatem wpływu tego czynnika na przeżycia chorych. Jednakże fakt, iż wielu autorów podkreśla, że wydłużenie czasu leczenia powyżej 60 dni ma negatywny wpływ na wyniki terapii [47,48,53,65,127] dokonano również analizy przyjmując jako punkt odcięcie wartość czasu leczenia 50 dni. Porównując krzywe przeżycia chorych oszacowane metoda Kaplana-Meiera wykazano, że przewidywane przeżycie wieloletnie dla chorych, u których czas leczenia był równy lub dłuższy niż 50 dni było niższe, niż u chorych u których czas leczenia nie przekroczył 50 dni ( $p=0,0657$ ). A zatem wydłużenie czasu leczenia niesie za sobą konsekwencje w postaci pogorszenia wyników leczenia.

Wielu autorów wskazuje na znaczenie prognostyczne dawek promieniowania otrzymywanych przez guz nowotworowy [48,65,127]. Zależność pomiędzy dawką całkowitą radioterapii na guz nowotworowy (odpowiadający punktowi referencyjnemu A), a wynikami leczenia były badane niemalże od początku stosowania radioterapii w radykalnym leczeniu raka szyjki macicy. W przeprowadzonej analizie nie wykazano związku pomiędzy wysokością średniej dawki całkowitej otrzymanej przez chore na guz a 5-letnim przeżyciem ( $p=0,795$ ). Należy jednak pamiętać, że średnia dawką na guz w badanej grupie chorych wyniosła 87,1 Gy i była zgodna z zaleceniami raportów ICRU. W badaniu Fyle'sa i wsp. [53] stwierdzono natomiast, że wysokość dawki na guz ma znaczenie dla wyników leczenia raka szyjki macicy. Wykazano, że u chorych, które otrzymały dawki równe lub wyższe niż 85 Gy, 5-letnie przeżycia obserwowano u 62% chorych i wyniki te były lepsze niż u chorych, które otrzymały dawkę na guz mniejszą niż 85 Gy (53%). Z uwagi na przyjętą według raportu ICRU minimalną dawkę skuteczną dla zaawansowanego raka szyjki macicy na poziomie właśnie 85 Gy, w badanej populacji dokonano dodatkowej analizy wpływu dawki całkowitej na guz

na wyniki leczenia przyjmując jako całkowita dawkę graniczną wartość 85 Gy. Oszacowane metodą Kaplana-Meiera krzywe przeżycia chorych, które otrzymały dawkę mniejszą niż 85 Gy i tych, u których całkowita dawka na guz była równa lub wyższa 85 Gy nie różniły się między sobą ( $p=0,854$ ). Nie wykazano zatem istotnej korelacji pomiędzy całkowita dawka fizyczną na guz nowotworowy, a 5-letnim przeżyciem w badanej grupie 147 chorych.

Ciekawym wynikiem okazał się natomiast wpływ całkowitej dawki fizycznej w przymaciczach na przeżycia chorych. Co istotne, wyższy odsetek przeżyć 5-letnich obserwowano u chorych, które otrzymały dawki niższe,  $< 63$  Gy ( $p=0,032$ ). Należy jednak podkreślić, iż dawka na przymacicza na poziomie 60 Gy jest uważana za dawkę skuteczną. Wy tłumaczenia zależności pomiędzy dawką na przymacicza a wynikami leczenia należy poszukiwać w zaawansowaniu choroby nowotworowej. Analizy całkowitej dawki fizycznej w przymaciczach w podziale na stopnie zaawansowania klinicznego, wykazały bowiem istotnie statystycznie wyższe dawki w tym punkcie u chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB, aniżeli IIB. Wyższy stopień zaawansowania niósł bowiem za sobą konieczność podwyższenia dawki, celem uzyskania lepszych wyników leczenia. Wyniki u chorych z wyższą dawką całkowitą, zdają się potwierdzać opinie, że eskalacja dawki w wyższych stopniach zaawansowania raka nie przynosi oczekiwanych rezultatów w postaci zwiększenia odsetka przeżyć 5-letnich.

Leczenie skojarzone, łączące radioterapię z chemioterapią prowadzi również do zmiany relacji pomiędzy znanymi czynnikami z uwagi na wprowadzenie do znanego schematu leczenia dodatkowego elementu jakim jest chemioterapia. Istnieją doniesienia, które wskazują, że liczba kursów chemioterapii w trakcie napromieniania ma istotny wpływ na wyniki leczenia. Uważa się, że wyższa liczba podanych kursów cytostatyku jest niezależnym czynnikiem rokowniczym. W analizowanej populacji chorych średnia liczba podanych kursów chemioterapii wyniosła 4,7 kursów. Ponadto należy podkreślić, że 68,7% chorych otrzymało pięć i więcej kursów chemioterapii. W związku z tym nie wykazano istotnego statystycznie związku pomiędzy liczbą kursów chemioterapii, a wynikami leczenia chorych. Jednakże nie bez znaczenia pozostaje fakt, że w badanej populacji liczba kursów chemioterapii była optymalna i zgodna z zaleceniami prowadzenia chemioterapii cotygodniowo przez cały czas trwania teleradioterapii.

Leczenie skojarzone z udziałem chemioterapii niesie za sobą ryzyko rozwoju toksyczności hematologicznej. Wiele badań wskazuje na niekorzystny wpływ niedokrwistości w czasie

leczenia na wyniki radioterapii [70]. W podjętym badaniu także oceniono wpływ poziomu hemoglobiny we krwi na wyniki radiochemioterapii u chorych na raka szyjki macicy. U chorych z niedokrwistością (hemoglobina < 6,8 mmol/l) przed rozpoczęciem radiochemioterapii, przewidywane przeżycie pięcioletnie było niższe (43%), niż u chorych z prawidłową wartością hemoglobiny (61%). Wielu autorów wskazuje również, że niedokrwistość przed rozpoczęciem terapii jest niezależnym czynnikiem rokowniczym wpływającym negatywnie na wyniki leczenia [48,58,68,69]. Natomiast niedokrwistość oraz leukopenia i neutropenia rozwijające się w trakcie prowadzonego leczenia skojarzonego z użyciem chemioterapii nie wpłynęła na wyniki leczenia chorych.

Leczenie skojarzone niesie za sobą ryzyko zwiększonej toksyczności prowadzonej terapii bowiem połączenie obu metod leczenia może zwiększać liczbę odczynów popromiennych ze strony pęcherza moczowego i jelit oraz nasilać toksyczność hematologiczną. W pracy dokonano analizy występowania odczynów popromiennych i toksyczności hematologicznej. Przeprowadzone badania statystyczne nie wykazały związku pomiędzy występowaniem zarówno wczesnych, jak i późnych odczynów popromiennych ze strony narządów zdrowych (pęcherza i jelit), a wynikami leczenia. Występujące u chorych odczyny wczesne nie wpłynęły na wydłużenie czasu leczenia i ten czynnik nie miał wpływu na 5-letnie przeżycie chorych. Odczyny późne, obserwowane częściej u chorych żyjących również nie miały wpływu na wyniki leczenia. Dokonano również oceny związku pomiędzy rozwijającą się w trakcie radiochemioterapii toksycznością hematologiczną, a wynikami prowadzonego leczenia. Występująca w trakcie leczenia niedokrwistość, leukopenia czy neutropenia występowały jedynie w 1 i 2 stopniu toksyczności. Żadna z tych zmiennych nie miała jednak wpływu na liczbę zastosowanych kursów chemioterapii ani liczbę przerw w prowadzonej teleradioterapii. Podanie odpowiedniej liczby kursów chemioterapii pozwoliło na uzyskanie zadowalających wyników leczenia i nie stanowiło czynnika prognostycznego radiochemioterapii.

Z uwagi na skuteczność leczenia skojarzonego w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej i przeżyciem 5-letnim obserwowanym u 50 - 60% chorych wciąż poszukuje się metod mogących polepszyć wyniki leczenia. Właściwa diagnoza i ocena stopnia zaawansowania klinicznego ma istotne znaczenie przy wyborze metody leczenia. Dlatego w ocenie zasięgu procesu nowotworowego raka szyjki macicy coraz częściej stosuje się Pozytonowo Emisyjną Tomografię (PET). Zastosowanie znacznika z fluorodezoksyglukozą pozwala ocenić zarówno miejscowy zasięg choroby nowotworowej, jak i obecność

przerzutów do węzłów chłonnych i narządów odległych. Przekłada się to na właściwą ocenę zaawansowania choroby nowotworowej i odpowiedni dobór metody leczenia. W czasie leczenia chorych w badanej grupie nie wykonywano jeszcze badania PET.

Zmieniają się również techniki radioterapii. W brachyterapii raka szyjki macicy coraz powszechniej stosuje się metodę napromieniania wysoką mocą dawki (High Dose Rate HDR). Podanie wysokiej dawki w krótkim czasie niesie za sobą różnice biologiczne w odpowiedzi guza na dawki promieniowania. Również wprowadzenie do brachyterapii planowania leczenia w systemie 3D na podstawie obrazów z rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej pozwalając na objęcie procesem napromieniania rzeczywistej objętości guza nowotworowego i lepszą ochronę narządów zdrowych. Dokonanie zmiany w procesie diagnostyki i planowania radioterapii samodzielnej chorych na raka szyjki macicy prowadzić może do zmiany wyników leczenia. Istotnym wydaje się zatem dalsza analiza czynników prognostycznych, z uwzględnieniem zmian w procesie planowania i realizacji leczenia chorych.

Analiza przeprowadzona w populacji badanej, dokonująca oceny czynników prognostycznych mających wpływ na wyniki radiochemioterapii u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy pozwoliła odpowiedzieć na postawione cele pracy i jednocześnie wyciągnąć wnioski dotyczące relacji pomiędzy czynnikami prognostycznymi a leczeniem skojarzonym.

## 8. WNIOSKI

1. Wykazano wpływ analizowanych czynników prognostycznych na wyniki leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy:
  - a) Różnice w przeżyciu 5-letnim u chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIB i IIIB świadczą o dominującym znaczeniu stopnia zaawansowania klinicznego, jako czynnika prognostycznego wpływającego na wyniki leczenia ( $p=0,0405$ ).
  - b) Wielkość guza pierwotnego szyjki macicy okazała się istotnym statystycznie czynnikiem wpływającym na wyniki leczenia ( $p=0,0153$ ), a guz szyjki macicy < niż 4 cm jest korzystnym czynnikiem rokowniczym ( $p=0,025$ ).
  - c) Istotnymi czynnikami wpływającymi na 5-letnie przeżycie chorych w badanej grupie okazały się całkowita dawka fizyczna otrzymana przez przymacicza ( $p=0,035$ ) oraz dawka fizyczna z teleradioterapii na przymacicza ( $p=0,041$ ),
  - d) Wykazano wpływ całkowitego czasu leczenia wydłużającego się ponad 50 dni na wyniki leczenia ( $p=0,065$ ),
  - e) Ważnym czynnikiem obniżającym wyniki leczenia okazała się niedokrwistość występująca przed rozpoczęciem leczenia ( $p= 0,062$ ).
2. Występujące w trakcie radiochemioterapii odczyny popromienne i toksyczność hematologiczna nie okazały się czynnikami wpływającymi na realizację planu leczenia (dawki fizyczne, czas leczenia, liczba kursów chemioterapii) i nie miały wpływu na jego wyniki ( $p=0,243$ ). Późne odczyny popromienne nie są również czynnikiem wpływającym na wyniki leczenia u chorych ( $p=0,232$ )
3. Najczęstszą przyczyną niepowodzeń w radiochemioterapii raka szyjki macicy okazały się przerzuty odległe, a nie wznowa miejscowa. Chemioterapia skojarzona z radioterapią wpływa prawdopodobnie na poprawę skuteczności leczenia w wymiarze loko regionalnym.

4. Uzyskano dobre wyniki leczenia radiochemioterapią, a 5-letnich przeżycie obserwowano u 59,2% chorych w analizowanej grupie (75% chorych w stopniu IIB i 54,8% chorych w stopniu IIIB). Wykazano, że optymalnie prowadzona radiochemioterapia (zgodnie z wytycznymi ICRU) pozwala na realizację planu leczenia co do dawek radioterapii, jak i liczby kursów chemioterapii, zmniejszając wpływ innych czynników prognostycznych na wyniki leczenia i przeżycie chorych.



## 9. STRESZCZENIE

Rak szyjki macicy jest wciąż jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u kobiet na świecie. W Polsce w 2010 roku rozpoznano 3078 nowych zachorowań na raka szyjki macicy oraz 1735 zgonów z powodu tego nowotworu. Wśród czynników ryzyka rozwoju raka szyjki najistotniejszą rolę odgrywa infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (human papilloma virus- HPV), przede wszystkim typu 16 i 18. Obecność DNA wirusa stwierdza się bowiem u 99,7% kobiet ze zdiagnozowanym rakiem szyjki macicy. Do innych czynników, często związanych z infekcją HPV zalicza się również wielopartnerstwo w pożyciu seksualnym, liczne ciążę i porody, wiek, warunki socjoekonomiczne, nałogowe palenie tytoniu, stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych czy infekcje przenoszone drogą płciową. Od kilkunastu lat istnieje możliwość profilaktyki pierwotnej w postaci szczepionki dwuwalentnej i czterowalentnej, zapobiegającej infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego, jednakże dostęp do niej jest ograniczony głównie ze względów finansowych (nie figuruje w kalendarzu szczepień obowiązkowych) i dlatego na efekty jej działania trzeba jeszcze poczekać. Wprowadzony od 2005 roku w naszym kraju, w ramach profilaktyki wtórnej, program wczesnego wykrywania raka szyjki macicy w postaci badań cytologicznych cechuje się niesatysfakcjonującą odpowiedzią kobiet na zaproszenia (około 20%) i dlatego w Polsce wciąż odnotowuje się wysoki odsetek zachorowań na zaawansowane kliniczne postaci raka szyjki macicy. Zaawansowanie choroby nowotworowej wklucza możliwość radykalnego leczenia operacyjnego, a wiele chorych w wysokim stopniu zaawansowania choroby (IIIB i IV) może być leczonych wyłącznie paliatywnie.

Leczenie chorych na raka szyjki macicy ma charakter interdyscyplinarny, łącząc chirurgię, radioterapię i chemioterapię. We wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego leczenie operacyjne może mieć charakter oszczędzający, w bardziej zaawansowanych natomiast polega na radykalnym wycięciu macicy z układem chłonnym miednicy. W przypadku choroby zaawansowanej właściwym postępowaniem jest zastosowanie radykalnej radioterapii. W celu poprawy skuteczności napromieniania na przestrzeni lat próbowano podwyższyć dawkę promieniowania jonizującego na objętość tarczową, zarówno z teleradioterapii, jak i brachyterapii oraz zastosować nowoczesne techniki (zarówno w napromienianiu z wiązek zewnętrznych: 3DCRT, IMRT, jak i brachyterapii: różne źródła promieniotwórcze oraz technika 3D). Przyniosły one jednak niesatysfakcjonującą poprawę

wyników leczenia. Wiele badań wskazuje natomiast na wysoką skuteczność leczenia skojarzonego z użyciem radioterapii i chemioterapii w zaawansowanym stadium choroby. Na wyniki leczenia chorych na raka szyjki macicy oprócz zastosowanej metody leczenia mają jednak wpływ również inne czynniki, nazwane czynnikami prognostycznymi. Do czynników związanych z zaawansowaniem klinicznym choroby należą wielkość guza pierwotnego, zakres naciekania przymacicza, obecność przerzutów do węzłów chłonnych czy nacieki przestrzeni naczyniowej. Istotnym czynnikiem prognostycznym jest również typ histopatologiczny raka oraz stopień jego zróżnicowania. Ważnym elementem w przypadku stosowania radioterapii jest również całkowity czas leczenia oraz dawka na guz nowotworowy, przymacicza i układ chłonny miednicy. W przypadku stosowania leczenia skojarzonego z użyciem chemioterapii istotnym czynnikiem jest również liczba zastosowanych kursów chemioterapii. W badaniach wskazuje się również na wpływ takich czynników jak wiek chorych, poziom hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia, stan ogólny i obecność chorób towarzyszących na wyniki prowadzonej terapii.

Wprowadzenie radiochemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy poprzedzone było licznymi badaniami klinicznymi. W większość z nich oceniono skuteczność leczenia skojarzonego stosunku do samodzielnej radioterapii. W badaniach tych grupy chorych były zróżnicowane, zarówno w stosunku do zaawansowania choroby nowotworowej, jak i dawek całkowitych radioterapii, czasu leczenia czy zastosowanych schematów chemioterapii. Także ocena czynników prognostycznych ograniczona była do stopnia zaawansowania klinicznego, typu raka, stopnia jego zróżnicowania czy toksyczności leczenia. Skojarzenie radioterapii z chemioterapią może jednak zmieniać odpowiedź guza na leczenie, a zatem również rola czynników prognostycznych może mieć inne znaczenie.

Dysponując jednolitym materiałem badawczym w postaci danych klinicznych grupy chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIB i IIIB, otrzymujących leczenie zgodne z zaleceniami ICRU, podjęto ocenę roli wielu czynników prognostycznych na wyniki leczenia. Miarą było 5-letnie przeżycie chorych. W badaniu wyznaczono następujące cele pracy:

- ocena wpływu czynników prognostycznych (populacyjnych, klinicznych i terapeutycznych) na wyniki radiochemioterapii u chorych na raka szyjki macicy w stopniu klinicznego zaawansowania IIB i IIIB.
- ocena skuteczności leczenia skojarzonego z użyciem radioterapii i chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy na podstawie analizy przeżyć pięcioletnich.

- poszukiwanie nowych zależności pomiędzy analizowanymi czynnikami prognostycznymi, a wynikami leczenia w sytuacji przestrzegania reżimu terapeutycznego (dawki radioterapii i liczba kursów chemioterapii) zgodnie z zaleceniami ICRU.

- ocena wpływu występującej toksyczności w trakcie radiochemioterapii u chorych na raka szyjki macicy na realizację planowanego leczenia- radioterapii i chemioterapii.

Realizacji celów pracy dokonano na podstawie retrospektywnej analizy przeprowadzonej w grupie 147 chorych na raka szyjki macicy leczonych na Oddziale Radioterapii i Onkologii Ginekologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w latach 2002-2005. Populacja badana obejmowała chore w stopniu zaawansowania klinicznego IIB (32 chore) i IIIB (115 chorych). Do badania zakwalifikowano tylko te chore, które otrzymały leczenie skojarzone z użyciem radioterapii (teleradioterapia i brachyterapia) oraz chemioterapii. U wszystkich chorych dokonano szczegółowej analizy czynników prognostycznych: populacyjnych, klinicznych i terapeutycznych, zarówno w stosunku do całej grupy badanej, jak i w podziale na podgrupy zależne od stopnia zaawansowania klinicznego. Następnie dokonano oceny wyników leczenia na podstawie analizy przeżyć 5-letnich w badanej populacji chorych. W zależności od czasu przeżycia chore podzielono na dwie grupy. Pierwszą z nich stanowiły chore, które przeżyły 5-letni okres obserwacji. Druga obejmowała chore, które zmarły w tym czasie. W jedno i wielowymiarowej analizie z użyciem metod statystycznych w postaci testu Chi-kwadrat Pearsona, testu Fishera czy Manna-Withneya oceniono wpływ czynników prognostycznych na uzyskane wyniki leczenia (przeżycie 5-letnie). Przy użyciu algorytmu Kaplana-Meiera wyznaczono również krzywe przeżycia chorych zależne od wybranych czynników prognostycznych.

Wśród czynników populacyjnych oceniono: wiek chorych, masę ciała i BMI, wiek wystąpienia pierwszej miesiączki, liczbę porodów i poronień oraz obecność chorób współistniejących. Średni wiek chorych w badanej grupie wynosił 51 lat  $\pm$  8,67 i nie różnił statystycznie u chorych w stopniu zaawansowania IIB i IIIB. Oceniając współczynnik masy ciała- BMI (Body Mass Index), stwierdzono, że dla całej populacji badanej wynosił on średnio 25,73  $\pm$  5,12 i był statystycznie wyższy u chorych w stopniu zaawansowania IIB niż IIIB ( $p=0,023$ ). Pierwszą miesiączkę odnotowano średnio w wieku 14 lat  $\pm$  1,78, a średnia liczba porodów wyniosła 2,5  $\pm$  1,66. Przy czym 10,9 % chorych nie rodziło. O chorobach współistniejących natomiast przed rozpoczęciem leczenia poinformowało 28,57% chorych.

Ocenie poddano następnie czynniki kliniczne: wielkość guza, jego typ histologiczny i stopień zróżnicowania, stopień nacieku przymacicz. Stwierdzono, że średnia wielkość guza dla całej populacji wyniosła  $4,98\text{cm} \pm 1,56$ . Wymiar zmiany pierwotnej był istotnie statystycznie większy u chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB, niż IIB ( $p=0,000$ ). Nacieki w obu przymaciczach stwierdzono u 80,14% chorych, przeważały one jednak u chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB niż IIB (89,57% v 54,84%). U większości chorych zdiagnozowano raka płaskonabłonkowego (96,6% chorych). Wykazano, że u 10,2% chorych rak charakteryzował się wysokim stopniem zróżnicowania (G1), u 77,5% chorych stopień zróżnicowania raka oceniono jako średni (G2), a u 12,3% chorych stwierdzono niski stopniem zróżnicowania (G3).

Oceniono również czas oczekiwania chorych na leczenie po rozpoznaniu histopatologicznym, wyniósł on średnio  $37,5\text{ dni} \pm 7,3$  i był statystycznie dłuższy u chorych w stopniu zaawansowania IIIB niż IIB ( $p=0,045$ ).

U wszystkich chorych zastosowano leczenie skojarzone łączące radioterapię (teleradioterpię i brachyterapię) z chemioterapią. Dokonano analizy dawek fizycznych z teleradioterapii na guz i obszar przymacicz. Średnia dawka fizyczna na guz z teleradioterapii wyniosła  $32\text{Gy} \pm 5,6$ , natomiast dawką na przymacicza wyniosła średnio  $49,7\text{Gy} \pm 2,3$ . Wykazano, że statystycznie wyższe dawki na guz i przymacicza były u chorych w stopniu zaawansowania IIIB, niż IIB (0,000). Wszystkie chore otrzymały również brachyterapię dojamową. U większości, 130 chorych, zastosowano brachyterapię o niskiej mocy dawki (LDR- Low Dose Rate), natomiast 17 chorych otrzymało brachyterapię pulsacyjną (PDR-Pulse Dose Rate). Dawki fizyczne w obu metodach leczenia były ekwiwalentne. Planowanie rozkładu dawek w aplikatorach opierało się o zdefiniowane w 38 raporcie ICRU punkty referencyjne „A” i „B”, odpowiadające objętości tarczowej guza nowotworowego i przymaciczom. W całej badanej grupie chorych średnia dawka fizyczna na punkt A wyniosła  $52,2\text{Gy} \pm 8,6$ , natomiast w punkcie B  $13,6\text{Gy} \pm 3,5$ . Wykazano, że wyższe dawki na guz i przymacicza obserwowano u chorych w stopniu zaawansowania IIB, niż IIIB, różnica ta nie była jednak istotna statystycznie (0,115). Ważnym czynnikiem prognostycznym ocenionym w badanej grupie był również wpływ całkowitej dawki fizycznej u chorych zarówno na guz, jaki i przymacicza, na wyniki leczenia. Stwierdzono, że średnia całkowita dawka fizyczna na guz nowotworowy wyniosła  $87,1\text{Gy} \pm 10$ , natomiast na przymacicza wyniosła  $63,3\text{Gy} \pm 4,8$ . Obie wartości nie różniły się statystycznie pomiędzy podgrupami ( chore w stopniu IIB i IIIB).

Chemioterapia monolekowa prowadzona była przy użyciu cisplatyny w dawce 40mg/m<sup>2</sup> w systemie cotygodniowym w trakcie teloradioterapii. Każdorazowo przed podaniem chemioterapii u chorej oznaczano poziom hemoglobiny, leukocytów, neurocytów, płytek krwi oraz poziom kreatyniny. Wyniki badań laboratoryjnych stanowiły podstawę oceny toksyczności leczenia. Stwierdzono, że średnia liczba kursów chemioterapii w całej populacji badanej wyniosła  $4,73 \pm 1,1$  kurs, nie różniła się statystycznie pomiędzy podgrupami ( $p=0,452$ ).

Ważnym czynnikiem wpływającym na wyniki leczenia jest również czas prowadzonego leczenia. Wykazano, że całkowity czas leczenia skojarzonego, obejmujący teloradioterapię z chemioterapią i brachyterapię wyniósł średnio  $40,35 \text{ dni} \pm 5,8$ , nie różnił się statystycznie u chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIB i IIIB.

Oceniono również występowanie odczynów popromiennych wczesnych i późnych oraz toksyczność hematologiczną prowadzonego leczenia skojarzonego na podstawie skali EORTC i WHO. Następnie oceniono również wpływ toksyczności na wyniki leczenia.

Ocenę wpływu omówionych czynników prognostycznych na wyniki leczenie oparto o analizę przeżycia 5-letniego w opisywanej populacji badanej. Stwierdzono, że w grupie 147 chorych pięć lat od zakończenia leczenia skojarzonego przeżyło 87 chorych (59,2 %), w tym 75% chorych w stopniu zaawansowania IIB i 54,8% chorych w stopniu IIIB. Różnica ta okazała się istotna statystycznie ( $p=0,040$ ). W grupie, 60 chorych (40,8%), w której stwierdzono zgon przed upływem pięciu lat, średni czas przeżycia wynosił  $1,9 \text{ roku} \pm 0,9$ . W wyniku analizy wykazano, że główną przyczyną niepowodzeń leczenia w całej analizowanej grupie były przerzuty odległe.

Analizując populacyjne czynniki prognostyczne, takie jak wiek, BMI, wiek wystąpienia pierwszej miesiączki, liczbę porodów i poronień oraz obecność chorób współistniejących nie wykazano znamienego wpływu tych parametrów na wyniki leczenia w całej analizowanej grupie chorych.

Wśród czynników klinicznych, obok dominującego znaczenia stopnia zaawansowania klinicznego na przeżycie ( $p=0,040$ ), ważnym czynnikiem prognostycznym okazała się również wielkość guza nowotworowego. Wymiar zmiany pierwotnej były istotnie statystycznie większy ( $5,3\text{cm} \pm 1,6$ ) u chorych, które zmarły przed upływem 5 lat niż u tych, które żyły 5 lat ( $4,7\text{cm} \pm 1,5$ )-  $p=0,015$ . Wraz ze wzrostem wymiaru guza  $> 4\text{cm}$ , odsetek przeżyć 5-letnich uległ zmniejszeniu. Zakres nacieku przymacicz nie okazał się czynnikiem

wpływającym na wyniki leczenia ( $p=0,698$ ). Typ histopatologiczny raka, z uwagi na niemal jednolity charakter grupy pod tym względem (96,6% chorych z rakiem płaskonabłonkowym), nie był czynnikiem analizowany w badaniu. Dokonano natomiast oceny wpływu stopnia zróżnicowania raka na wyniki leczenia. W analizowanej grupie, stopień zróżnicowania nowotworu nie okazał się jednak czynnikiem prognostycznym, mającym wpływ na przeżycia chorych ( $p=0,831$ ). Oceniono również wpływ opisywanego parametru w podziale na stopień zróżnicowania G1+G2 a G3 i w tym przypadku również nie wykazano związku pomiędzy tym czynnikiem prognostycznym a wynikami leczenia ( $p=0,738$ ).

Średni czas leczenia chorych wynosił 40,35 dni i był krótszy od zalecanego w raporcie ICRU (56 dni). Właściwie realizowany proces terapeutyczny pod względem czasu leczenia nie miał wpływu na wyniki leczenia ( $p=0,872$ ). Wykazano jednak, że w przypadku przedłużającego się czasu leczenia  $> 50$  dni, miał on niekorzystny wpływ na przeżycie chorych ( $p=0,065$ ).

Napromienianie chorych prowadzone było w sposób optymalny, otrzymane dawki skuteczne na objętość tarczowa guza nowotworowego były zgodne z zaleceniami raportów ICRU. Dokonano analizy wpływu dawek fizycznych zarówno z teleradioterapii, jak i brachyterapii oddzielnie oraz dawki całkowitej na wyniki leczenia. Wykazano, że średnie dawki fizyczne z teleradioterapii nie miały wpływu na wyniki leczenia, zarówno w przypadku dawki na guz nowotworowy, jak i przymacicza ( $p=0,317$  i  $p=0,078$ ), dotyczyło to również obu podgrup badanych ( IIB i IIIB). Zauważono jednak, że u chorych, u których dawka na przymacicza była wyższą lub równą 50Gy przeżycia 5-letnie były wyższe, niż u chorych z dawka  $< 50$ Gy ( $p=0,041$ ) w całej populacji badanej.

Ocenie poddano również wpływ wartości dawek fizycznych z brachyterapii na wyniki leczenia. Wykazano, że dawki fizyczne zarówno w punkcie A, jak i B nie różniły się statystycznie pomiędzy grupami chorych, które przeżyły 5 lat i zmarły w tym czasie obserwacji ( $p=0,668$  i  $p=0,078$ ). Nie wykazano zatem związku pomiędzy dawką fizyczną z brachyterapii a przeżyciem chorych. Ważnym elementem analizy była również ocena wpływu fizycznej dawki całkowitej na przeżycia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. Wykazano, że dawka fizyczna całkowita na guz w obu grupach nie różniła się istotnie statystycznie ( $p=0,795$ ) i nie miała wpływu na wyniki leczenia. Poszukując związku pomiędzy dawką a wynikiem leczenia dokonano również analogicznej analizy przyjmując jako punkt odcięcia wartość 85Gy na guz nowotworowy. W tym przypadku również nie wykazano związku pomiędzy całkowitą dawką na guz ( punkt referencyjny A) a przeżyciem chorych ( $p=0,854$ ). Natomiast analizując wartość dawki fizycznej całkowitej na przymacicza,

stwierdzono, że dawki w grupie chorych, które zmarły w okresie pięcioletniej obserwacji były istotnie statystycznie wyższe ( $p=0,035$ ), aniżeli u chorych, które żyły 5 lat. Dokonując podziału, w którym jako punkt odcięcia przyjęto wartość dawki 63Gy stwierdzono, że u chorych z dawka  $< 63\text{Gy}$  5-letnie przeżycie były wyższe niż u chorych z dawką  $\geq 63\text{Gy}$  ( $p=0,032$ ). Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, iż wyższe dawki na przymacicza wykazano w podgrupie chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IIIB. Podwyższenie dawki nie miało zatem wpływu na poprawę wyników leczenia u chorych w wyższym stopniu zaawansowania klinicznego.

Ważnym elementem leczenia skojarzonego była chemioterapia. Wykazano, że liczba kursów chemioterapii towarzyszących teleradioterapii nie miała wpływu na wyniki leczenia chorych ( $p=0,419$ ). Średnia liczba kurów chemioterapii u chorych, które przeżyły pięć lat wyniosła  $4,8 \pm 1,1$ , natomiast dla chorych, które zmarły w tym czasie  $4,6 \pm 1,1$ .

W wieloczynnikowej analizie związku pomiędzy występowaniem popromiennych odczynów wczesnych a wydłużeniem czasu leczenia (z powodu przerw w napromienianiu) i w konsekwencji wpływu czasu leczenia na przeżycia chorych, nie wykazano istotnie statystycznego związku pomiędzy odczynami wczesnymi, a czasem leczenia i przeżyciem 5-letnim chorych ( $p=0,243$ ). Również oceniając występowanie późnych odczynów popromiennych, nie stwierdzono ich wpływu na wyniki leczenia w badanej grupie chorych ( $p=0,232$ ). Analiza wpływu objawów toksyczności na wyniki leczenia, nie wykazała związku pomiędzy obserwowaną w trakcie leczenia niedokrwistością ( $p=1,00$ ), leukopenią ( $p=0,123$ ) i neutropenią ( $p=0,895$ ), a liczbą kursów chemioterapii. Stwierdzono natomiast, że niedokrwistość przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego (hemoglobina  $< 6,8\text{mmol/l}$ ) miała wpływ na wyniki leczenia. U chorych z prawidłowym poziomem hemoglobiny przeżycia 5-letnie były wyższe, niż u chorych z niedokrwistością ( $p=0,062$ ).

W wyniku przeprowadzonych analiz jedno- i wieloczynnikowych stwierdzono, że:

1. Wykazano wpływ analizowanych czynników prognostycznych na wyniki leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy:
  - a) Różnice w przeżyciu 5-letnim u chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIB i IIIB świadczą o dominującym znaczeniu stopnia zaawansowania klinicznego, jako czynnika prognostycznego wpływającego na wyniki leczenia ( $p=0,0405$ ).

- b) Wielkość guza pierwotnego szyjki macicy okazała się istotnym statystycznie czynnikiem wpływającym na wyniki leczenia ( $p=0,0153$ ), a guz szyjki macicy < niż 4 cm jest korzystnym czynnikiem rokowniczym ( $p=0,025$ ).
  - c) Istotnymi czynnikami wpływającymi na 5-letnie przeżycie chorych w badanej grupie okazały się całkowita dawka fizyczna otrzymane przez przymacicza ( $p=0,035$ ) oraz dawka fizyczna z teleradioterapii na przymacicza ( $p=0,041$ ),
  - d) Wykazano wpływ całkowitego czasu leczenia wydłużającego się ponad 50 dni na wyniki leczenia ( $p=0,065$ ),
  - e) Ważnym czynnikiem obniżającym wynikiem leczenia okazała się niedokrwistość występująca przed rozpoczęciem leczenia ( $p= 0,062$ ).
2. Występujące w trakcie radiochemioterapii odczyny popromienne i toksyczność hematologiczna nie okazały się czynnikami wpływającymi na realizację planu leczenia (dawki fizyczne, czas leczenia, liczba kursów chemioterapii) i nie miały wpływu na jego wyniki ( $p=0,243$ ). Późne odczyny popromienne nie są również czynnikiem wpływającym na wyniki leczenia u chorych ( $p=0,232$ )
  3. Najczęstszą przyczyną niepowodzeń w radiochemioterapii raka szyjki macicy okazały się przerzuty odległe, a nie wznowa miejscowa. Chemioterapia skojarzona z radioterapią wpływa prawdopodobnie na poprawę skuteczności leczenia w wymiarze loko regionalnym.
  4. Uzyskano dobre wyniki leczenia radiochemioterapią, a 5-letnich przeżycie obserwowano u 59,2% chorych w analizowanej grupie (75% chorych w stopniu IIB i 54,8% chorych w stopniu IIIB). Wykazano, że optymalnie prowadzona radiochemioterapia (zgodnie z wytycznymi ICRU) pozwala na realizację planu leczenia co do dawek radioterapii, jak i liczby kursów chemioterapii, zmniejszając wpływ innych czynników prognostycznych na wyniki leczenia i przeżycie chorych.



## 10. SUMMARY

Cancer of the cervix remains to be one of the world's most frequently diagnosed malignancies in women. In 2010, 3,078 new cases of cervical cancer were diagnosed and 1,735 deaths caused by that cancer recorded in Poland. The most significant risk factor for cervical cancer is the infection with human papilloma virus (HPV), mostly of the type 16 and 18. The presence of the virus DNA is found in 99.7% of women diagnosed with cervical cancer. Other factors which are often related to HPV infection include multiple partners in sexual life, multiple pregnancies and births, age, socio-economic conditions, addiction to tobacco smoking, use of hormonal contraceptives or sexually transmitted infections. For several years now, primary prophylaxis has been possible in the form of bivalent and quadrivalent vaccine to prevent infection with human papillomavirus; however, the access to that vaccine is limited mainly for financial reasons (it is not included in the obligatory vaccination schedule) and, therefore, effects of their application are yet to be seen. The cytology-based cervical cancer early diagnosis programme, implemented in Poland since 2005, has failed to achieve a satisfactory response from invited women (around 20%) and, therefore, Poland remains to be characterised by a high incidence of clinically advanced cancer of the cervix. Advanced stage of the disease prevents the possibility of applying a radical surgical treatment and many high-stage patients (IIB and IV) can only be treated palliatively.

Treatment of cervical cancer patients is interdisciplinary in nature as it combines surgery, radiotherapy and chemotherapy. At early stages, conservative surgery may be applied while more advanced stages involve a radical excision of the uterus along with the pelvic lymphatic system. Advanced disease requires a radical radiotherapy. To improve the efficacy of irradiation, attempts have been made over the years to increase ionising radiation doses to target volume, both by teleradiotherapy and brachytherapy, and to apply advanced techniques (both in external beam irradiation: 3DCRT, IMRT, and brachytherapy: various radiation sources and the 3D technique). However, they have not delivered a satisfactory improvement in treatment outcome. On the other hand, many studies indicate a high effectiveness of combined treatment of radiotherapy and chemotherapy in advanced stages of the disease. Apart from the modality applied, treatment results in cervical cancer patients are also affected by other circumstances, known as prognostic factors. Factors associated with the stage of

cancer include the size of the primary tumour, extent of parametrial invasion, presence of metastases to lymph nodes or vascular space invasion. Other significant predictors are cancer histopathological type and degree of differentiation. Overall duration of treatment and dose to tumour, parametria and pelvic lymphatic system also play a vital role if radiotherapy is used. In the case of combined treatment involving chemotherapy, the number of chemotherapy courses is also of importance. Studies also point out that therapy outcome is affected by such factors as patient age, haemoglobin level before treatment, general performance and concomitant diseases.

The introduction of chemotherapy to the treatment of advanced cancer of the cervix was preceded by extensive clinical studies. Most of them assessed the efficacy of combined treatment as compared to radiotherapy alone. Groups of patients involved in those studies were varied both in terms of stage and total radiation doses, treatment duration and chemotherapy regimens applied. The assessment of prognostic factors was also limited to cancer stage, type, degree and treatment toxicity. The combination of radiotherapy and chemotherapy may, however, alter the tumour response to treatment and, with it, the role of the prognostic factors.

Based on a uniform study material of clinical data for a group of stage IIB and IIIB cervical cancer patients treated according to the ICRU recommendations, an attempt was made to assess the impact of a number of prognostic factors on treatment results. Five-year survival served as a measure of result. The following objectives were set for the study:

- to assess the impact of prognostic factors (population-based, clinical and therapeutic) on results of radio- and chemotherapy in stage IIB and IIIB cervical cancer patients;
- to assess the effectiveness of a combined treatment of advanced cervical cancer involving radiotherapy and chemotherapy based on the analysis of five-year survival rate;
- to find new correlations between the prognostic factors and treatment results with treatment regimen (radiation dose and number of chemotherapy courses) consistent with the ICRU recommendations;
- to assess the impact of toxicity occurring during radiochemotherapy in cervical cancer patients on the delivery of planned treatment involving radiotherapy and chemotherapy;

The objectives of the study were fulfilled based on a retrospective analysis of 147 cervical cancer patients treated at the Radiotherapy and Gynaecological Surgery Department, Greater Poland Cancer Centre, Poznań, Poland, in the period of 2002-2005. The population under

study comprised patients staged IIB (32) and IIIB (115). The study sample included only patients who had undergone a combined treatment involving radiotherapy (teletherapy or brachytherapy) and chemotherapy. All the patients were thoroughly analysed for prognostic factors: population-based, clinical and therapeutic, both as the whole group and broken down by subgroups according to the stage of disease. Then, treatment results were evaluated based on five-year survival rate in particular populations. Depending on the survival length, the patients were divided into two groups. The first group was made up by patients who survived the five-year follow-up. The other one comprised those who did not. The impact of the prognostic factors on treatment results (five-year survival) was assessed by uni- and multivariate analysis using Pearson's Chi-square test, Fisher's test or Mann-Whitney test. Survival curves were generated with regard to particular prognostic factors using the Kaplan-Meier algorithm.

The evaluated population-based factors included: patient age, body mass and BMI, age of first menstruation, number of births and miscarriages, and presence of concomitant diseases. The mean age of the patients in the study group was 51 years  $\pm$  8,67 and was not statistically different between the IIB and IIIB patients. The mean body mass index (BMI) for the whole evaluated population was 25,73  $\pm$  5,12 and was statistically higher in the IIB group than in the IIIB group ( $p=0,023$ ). The first menstruation was recorded to have occurred at the mean age of 14 years  $\pm$  1,78, and the mean number of births given was 2.5  $\pm$  1,66, with 10.9% of the patients never giving birth. 28.57% of the patients reported concomitant diseases before treatment onset.

Then, clinical factors were evaluated: size of tumour, histopathological type, degree of differentiation and degree of parametrial invasion. The mean size of tumour for the whole sample population was 4.98cm  $\pm$  1,56. The size of primary lesion was statistically significantly higher in patients staged IIIB than in those staged IIB ( $p=0,000$ ). Invasions in both parametria were found in 80.14% of the patients, but more commonly with patients staged IIIB than in those staged IIB (89.57% vs. 54.84%). Most patients were diagnosed with squamous cell carcinoma (96.6%). It was demonstrated that in 10.2% of the patients cancer was characterised by a high degree of differentiation (G1); in 77.5% of the patients the degree of differentiation was found to be medium (G2); and in 12.3%, low (G3).

The study also evaluated patients' mean waiting time for treatment after histopathological diagnosis. The time was 37.5 days  $\pm$  7.3 and it was statistically longer in the IIIB group than in the IIB group ( $p=0.045$ ).

All the patients received combined radiotherapy (teleradiotherapy and brachytherapy) and chemotherapy. Physical doses of teleradiotherapy to the tumour and parametrial region were analysed. The mean physical dose of teleradiotherapy to the tumour was 32Gy  $\pm$  5.6, while mean dose to the parametrial region was 49.7Gy  $\pm$  2.3. Patients staged IIIB were found to have received statistically higher doses to the tumour and parametria than those staged IIB ( $p=0,000$ ). All the patients were also treated with intracavity brachytherapy. Most of the patients, 130, were given Low Dose Rate (LDR) brachytherapy, while 17 received Pulse Dose Rate (PDR) brachytherapy. Physical doses were equivalent in both modalities. Dose distribution in applicators was based on reference points A and B, as defined in the ICRU Report 38, corresponding to target volume of the tumour and parametria. In the whole group of patients under study, the mean physical dose per point A was 52.2Gy  $\pm$  8.6, while per point B 13.6Gy  $\pm$  3.5. It was demonstrated that patients staged IIIB received higher doses to the tumour and parametria than those staged IIB, the difference, however, was not statistically significant ( $p=0,115$ ). Another important prognostic factor evaluated in the study group was the impact of total physical dose to both the tumour and parametria on treatment result. The mean physical dose of teleradiotherapy to the tumour was found to be 87.1Gy  $\pm$  10, while mean dose to the parametria was 63.3Gy  $\pm$  4.8. Both parameters did not differ statistically between the groups (patients staged IIB and IIIB).

Single-agent chemotherapy involved cisplatin at dose of 40mg/m<sup>2</sup> administered weekly during teleradiotherapy. Before each administration of chemotherapy, the patients were tested for haemoglobin, leukocytes, neurocytes, blood platelets and creatinine. Laboratory test results provided the basis to evaluate treatment toxicity. The mean number of chemotherapy courses in the whole sample was found to be 4.73  $\pm$  1.1 and did not differ statistically between subgroups ( $p=0.452$ ).

Another relevant factor for treatment results is duration of treatment. It was demonstrated that the overall mean duration of combined treatment comprising teleradiotherapy and chemotherapy was 40,35 days  $\pm$  5,8 and did not differ statistically between the IIB and IIIB patients.

The occurrence of early and late radiation response and haematologic toxicity of the combined treatment were also evaluated based on the EORTC and WHO scale. Then the impact of that toxicity on treatment outcome was analysed.

The impact of the above discussed factors was assessed on the basis of the analysis of five-year survival in the study group. Out of 147 patients under study, 87 (59.2%) survived five years following the combined treatment, including 75% of IIB patients and 54.8% of IIIB patients. The difference was found to be statistically significant ( $p=0.040$ ) In the group of 60 patients (40.8%) who died within the five-year follow-up, the mean survival time was 1.9 years  $\pm$  0.9. The analysis showed that the main reason for treatment failure were distant metastases.

The analysis of population-based factors such as age, BMI, age of first menstruation, number of births and miscarriages and presence of concomitant diseases did not reveal a significant impact of those parameters on treatment results for the whole patient group.

Among clinical factors, apart from the predominant importance of advanced stage of disease for survival ( $p=0,040$ ), tumour size also proved to be a significant prognostic factor. The size of a primary lesion was statistically significantly larger ( $5.3\text{cm} \pm 1.6$ ) in patients who died within the five-year period than in those who survived ( $4.7\text{cm} \pm 1.5$ )-  $p=0.015$ . With tumour growing over 4cm, the five-year survival rate went down. The extent of parametrial invasion was found not to affect treatment results ( $p=0,698$ ). The hystopathological type of cancer was not analysed, as the group was highly homogeneous in this respect (96.6% of the patients had squamous cell carcinoma). The study did analyse, however, the impact of cancer differentiation on treatment results to find out that the degree of differentiation was not a prognostic factor affecting the survival rate ( $p=0.831$ ). The impact of that parameter was also evaluated by the degree of differentiation G1+G2 and G3. In that case, too, no correlation was found between that prognostic factor and treatment results ( $p=0.738$ ).

The mean treatment duration was 40.35 days and was shorter than recommended by ICRU report (56 days). A properly conducted treatment process in terms of duration has no influence on treatment results ( $p=0.872$ ). It was shown, however, that prolonged treatment of more than 50 days did have an adverse effect on patient survival ( $p=0,065$ ).

Irradiation of the patients was performed in an optimal way, with doses to target volume being in line with ICRU recommendations. The impact of physical doses was analysed both for teleradiotherapy and brachytherapy separately and for the total dose. Mean physical doses

of teleradiotherapy were demonstrated to have no influence on treatment results both in the case of dose to the tumour and parametria ( $p=0.317$  and  $p=0.078$ ). This applied to both subgroups of patients ( IIB and IIIB). It was noticed, however, that the patients in whom dose to the parametria was higher than or equal to 50Gy showed a higher five-year survival rate than those treated with dose lower than 50Gy ( $p=0.041$ ).

The impact of brachytherapy doses was also evaluated. Physical doses both at point A and B were demonstrated not to differ significantly between the patient group who survived 5 years and that who died during the follow-up ( $p=0.668$  and  $p=0.078$ ). No correlation was then found between physical dose of brachytherapy and patient survival. The impact of total physical dose on survival of patients with advanced cervical cancer was also an important part of the analysis. Total physical dose to the tumour in both groups did not show a statistically significant difference ( $p=0.795$ ) and had no impact on treatment results. Searching for a relationship between dose and treatment result, analogous analysis was made with the dose of 85Gy to the tumour as a cut-off point. Again, no correlation was found between total dose to the tumour (reference point A) and patient survival ( $p=0.854$ ). However, when analysing total physical dose to the parametria, doses in the group of patients who died within the five-year follow-up period were found to be significantly higher ( $p=0.035$ ) than those in the patients who survived five years. When dividing the group with a cut-off point at the dose of 63Gy, it was found that patients treated with dose  $< 63\text{Gy}$  showed a higher five-year survival rate than those treated with dose  $\geq 63\text{Gy}$  ( $p=0.032$ ). It needs to be borne in mind, however, that higher doses to the parametria were applied to patients with IIIB cancer of the cervix. Higher doses did not improve then treatment results in patients with higher stage of cancer.

Chemotherapy was an important part of combined treatment. The number of courses of chemotherapy accompanying teleradiotherapy was shown to be of no effect on treatment results ( $p=0.419$ ). The mean number of chemotherapy courses in the five-year survivors was  $4.8 \pm 1.1$ , while in the patients who died within the follow-up period it was  $4.6 \pm 1.1$ .

A multivariate analysis of the relationship between the occurrence of early radiation toxicity and prolongation of treatment time (due to interruptions in irradiation) and, consequently, the impact of treatment duration on patient survival showed no statistically significant relationship between early radiation toxicity and five-year survival ( $p=0.243$ ). Nor was any relation found between late radiation response and treatment results ( $p=0.232$ ). The analysis of the impact of toxicity symptoms on treatment results did not reveal any correlation between cases of anaemia ( $p=1.00$ ), leukopenia ( $p=0.123$ ) and neutropenia ( $p=0.895$ ) observed during

treatment and the number of chemotherapy courses. It was found, however, that anaemia before the onset of combined therapy (haemoglobin < 6,8mmmol/l) did affect treatment results. In patients with a normal level of haemoglobin, five-year survival rate was higher than in those with anaemia (p=0,062).

The uni- and multivariate analyses conducted under the study showed that:

1. Analyzed prognostic factors got impact to treatment results in advanced cervical cancer patients:
  - a) The differences in five-year survival between IIB and IIIB patients prove the predominant importance of disease stage as a prognostic factor affecting treatment results (p=0.0405).
  - b) The size of the primary tumour of the cervix proved to be a statistically significant factor affecting treatment results (p=0,0153), with tumors larger than 4 cm being positively carcinogenic (p=0,025).
  - c) Important factors with relevance to five-year survival in the study group include total physical doses received by the parametria (p=0.035) and teletherapy doses (p=0.041),
  - d) Total treatment duration of more than 50 days got impact to survival (p=0.065),
  - e) Important factor was also anaemia before treatment onset (p=0.062)
2. Radiation responses occurring during radiotherapy and haematological toxicity were not found to affect the delivery of treatment plan (physical doses, treatment duration, number of chemotherapy courses) nor treatment results (p=0.243). Late radiation toxicity is not a factor influencing treatment results (p=0,232).
3. The most common reason for failures in radiochemotherapy of cancer of the cervix were distant metastases rather than local relapse. Chemotherapy combined with radiotherapy is likely to improve treatment efficacy in the loco-regional dimension.
4. Good treatment results were achieved by applying combined radiotherapy and chemotherapy, five-year survival rate of 59.2% (including 75% of IIB patients and 54.8% of IIIB patients). Optimally performed radiochemotherapy (according to ICRU recommendations) allows to deliver a treatment plan in terms of radiotherapy doses and chemotherapy courses reducing the impact of prognostic factors on treatment results and patient survival.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. GLOBCAN 2008: <http://globcan.iarc.fr/factsheet.asp>
2. <http://www-dep.iarc.fr/WHO/table.asp>
3. <http://www.ecca.info/pl/rak-szyjki-macicy-w-europie-html>
4. Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://85.128.14.124/krn>
5. Wronkowski Z, Zwierko M, Epidemiologia raka szyjki macicy. W: Majewski S, Sikorski M (red.). Szczepienia przeciw HPV. Profilaktyka raka szyjki macicy i innych zmian związanych z zakażeniami HPV. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006; 21-52.
6. Michalska M, Epidemiologia raka szyjki macicy. W: Spaczyński M, Kędzia W, Nowak-Markwitz E (red). Rak szyjki macicy. Profilaktyka, diagnostyka i leczenie. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2009; 1-15.
7. Verecchia A, Francisci S, Brenner H i wsp. Recent cancer survival in Europe: a 2000—02 period analysis of EUROCER-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784-796
8. Quint KD, de Koning MN, Geraets DT i wsp. Comprehensive analysis of Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis in in-situ and invasive cervical adenocarcinoma, *Gynecol Oncol* 2009; 114: 390-394.
9. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S i wsp. Epidemiologic classification of human papillomavirus associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-527.
10. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR i wsp. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27
11. Guan p, Howell-Jones R, Li N i wsp. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012; 1: 5-10
12. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB i wsp. Human papillomavirus infection of the cervix: relation risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 328-337.
13. zur Hausen H. Oncogenic DNA viruses. *Oncogene Review* 2001; 20: 7820-7823.
14. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 342-350.
15. Schiffman MH, Schatzkin A. Test reliability is critically important to molecular epidemiology: an example from studies of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Cancer Res* 1994; 54: 1944-1947.



16. Cuzick J, Terry G, Ho L i wsp. Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 1994; 69: 167-171.
17. Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol* 1998; 51: 96-103.
18. Berek JS, Hacker NF. *Gynecologic Oncology*. Lippicott Williams and Wilkins, Philadelphia 2010.
19. Brock KE, Berry G, Brinton LA i wsp. Sexual, reproductive and contraceptive risk factors for carcinoma-in-situ of the uterine cervix in Sydney. *Med J Aust* 1989; 150: 125-130.
20. Zunzunegui MV, King MC, Coria CF i wsp. Male influence on cervical cancer risk. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 302-307.
21. *Cancer Incidence in Five Continents*, vol. VIII. Ed DM, Parkin i wsp. IARC Sc Publ. No 155, Lyon.
22. Moreno V, Bosch FX, Munoz N i wsp. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentre case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085-1092.
23. Castel PE, Wacholder S, Lorincz AT i wsp. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1406-1414.
24. Peter MM, Mittal R, Pater A. Role of steroid hormones in potentiating transformation of cervical cells by human papillomaviruses. *Trends Microbiol* 1994; 2: 229-234.
25. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA i wsp. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency Virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 226-236.
26. Smith JS, Bosetti C, Munoz N i wsp. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer* 2004; 111: 431-439.
27. Shields TS, Brinton LA, Burk RD i wsp. A case-control study of risk factors for invasive cervical cancer among U.S. women exposed to oncogenic types of human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1574-1582.
28. Coker AL, Rosenberg AJ, McCann MF i wsp. Active and passive cigarette smoker exposure and cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1: 349-356.
29. Basta A. Znaczenie infekcji wirusowej (HPV) oraz obniżonego poziomu witaminy A w surowicy krwi, jak i niektórych czynników osobniczych i środowiskowych w morfogenezie raka szyjki macicy. Akademia Medyczna, Kraków 1990.

30. Merck & Co. INC. Gardasil, Merck's investigational cervical cancer vaccine, produced high anti-HPV immune response in adolescents: newest data on Gardasil presented at European Society of Pediatric Infectious Diseases [media release] 2005 May 9.
31. Harper DM, France EL, Wheeler C i wsp. Efficacy of bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus type 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-1765.
32. Hakulinen T, Hakama M. The effect of screening on the incidence and mortality of cervical cancer in Finland. *Nowotwory* 1985; 35: 290-296.
33. Sasieni P, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trend with an age period cohort model. *BMJ* 1999; 318: 1244-1245.
34. van den Akker-van Marel ME, van Ballegooijen M, van Oortmarsen GJ i wsp. Cost-effectiveness of cervical cancer screening: comparison of screening policies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 193-204.
35. <http://www.rakszyjki.org/>
36. Hricak H, Gatsonis C, Coakley FV i wsp. Early invasive cervical cancer: CT and MR imaging in preoperative evaluation- ACRIN/GOG comparative study of diagnostic performance and interobserver variability. *Radiology* 2007; 245: 491-498.
37. Pandharipande PV, Choy G, del Carmen MG i wsp. MRI and PET/CT for triaging stage IB clinically operable cervical cancer to appropriate therapy: decision analysis to assess patient outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 802-814.
38. Zalewski K, Doniec J, Baranowski W i wsp. Zmiana klasyfikacji zaawansowania nowotworów narządu płciowego u kobiety- stan na 2009 rok. *Ginekol Pol* 2010; 81: 778-782.
39. Gien LT, Beauchemin Mc, Thomas G. Adenocarcinoma: a unique cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 140-146.
40. Kosary CL, Figo stage, histopathology, histologic grade. age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the femal gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary , vulva and vagina. *Semin Surg Oncol* 1994; 10: 31-46.
41. Silva EG, Gershenson D, Sneige N i wsp. Small cell carcinoma of the uterine cervix: Pathology and prognostic factor. *Surg Pathol* 1989; 2: 105-115.
42. Hopkins MP, Morley GW. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 912-917.
43. Reis-Filho JS, Fillus Neto J, Schonemann E i wsp. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix. Report of a case with cytohistologic and immunohistochemical study. *Act Cytol* 2001; 45: 407-410.

44. Crowder S, Tuller E. Small cell carcinoma of the femal genital tract. *Semi Oncol* 2007; 34: 57-63.
45. Einhorn N, Trope C, Ridderheim M i wsp. A systematic overview of radiation therapy effects in cervical cancer (cervix uteri). *Acta Oncol* 2003; 42: 546-556.
46. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM i wsp. Effect of tumor size as a prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992; 69: 2796.
47. Nugent EK, Case AS, Hoff JT i wsp. Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: an analysis of cisplatyn dosing and other clinical prognostic factor. *Gynecol Oncol* 201; 116: 438-441.
48. Yalman D, Aras AB, Ozkok S i wsp. Prognostic factor in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 309-314.
49. Park JH, Kim YS, Ahn SD i wsp. Concurrent chemoradiotherapy or radiotherapy alone for locally advanced cervical cancer in elderly women. *Tumori* 2010; 96: 959-965.
50. 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.
51. van Nagell JR, Rayburn W, Donaldson ES i wsp. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1979; 44: 2534.
52. Patison G, Fyles A, Milosevic M i wsp. Tumor size and oxygenation are independent predictors of nodal disease in patients with cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 699-703.
53. Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P i wsp. Prognostic factors in patients with cervical cancer treated by radiation therapy: results of multiplay regression analysis. *Radiother Oncol* 1995; 35: 107.
54. Delgado G, Bundy B, Zaino R i wsp. Retrospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Gropu study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 352-357.
55. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT i wsp. The influence of the tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma if the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 9.
56. Munagala R, Rai SN, Ganesharajah S i wsp. Clinicopathological, but not socio-demographic factors affect the prognosis in cervical carcinoma. *Oncol Rep* 2010; 24: 511-520.
57. Dea WL, Young TK, Jea Hoon K i wsp. Clinical significance of tumor volume and lymph node involvement assessed by MRI in stage IIB cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiation therapy. *J Gynecol Oncol* 2010; 21: 18-23.

58. Parker K, Gallop-Evans E, Hanna L i wsp. Five years experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy and high-dose-rate brachytherapy: results from a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 140-146.
59. Rose PG, Ali S, Whitney CW i wsp. Impact of hydronephrosis on the outcome of stage IIIB cervical cancer patients with disease limited to the pelvis, treated with radiation and concurrent chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 270-275.
60. Tinga DJ, Timmer PR, Bouma J i wsp. Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage IB. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 175.
61. Tanaka Y, Sawada S, Murata T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated post-operatively in the carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol* 1984; 23: 455.
62. Horn LC, Meinel A, Fischer U i wsp. Perineural invasion in carcinoma of the cervix uteri- prognostic impact. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1557-1562.
63. Anton-Culver H, Bloss JD, Bringman D i wsp. Comparison of adenocarcinoma and squamous carcinoma of the uterine cervix: a population based epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1507-1514.
64. Bale RJ, Wilcox FL, Buckley CH i wsp. Prognostic factors in uterine cervical carcinoma: a clinicopathological analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 1: 19-23.
65. Sorbe B, Bohr L, Karlsson L i wsp. Combined external and intracavitary irradiation in treatment of advanced cervical carcinomas: predictive factors for local tumor control and early recurrences. *Int J Oncol* 2010; 36: 371-378.
66. ESGO. Algorithms for management of cervical cancer 2010, prepared by ESGO Educational Committee.
67. Singh P, Tripcony L, Nicklin J. Analysis of prognostic variables, development of predictive models and stratification of risk groups in surgically treated FIGO early-stage (IA-IIA) cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 115-122.
68. Demirci S, Ozsaran Z, Ozsaran A i wsp. Evaluation of treatment result and prognostic factors in early-stage cervical carcinoma patient treated with postoperative radiotherapy or radiochemotherapy. *Eur J Gynecol Oncol* 2012; 33: 62-67.
69. The J, Yap SP, Tham I i wsp. Concurrent chemoradiotherapy incorporating high-dose-rate brachytherapy for locally advanced cervical carcinoma: survival outcomes, patterns of failure and prognostic factors. *Int J Gynecol Oncol* 2010; 20: 428-433.
70. Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M i wsp. Anemia, hypoxia and blood transfusion in patients with cervix cancer: a review. *Radiother Oncol* 2009; 57: 13-19.

71. Grogan M, Thomas GM, Melamed I i wsp. The importance of the hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86: 1528-1536.
72. Sundfor K, Lyng H, Rofstad E. Tumour hypoxia and vascular degeneration as predictors of metastasis in squamous cell carcinoma of the uterin cervix. *Br J Cancer* 1998; 76: 822-827.
73. Fyles M, Milosevic M, Hedley D i wsp. Tumour hypoxia has independent predictor impact only in patients with node-negative cervical cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 680-687.
74. Dehdashit F, Grigsby PW, Mintun MA i wsp. Assessing tumour hypoxia in cervical cancer by positron emission tomography with STSM: Relationship to therapeutic respons-a preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1233-1238.
75. Jenkin RDT, Stryker JA, The influence of the blood pressure on survival in cancer of the cervix. *Br J Radiol* 1968; 41: 913.
76. Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones i wsp. Radiotherapy alone in treatment of carcinoma of the cervix: Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983; 51: 1393-1402.
77. Montana GS, Fowler WC, Varis MA i wsp. Carcinoma of the cervix, stage III, results of radiation therapy. *Cancer* 1986; 57: 148-154.
78. Kootmeier HL, Complications following radiation therapy in carcinoma on the cervix and their treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 88: 854-866.
79. FIGO 26<sup>th</sup> Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95: S1-S257.
80. Shepard JH, Crawford RAF, Oram D. Radical trachelectomy: way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 912-916.
81. Spirtos NM, Schlaerth JB, Kimball RE i wsp. Laparoscopic radical hysterectomy (type III) with aortic and pelvic lymphadenectomy. *Am J Obstety Gynecol* 1996; 174: 1763.
82. Anderson B, LaPolla J, Turner D i wsp. Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 206.
83. Gasińska A, Biologiczne podstawy radioterapii. Akademia Gorniczo-Hutnicza, Kraków 2001.
84. Jaroszyk R (red). Biofizyka. Podręcznik dla studentów. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
85. Joiner MC. Linear energy transfer and relative biological effectiveness. W: Joiner M, van der Kogel A (red) *Basic Clinical Radiobiology*. Hodder Arnold, London 2009; 68-77.

86. ICRU Report 50. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. International Commission on Radiation Units, Bethesda 1993.
87. ICRU Report 62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). International Commission on Radiation Units, Bethesda 1999.
88. ICRU Report 83. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). International Commission on Radiation Units, Bethesda Journal of the ICRU 2010; 10.
89. Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 880-914.
90. Seregni M, Pella A, Riboldi M i wsp. Real-time tumor tracking with an artificial neural network-base metod: A feasibility study. *Phys Med* 2013; 29: 48-59.
91. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S i wsp. Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys* 1993; 20: 1709-1719.
92. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E i wsp. Recommendation from Gynecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concept and terms in 3D image-base 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessmewnt of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005; 74: 235-245.
93. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E i wsp. Recommendation from Gynecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (II): concept and terms in 3D image-base treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-base anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006; 78: 67-77.
94. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm-general principals. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 86-100.
95. Bentzen SM, Harari PM, Bernier J. Exploitable mechanisms for combining drug with radiation: concept, achievements and future direction. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 172-180.
96. Withers HR. The 4 R's of radiotherapy. W: Lett JT, Adler H (red). *Advances in radiation biology*. Academic Press, New York 1975; 241-271.
97. Steel G. *Basic Clinical Radiobiology*. Oxford University Press, New York 1997.
98. Epstein RJ. Drug-induced DNA damage and tumor chemosensitivity. *J Clin Oncol* 1990;8:2062-84.

99. Iliakis G, Metzger L, Muschel RJ i wsp. Introduction and repair of DNA double strand breaks in radiation-resistant cells obtained by transformation of primary rat embryo cells with the oncogenes H-ras and V-myc. *Cancer Res* 1990; 50: 6575-6579.
100. Bourhis J, Mornex F. The biological basis of chemoradiation. Concomitend chemoradiation: current status and future. Paris:Elsevier, 1999.
101. Cooper RA, West CM, Logue i wsp. Changes in oxygenation during radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 119-126.
102. Dunst J, Hansgen G, Lautenschlager i wsp. Oxygenation of cefvical cancer during radiotherapy and radiotherapy plus sic-retinoic acid/interferon. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 367-373.
103. Withney CW, Sause W, Bundy BN i wsp. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-1348.
104. Rose PG, Bundy BN, Watkins A i wsp. Concurrent cispaltyn-base radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-1453.
105. Morris M, Eifel PJ, Lu J i wsp. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Eng J Med* 1999; 349: 1137-1143.
106. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2<sup>nd</sup> i wsp. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone ad adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-1613.
107. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB i wsp. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-1161.
108. <http://www.nccn.org>
109. Roszak A. Badania nad skutecznością radiochemioterapii chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2004; 9: 131-200.
110. StatSoft, Inc (2011). STATISTICA (data analysis software), version 10. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com).
111. Cytel Studio Version 10.0.0 (Jan 16,2013) StstXact-10.

112. Wronkowski Z, Zwierko M. Epidemiologia nowotworów narządu rodnego. W: Markowska J (red). Onkologia ginekologiczna. Wrocław 2002.
113. Montana GS, Fowler WC, Varis MA i wsp. Carcinoma of the cervix, stage III, results of radiation therapy. *Cancer* 1986; 57: 148-154.
114. Perez CA, Gribby PW, Nene SM i wsp. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 301-317.
115. Perez CA. Uterin cervix. W: Perez CA, Brady LW (red). Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia 1997; 1733-1834.
116. Green JA, Gusberg SB, Guttman R i wsp. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix; a systemic review and metaanalysis. *Lancet* 2001; 358: 781-786.
117. Percy R, Brundage MD, Drouin P i wsp. Phase III trial comparing radical radiation therapy with or without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20: 966-972.
118. Pearcey RG, Mohamed IG, Hanson J. Treatment of high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 695-696.
119. Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H i wsp. Radiotherapy alone in the treatment of carcinoma of the cervix: Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983; 51: 1393-1402.
120. Kim TE, Park BJ, Kwack HS i wsp. Outcomes and prognostic factors of cervical cancer after concurrent chemoradiation. *J Obstet Gynecol Res* 2012; 38: 1315-1320.
121. Katanyoo K, Sanguanrungrasirikul S, Monusirivithaya S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 292-296.
122. Lee HJ, Kim YS, Shin SS i wsp. Long-term outcomes of concomitant chemoradiotherapy incorporating high-dose-rate brachytherapy to treat locally advanced cervical cancer. *Tumors* 2012; 98: 615-621.
123. Liu WX, Chen Y, Yang GM. Analysis of prognosis-related factors in patients with invasive cervical adenocarcinoma. *Eur J Gynecol Oncol* 2011; 32: 500-504.
124. Sigurdsson K, Hrafnkelsson J, Geirsson G i wsp. Screening as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of survival and prognostic factor based on Iceland population data, 1964-1988. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 64-70.



125. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ i wsp. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. W: A multivariate analysis of prognostic factors variables in the Gynecological Oncology Group. *Cancer* 1991; 67: 2276-2285.
126. Delaloye JF, Pampallona S, Coucke PA i wsp. Younger age as a bad prognostic factor in patients with carcinoma of the cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 64: 201- 205.
127. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H i wsp. Carcinoma of the uterine cervix. 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.