

**Analiza kliniczna chorych, leczonych operacyjnie
sposobem Wertheima – Meigsa, z powodu
raka szyjki macicy
w Katedrze i Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej
Akademii Medycznej w Gdańsku
w latach 1997–2008**

Lek. Klaudia Barwińska-Pobłocka

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Dariusz Wydra

**Katedra i Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej
i Endokrynologii Ginekologicznej
Gdański Uniwersytet Medyczny**

2017

SPIS TREŚCI

1. Wstęp.	7
1.1. Epidemiologia raka szyjki macicy.	7
1.2. Etiopatogeneza raka szyjki macicy.	11
1.2.1. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego.	12
1.2.2. Aktywność seksualna.	14
1.2.3. Wiek.	15
1.2.4. Zakażenie narządów płciowych.	15
1.2.5. Hormonalne leki antykoncepcyjne.	16
1.2.6. Palenie papierosów.	16
1.2.7. Dieta.	17
1.2.8. Zakażenie wirusem upośledzenia odporności – HIV.	17
1.3. Diagnostyka stanów przednowotworowych i raka szyjki macicy.	17
1.3.1. Badanie rozmazu cytologicznego.	18
1.3.2. Kolposkopia.	21
1.3.3. Badania molekularne – identyfikacja DNA HPV, mRNA HPV.	22
1.3.4. Biomarkery.	24
1.4. Stany przednowotworowe szyjki macicy.	25
1.5. Histologiczna klasyfikacja nowotworów szyjki macicy wg Światowej Organizacji Zdrowia WHO (2003 rok).	28
1.6. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO. Objawy kliniczne raka szyjki macicy.	32
1.6.1. Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy według FIGO 2009.	33
1.6.2. Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy według FIGO 2004.	34
1.6.3. Objawy kliniczne raka szyjki macicy.	35
1.7. Diagnostyka raka szyjki macicy – metody oceny radiologicznej.	36
1.7.1. Rezonans magnetyczny – MRI.	36

1.7.2.	Pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa – PET-CT.	38
1.7.3.	Tomografia komputerowa – CT.	39
1.8.	Leczenie operacyjne raka szyjki macicy.	39
1.8.1.	Klasyfikacja radykalnego usunięcia macicy w zależności od zakresu zabiegu w poszczególnych stopniach zaawansowania raka szyjki macicy wg Pivera, Rutlege’a i Smitha.	40
1.9.	Radio– i chemioterapia w raku szyjki macicy.	48
1.9.1.	Brachyterapia.	50
1.9.2.	Teleradioterapia.	51
1.9.3.	Chemioterapia.	53
1.10.	Kontrola po leczeniu raka szyjki macicy.	56
1.11.	Czynniki prognostyczne w raku szyjki macicy.	56
1.11.1.	Stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO. Wielkość pierwotnego guza nowotworowego szyjki macicy.	57
1.11.2.	Stan przymacicz.	58
1.11.3.	Stan węzłów chłonnych.	59
1.11.4.	Stan przestrzeni naczyń chłonnych. Głębokość naciekania podścieliska.	61
1.11.5.	Typ histopatologiczny nowotworu.	62
1.11.6.	Wiek.	63
1.12.	Profilaktyka raka szyjki macicy.	64
1.12.1.	Cytologia.	66
1.12.2.	Testy wykrywające zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego.	67
2.	<u>Cel pracy.</u>	69
3.	<u>Material i metody.</u>	70
4.	<u>Wyniki.</u>	77
4.1.	Charakterystyka grupy badawczej.	77
4.2.	Wiek chorych.	80
4.3.	Stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO (1994).	85

▪	Badanie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO a pięcioletnim przeżyciem chorych.	85
▪	Badanie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO a obecnością przerzutów do przymacicz.	87
▪	Badanie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO a obecnością przerzutów do węzłów chłonnych.	89
▪	Badanie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO a obecnością nacieku trzonu macicy.	91
▪	Badanie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO a obecnością przerzutów do przydatków.	92
▪	Badanie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO a czasem trwania zabiegu operacyjnego.	93
4.4.	Wielkość pierwotnego guza szyjki macicy.	95
▪	Badanie zależności pomiędzy wielkością pierwotnego guza szyjki macicy a obecnością przerzutów do przymacicz.	97
▪	Badanie zależności pomiędzy wielkością pierwotnego guza szyjki macicy a obecnością przerzutów do węzłów chłonnych.	98
▪	Badanie zależności pomiędzy wielkością pierwotnego guza szyjki macicy a naciekiem trzonu macicy.	99
▪	Badanie zależności pomiędzy wielkością pierwotnego guza szyjki macicy a występowaniem nacieku $<1/2$ i $\geq 1/2$ grubości mięśnia trzonu macicy.	100
▪	Badanie zależności pomiędzy wielkością pierwotnego guza szyjki macicy a typem histopatologicznym raka szyjki.	101
4.5.	Charakterystyka histopatologiczna.	102
4.5.1.	Typy histopatologiczne raka szyjki macicy.	102
▪	Badanie zależności pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy a poszczególnymi stopniami klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO.	104
▪	Badanie zależności pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy a indeksem masy ciała badanych chorych.	106
▪	Badanie zależności pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy a obecnością przerzutów do przymacicz.	107
▪	Badanie zależności pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy a obecnością przerzutów do węzłów chłonnych.	108

▪ Badanie zależności pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy a obecnością nacieku trzonu macicy.	109
▪ Badanie zależności pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy a obecnością przerzutów do przydatków.	111
▪ Badanie zależności pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy a obecnością dodatniego marginesu odcięcia pochwy.	112
4.5.2. Stopień zróżnicowania histologicznego raka szyjki macicy.	113
4.5.3. Przerzuty do węzłów chłonnych.	115
4.5.4. Przerzuty do przymacicz.	124
4.5.5. Naciek trzonu macicy.	126
4.5.6. Przerzuty do przydatków.	130
4.5.7. Margines odcięcia chirurgicznego pochwy.	131
4.6. Cechy okresu rozrodczego.	134
4.6.1. Wiek menarche.	134
4.6.2. Wiek w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki.	136
4.6.3. Liczba ciąż i porodów.	138
4.7. Miejsce zamieszkania.	142
4.8. Indeks masy ciała.	145
4.9. Choroby nienowotworowe współistniejące z rakiem szyjki macicy.	150
4.10. Współwystępowanie nowotworów złośliwych.	152
4.11. Palenie papierosów.	153
4.12. Objawy choroby nowotworowej.	156
4.13. Wynik badania urografii przed zabiegiem operacyjnym.	158
4.14. Stężenie hemoglobiny przedoperacyjnej.	159
4.14.1. Stężenie hemoglobiny przedoperacyjnej a przerzuty do przymacicz.	163
4.14.2. Stężenie hemoglobiny przedoperacyjnej a przerzuty do węzłów chłonnych.	164
4.14.3. Stężenie hemoglobiny przedoperacyjnej a naciek trzonu macicy.	165
4.14.4. Stężenie hemoglobiny przedoperacyjnej a wielkość pierwotnego guza szyjki macicy.	166

4.15. Czas od rozpoznania raka szyjki macicy do leczenia operacyjnego.	166
4.16. Powikłania śródoperacyjne.	167
4.17. Powikłania pooperacyjne.	170
4.18. Przeżycie chorych.	174
Dyskusja.	178
▪ Wiek chorych.	178
▪ Całkowite przeżycia chorych.	179
▪ Palenie papierosów.	180
▪ Czynniki socjoekonomiczne.	180
▪ Typy histopatologiczne raka szyjki macicy.	181
▪ Przerzuty do węzłów chłonnych.	183
▪ Przerzuty do przymacicz.	190
▪ Wielkość pierwotnego guza szyjki macicy.	193
▪ Stopień klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO	194
▪ Nacieki pochwy. Margines odcięcia chirurgicznego pochwy.	195
▪ Nacieki trzonu macicy.	197
▪ Przerzuty do jajników.	197
▪ Niedokrwistość.	199
▪ Powikłania pooperacyjne.	201
 <u>Wnioski.</u>	203
 <u>Streszczenie w języku polskim.</u>	206
 <u>Streszczenie w języku angielskim.</u>	210
 <u>Indeks tabel.</u>	213
 <u>Indeks rysunków.</u>	222
 <u>Spis literatury.</u>	225

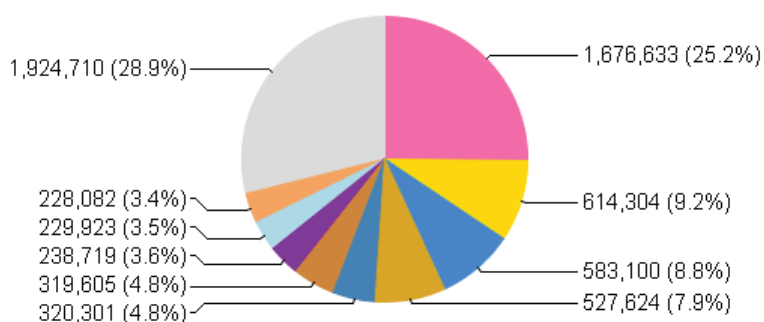
1. Wstęp.

1.1. Epidemiologia raka szyjki macicy.

Rak szyjki macicy jest czwartym, pod względem częstości występowania, nowotworem złośliwym u kobiet na świecie; po raku piersi, raku jelita grubego i raku płuc [1]. Jest także czwartą przyczyną zgonów kobiet z powodu nowotworów na całym świecie. Według Światowej Organizacji Zdrowia w 2012 roku zanotowano na świecie około 528 tysięcy nowych zachorowań na raka szyjki macicy [1]. 85% nowych zachorowań dotyczy kobiet z krajów regionów słabo rozwiniętych, przede wszystkim Afryki Wschodniej, Środkowej i Południowej oraz Malanzji. 1/5 wszystkich nowych zachorowań na raka szyjki macicy rozpoznaje się w Indiach. W Afryce Środkowej i Południowej według danych Światowej Organizacji Zdrowia z 2012 roku (Globocan 2012) rozpoznaje się rocznie 34,8 nowych przypadków raka szyjki macicy na 100 tysięcy kobiet; 22,5 na 100 tysięcy kobiet umiera z tego powodu (rocznie). Dla porównania: w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej stwierdza się rocznie 6,6 nowych zachorowań na 100 tysięcy kobiet; 2,5 na 100 tysięcy kobiet rocznie umiera z tego powodu. Regionem na świecie o najniższej zachorowalności na raka szyjki macicy jest Australia i Nowa Zelandia (5,5 na 100 tysięcy kobiet) oraz Azja Zachodnia (4,4 na 100 tysięcy kobiet) [1].

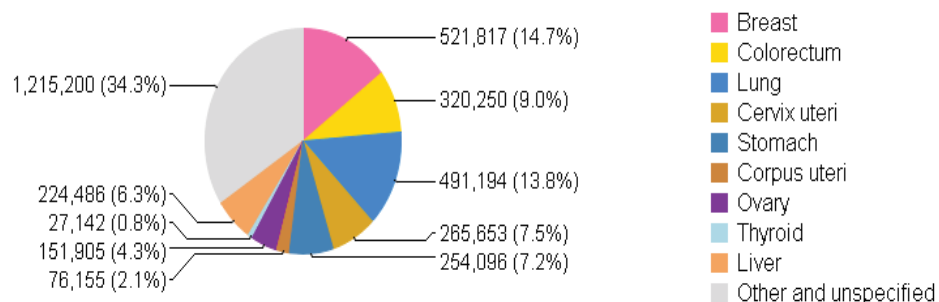
Z powodu raka szyjki macicy umiera na świecie około 266 tysięcy kobiet rocznie, co stanowi 7,5% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet. Ponad 78% zgonów dotyczy kobiet z krajów regionów słabo rozwiniętych. Najniższa umieralność dotyczy krajów o najniższej zachorowalności tj. Australii i Nowej Zelandii, Azji oraz krajów Europy Zachodniej (2 na 100 tysięcy). Natomiast najwyższa umieralność charakteryzuje region Melanzji (20,6 na 100 tysięcy), krajów Afryki Środkowej (22,2) i Południowej (27,6 na 100 tysięcy) [1].

Incidence

Rysunek 1.

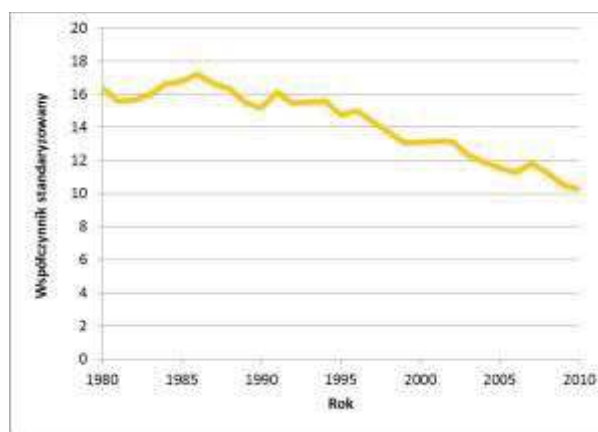
Przybliżona częstość występowania nowotworów złośliwych u kobiet na świecie według danych Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem – Globocan 2012, <http://globocan.iarc.fr>.

Mortality

Rysunek 2.

Przybliżona umieralność z powodu nowotworów złośliwych u kobiet na świecie według danych Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem – Globocan 2012, <http://globocan.iarc.fr>.

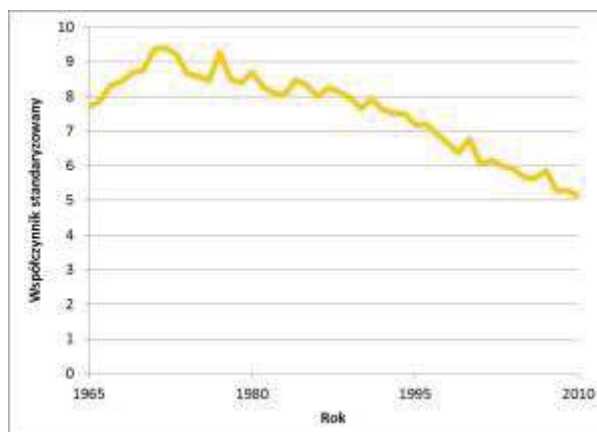
Polska jest krajem o utrzymującym się wysokim ryzyku zachorowania na raka szyjki macicy. W 2014 roku zachorowało na raka szyjki macicy ponad 2,8 tysiąca kobiet, co stanowi 3,5% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów złośliwych u kobiet (współczynnik standaryzowany – 8,8 na 100 tysięcy w 2014 roku) [2]. Jednak w ciągu ostatnich trzech dekad zachorowalność na raka szyjki macicy spadła; współczynnik zachorowalności zmniejszył się o 30% [3].



Rysunek 3.

Trendy zachorowalności na raka szyjki macicy w Polsce w latach 1980–2010 (Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl>).

Umieralność na raka szyjki macicy w Polsce wynosi 3,8% [2]. Rak szyjki macicy jest siódmą przyczyną zgonów z powodu nowotworów wśród kobiet w Polsce. W 2014 roku z powodu raka szyjki macicy zmarło 1628 kobiet. Od początku lat 80-tych współczynnik umieralności obniżył się o 45% [3]. W 2014 roku wyniósł 4,46 na 100 tysięcy. Wśród kobiet pomiędzy 20. a 44. rokiem życia rak szyjki stanowi drugi po raku piersi nowotwór, będący przyczyną zgonów [3].



Rysunek 4.

Trendy umieralności na raka szyjki macicy w Polsce w latach 1965–2010 (Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl>)

Częstość zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce, w porównaniu z krajami Unii Europejskiej jest o 15% wyższa, natomiast umieralność aż o 70% wyższa [3]. Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego na rok 2010 standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka szyjki macicy wynosi 10,3 na 100 tysięcy w Polsce, i 5,6 na 100 tysięcy w krajach Unii Europejskiej; natomiast standaryzowany współczynnik umieralności na raka szyjki macicy wynosi: 5,1 na 100 tysięcy w Polsce i 2,2 na 100 tysięcy w krajach Unii Europejskiej [3].

Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia w 2012 roku (Eucan 2012) przybliżona liczba nowych zachorowań na raka szyjki macicy w krajach Unii Europejskiej wyniosła ponad 33 tysiące kobiet (11,3 na 100 tysięcy) [4]. Kraje o najwyższej zachorowalności to: Rumunia (34,9 na 100 tysięcy), Litwa (31,6 na 100 tysięcy), Bułgaria (28,5 na 100 tysięcy). Najniższą zachorowalność na raka szyjki macicy obserwuje się w Szwajcarii (4,2 na 100 tysięcy), na Malcie (4,6 na 100 tysięcy), w Finlandii (4,9 na 100 tysięcy) [4].

Liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy w 2012 roku w krajach Unii Europejskiej szacowana przez Światową Organizację Zdrowia wyniosła około trzynastu tysięcy [4]. Krajami o najwyższej umieralności z powodu raka szyjki macicy są: Rumunia (14,2 na 100 tysięcy), Mołdawia i Serbia (10,3 na 100 tysięcy), Litwa (9,8 na 100 tysięcy). Natomiast do krajów o najniższej

umieralności należą: Islandia (0,7 na 100 tysięcy), Malta (1,1 na 100 tysięcy), Finlandia (1,4 na 100 tysięcy) i Szwajcaria (1,6 na 100 tysięcy) [4].

Struktura zachorowalności i zgonów w poszczególnych województwach w Polsce jest bardzo zróżnicowana. W 2014 roku największą liczbę nowych zachorowań stwierdzono w województwie opolskim (11,8 na 100 tysięcy), natomiast najmniejszą liczbę zachorowań odnotowano w województwie świętokrzyskim i wielkopolskim (7,7 na 100 tysięcy) [2]. Województwo pomorskie znajduje się na 6. miejscu pod względem częstości zachorowań na raka szyjki macicy (6,9 na 100 tysięcy). Największą liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy stwierdzono w 2014 roku w województwie lubuskim (6,4 na 100 tysięcy); natomiast najmniejszą liczbę zgonów odnotowano w województwie podkarpackim (3,1 na 100 tysięcy). Województwo pomorskie pod względem umieralności znajduje się na 6. miejscu wśród województw – standaryzowany współczynnik umieralności wynosi 4,9 [2].

Wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych jest w Polsce niski. U pacjentów zdiagnozowanych w powodu raka szyjki macicy w latach 2000–2002 wyniósł 54,1%, a zdiagnozowanych w latach 2003–2005 wyniósł 54,4% [3]. Najniższy wskaźnik względny zanotowano w województwie lubuskim – 44,3%, najwyższy w województwie podkarpackim – 65,3%. Województwo pomorskie znajduje się na siódmym miejscu ze wskaźnikiem pięcioletnich przeżyć względnych 53,2% [5]. Niski wskaźnik wskazuje na małą skuteczność w walce z nowotworami, zarówno w zakresie profilaktyki, wczesnego wykrywania, jak również leczenia nowotworów.

1.2. Etiopatogeneza raka szyjki macicy.

Czynniki ryzyka rozwoju raka szyjki macicy są powszechnie znane. Można je podzielić na dwie grupy. Pierwsza grupa to czynniki główne: przetrwałe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego i czynniki mające związek z przetrwałym zakażeniem onkogennym i typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Druga grupa to czynniki prawdopodobne, które mogą pełnić funkcję kofaktorów zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego [6].

Do grupy pierwszej należy:

1. przetrwała infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, Human Papilloma Virus),
2. wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego, duża liczba partnerów seksualnych, partner utrzymujący stosunki seksualne z wieloma partnerkami,
3. duża liczba porodów, szczególnie w młodym wieku,
4. wiek.

Do grupy drugiej należy:

1. przewlekłe stany zapalne pochwy wywołane przez Chlamydia Trachomatis, dwoinkę rzeżączki, wirus opryszczki, wirus Ebstein – Barr, wirus cytomegalii,
2. stosowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych,
3. palenie papierosów,
4. niski status socjoekonomiczny, niski poziom higieny osobistej, nieprawidłowa dieta,
5. współistniejące zakażenie HIV.

1.2.1. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego.

Obecnie zidentyfikowano na świecie ponad 200 typów wirusa brodawczaka ludzkiego [6]. 40 typów odpowiada za zakażenia narządów moczowo-płciowych. Typy wirusa zakażającego narządy płciowe podzielone zostały na dwie grupy: niskiego ryzyka (typ 6, 11, 40, 42, 54 i 57) i wysokiego ryzyka (typ 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58,59,60 i 68). Typy niskiego ryzyka odpowiadają przede wszystkim za powstanie łagodnych brodawek płciowych (kłykcin kończystych). Natomiast, typy onkogenne za zmiany typu śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia oraz raka inwazyjnego szyjki macicy [7, 8]. Przetrwałe zakażenie onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego są głównym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem uznała jako karcinogeny 12 typów wirusa brodawczaka ludzkiego. Główne znaczenie w karcinogenezie ma zakażenie dwoma typami onkogennymi wirusa HPV, do

których należy typ 16 i 18. HPV typ 16 powoduje 50–70%, natomiast HPV 18 7–20% przypadków raka szyjki macicy. Inne silnie onkogenne typy wirusa HPV to typ 31, 33 i 45 [7].

Do zakażenia dochodzi najczęściej na drodze kontaktów płciowych. Mikrourazy, uszkodzenia w obrębie błon śluzowych narządów płciowych i skóry, są miejscami, które umożliwiają wniknięcie wirusa do organizmu. Rasa, region geograficzny są czynnikami, które korelują z występowaniem zakażenia HPV, jednak najważniejszym czynnikiem predysponującym do zakażenia jest wiek [8]. Kobiety w wieku 20–25 lat stanowią grupę, której najczęściej dotyczy zakażenie HPV. Obserwuje się zmniejszającą się wraz z wiekiem tendencję do występowania zakażeń, szczególnie po 30. roku życia [8]. Fakt ten tłumaczy się spadkiem aktywności seksualnej kobiet i zmianami hormonalnymi związanymi z wiekiem. Jednak, co potwierdzają niektóre badania, możliwy jest drugi szczyt występowania zakażeń HPV u kobiet w wieku pomenopauzalnym [9]. Jest to związane, podobnie jak u młodych kobiet, ze zmianą zachowań seksualnych i dodatkowo osłabioną odpowiedzią immunologiczną, związaną z wiekiem. Zakażenie HPV jest chorobą przenoszoną drogą płciową, dlatego bardzo ważna jest epidemiologia zakażeń u mężczyzn. Szacuje się, że około 60% mężczyzn jest zakażona wirusem HPV [10]. W przeciwieństwie do kobiet wiek nie wpływa na częstość zakażeń u mężczyzn. Częstość występowania HPV DNA u mężczyzn, których partnerka seksualna choruje na raka szyjki macicy, w porównaniu z mężczyznami partnerek zdrowych, wynosi 17,5% vs. 3,5% [11]. Niewyjaśniona jest także rozbieżność pomiędzy typami wirusów pomiędzy zakażonymi partnerami sięgająca 40–60% [10]. Szacuje się, że u 80–90 % dorosłych kobiet zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego ma charakter przejściowy, tzn. po 1–2 latach od zakażenia nie stwierdza się obecności wirusa w testach HPV [12, 13, 14]. Tylko u 10–20% kobiet stwierdza się przetrwałe zakażenie HPV [9]. To właśnie przetrwałe zakażenie HPV jest czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy. Okres pomiędzy zakażeniem, a wystąpieniem raka szyjki macicy szacuje się na 10–20 lat.

Najczęstszym objawem klinicznym zakażenia HPV są brodawki płciowe narządów płciowych [10]. Okres inkubacji wynosi od trzech tygodni do ośmiu miesięcy, średnio 2,9 miesiąca [12]. 30% kobiet z brodawkami płciowymi ulega samowyleczeniu w ciągu czterech miesięcy [11]. Pozostała grupa kobiet wymaga

leczenia. Nie jest do końca jasne, czy po leczeniu wirus całkowicie ulega eliminacji, czy tylko nie daje objawów klinicznych. Natomiast zmiany na narządach płciowych, które pozostają mimo leczenia, mogą ulec progresji w kierunku zmian złośliwych. 65% kobiet z brodawkami płciowymi ma pozytywny test na obecność DNA HPV [11]. Objawem klinicznym zakażenia typami onkogennymi HPV jest śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy – CIN [15]. CIN 1 wskazuje na aktywne zakażenie. CIN 2 i 3 wskazują na uszkodzenia dużego stopnia nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Jednak u 40% kobiet z rozpoznaniem CIN 2 i 30% z CIN 3 może dojść do samoistnej regresji zmian. Zakażenie typami onkogennymi wirusa utrzymuje się dłużej niż zakażenie typami nieonkogennymi HPV. W prawie 100% przypadków raka szyjki macicy wykrywa się onkogenne typy wirusa HPV, w przypadku CIN 2 i 3 w 70–90%, natomiast w przypadku CIN 1 w 20–50% przypadków [9, 13]. Uważa się, że około 10% kobiet z prawidłowym wynikiem cytologii ma pozytywny wynik badania HPV DNA [8, 9].

Możliwa jest także inna droga zakażenia – zakażenie płodu lub noworodka od matki zakażonej HPV podczas kontaktu noworodka z błoną śluzową szyjki macicy i pochwy podczas porodu lub zakażenie przezłożyskowe jeszcze podczas ciąży. Nowe badania szacują, że ta droga zakażenia może dotyczyć 20–30% noworodków [10]. U większości dzieci zakażonych w trakcie ciąży lub porodu dochodzi do samoistnej eliminacji wirusa w ciągu pierwszego roku życia [10].

Wirus wykrywany jest nie tylko w obrębie nabłonka szyjki macicy, pochwy i prącia, ale także w nabłonku sromu i moszny [15, 16]. Dlatego też prezerwatywy nie zapewniają całkowitej ochrony przed zakażeniem HPV (ochrona tylko w 70%).

1.2.2. Aktywność seksualna.

Liczba partnerów seksualnych jest czynnikiem bezwzględnie wpływającym na wzrost ryzyka zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego [10, 11, 12, 15]. Ryzyko wzrasta wraz z liczbą partnerów seksualnych, zwłaszcza w ostatnich sześciu miesiącach [10, 15, 17]. W porównaniu do kobiet, które miały jednego partnera, kobiety mające 6–9 partnerów mają ryzyko zakażenia HPV

pięciokrotnie wyższe; kobiety mające powyżej 10 partnerów aż jedenastokrotnie wyższe [11]. Kobiety, których partnerzy mają kilka partnerek, mają większe ryzyko zakażenia HPV. To ryzyko jest trzykrotnie większe, jeżeli partner ma powyżej czterech partnerek seksualnych, w porównaniu z kobietami mającymi monogamicznego partnera [11].

1.2.3. Wiek.

W Polsce możemy mówić o 60% zachorowalności na raka szyjki macicy (dotyczy to grupy kobiet w wieku pomiędzy 45. a 64. rokiem życia) [3]. Ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem do szóstej dekady życia, po czym zmniejsza się wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych [17]. Według danych z 2010 roku najwięcej zachorowań stwierdzono w grupach wiekowych, obejmujących kobiety pomiędzy 50. a 64. rokiem życia [18]. Ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy wzrasta po 30. roku życia. Liczba chorych w 2010 roku w Polsce w grupie kobiet pomiędzy 35. a 39. rokiem życia jest dwukrotnie wyższa niż w grupie kobiet pomiędzy 30. a 34. rokiem życia.

Liczba chorych na raka szyjki macicy w określonej grupie wiekowej związana jest z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego. Wiek jest czynnikiem ryzyka zakażenia HPV. Szacuje się że, do 30. roku życia 40% populacji kobiet ma subkliniczną postać zakażenia HPV, a roczny wskaźnik zakażeń wynosi 10–15%. Jest to grupa kobiet najbardziej aktywna seksualnie. Po 30. roku życia częstość występowania zakażenia HPV zmniejsza się do 5–10% [17].

1.2.4. Zakażenia narządów płciowych.

W grupie drobnoustrojów, które mogą mieć związek z rozwojem raka szyjki macicy największą uwagę zwraca się na zakażenia Chlamydia Trachomatis oraz wirusem opryszczki [10, 11, 12, 16, 17].

Kobiety zakażone HPV i mające przeciwciała przeciwko Chlamydia Trachomatis mają większą szansę zachorowania na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy, ale nie na raka gruczołowego lub raka płasko-gruczołowego [16]. Podobnie jak

HPV DNA dodatnie, kobiety zakażone wirusem opryszczki typu 2. mają dwukrotnie większe ryzyko zachorowania na raka płaskonabłonkowego i trzykrotnie większe ryzyko zachorowania na raka gruczołowego i płasko-gruczołowego [11].

1.2.5. Hormonalne leki antykoncepcyjne.

Doustne leki antykoncepcyjne zwiększają ryzyko rozwoju raka szyjki macicy [11, 16, 12, 17]. Kobiety zakażone HPV stosujące hormonalne leki antykoncepcyjne dłużej niż pięć lat mają czterokrotnie wyższe ryzyko zachorowania niż kobiety niestosujące hormonalnych leków antykoncepcyjnych [11]. Ryzyko wzrasta wraz z długością czasu stosowania leków [16].

1.2.6 Palenie papierosów.

Palenie papierosów jest czynnikiem ryzyka wystąpienia śródnabłonkowej neoplazji dużego stopnia i inwazyjnego raka szyjki macicy, przede wszystkim raka płaskonabłonkowego [11, 12, 16, 17]. Odpowiada ono za zwiększone ryzyko wystąpienia przetrwałego zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego [10]. Szacuje się, że kobiety palące powyżej dwudziestu papierosów dziennie mają to ryzyko znacznie większe niż kobiety palące poniżej dziesięciu papierosów dziennie. Nie ma znaczenia długość okresu palenia papierosów.

U kobiet palących ma także miejsce bezpośrednia ekspozycja DNA komórek nabłonka szyjki macicy na nikotynę i składniki przemian metabolicznych takich jak: węglowodany aromatyczne (zwłaszcza benzopiren), aminy aromatyczne [16, 19]. Związki te są wykrywane w śluzie szyjkowym. Benzopiren jest silną substancją rakotwórczą, która zwiększa prawdopodobieństwo wbudowania DNA HPV w geny komórki gospodarza i przejście zakażenia HPV w zakażenie o charakterze przetrwałym [16, 20]. Innym mechanizmem mogącym odpowiadać za rozwój raka szyjki macicy u kobiet palących są nieprawidłowości w układzie odpornościowym: nieprawidłowa produkcja cytokin, nieprawidłowa liczba limfocytów T, niski poziom immunoglobulin, wyłączając immunoglobuliny klasy E [20]. Negatywny

wpływ palenia papierosów może potwierdzać wolniejsza regresja uszkodzeń nabłonka wielowarstwowego płaskiego [20]. Szacuje się, że kobiety palące mogą mieć trzykrotnie większe ryzyko niepowodzenia leczenia z powodu zmian na szyjce macicy w porównaniu w kobietami niepalącymi [20].

1.2.7. Dieta.

Dieta bogata w kwas foliowy, retinol, witaminy E, Ci B12, alfa- i beta-karoten, likopen, luteinę, zeaksantynę i kryptoksantynę może mieć działanie ochronne [16]. Wymienione składniki diety mogą być czynnikami chroniącymi przed przetrwaniem zakażenia HPV [11].

Jednak działanie tych czynników określa się jako prawdopodobne [11].

1.2.8. Zakażenie wirusem upośledzenia odporności – HIV.

Ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy kobiet zarażonych HIV jest znacznie wyższe z powodu upośledzonej funkcji układu odpornościowego [10, 11, 16, 21, 22]. Wprowadzenie terapii antywirusowej zmniejszyło częstość występowania nowotworów zakażonych HIV, takich jak: mięsak Kaposiego, chłoniak non-Hodgkin; niestety nie wpłynęło na obniżenie zachorowalności na raka szyjki macicy. Szacuje się, że wśród kobiet zakażonych HIV 80% ma zakażenie HPV (dwu- / czterokrotnie częściej niż kobiety niezarażone HIV) [21]. Zdecydowanie częściej zakażenie to ma charakter przetrwały. Zakażenie ma bardziej agresywny przebieg, szybciej rozwijają się zmiany przednowotworowe, a chore z rozpoznany rakiem szyjki macicy częściej mają niepowodzenia leczenia oraz nawroty choroby. Agresywność zakażenia HPV jest powiązana z niższymi poziomami limfocytów CD 4 oraz wiremią HIV [22, 23].

1.3. Diagnostyka stanów przednowotworowych i raka szyjki macicy.

Prawidłowe rozpoznanie rodzaju i zaawansowania zmian w obrębie szyjki macicy pozwala na prawidłowe zaplanowanie leczenia i jego powodzenie. Jest to

możliwe dzięki powszechnie stosowanym, standardowym metodom diagnostycznym, do których należą: ocena rozmazu cytologicznego zgodnie z klasyfikacją Bethesda 2001, kolposkopia, badania molekularne, wykrywające materiał genetyczny wirusa brodawczaka ludzkiego, badania immunologiczne, badanie histopatologiczne wycinków pobranych z części pochwowej szyjki macicy i wyskrobin z kanału szyjki i/lub jamy macicy, badanie histopatologiczne materiału uzyskanego podczas konizacji diagnostyczno–terapeutycznej szyjki macicy.

1.3.1. Badanie rozmazu cytologicznego.

Ocena prawidłowo pobranego wymazu z szyjki macicy, stanowi pierwszą weryfikację, dzięki której wyodrębnieniu ulegają cytoonkologicznie nieprawidłowe wyniki. Chore z tymi wynikami podlegają dalszej diagnostyce, a część z nich leczeniu. Używana do niedawna skala Papanicolaou oparta jest wyłącznie na zakwalifikowaniu obserwowanego obrazu komórkowego do jednej z pięciu grup cytologicznych [28].

Klasyfikacja według Papanicolaou nie ma aktualnie zastosowania w badaniach przesiewowych. Nie uwzględnia ona obrazów cytologicznych, zapalnych obrazów towarzyszących procesom metaplastji nabłonkowej, dysplazji i obrazów obserwowanych w zaburzeniach trofiki szyjki macicy [24].

Mającą aktualnie zastosowanie klasyfikacja według Systemu Bethesda powstała w 1988 roku, następnie wprowadzono dwie modyfikacje – pierwszą w 1991 roku i drugą w roku 2001 [25, 26]. Według najnowszej modyfikacji z 2001 roku rozmazy cytologiczne dzielą się na prawidłowe, LSIL – (ang. low–grade squamous intraepithelial lesion) – śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne małego stopnia oraz HSIL – (ang. high–grade squamous intraepithelial lesion) – śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne dużego stopnia. Dodatkowo wprowadzono określenie komórek atypowych nabłonka wielowarstwowego płaskiego ASC (ang. atypical squamous cells), czyli takich, które nie są prawidłowe, ale nie są jeszcze znane za dysplastyczne [26].

Szacuje się, że 95–98% wyników cytologicznych jest cytoonkologicznie prawidłowa. Najczęściej rozpoznawanymi wynikami nieprawidłowymi jest

ASC-US (do 70%), LSIL (do 25%), HSIL (do 8%) [27, 28]. Wyniki, które mogą wskazywać na nieprawidłowości dotyczące komórek gruczołowych – AGC występują bardzo rzadko.

Prawidłowe postępowanie w przypadku rozpoznania ASC-US ma bardzo duże znaczenie w profilaktyce raka szyjki macicy. Szacuje się, że 10–20% kobiet z rozpoznaniem ASC-US może mieć HG SIL [27, 28]. Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w przypadku rozpoznania ASC-US możliwe są do zastosowania trzy równorzędne algorytmy diagnostyczne: kontrolne badanie rozmazu cytologicznego za 4–6 miesięcy, wykonanie kolposkopii lub wykonanie testu na obecność DNA HPV typów onkogennych [29]. Wydaje się, że wykonanie testu na obecność DNA HPV typów onkogennych jest badaniem, które pozwoli z grupy kobiet z wynikiem ASC-US wyodrębnić grupę zagrożoną rakiem szyjki macicy. Kobiety z ASC-US i negatywnym testem HPV mają podobne ryzyko wystąpienia u nich śródnabłonkowej neoplazji dużego stopnia, jak kobiety z prawidłowym wynikiem cytologii. Duże znaczenie ma także wiek badanych kobiet. W grupie kobiet poniżej 20. roku życia z wynikiem badania cytologicznego ASC-US, zakażenie HPV stwierdza się nawet w 50–80%; dla porównania w grupie kobiet powyżej 40. roku życia w 20%, a w grupie kobiet powyżej 50. roku życia w 15% [12, 30]. W związku z tak rzadkim występowaniem odsetka zakażeń w grupie kobiet z ASC-US po 50. roku życia wydaje się, że wskazane jest wykonywanie badania na obecność DNA HPV typów onkogennych celem wyodrębnienia kobiet zagrożonych progresją nieprawidłowości w obrębie szyjki macicy. Szacuje się, że w tej grupie kobiet 3,2–6,3% będzie miało progresję do HG SIL [30]. Pacjentki z dodatnim wynikiem testu na obecność DNA HPV powinny być kierowane na badanie kolposkopowe i ewentualne pobranie wycinków z szyjki macicy. Jeżeli obraz kolposkopowy nabłonka szyjki macicy jest prawidłowy należy zlecić chorej wykonanie testu mRNA HPV celem oceny: czy wykryte zakażenie ma charakter przejściowy czy przetrwały. Natomiast przy nieprawidłowym wyniku kolposkopii chora musi być skierowana na odpowiednie leczenie.

Kolejnym rozpoznaniem badania cytologicznego są zmiany niskiego stopnia w komórkach nabłonka wielowarstwowego płaskiego – LSIL. To rozpoznanie jest wskazaniem do dalszej diagnostyki w postaci kolposkopii ponieważ w 23–30% przypadków histopatologicznie zostaje potwierdzone

HG SIL tj. śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy dużego stopnia [31]. Szacuje się, że 85% kobiet z rozpoznaniem LSIL ma dodatni test na obecność DNA HPV [12, 32]. Dlatego też w grupie kobiet z LSIL badanie to nie ma większego zastosowania do wyodrębnienia grupy chorych zagrożonych rakiem szyjki macicy. Zwłaszcza w grupie kobiet poniżej 35. roku życia, gdzie nawet do 91% kobiet, w zależności od populacji, może być zarażona HPV [32].

Badaniem rozstrzygającym pozostaje prawidłowo wykonana kolposkopia z pobraniem wyskrobin z kanału szyjki macicy [32]. Badający musi ocenić całą strefę przekształceń. Brak możliwości oceny tej strefy klasyfikuje kolposkopię jako niesatysfakcjonującą i konieczne jest pobranie wycinków z tarczy części pochwowej szyjki macicy, podobnie, jak w przypadku nieprawidłowego obrazu kolposkopowego. Szacuje się, że około 50% kobiet z wynikiem badania cytologicznego LSIL będzie zakwalifikowana do biopsji szyjki macicy.

Rozpoznanie zmian wysokiego stopnia w komórkach nabłonka wielowarstwowego płaskiego szyjki macicy – HSIL ma dodatnią wartość predykcyjną szacowaną na nawet 96%. W związku z tym konieczne jest badanie histopatologiczne wycinków pobranych z tarczy części pochwowej i badanie histopatologiczne wyskrobin z kanału szyjki macicy. Jednak, podjęcie decyzji o ewentualnym leczeniu w postaci usunięcia stożka szyjki macicy powinno uwzględnić przede wszystkim wiek chorej i jej plany prokreacyjne. Leczenie zachowawcze w postaci kriochirurgii może być rozważone u młodych kobiet planujących ciążę [33]. Po zastosowanym leczeniu zachowawczym chore powinny podlegać ścisłej obserwacji i badaniu, co trzy miesiące – w pierwszym roku; następnie, co sześć miesięcy w drugim roku po leczeniu. Jeżeli zmiany o charakterze HSIL utrzymywałyby się po dwudziestu czterech miesiącach od leczenia chora powinna zostać zakwalifikowana do chirurgicznego usunięcia stożka szyjki macicy: „zimnym” nożem lub LEEP (loop electrosurgical excision procedure).

W grupie kobiet poniżej 30. roku życia 40% przypadków HSIL ulega samoistnej regresji w ciągu pierwszego roku.

1.3.2. Kolposkopia.

Metodą mającą szerokie zastosowanie w diagnostyce patologii szyjki macicy jest kolposkopia. Jest to metoda badania, która stanowi uzupełnienie badania cytologicznego. Jej głównym celem jest identyfikacja całej strefy przekształceń, która jest głównym miejscem rozwoju zmian neoplastycznych szyjki macicy oraz zlokalizowanie i określenie charakteru patologii w obrębie szyjki macicy, a zwłaszcza zmian o charakterze HG SIL. Dlatego też podstawowym wskazaniem do wykonania badania kolposkopowego są nieprawidłowe wyniki cytologii, zwłaszcza LSIL i ASC-US przy dodatnim wyniku testu na obecność typów onkogennych HPV [22, 28, 34]. Szacuje się, że u 25% kobiet z nieprawidłowym wynikiem cytologii typu ASC-US i LSIL obecna jest śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy [35]. Ocena obrazów ocenianych podczas badania kolposkopowego jest subiektywna i zmienna, czego konsekwencją jest niedostateczna czułość i specyficzność badania. Dla wykrywania zmian o charakterze HG SIL czułość określa się na 30–99%, a specyficzność na 39–92%. Dodatnią wartość predykcyjną w wykrywaniu zmian HG SIL ocenia się na 60% [36, 37]. Wykonanie próby z 3–5% kwasem octowym ma pomóc w lokalizacji zmian o charakterze HG SIL i raka szyjki macicy. Jednak zbielenie nabłonka szyjki macicy pod wpływem kwasu octowego nie zawsze świadczy o HG SIL, czy raku szyjki macicy. LG SIL, stan zapalny, zakażenie HPV, metaplazja nabłonkowa również mogą dawać obrazy sugerujące HG SIL [36]. Rozszerzeniem badania jest próba Schillera, czyli próba z płynem Lugola. Podczas próby prawidłowy nabłonek wielowarstwowy płaski wybarwia się na ciemnobrązowo (komórki prawidłowe zawierają dużo glikogenu, który wiąże się z jodem) – jest to próba ujemna. Natomiast próba dodatnia – nabłonek jasnobrązowy lub niewybarwiony świadczy o nieprawidłowej budowie komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego i budzi podejrzenie nabłonka neoplastycznego [37].

Kolposkopia daje także możliwość celowanego pobrania wycinków z miejsc podejrzanых na szyjce macicy [35, 36, 38]. Szacuje się, że w grupie chorych z wynikiem badania cytologicznego ASC-US dzięki biopsji celowanej podczas kolposkopii udaje się rozpoznać do 5% zmian typu śródnabłonkowej

neoplazji szyjki macicy dużego stopnia; natomiast w grupie chorych z wynikiem LSIL aż do 20% przypadków.

1.3.3. Badania molekularne – identyfikacja DNA HPV, mRNA HPV.

Wskazaniem do wykonania testów wykrywających materiał genetyczny wirusa brodawczaka ludzkiego są nieprawidłowe wyniki badania cytologicznego. Materiał do badania pobiera się podobnie, jak materiał do badania cytologicznego, za pomocą szczoteczki, a następnie umieszcza się go w pojemniku ze specjalnym podłożem płynnym.

Istnieją dwie możliwości wykrywania zakażenia HPV [39]. Pierwsza: to badanie DNA HPV, czyli stwierdzenie obecności lub nieobecności materiału genetycznego wirusa; druga: to testy RNA HPV, które wykrywają ekspresję genów bezpośrednio odpowiedzialnych za rozwój nowotworów (testy mRNA HPV E6/E7).

Test wykrywający materiał genetyczny DNA HPV powinien mieć przynajmniej 90% czułość w wykrywaniu HG SIL i raka szyjki macicy, co przekłada się na bardzo wysoką ujemną wartość predykcyjną [40]. Swoistość testu w wykrywaniu zmian HG SIL i raka szyjki macicy nie powinna być niższa niż 98% [41]. Tak wysoka swoistość ogranicza grupę kobiet HPV pozytywnych – poddanych niepotrzebnym badaniom diagnostycznym. Dodatkowo testy mRNA HPV pozwalają wyodrębnić grupę kobiet realnie zagrożonych inwazyjnym rakiem szyjki macicy. W przeprowadzonych badaniach porównawczych obu typów testów, testy wykrywające mRNA HPV charakteryzują się wyższą swoistością, przy niższej czułości. Badanie mRNA HPV należy traktować jako badanie dodatkowe, nie powinno być ono stosowane jako badanie przesiewowe [39]. Dopiero przyszłe badania kliniczne pokażą przydatność badania mRNA HPV w praktyce klinicznej.

Zlecając badanie na obecność HPV należy pamiętać, że 80–90% stwierdzanych zakażeń ma charakter przejściowy, zwłaszcza u młodych kobiet poniżej 30. roku życia [11]. Dlatego w tej grupie kobiet występuje tak niska swoistość testu – pozytywna wartość pojedynczego badania ma ograniczone znaczenie. W Stanach Zjednoczonych Ameryki test HPV włączony został do

badania przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy [10]. Zaleca się wykonywanie cytologii z testem HPV co pięć lat, a w przypadku prawidłowego wyniku cytologii i dodatniego testu HPV, badania powinny być powtarzane co rok [22, 42].

Testy DNA HPV pozwalają wykryć wcześniej niż cytologia zmiany przednowotworowe szyjki macicy. Wśród tych zmian są takie, które nie ulegną progresji. Dlatego też pozytywny test HPV nie oznacza konieczności natychmiastowego leczenia. Badania wskazują, że wprowadzenie testów HPV jako rutynowego badania profilaktycznego w grupie kobiet powyżej 30. roku życia tylko nieznacznie zwiększa odsetek wykrywanych stanów przednowotworowych szyjki macicy [15].

Testy HPV mają przede wszystkim zastosowanie jako badanie uzupełniające w przypadku nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego: ASC-US i LSIL [14, 39, 40, 41]. Czulość i specyficzność testu HPV jest wyższa w porównaniu z powtórным badaniem cytologicznym [10]. Zgodność powtórnego badania cytologicznego z pierwotnym wynikiem w przypadku zmian o charakterze ASC-US i LSIL określa się w granicach 70%. Dlatego: wykonanie testu DNA HPV lub mRNA HPV w tej grupie chorych może pozwolić wyodrębnić grupę chorych z najwyższym ryzykiem zachorowania na inwazyjnego raka szyjki macicy [40]. Testy wykrywające zakażenie HPV mają także zastosowanie w kontroli po leczeniu z powodu stanów przednowotworowych.

Negatywny test HPV daje długoterminowy, średnio 5–10 letni okres „gwarancji” nierozwinięcia się śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia i raka inwazyjnego szyjki macicy (wysoka ujemna wartość predykcyjna). Dlatego w grupie kobiet z negatywnym testem HPV można wydłużyć okres pomiędzy badaniami profilaktycznymi.

Częścią składową testu HPV jest genotypowanie. Jest ono ważne ponieważ różne typy onkogenne wirusa odpowiadają w różnym stopniu za rozwój raka inwazyjnego szyjki macicy. Dodatkowo zakażenia powodowane przez niektóre typy wirusa przechodzą znacznie częściej w zakażenie przetrwałe niż inne. Ryzyko rozwoju stanów przednowotworowych dla HPV typ: 16 i 18 wynosi 10–15%; natomiast dla pozostałych onkogennych typów HPV poniżej 3% [14].

1.3.4. Biomarkery.

Białko P16INK4A zaliczane jest do najczęściej badanych biomarkerów w diagnostyce raka szyjki macicy [43]. Białko P16INK4A odgrywa ważną rolę w kontroli prawidłowego cyklu komórkowego. W dojrzałych komórkach nabłonka osiąga ono poziomy prawie niewykrywalne. Natomiast pod wpływem onkogenów E6/E7 HPV dochodzi do zwiększonej ekspresji białka p16, jego kumulacji w obrębie komórki, czego skutkiem są podwyższone poziomy białka. Ekspresja białka jest niezależna od typu HPV. Ekspresję białka p16 stwierdza się także w przypadkach śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy u kobiet niezakażonych HPV. Badanie to może być również pozytywne w metaplazji nabłonka szyjki macicy oraz w endometriozie, co może stanowić pewne ograniczenie dla tego badania. Testy przeprowadza się z użyciem materiału uzyskanego z biopsji szyjki macicy. Możliwe jest także badanie preparatów cytologicznych za pomocą testu z użyciem przeciwciał monoklonalnych – test komercyjny (CINtecPlus™) [43]. Test ten dodatkowo pozwala także wykryć drugi biomarker – białko Ki-67, marker proliferacji komórkowej. W prawidłowych komórkach nabłonkowych oba te biomarkery wykluczają się nawzajem, a wykrycie ich jednocześnie świadczy o dysregulacji cyklu komórkowego. Oba te markery znalazły zastosowanie w badaniach diagnostycznych kobiet z nieprawidłowymi badaniami cytologicznymi jak: ASC–US i LSIL [35, 41, 43, 44]. Badania wskazują, że w tej grupie kobiet wykonanie testu ma większą swoistość i czułość w wykrywaniu HG SIL – w porównaniu do testów HPV oraz w grupie kobiet z prawidłowym wynikiem cytologii i pozytywnym testem HPV [14]. W badaniu oceniającym przydatność podwójnego barwienia w badaniach przesiewowych stwierdzono, że podwójne barwienie preparatu cytologicznego zwiększa czułość wykrywania HG SIL, w porównaniu z normalną cytologią o 18%, przy swoistości 95%. Dzięki temu pozwala obniżyć liczbę wyników fałszywie dodatnich o 50% [35, 43].

Białko p16 ma najczęściej zastosowanie w diagnostyce zmian o charakterze HG SIL, jako badanie rozstrzygające o obecności lub nieobecności zmian typu HG SIL, uzupełnieniu badania materiału uzyskanego z biopsji szyjki macicy, czyli poprawia dokładność klasyfikacji zmian w obrębie nabłonka szyjki macicy [35, 43, 44].

Ekspresja białka Ki-67 związana jest ze stopniem śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy. Dlatego jest tak przydatna w diagnostyce wyników niejednoznacznych [14, 44].

Wydaje się, że p16 i Ki-67 mogą być także stosowane jako markery progresji śródnabłonkowych zmian w obrębie szyjki macicy [44]. Według badań, u większości chorych z rozpoznaniem śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia z dodatnim wynikiem p16, dochodzi do progresji do śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia.

Cytokeratyna 7 to biomarker, który może znaleźć zastosowanie w prognozowaniu przebiegu choroby. Negatywna ekspresja jest czynnikiem prognostycznym obecności choroby resztkowej po leczeniu operacyjnym i uzupełniającej radiochemioterapii [45]. Może być stosowana jako współczynnik odpowiedzi na radiochemioterapię po leczeniu operacyjnym [45].

1.4. Stany przednowotworowe szyjki macicy.

Zmiany powstające w nabłonku wielowarstwowym płaskim – określane mianem śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy – uznawane są za stan przednowotworowy szyjki macicy. Według aktualnych ustaleń wyróżniamy dwa rodzaje zaawansowania śródnabłonkowej neoplazji: LG SIL (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion) czyli śródnabłonkową zmianę szyjki macicy niskiego stopnia, która odpowiada CIN 1 oraz HG SIL (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion) czyli śródnabłonkową zmianę szyjki macicy wysokiego stopnia, która według poprzedniego nazewnictwa odpowiada CIN 2 i CIN 3 [46]. Zmiany zachodzące w obrębie nabłonka wielowarstwowego płaskiego spowodowane są zakażeniem HPV. Czynniki, które powodują progresję zmian z LG SIL do HG SIL są: typ wirusa HPV, czas trwania zakażenia, prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego, choroby współistniejące. LG SIL odpowiadające CIN 1 uważa się za subkliniczny objaw aktywnego zakażenia HPV. Istotne, że 50–60% tego typu zmian ulega samoistnej regresji (do 90% w ciągu 24-36 miesięcy), około 20% ulega progresji do HG SIL i około 0,15% do raka inwazyjnego szyjki macicy [47]. Dlatego zalecana jest dwunastomiesięczna obserwacja, która polega na wykonywaniu co 3–6 miesięcy badania

cytologicznego i/lub badania wykrywającego materiał genetyczny HPV [11, 48]. Jeżeli w trakcie obserwacji nie dochodzi do regresji zmian lub zostanie zidentyfikowany typ 16 lub 18 HPV, zalecane jest podjęcie leczenia, które polega na konizacji szyjki macicy, najczęściej metodą wycięcia fragmentu szyjki macicy za pomocą pętli elektrochirurgicznej – LEEP (loopel ectrosurgical excision procedure) lub LLETZ (laser conisation or large loop excision of the transformationzone), ale także zimnym nożem [48]. Inne metody stosowane do leczenia LG SIL jak kriochirurgia, waporyzacja laserowa również są wykorzystywane, jednak nie pozwalają na wykonanie badania histopatologicznego tkanek, co uniemożliwia ostateczne potwierdzenie rozpoznania i nie daje pewności radykalności leczenia. Dlatego też mogą być zastosowane u chorych, u których cała strefa transformacji jest widoczna podczas badania kolposkopowego, nie ma podejrzenia inwazji choroby; gruczoły szyjkowe nie są objęte zmianami chorobowymi (brak tapetowania gruczołów). Zmiany śród nabłonkowe pojawiają się najczęściej w strefie transformacji, dlatego też bardzo ważne jest jej całkowite zniszczenie lub wycięcie. Postępowanie to zmniejsza ryzyko niepowodzenia leczenia i ryzyko nawrotu choroby. Jednak u młodych chorych bardziej preferowanym sposobem postępowania jest obserwacja. Wynika to z opisywanych, możliwych odległych powikłań w postaci porodu przedwczesnego, przedwczesnego odpłynięcia płynu owodniowego oraz zwężenia kanału szyjki macicy po leczeniu operacyjnym (gorsze wyniki uzyskiwano po konizacji zimnym nożem w porównaniu z LEEP).

Skuteczność konizacji zimnym nożem określa się na 90–94%, LEEP i LLETZ do 98% [49]. Inną metodą służącą określeniu zwiększonego ryzyka progresji śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia do HG SIL jest badanie biomarkerów: Ki-67 i p16. Badania te mogą pomóc w wyodrębnieniu grupy chorych, które wymagają leczenia. Nie są jednak powszechnie stosowane.

HG SIL to zmiany śród nabłonkowe, które wymagają bardziej agresywnego postępowania, ponieważ 10–30% zmian typu CIN 2 i większość zmian typu CIN 3 ulega progresji do raka inwazyjnego szyjki macicy [13]. Leczeniem z wyboru jest wykonanie konizacji diagnostyczno – terapeutycznej [33]. Niepowodzenia leczenia wynoszą 5–15% i zalicza się do nich przetrwałą chorobę (dodatni margines cięcia chirurgicznego), nawrót

śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy lub raka inwazyjnego [42]. W grupie kobiet z przetrwałym zakażeniem HPV typu 16 lub 18 do nawrotu choroby w ciągu pierwszych sześciu miesięcy od leczenia dochodzi nawet u 80% kobiet [42]. Dlatego w grupie kobiet z zakażeniem typami onkogennymi HPV sześć miesięcy po leczeniu zaleca się wykonanie kolposkopii [48]. Bezwzględne ryzyko choroby resztkowej przy dodatnim marginesie linii cięcia chirurgicznego w pierwszym roku leczenia wynosi 29,4%, w porównaniu z ryzykiem u chorych z marginesem wolnym od choroby wynoszącym 2,1%. W drugim roku leczenia to ryzyko jest czterokrotnie większe w porównaniu z ryzykiem u chorych z marginesem wolnym od choroby, ale nie jest to różnica znamienne statystycznie. Dlatego też aby uniknąć niepowodzenia leczenia, bardzo ważne jest zaplanowanie dalszego leczenia chorych z chorobą resztkową. Kriochirurgia nie jest alternatywną metodą leczenia zmian typu HG SIL z powodu bardzo dużego ryzyka nawrotu choroby wynoszącego do 34% i trzykrotnie wyższego prawdopodobieństwa wystąpienia raka inwazyjnego szyjki macicy w porównaniu z innymi metodami leczenia chirurgicznego [17].

Aby zwiększyć specyficzność wykrywanych zmian można zastosować dodatkowe metody diagnostyczne takie jak: test mRNA HPV i badanie immunohistologiczne markera p16. Badania te umożliwiają postawienie dokładniejszej diagnozy, zwłaszcza w przypadku niejednoznacznych obrazów CIN 2 [32]. Dokładne postawienie rozpoznania jest ważne dla zaplanowania prawidłowego sposobu leczenia i w ten sposób zmniejszenia liczby chorych z inwazyjnym rakiem szyjki macicy. Niestandardowe rozpoznania typu CIN1/2 czy CIN 2/3 nie powinny być stawiane. Mogą one niepotrzebnie zwiększać odsetek chorych, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia operacyjnego niepotrzebnie. Badaniem uzupełniającym przed kwalifikacją do leczenia operacyjnego w tej grupie chorych może być badanie na obecność typów onkogennych HPV. U chorych HPV (+) z CIN 2 konieczne jest leczenie ponieważ w tej grupie chorych występuje duże ryzyko progresji do CIN 3. Natomiast szczególnie u młodych kobiet HPV(-) z CIN 2 występuje duża szansa na regresję choroby i te chore mogą podlegać obserwacji, a nie natychmiastowemu leczeniu.

Zdarzają się także przypadki stanowiące 10–20%, w których badanie histopatologiczne usuniętego podczas konizacji szyjki macicy stożka nie potwierdza rozpoznania śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia.

Jest to wynik nieprawidłowego rozpoznania początkowego, całkowitego usunięcia ognisk patologicznych z szyjki macicy podczas biopsji, wtórnego zniszczenia patologii nabłonka szyjki macicy przez stan zapalny w obrębie szyjki macicy po biopsji.

Chore leczone z powodu stanów przednowotworowych mają większe ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy niż kobiety z populacji ogólnej w ciągu co najmniej dziesięciu lat [17, 50]. Ryzyko nawrotu HG SIL jest wyższe u kobiet powyżej 50. roku życia i wzrasta wraz z wiekiem. W grupie chorych zagrożonych nawrotem stanu przednowotworowego i rakiem inwazyjnym szyjki macicy mogą mieć zastosowanie testy wykrywające HPV. Wykrywają one szybciej i z większą czułością i swoistością nawrót choroby w porównaniu do badania cytologicznego. Pozytywny wynik testu HPV wykonany sześć miesięcy po leczeniu z powodu HG SIL, zwiększa ryzyko nawrotu choroby o 29%, dla porównania wynik badania cytologicznego ASC-US sześć miesięcy po leczeniu – o 13%.

1.5. Histologiczna klasyfikacja nowotworów szyjki macicy wg Światowej Organizacji Zdrowia WHO (2003 rok) [6].

- Nowotwory płaskonabłonkowe (epithelial tumours):
 - Nowotwory płaskonabłonkowe i ich prekursorzy (squamous tumours and precursors):
 - Rak płaskonabłonkowy (squamous cell carcinoma, not otherwise specified):
 - Rogowaciejący (keratinizing);
 - Nierogowaciejący non-keratinizing);
 - Bazaloidalny (basaloid);
 - Brodawczakowaty (verrucous);
 - Kłykciniopodobny (warty);
 - Brodawkowaty (papillary);
 - Typu lymphoepithelioma (lymphoepithelioma-like).
 - Płaskonabłonkowy przejściowy (squamotransitional carcinoma of cervix).

- Rak płaskonabłonkowy z wczesną inwazją (early invasive (microinvasive) squamous cell carcinoma)).
- Wewnątrz nabłonkowa neoplazja płaskonabłonkowa (squamous intraepithelial neoplasia of cervix).
- Wewnątrz nabłonkowa neoplazja szyjki CIN 3 (cervical intraepithelial neoplasia (CIN 3)).
- Rak płaskonabłonkowy in situ (cervical squamous cell carcinoma in situ).
- Łagodne zmiany płaskonabłonkowe (benign squamous cell lesions):
 - Kłykciny kończyste (condyloma acuminatum);
 - Brodawczak płaskonabłonkowy (squamous papilloma of cervix);
 - Polip włóknisto–nabłonkowy (cervical fibroepithelial polyp).
- Nowotwory gruczołowe i ich prekursory (glandular tumours and precursors):
 - Gruczolakorak (adenocarcinoma of cervix):
 - Gruczolakorak śluzowy (mucinous adenocarcinoma of cervix):
 - Typu szyjkowego (endocervical);
 - Typu jelitowego (intestinal);
 - Sygnetowatokomórkowy (signet–ring cell);
 - Gruczolak złośliwy (minima deviation);
 - Kosmkowogruczołowy (Villo glandular).
 - Gruczolakorak endometrioidalny (endometrioid adenocarcinoma of cervix).
 - Gruczolakorak jasnokomórkowy (clear–cell adenocarcinoma of cervix).
 - Gruczolakorak surowiczny (serous adenocarcinoma of cervix).
 - Gruczolakorak śródnerczowy (mesonephric adenocarcinoma of cervix).

- Gruczolakorak z wczesną inwazją (early invasive adenocarcinoma of cervix).
 - Gruczolakorak in situ (cervical adenocarcinoma in situ).
 - Dysplazja gruczołowa (glandular dysplasia):
 - Łagodne zmiany gruczołowe (benign glandular lesions):
 - Brodawczak z nabłonka mullerowskiego (Müllerianpapilloma of cervix);
 - Polip szyjkowy (endocervical polyp).
 - Inne nowotwory nabłonkowe (other epithelial tumours):
 - Rak gruczołowo–płaskonabłonkowy (adenosquamous carcinoma of cervix);
 - Wariant szkliskomórkowy raka (glassy cell carcinoma variant of cervix);
 - Rak gruczołowo–torbielowaty (adenoidcystic carcinoma of cervix);
 - Rak gruczołowo–podstawkomórkowy (adenoidbasal carcinoma of cervix).
 - Guzy neuroendokrynne (neuroendocrine tumours):
 - Rakowiak (carcinoid–primary cervical);
 - Rakowiak atypowy (atypical carcinoid–primary cervical);
 - Rak drobnokomórkowy (small cell carcinoma of the cervix);
 - Rak wielkokomórkowy (large cell neuroendocrine carcinoma of cervix).
 - Rak niezróżnicowany (undifferentiated carcinoma of cervix).
- Nowotwory mezenchymalne i zmiany rzekomonowotworowe (mesenchymal tumours and tumour–like conditions):
 - Mięsak gładkokomórkowy (leiomyosarcoma of cervix);
 - Endometrioidalny mięsak podścieliskowy (endometrioid stroma sarcoma, low–grade);

- Niezróżnicowany mięsak szyjkowy (undifferentiated endocervical sarcoma);
- Mięsak groniasty (sarcoma botryoides);
- Mięsak pęcherzykowy (alveolar soft part sarcoma of cervix);
- Naczyniakomięsak (cervical angiosarcoma);
- Złośliwy nowotwór nerwów obwodowych (malignant peripheral nerve sheath tumour of cervix);
- Mięśniak gładkokomórkowy (cervical leiomyoma);
- Mięśniak prążkowanokomórkowy (genital rhabdomyoma);
- Pooperacyjny guz wrzecionowatokomórkowy (postoperative spindle cell nodule–cervix).
- Nowotwory mieszane nabłonkowo–mezenchymalne (mixed epithelial and mesenchymal tumours):
 - Mięsakorak (carcinosarcoma of cervix (malignant Müllerian mixed tumour));
 - Gruczolakomięsak (adenosarcoma of cervix);
 - Nerczak płodowy, guz Wilmsa (cervical Wilms tumour);
 - Gruczolakowłókniak (cervical adenofibroma);
 - Gruczolakomięśniak (cervical adenomyoma).
- Nowotwory melanocytarne (melanocytic tumours) :
 - Czerniak (primary cervical malignant melanoma);
 - Znamię błękitne (blue naevus of cervix).
- Nowotwory o różnej histogenezie (miscellaneous tumours):
 - Nowotwory zarodkowe (tumours of germcell type) :
 - Guz pęcherzyka żółtkowego/ guz zatoki endodermalnej (yolksac tumour of cervix);
 - Torbiel skórzasta (dermoid cyst of cervix);
 - Potworniak dojrzały torbielowaty (mature cystic teratoma of cervix).
- Nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego (lymphoid and haematopoietic):
 - Chłoniak (malignant lymphoma–cervical lymphoma);
 - Białaczka (cervical leukaemia (specify type)).
- Nowotwory przerzutowe (secondary tumours).

Rozpoznanie raka stawiane jest na podstawie badania histopatologicznego materiału uzyskanego z biopsji szyjki macicy. Rak płaskonabłonkowy jest najczęstszym typem histopatologicznych raka szyjki macicy. Stanowi około 85% wszystkich nowotworów szyjki macicy. Drugim, co do częstości występowania rakiem szyjki macicy, jest rak gruczołowy, stanowiący 10–20% nowotworów szyjki macicy [6]. W ostatnich latach obserwuje się wzrastającą liczbę zachorowań na raka gruczołowego szyjki macicy. Typ histopatologiczny nowotworu jest czynnikiem prognostycznym. Chore z rakiem gruczołowym mają gorsze rokowanie w porównaniu z chorymi na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy. Jednak najmniej korzystne rokowanie wśród najczęstszych typów nowotworów ma typ gruczołowo–płaskonabłonkowy raka szyjki macicy.

1.6. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO. Objawy kliniczne raka szyjki macicy.

W 2009 roku zmodyfikowana została wcześniejsza (z 1994 roku) klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy, zatwierdzona przez Międzynarodową Federację Położników i Ginekologów (FIGO – Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). Jest to jedyna, oprócz ciężowej choroby trofoblastycznej, choroba nowotworowa, której zaawansowanie określa się na podstawie badania klinicznego. W porównaniu z poprzednią klasyfikacją zostały wprowadzone dwie zmiany. Pierwsza polegała na wyeliminowaniu z klasyfikacji stopnia 0, który odpowiadał rakowi przedinwazyjnemu. Druga zmiana to podzielenie stopnia zaawansowania IIA na dwie podgrupy w zależności od średnicy pierwotnego guza szyjki macicy. Za wartość graniczną guza przyjęto 4 cm [51]. FIGO zaleca także wykonywanie badań dodatkowych w postaci tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego celem oceny wielkości guza szyjki macicy i zajęcia naciekami nowotworowym przymacicz. Jednak stwierdzenie wyższego zaawansowania choroby nowotworowej na podstawie badań obrazowych nie upoważnia do zmiany stopnia klinicznego zaawansowania raka szyjki ustalonego badaniem klinicznym [51]. Klasyfikacja wg FIGO raka szyjki macicy jest mniej dokładna od klasyfikacji TNM opartej o kryteria chirurgiczne, które dokładniej

określają faktyczny stan zaawansowania nowotworu. Nie uwzględnia ona obecności przerzutów w węzłach chłonnych, a jest to uznany, ważny czynnik prognostyczny raka szyjki macicy. Najczęściej klasyfikacja TNM wykazuje wyższy stopień zaawansowania klinicznego niż stopień ustalony badaniem klinicznym. Ustalony stopień zaawansowania raka szyjki macicy według klasyfikacji FIGO może być nieprawidłowy aż u 32% chorych w stopniu IB i 65% chorych w stopniu III raka szyjki macicy.

Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO obowiązuje na całym świecie. Ma to szczególne znaczenie w krajach słabo rozwiniętych, w których dostęp na nowoczesnej diagnostyki jest utrudniony, a rak szyjki macicy stanowi powszechny problem.

1.6.1. Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy według FIGO 2009.

Stopień I	Nowotwór ściśle ograniczony do szyjki macicy	
Stopień IA	Rak inwazyjny rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo, głębokość naciekania ≤ 5 mm i średnica zmiany ≤ 7 mm	
	IA1	Głębokość naciekania podścieliska ≤ 3 mm i średnica zmiany ≤ 7 mm
	IA2	Głębokość naciekania podścieliska > 3 mm i i nie więcej niż 5 mm, średnica zmiany ≤ 7 mm
Stopień IB	Zmiany widoczne klinicznie ograniczone do szyjki macicy lub raki w stadium przedklinicznym ale większe od IA*	
	IB1	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm
	IB2	Klinicznie widoczna zmiana > 4 cm
Stopień II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy, lecz nie dochodzi do ścian miednicy, nacieka pochwę, ale tylko górne 2/3 jej długości	
Stopień IIA	Bez naciekania przymacicz	
	IIA1	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm
	IIA2	Klinicznie widoczna zmiana > 4 cm
Stopień IIB	Nacieki przymacicz, nie dochodzące do kości miednicy (bez lub z naciekiem pochwy)	
Stopień III	Rak dochodzi do ścian miednicy i/lub nacieki pochwy obejmujący jej dolną 1/3 długości i/lub powoduje wodonercze lub przypadki nieczynnej nerki**.	
	IIIA	Nacieki pochwy obejmujący jej dolną 1/3 długości, nie dochodzi do ścian miednicy
	IIIB	Rak dochodzi do ścian miednicy (bez lub z zajęciem ścian pochwy), i/lub obecność wodonercza lub nieczynnej nerki.
Stopień IV	Przejęcie raka poza teren miednicy mniejszej lub zajęcie (potwierdzone badaniem biopsyjnym) śluzowki pęcherza moczowego lub odbytnicy	
	IVA	Naciekanie narządów sąsiednich
	IVB	Odległe przerzuty

Tabela 1.

1.6.2. Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy według FIGO 2004.

Stopień	Opis
0	Rak przedinwazyjny.
I	Rak ograniczony do macicy (naciekanie trzonu macicy jest nieistotne).
IA	Inwazyjny rak szyjki rozpoznany jedynie na podstawie wyników badań mikroskopowych. Wszystkie przypadki z widocznymi makroskopowo zmianami, nawet przy powierzchownym naciekaniu, kwalifikujemy do stopnia IB. Naciekanie przestrzeni naczyniowych, zarówno chłonnych, jak i krwionośnych, nie wpływa na klasyfikację.
IA1	Średnica zmiany do 7 mm, a naciekanie podścieliska mniejsze równe 3 mm.
IA2	Średnica zmiany do 7 mm, a naciekanie podścieliska powyżej 3 mm, lecz nie przekracza 5 mm.
IB	Zmiana widoczna makroskopowo lub ognisko raka w badaniu mikroskopowym przekracza kryteria IA2.
IB1	Guz o średnicy mniejszej równej 4 cm.
IB2	Guz o średnicy większej 4 cm.
II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy, lecz nie nacieka ścian miednicy i/lub 1/3 dolnej ściany pochwy.
IB2	Guz o średnicy 4 cm.
II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy, lecz nie nacieka ścian miednicy i/lub 1/3 dolnej ściany pochwy.
IIA	Guz nacieka pochwę, bez 1/3 dolnej ściany pochwy.
IIB	Guz nacieka przymacicze.
III	Guz nacieka ścianę miednicy i/lub 1/3 dolną ścianę pochwy i/lub powoduje wodonercze lub nieczynną nerkę.
IIIA	Guz nacieka 1/3 dolną ścianę pochwy.
IIIB	Guz nacieka ścianę miednicy i/lub powoduje wodonercze lub nieczynną nerkę.
IVA	Guz nacieka śluzówkę pęcherza moczowego lub odbytnicy lub szerzy się poza miednicą małą.
IVB	Przerzuty odległe.

Tabela 2.

1.6.3. Objawy kliniczne raka szyjki macicy.

Rak szyjki macicy długo nie daje objawów klinicznych. We wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego zostaje najczęściej rozpoznany przypadkowo, w czasie rutynowych badań cytologicznych. Pierwsze objawy kliniczne są bardzo niecharakterystyczne. Należą do nich: nasilone upławy o różnorodnym wyglądzie i przykrym zapachu, pojawiająca się również domieszka krwi w wydzielinie, krwawienia podczas współżycia płciowego po wysiłku fizycznym, krwawienia występujące niezależnie od cyklu miesięczkowego, krwotoki pojawiają się, gdy nowotwór jest już bardziej zaawansowany. W bardzo zaawansowanej chorobie nowotworowej, gdy guz rozrasta się w obrębie miednicy mniejszej i nacieka sąsiadujące narządy i struktury, pojawiają się bóle podbrzusza, bóle okolicy kręgosłupa krzyżowo–lędźwiowego, niesymetryczne obrzęki kończyn dolnych, parcia na mocz i/lub stolec, domieszka krwi w moczu i/lub stolcu. Postępująca choroba nowotworowa może prowadzić do powstania przetok pęcherzowo–pochwowych i/lub odbytniczo–pochwowych.

Ocena makroskopowa szyjki macicy podczas wziernikowania pochwy pozwala podejrzewać proces nowotworowy w obrębie szyjki macicy. Nowotwór może rozwijać się pod dwoma postaciami. Postać egzofityczna nowotworu to polipowate, „kalafiorowate” wyrośla w obrębie szyjki macicy, zniekształcające część pochwową szyjki macicy. Na powierzchni guza występują ogniska martwicy, kruche tkanki, które krwawią przy dotyku. Drugą postacią nowotworu jest owrzodzenie o nierównych, kraterowatych, sztywnych brzegach. Owrzodzenie stopniowo niszczy część pochwową szyjki macicy. Zmiana łatwo krwawi, może być wtórnie zakażona i pojawia się wówczas ropna wydzielina. Owrzodzenie często przechodzi na sklepienia pochwy. Rak szyjki macicy może także przyjąć postać wewnątrzkanalową. Tarcza części pochwowej szyjki macicy jest najczęściej niezmienniona, natomiast szyjka jest beczułkowato rozdęta, twarda, o konsystencji chrząstki. Wielkość szyjki macicy może być porównywalna wielkością lub nawet większa od trzonu macicy.

Rak szyjki macicy szerzy się przez ciągłość w obrębie szyjki macicy, na przymacicza i tkanki otaczające; drogą naczyń limfatycznych do węzłów

chłonnych (początkowo przymacicz i węzłów miedniczych), a także drogą krwionośną, dając przerzuty w narządach odległych.

1.7. Diagnostyka raka szyjki macicy – metody oceny radiologicznej.

Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO jest klasyfikacją, która służy do ustalenia stopnia zaawansowania raka szyjki macicy. Badania obrazowe takie jak: ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny są wyłącznie badaniami pomocniczymi. Nie można posłużyć się nimi w określeniu stopnia zaawansowania nowotworu [51]. Mają natomiast służyć ocenie rozległości zmian patologicznych. Badania obrazowe zostały uznane przez FIGO jako badania dodatkowe, służące prawidłowemu zaplanowaniu leczenia chorych na inwazyjnego raka szyjki macicy [51]. Pozwalają one bezpośrednio ocenić wielkość guza szyjki macicy, nacieczenie przymacicz, nacieczenie ścian miednicy kostnej, nacieczenie narządów sąsiadujących z narządem płciowym oraz zajęcie węzłów chłonnych. Te czynniki są ważne u chorych z bardziej zaawansowanym rakiem szyjki macicy, przy dyskwalifikacji z leczenia operacyjnego i planowaniu zakresu radioterapii. Badania obrazowe mają również zastosowanie w ocenie skuteczności leczenia i w wykrywaniu wczesnych, bezobjawowych wznów nowotworu. Zaleca się wykonanie badania MRI lub PET-CT sześć miesięcy po zakończeniu leczenia, zwłaszcza po radiochemioterapii [8]. Wykrycie guza resztkowego w tej grupie chorych może być wskazaniem do uzupełniającego leczenia operacyjnego. Badania obrazowe sześć miesięcy po zakończeniu pierwotnego leczenia operacyjnego nie są wykonywane rutynowo.

1.7.1. Rezonans magnetyczny – MRI.

Badanie przy użyciu rezonansu magnetycznego jest badaniem zalecanym u chorych z rakiem szyjki macicy jako badanie obrazowe z wyboru [8, 53]. Dokładność MRI określa się na 77–90% [53, 54, 55]. W porównaniu z tomografią komputerową badanie to jest zalecane szczególnie chorym w niskim stopniu zaawansowania nowotworu ponieważ lepiej ocenia wielkość

guza pierwotnego i jego stosunek do tkanek otaczających oraz nacieczenie przymacicz [53, 55]. Ocena wielkości guza ma znaczenie dla częstości występowania przerzutów do węzłów chłonnych. Badaniem klinicznym, zwłaszcza jeżeli nowotwór występuje tylko w szyjce macicy, nie można dokładnie ocenić faktycznej wielkości guza. Dokładność oceny wielkości guza w MRI w I stopniu zaawansowania raka szyjki macicy w porównaniu z oceną wielkości guza w badaniu histopatologicznym sięga 93% [55, 56]. Za pomocą MRI można zobrazować inwazję podścieliska szyjki macicy sięgającą >5 mm [55, 57]. W II stopniu zaawansowania raka dokładność MRI, w ocenie naciekania ścian pochwy wynosi 86–93% [55, 56]. Natomiast – dokładność wykrycia nacieczenia przymacicz ocenia się na 85–97% przy swoistości 80–97% [55, 56, 57]. Szczególnie u chorych z dużą masą guza dochodzi do obrzęku przymacicza na skutek ucisku podścieliska przez guz, stanu zapalnego wokół guza nowotworowego. Może to prowadzić do otrzymania wyników fałszywie dodatniej oceny nacieczenia przymacicz [55, 56]. W IV stopniu zaawansowania nowotworu ważna jest prawidłowa ocena nacieczenia błony śluzowej pęcherza moczowego i odbytnicy [55]. Dzięki temu można wyeliminować konieczność wykonania badań dodatkowych w postaci cystoskopii i sigmoidoskopii. Czułość oceny nacieczenia błony śluzowej obu tych narządów w MRI określa się na 71–100% przy swoistości 88–91% [55, 56].

Kolejnym ważnym elementem w ocenie zaawansowania choroby w MRI, jest ocena węzłów chłonnych. Mimo, że stan węzłów chłonnych nie jest ujęty w klasyfikacji FIGO, jest to ważny czynnik prognostyczny, szczególnie w grupie chorych w niskim stopniu zaawansowania nowotworu. Stwierdzenie zmienionych węzłów chłonnych w grupie chorych w niskim stopniu zaawansowania klinicznego zmienia całkowicie plan leczenia. Wielkość węzła chłonnego w MRI wynoszącą 10 mm w osi krótkiej przyjęto za wartość progową, powyżej której węzły chłonne uważa się za przerzutowo zmienione [55, 56]. Innymi cechami w MRI sugerującymi przerzutowy charakter węzłów chłonnych jest martwica centralna w obrębie guzowato zmienionego węzła (100% wartość predykcyjna), wyjście masy poza torebkę zmienionego guzowato węzła [56]. Jednak czułość w wykrywaniu przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych w MRI jest niska, wynosi 29–86% [55, 56, 57]. Jest to spowodowane brakiem wykrywania mikroprzerzutów w niepowiększonych węzłach chłonnych [55].

MRI ma także zastosowanie w diagnostyce wznowy choroby. Lepiej niż tomografia komputerowa różnicuje tkanki bliznowate od tkanek aktywnych chorobowo. Ma także większą czułość w wykrywaniu przetok.

Porównując stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy według FIGO, z wynikiem badania histopatologicznego chorych po zabiegu radykalnego usunięcia macicy sposobem Wertheima z obustronnym usunięciem węzłów chłonnych miednicy i węzłów przyaortalnych, uzyskano potwierdzenie stopnia zaawansowania według FIGO IIA w 55,5% przypadków, dla IIB w 44,5% przypadków. Natomiast, porównując stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy według FIGO, ze stopniem zaawansowania raka szyjki macicy według FIGO zmodyfikowanym wynikiem badania MRI w tej samej grupie kobiet, potwierdzenie wyniku badania klinicznego uzyskano dla stopnia IIA w 66,6% przypadków, a dla stopnia IIB w 33,4% przypadków. Badanie MRI u chorych w tych stopniach zaawansowania nowotworu ma 90,7% dokładności w ustaleniu stopnia zaawansowania raka szyjki macicy, w porównaniu z 79% dokładnością badania klinicznego [53].

1.7.2. Pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa – PET-CT.

PET-CT z użyciem znacznika – znakowanej izotopem fluoro–deoksyglukozy – FDG ma zastosowanie głównie w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych [56, 57, 58]. Większość nowotworów szyjki macicy, poza gruczolakorakiem, charakteryzuje się dużym wychwytem tego znacznika [56]. W grupie chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy tj. IIB–IVB wykrywalność węzłów chłonnych określa się na 75–100%, przy swoistości 87–100% [55, 56]. Dotyczy to węzłów większych od 5 mm [55, 56, 57]. Natomiast w grupie chorych w niskim stopniu zaawansowania raka (IA–IIA) przydatność PET-CT jest wątpliwa. Czułość w wykrywaniu węzłów chłonnych szacuje się na 25–73% [56]. W związku z tym nie zaleca się stosowania tego badania u chorych w niskim stopniu zaawansowania raka szyjki macicy.

W wykrywaniu zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych PET-CT w porównaniu z MRI i CT ma najwyższą czułość; dodatnia wartość predykcyjna wynosi 98% [56, 57, 58]. Ma to duże znaczenie w planowaniu leczenia,

szczególnie jeśli w badaniu PET-CT diagnozowane są przerzutowo zmienione węzły chłonne przyaortalne.

Badanie PET-CT ma zastosowanie w wykrywaniu przerzutów odległych, planowaniu radioterapii oraz w ocenie skuteczności leczenia i wykrywaniu wznów [56]. Jednak badanie to nie powinno być wykonane wcześniej niż sześć miesięcy po zakończeniu leczenia z powodu zmian bliznowatych, które mogą sugerować w obrazie PET-CT zmiany nowotworowe [56]. Jest to badanie, które jest najbardziej efektywne w wykrywaniu wznów w porównaniu w innymi badaniami obrazowymi. W wykrywaniu lokalnych i odległych przerzutów czułość ocenia się na 93–96% przy swoistości 93–95% [56, 57, 58].

1.7.3. Tomografia komputerowa – CT.

Tomografia komputerowa nie jest badaniem zalecanym w ocenie zaawansowania raka szyjki macicy. Jej czułość i specyficzność jest wyraźnie niższa niż MRI. Dokładność ocenia się na 60–70% [8, 57] Czułość w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych miednicy i przyaortalnych w porównaniu z PET-CT, w zaawansowanym raku szyjki macicy, wynosi odpowiednio 57% dla CT i 86% dla PET-CT [56, 58]. Może jednak służyć w diagnostyce przerzutów odległych [8].

1.8. Leczenie operacyjne raka szyjki macicy.

Wybór leczenia operacyjnego i jego zakres uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Zakres zabiegu operacyjnego uzależniony jest także od wieku chorej i jej chęci zachowania płodności. Szacuje się, że 40% kobiet w momencie zachorowania na raka szyjki macicy jest w wieku reprodukcyjnym [59].

Do zabiegów wykonywanych w leczeniu raka szyjki macicy należy: konizacja szyjki macicy, trachelektomia radykalna, proste usunięcie macicy, radykalne usunięcie macicy, wytrzewienie miednicy mniejszej, operacje paliatywne.

Radykalne usunięcie macicy z węzłami chłonnymi miednicy jest uznanym standardem leczenia chorych w niskich stopniach zaawansowania raka szyjki macicy. Jako pierwszy wykonał ten zabieg u chorej na raka szyjki macicy w 1898 roku Ernst Wertheim. W kolejnych latach pojawiały się modyfikacje tej operacji. Amerykański ginekolog Joe Vincent Meigs w 1951 roku rozszerzył zabieg radykalnego usunięcia macicy o usunięcie węzłów chłonnych miednicy mniejszej [60]. Radykalne usunięcie macicy jest to skuteczna metoda leczenia chorych w stopniach zaawansowania IA1–IIA, czego dowodem są pięcioletnie przeżycia wynoszące 73,4–97,5% [69]. Radykalne usunięcie macicy ma kilka modyfikacji w zależności od rozległości zabiegu [8].

1.8.1. Klasyfikacja radykalnego usunięcia macicy w zależności od zakresu zabiegu w poszczególnych stopniach zaawansowania raka szyjki macicy wg Pivera, Rutlege’a i Smitha [8].

Typ histerektomii	Zakres zabiegu	Zaawansowanie kliniczne raka szyjki macicy
I	Usunięcie macicy z wąskim marginesem przymacicz i 1–2 cm mankietem pochwy	IA1
II	Usunięcie macicy z 1/2 więzadeł podstawowych i krzyżowo–macicznych oraz 1/3 górnej pochwy; podwiązanie tętnicy macicznej przyśrodkowo od moczowodu	IA2
III	Usunięcie macicy z całymi więzadłami podstawowymi i krzyżowo–macicznymi oraz 1/3 górnej pochwy, podwiązanie tętnicy macicznej przy odejściu od tętnicy biodrowej wewnętrznej	IB–IIA
IV	Jak typ III, dodatkowo usunięcie tkanek okołomoczowodowych, podwiązanie tętnicy pęcherzowej górnej, wycięcie 3/4 górnych pochwy	Proces nowotworowy w przedniej części miednicy mniejszej, gdy możliwe jest zachowanie

		pęcherza moczowego
V	Jak typ IV, dodatkowo usunięcie pęcherza moczowego z dystalnymi odcinkami moczowodów	Naciek na pęcherz moczowy lub dystalne części moczowodów

Tabela 3.

Podczas radykalnego usunięcia macicy typu II do podwiązania tętnicy macicznej dochodzi przyśrodkowo od moczowodu. Dzięki temu możliwe jest usunięcie tkanek okołoszyjkowych z zaoszczędzeniem ukrwienia dalszego odcinka moczowodu [60]. Celem radykalnego usunięcia macicy typu III jest jak największe usunięcie tkanek przymacicz i przypochwia. Tętnica maciczna odcinana jest przy odejściu od tętnicy biodrowej wewnętrznej, natomiast moczowód zostaje wypreparowany na całej długości więzadła łonowo–pęcherzowego do wejścia do pęcherza moczowego [60].

W ostatnich latach zauważalna jest tendencja do ograniczania rozległości zabiegu operacyjnego. Badania kliniczne porównujące wyniki po radykalnym usunięciu macicy typu II i III są bardzo podobne [61]. Nie stwierdzono różnic dotyczących całkowitego i wolnego od objawów chorobowych okresu przeżycia [61]. Podobna też jest częstotliwość występowania i umiejscowienia wznów w miednicy [61]. Całkowite pięcioletnie przeżycia oraz czas wolny od objawów chorobowych w obu grupach nie różnią się statystycznie znamienne [61]. Ocenia się, że skuteczność radykalnego usunięcia macicy typ II i III jest bardzo porównywalna, jednak z typem II związana jest znacznie mniejsza ilość powikłań [61]. Ocenia się, że powikłania odległe na przykład związane z układem moczowym (wodonercze, atonia pęcherza moczowego, nietrzymanie moczu) występują znacznie częściej po radykalnym usunięciu macicy – typ III. Jednakże wartość terapeutyczna radykalnego usunięcia macicy typu II we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy ciągle jest dyskutowana [61].

Stosowane są różne chirurgiczne techniki zabiegowe. Jednak droga otwartej laparotomii jest nadal najczęściej stosowanym dostępem chirurgicznym. Jednym z elementów zabiegu jest usunięcie przymacicz. Właśnie z tym etapem operacji związana jest największa ilość powikłań śród- i pooperacyjnych, związanych przede wszystkim z nadmiernym krwawieniem z dużych naczyń przestrzeni pozaotrzewnowej: żyły biodrowej wspólnej, żyły biodrowej

zewewnętrznej i wewnętrznej [62, 63]. Czynnikiem, które zwiększają utratę krwi podczas zabiegu jest chemioterapia neoadiuwantowa, otyłość chorej, poprzednie zabiegi operacyjne w obrębie jamy brzusznej, wcześniejsza konizacja szyjki macicy, stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy IB2–IIA, obecność przerzutów, większa ilość usuwanych węzłów chłonnych, typ III radykalnego usunięcia macicy [62]. Szacuje się, że 80% chorych po zabiegu radykalnego usunięcia macicy wymaga przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych [62, 63, 64]. Powikłania wczesne obejmują stany gorączkowe, zator tętnicy płucnej, żylną chorobę zatorów –zakrzepową, utrudnione gojenie się rany pooperacyjnej [63]. Wczesne powikłania odległe to najczęściej przetoki pochwowo–odbytnicze lub pęcherzowo–pochwowe dotyczące średnio 4% chorych oraz długotrwała tj. powyżej sześciu miesięcy atonia pęcherza moczowego występująca w 3–5% przypadków [63]. Do powikłań przewlekłych należy: długotrwała atonia pęcherza moczowego, która wymaga cewnikowania, zwężenie moczowodów i obrzęki limfatyczne kończyn dolnych [63]. Droga otwartej laparotomii jest w ostatnim czasie zastępowana metodami chirurgii endoskopowej, czy też operacjami z użyciem robota. Zabiegi laparoskopowe wiążą się z lepszą wizualizacją miednicy mniejszej i jamy brzusznej, mniejszą utratą krwi podczas zabiegu, krótszym pobytem chorego w szpitalu, mniejszym zapotrzebowaniem na leki przeciwbólowe, szybszym powrotem chorego do pełnej sprawności [62, 64, 65]. Zabiegi z użyciem robota pozwalają wykonywać skomplikowane procedury chirurgiczne i charakteryzują się większą dokładnością dzięki trójwymiarowemu obrazowi, bardziej ergonomicznej pozycji chirurga, wyeliminowaniu drżenia rąk i jego zmęczenia a przez to większej zręczności i precyzji działań operatora [60, 64, 65]. Częstość powikłań śródoperacyjnych podczas zabiegów z użyciem robota jest mniejsza w porównaniu do metody otwartej czy laparoskopowej [60]. Dotyczy to przede wszystkim urazów naczyniowych, uszkodzeń moczowodów i pęcherza moczowego. Dzięki łatwiejszej do zastosowania w czasie zabiegu przy użyciu robota technice oszczędzającej unerwienie pęcherza moczowego i odbytnicy, rzadziej dochodzi do dysfunkcji obu tych narządów w przebiegu pooperacyjnym. Wśród powikłań odległych po zabiegach z użyciem robota częściej niż po innych technikach operacyjnych, opisuje się rozejście się rany kikuta pochwy [65]. Rzadkim powikłaniem po leczeniu endoskopowym jest wstępowanie przerzutów

w miejscu założonego trokara, szacowane na 1–2% [65]. Przypuszcza się, że przyczyną ich występowania może być nieprawidłowa technika chirurgiczna. Jednak wstępne wyniki dotyczące występowania wznów po leczeniu radykalnym wydają się być bardzo porównywalne dla każdej z tych metod [64, 65, 66].

W związku z tym, że około 40% przypadków raka szyjki macicy wykrywa się u kobiet poniżej 45. roku życia ważne było opracowanie skutecznej metody leczenia operacyjnego, pozwalającego zachować płodność [59, 67]. Mniej radykalną metodą leczenia w niskich stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy jest radykalna trachelektomia z usunięciem węzłów chłonnych miednicy mniejszej, zapoczątkowana w 1986 roku przez Daniela Dargenta [59, 68, 69]. Trachelektomia polega na usunięciu szyjki macicy z bliższą częścią przymacicz i mankietem pochwy drogą pochwową, drogą laparotomii, laparoskopii lub podczas zabiegu z użyciem robota [67].

Zakwalifikowane do zabiegu mniej radykalnego mogą być chore w stopniu zaawansowania raka szyjki IA1, z zajęciem chłonnej przestrzeni naczyniowej, IA2 i IB1 – w przypadku histopatologicznie rozpoznanego raka płaskonabłonkowego, gruczołowego lub gruczołowo–płaskonabłonkowego; najlepiej do wielkości guza poniżej 2 cm, inwazji zrębu szyjki poniżej 50% (5 mm) i braku zajęcia węzłów chłonnych ocenionych w badaniu obrazowym [69, 70, 71]. Badania porównawcze radykalnej trachelektomii i radykalnego usunięcia macicy w grupie chorych w niskim stopniu zaawansowania raka szyjki macicy wskazują na podobną skuteczność i podobne bezpieczeństwo [69, 72, 73, 74]. Okres wolny od choroby, częstość wznowy, odsetek pięcioletnich przeżyć jest podobny dla obu tych metod leczenia chirurgicznego [69, 72]. Szacuje się, że u 40% kobiet zakwalifikowanych do radykalnego usunięcia macicy z powodu niskiego zaawansowania raka szyjki macicy, można by było wykonać zabieg mniej radykalny [71, 74]. Natomiast na 10–12% ocenia się prawdopodobieństwo popełnienia błędu w grupie kobiet zakwalifikowanych do zabiegu radykalnej trachelektomii [74].

Badania wskazują, że trachelektomia przezpochwowa powoduje w przyszłości mniej powikłań związanych z płodnością i utrzymaniem ciąży w porównaniu z brzuszna trachelektomią [62]. Szacuje się, że odsetek kobiet niepłodnych po zabiegu trachelektomii przezpochwowej wynosi 10–13%, podobnie jak w populacji ogólnej [62]. Ciążę udaje się uzyskać u 52–70%

chorych [67, 69, 72, 75, 76]. Zajście w ciążę zalecane jest nie wcześniej niż sześć – dwanaście miesięcy po zabiegu, najwcześniej po trzech miesiącach od zabiegu [62, 80]. Poronienia po zabiegu trachelektomii przezpochwowej w I trymestrze ciąży dotyczą 16–20% ciąż [59, 68, 72, 74,77]. Odsetek ten można znacząco zmniejszyć przez profilaktyczne założenie szwu okrężnego na szyjkę macicy [65, 69]. Straty ciąży w II trymestrze ciąży ocenia się na 8–9,5%, dwukrotnie więcej niż w populacji ogólnej [66, 67, 68, 69, 74, 77, 78]. Jednak 66–68% ciąż kończy się urodzeniem żywego noworodka; wskaźnik występowania porodów przedwczesnych tj. poniżej 37. tygodnia ciąży jest wyższy niż w populacji ogólnej [59,77].

Analizując częstość występowania powikłań podczas zabiegu trachelektomii przezpochwowej i przezbrzuszej badacze stwierdzili, że częściej powikłania śródoperacyjne występują podczas trachelektomii przezpochwowej (4%) [69, 74]. Najczęstszym powikłaniem jest uszkodzenie dróg moczowych [62]. Natomiast częstość występowania powikłań odległych po obu typach trachelektomii jest porównywalna [62, 74]. Najczęstszym powikłaniem odległym jest zwężenie lub zarośnięcie kanału szyjki macicy po zabiegu, szacowane na około 9,5–15% [67, 68, 75, 77]. Około 40% chorych po zabiegu może wymagać w przyszłości rozszerzenia kanału szyjki macicy [66, 80]. Częstość nawrotów po obu typach trachelektomii jest porównywalna i wynosi 3–6% [68, 71, 74, 76, 77]. Szacuje się, że 40% nawrotów będzie dotyczyło przymacic, 25–30% węzłów chłonnych miedniczych, przyaortalnych i nadobojczykowych [74, 77].

Konizacja szyjki macicy jest metodą leczenia mającą zastosowanie we wczesnych stopniach zaawansowania raka szyjki macicy przede wszystkim w stopniach IA1 i IA2 oraz w wybranych przypadkach IB1 przy wielkości guza poniżej 2 cm [59, 68]. W tych stopniach zaawansowania istnieje minimalne ryzyko wystąpienia przerzutów do przymacic i węzłów chłonnych, szacowane na 0,4–0,6% [59,68, 69, 70, 71]. Usunięcie stożka szyjki macicy, jako etap diagnostyki raka szyjki macicy, ma powszechne zastosowanie. Okazuje się jednak, że w wybranych przypadkach konizacja wykonana w niskich stopniach zaawansowania klinicznego może być zabiegiem zupełnie wystarczającym. U 60–65% chorych nie stwierdza się choroby nowotworowej w badaniu histopatologicznym materiału uzyskanego w wyniku trachelektomii, po wcześniej wykonanej diagnostycznej konizacji szyjki macicy [59, 70, 77]. Ocena węzłów

chłonnych nie jest rutynowo zalecana, zwłaszcza u chorych w stopniu zaawansowania raka szyjki macicy IA1. Przy inwazji podścieliska powyżej 3 mm wzrasta ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych; jednak, to ryzyko, nadal pozostaje niskie [70, 73]. Ważnym czynnikiem wpływającym na obecność przerzutów do węzłów chłonnych jest także zajęcie przestrzeni naczyń chłonnych [59, 70, 71]. Dlatego inwazja naczyń chłonnych u chorych w niskich stopniach zaawansowania nowotworu, chcących zachować płodność jest wskazaniem do radykalnej trachelektomii. Porównując pięcioletnie przeżycia chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania IA1, po zabiegu konizacji i usunięcia macicy, nie stwierdzono różnic.

Nie zaleca się wykonywania konizacji za pomocą pętli elektrycznej w raku inwazyjnym szyjki macicy, z powodu trudności z oceną marginesu, mimo że skuteczność konizacji za pomocą „zimnego noża” i pętli elektrycznej jest porównywalna [71, 73].

Procedurą diagnostyczną, mającą na celu ograniczenie rozległości zabiegu operacyjnego z powodu raka szyjki macicy, jest ocena węzłów chłonnych wartowniczych, czyli pierwszych węzłów drenujących określoną lokalizację anatomiczną. Ocena węzłów chłonnych wartowniczych może być pomocna w wyodrębnieniu chorych do leczenia oszczędzającego płodność. We wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego stan węzłów chłonnych jest ważnym czynnikiem prognostycznym [78, 79, 80]. Szacuje się, że 12–27% chorych z tej grupy pacjentów ma przerzutowo zmienione węzły chłonne [81]. Biopsja węzłów chłonnych wartowniczych pozwala wykryć także mikroprzerzuty i izolowane komórki nowotworowe [78, 79]. Mikroprzerzuty w tej grupie chorych stwierdza się u 4–15% chorych [78, 80, 82]. Występowanie mikroprzerzutów zwiększa ryzyko wystąpienia nawrotu choroby [80]. U chorych ze stwierdzonymi mikroprzerzutami do nawrotu dochodzi w 50% przypadków, w porównaniu z 7% chorych z węzłami chłonnymi wolnymi od mikroprzerzutów [78]. Określenie, że węzeł chłonny wartowniczy jest wolny od przerzutów daje możliwość uniknięcia pełnego usunięcia węzłów chłonnych. Pozytywną cechą takiego działania jest mniej powikłań całkowitej limfadenektomii w postaci obrzęku kończyn dolnych, którego występowanie u chorych po całkowitym usunięciu węzłów chłonnych szacuje się na 10–15% [80, 82]. Zaleca się wykonywanie biopsji węzłów chłonnych wartowniczych u chorych w stopniach zaawansowania raka szyjki

macicy IA2–IB1 [73, 79]. W grupie chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IA2–IB1 procedurę laparoskopowej identyfikacji węzła wartowniczego można zaproponować chorym jako pierwszy etap leczenia. Po negatywnym badaniu histopatologicznym węzła chłonnego wartowniczego można zakwalifikować chore do konizacji lub trachelektomii. We wczesnym raku szyjki macicy czułość w oznaczaniu węzła chłonnego wartowniczego, przy zastosowaniu błękitnego barwnika i radioizotopu technet-99 – określa się na 92% przy wskaźniku wykrywalności wynoszącym 93–97% [71, 73, 80, 82,83].

Zabiegiem wykonywanym w miejscowo zaawansowanym raku szyjki macicy tj. IIA2, III, IVA jest wytrzewienie [65, 84, 85]. Zabieg wprowadzony w 1948 roku przez Alexandra Brunschwiga spowodował wydłużenie pięcioletnich przeżyć z 23 do 50% przypadków chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy [84, 85, 86, 87]. Mimo ewidentnych korzyści uzupełniającej radiochemioterapii u chorych z dużym ryzykiem nawrotu w 50–70% przypadków dochodzi do nawrotu choroby [84]. Ta grupa chorych również może kwalifikować się do zabiegu wytrzewienia, dzięki któremu ulega wydłużeniu okres wolny od choroby nowotworowej. Rozwój technik chirurgicznych pozwolił zredukować śmiertelność okołoperacyjną z 23% do 2%, przez co zabieg stał się procedurą bezpieczną dla wybranej grupy chorych [84, 88]. Kwalifikacja do zabiegu powinna być przeprowadzona na podstawie obrazu PET-CT [84]. Wydaje się, że MRI i CT nie kwalifikuje się do przedoperacyjnej oceny zmian w obrębie miednicy mniejszej ze względu na trudności w ocenie tkanek po wcześniejszych zabiegach operacyjnych i radioterapii [84]. Oba badania w wystarczający sposób nie różnicują zmian nawrotowych w obrębie miednicy mniejszej od popromiennych zwłóknień. Stwierdzenie przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych, szczególnie przyaortalnych, obecnie uważa się za przeciwwskazanie do wytrzewienia [84, 85]. Pięcioletnie przeżycia dla chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi przyaortalnymi wynoszą 17%, natomiast przy zajęciu węzłów chłonnych miednicy – 45% [86]. Odsetek pięcioletnich przeżyć po wytrzewieniu u chorych z zajęтыми węzłami przyaortalnymi jest podobnie niski jak u chorych, u których wytrzewienie zostało wykonane jako zabieg paliatywny, w celu poprawy jakości życia chorych [86]. Wytrzewienie może być także stosowane jako metoda leczenia chorych, alternatywna dla radykalnego usunięcia macicy, z usunięciem węzłów chłonnych miedniczych, po pierwotnej radiochemioterapii

z masą resztkową nowotworu [87]. W tej grupie chorych odsetek pięcioletnich przeżyć wynosi 23–50% [86].

Podsumowując, kwalifikacja do leczenia operacyjnego opiera się przede wszystkim na ustalonym – badaniem klinicznym – stopniu zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO. Można posłużyć się badaniami dodatkowymi w postaci PET-CT lub MRI w celu określenia zajęcia przez proces nowotworowy przymacicz i węzłów chłonnych miedniczych i przyaortalnych. W stopniu IA rozpoznanie stawia się na podstawie wyniku badania histopatologicznego stożka po konizacji szyjki macicy. Potwierdzenie stopnia IA1 raka szyjki macicy bez zajęcia przestrzeni naczyń chłonnych nie wymaga dalszego leczenia lub można zaproponować chorej proste wycięcie macicy. W stopniu IA1 z zajęciem przestrzeni naczyń chłonnych i IA2 zaleca się wykonanie radykalnej trachelektomii lub radykalnego usunięcia macicy typ II z usunięciem węzłów chłonnych miedniczych. Ważny jest stan histopatologiczny marginesu cięcia chirurgicznego. Jeżeli nowotwór szyjki lub śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy dużego stopnia znajduje się w linii cięcia lub w wyskrobinach z kanału szyjki zalecana jest powtórna konizacja, lub jeżeli nie ma możliwości jej wykonania – radykalne usunięcie macicy typ II z ewentualnym usunięciem węzłów chłonnych miedniczych. Pacjenci w stopniu zaawansowania IB–IIA mogą być zakwalifikowani do dwóch alternatywnych sposobów leczenia: radykalnego leczenia operacyjnego lub radiochemioterapii. Leczenie operacyjne polega na radykalnym usunięciu macicy typ III lub radykalnej trachelektomii z usunięciem węzłów chłonnych miedniczych. U pacjentek, u których zdecydowano o pozostawieniu jajników, zaleca się dokonać ich transpozycji. Radykalny zabieg operacyjny powinien być wykonany u chorych, u których można zagwarantować wolny od nowotworu margines cięcia chirurgicznego. Choroba resztkowa związana jest z dużym ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych. W stopniu IIB–IVA leczenie operacyjne nie jest metodą leczenia z wyboru. Można rozważyć wykonanie wytrzewienia miednicy mniejszej.

1.9. Radio– i chemioterapia w raku szyjki macicy.

Radioterapia odgrywa ważną rolę w leczeniu chorych na raka szyjki macicy, zwłaszcza chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową, ale także po leczeniu operacyjnym – redukuje ryzyko wznowy miejscowej u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi [89]. Planowanie leczenia opiera się na obrazach tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego. Dzięki temu możliwe jest uzyskanie maksymalnej dawki promieniowania w obrębie guza z ograniczeniem dawki na narządy sąsiadujące, tzw. narządy krytyczne, co z kolei wiąże się ze zmniejszeniem ilości powikłań radioterapii. Wskazaniem do leczenia napromienianiem jest rak szyjki macicy w stopniach zaawansowania IB2–IVA [90]. Jest to także leczenie uzupełniające u chorych z niskimi stopniami zaawansowania raka szyjki macicy, z czynnikami ryzyka nawrotu miejscowego choroby, do których należą: głęboka inwazja zrębu tj. powyżej 1/3 ściany szyjki macicy, inwazja naczyń chłonnych, guz szyjki powyżej 4 cm [90,91]. Natomiast w grupie chorych z przerzutowo zmienionymi węzłami chłonnymi, przerzutami do przymacicz, dodatnim marginesem cięcia chirurgicznego jako leczenie uzupełniające zalecana jest radioterapia połączona z chemioterapią opartą na pochodnych platyny [87,91, 92, 93]. Radiochemioterapia oparta na cisplatynie u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy, zwiększa przeżycia o 12% w porównaniu z radioterapią [87]. Dodatkowo chore powinny otrzymać brachyterapię na mankiet pochwy. Radioterapia po zabiegu operacyjnym w tej grupie chorych zmniejsza ryzyko nawrotów miejscowych, ale nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Jednak zastosowanie połączenia radioterapii z chemioterapią w grupie chorych z wysokim ryzykiem rozsiewu choroby tj. chorych z zajęтыми przerzutowo węzłami chłonnymi, przymaciczami wydłuża całkowity czas przeżycia chorych i opóźnia progresję choroby nowotworowej [91, 94]. W przypadku zajęcia przez proces nowotworowy 1/3 dolnej pochwy pole napromieniania powinno objąć węzły pachwinowe i przyodbytnicze [90]. Natomiast jeżeli zajęte są węzły biodrowe wspólne lub przyaortalne, pole powinno być rozszerzone również na te okolice [90, 95]. U chorych po radykalnym zabiegu operacyjnym należy zachować szczególną ostrożność w planowaniu radioterapii, ze względu na bliskość położenia w stosunku do źródeł promieniowania pęcherza moczowego,

odbytnicy i pętli jelit [90]. W grupie chorych z chorobą mikroskopową całkowitą dawkę na miednicę mniejszą w wysokości 45–50 Gy uważa się za wystarczającą [90].

Leczenie chorych, które z powodu zaawansowania choroby nowotworowej nie mogą być zakwalifikowane do leczenia operacyjnego polega przede wszystkim na połączeniu dwóch metod radioterapii: brachy- i teleradioterapii. U chorych z dużą masą guza nowotworowego brachyterapia stosowana jest jako pierwsza, celem zmniejszenia objętości guza. Dodatkowo podczas brachyterapii naciek nowotworowy obejmujący szyjkę macicy, sklepienia pochwy otrzymuje największą dawkę promieniowania jonizującego. Jednak przypochwie, boczne części przymacicz, węzły chłonne miednicze otrzymują dawkę znacznie mniejszą. Dlatego aby uzyskać efekt leczniczy konieczne jest zastosowanie napromienia z zewnątrz. Dawka, którą powinny otrzymać węzły chłonne miednicy powinna wynosić 45 Gy, natomiast całkowita dawka w punkcie A nie powinna być mniejsza niż 85 Gy [90]. Przyjęto, że punkt A znajduje się 2 cm powyżej ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy i 2 cm w bok od osi środkowej macicy czyli w miejscu skrzyżowania moczowodu z tętnicą maciczną [90]. Drugim punktem odniesienia jest punkt B, który leży 3 cm bocznie od punktu A i odpowiada węzłom chłonnym zasłonowym [90]. Punkt B otrzymuje 1/3–1/4 dawki punktu A.

Problemem jest leczenie chorych po radioterapii adiuwantowej z przetrwałą chorobą nowotworową. Stan taki może dotyczyć nawet 20–50% chorych, włączając także przetrwałą chorobę mikroskopową, która występuje nawet u 1/2–2/3 chorych [96]. Ocenia się, że wykonanie radykalnego usunięcia macicy z limfadenektomią zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej, ale nie wydłuża okresu wolnego od progresji choroby i nie wpływa na czas przeżycia chorych [87]. Natomiast w grupie chorych po pierwotnej radioterapii bez choroby resztkowej zabieg radykalny nie jest wskazany ze względu na niskie ryzyko nawrotu miejscowego [87].

Kwestią sporną może być leczenie raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IIB. Badania wskazują, że wyniki otrzymywane po radykalnym leczeniu operacyjnym i uzupełniającej radiochemioterapii w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi po pierwotnej radiochemioterapii są porównywalne: pięcioletnie przeżycia wynoszą 64–69% [89, 92]. Jednak powikłania związane z rozległym zabiegiem operacyjnym, a następnie uzupełniającą radioterapią

występują znacznie częściej i negatywnie wpływają na jakość życia chorych, co ma ogromne znaczenie w planowaniu leczenia [92]. Do tych powikłań należy przede wszystkim obrzęk limfatyczny kończyn dolnych i niedrożność jelita cienkiego [89, 92]. W związku z tym wydaje się, że radioterapia jest bezpieczniejsza w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania IIB, w porównaniu z radykalnym zabiegiem operacyjnym uzupełnionym radioterapią. Alternatywą w tej grupie chorych może być chemioterapia indukcyjna, poprzedzająca radykalny zabieg operacyjny, ale badania oceniające skuteczność i częstość powikłań tej metody leczenia są jeszcze w toku [92].

1.9.1. Brachyterapia.

Brachyterapia jest metodą leczenia promieniowaniem jonizującym opartym na umieszczeniu pierwiastka promieniotwórczego w bezpośrednim kontakcie z guzem nowotworowym, dzięki czemu uzyskuje się lokalnie maksymalne dawki promieniowania. Do izotopów stosowanych w brachyterapii należy: cez 137, iryd 192 i kobalt 60 [90]. Pierwiastek promieniotwórczy umieszczany jest w aplikatorze – po jego wcześniejszym założeniu do kanału szyjki macicy. Kształt, wielkość aplikatora uzależniony jest od warunków anatomicznych i musi być tak dopasowany, żeby izotop był umiejscowiony w tkance nowotworowej [8]. W miejscu kontaktu izotopu z tkanką nowotworową dawka promieniowania jest maksymalna. Zmniejsza się ona wprost proporcjonalnie do kwadratu odległości od źródła promieniowania, dzięki czemu jest znacznie zredukowana w narządach krytycznych: pęcherzu moczowym i odbytnicy. Prawidłowe założenie aplikatora i określenie jego pozycjonowania, na podstawie zdjęć rentgenowskich wykonanych w dwóch projekcjach oraz obrazu uzyskanego w CT lub MRI, warunkuje prawidłowy rozkład dawki i jest podstawą ochrony narządów krytycznych [8]. Prawidłowa aplikacja izotopu ma zapewnić maksymalną dawkę obejmującą guz nowotworowy i przynajmniej 1 cm marginesu tkanki zdrowej [8]. Ten margines to obszar pośredniego ryzyka nawrotu.

Wyróżniamy trzy techniki stosowania brachyterapii. LDR – low dose rate, HDR – high dose rate i PDR – pulse dose rate [90, 97, 98]. Techniki te różnią się między sobą mocą dawki w punkcie referencyjnym A, czyli w punkcie, w którym podana dawka wpływa na efekt leczenia [97]. W technice LDR stosowanym izotopem jest cez 137, a moc dawki wynosi do 2 Gy na godzinę w punkcie A [91]. W technice HDR i PDR stosowanym izotopem jest iryd 192, a moc dawki dla HDR wynosi powyżej 12 Gy na godzinę w punkcie A, natomiast dla PDR 0,5–1 Gy na godzinę w punkcie A w kilkuminutowych pulsach [90, 99]. Technika HDR jest bardziej wygodna dla pacjenta ponieważ leczenie może być przeprowadzone w warunkach ambulatoryjnych w ciągu jednego dnia. Natomiast przy technice LDR chory wymaga hospitalizacji przez około tydzień [90, 98, 99]. Chory musi być unieruchomiony, co wiąże się także z większym ryzykiem powikłań zatorowo–zakrzepowych. Dodatkowo przy tak długim założeniu aplikatorów może wystąpić problem ze stabilnością ich położenia. Wiąże się to ze zmianami dawek na narządy krytyczne: pęcherz moczowy i odbytnicę o 7% i 19% odpowiednio w porównaniu z dawkami na początku leczenia, przy niewielkiej zmianie dawki w punkcie A [91]. Jednak analizy porównawcze powikłań późnych po obu technikach brachyterapii nie wykazują różnic pomiędzy obiema technikami [99]. Dodatkowym niekorzystnym czynnikiem podczas brachyterapii LDR jest większe narażenie na promieniowanie personelu medycznego [98].

1.9.2. Teleradioterapia.

Podczas napromieniania wiązką zewnętrzną stosuje się cztery pola: przednie, tylne i dwa pola boczne, uzyskując w ten sposób cztery wiązki skrzyżowane. Głównym wskazaniem do teleradioterapii są przerzutowo zmienione węzły chłonne [100]. Dawką całkowitą, którą planuje się osiągnąć jest 50–60 Gy [100,101]. Szacuje się, że 39–44% chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy ma przerzutowo zmienione węzły chłonne, które nie zawsze są widoczne w badaniach obrazowych [101]. Ważny jest także stan węzłów chłonnych przyaortalnych. Badacze podają, że w I stopniu zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO przerzuty do tych węzłów ma 5% chorych, w stopniu II – 16%, natomiast w stopniu III – 25% chorych [95].

W grupie chorych z przerzutowo zmienionymi węzłami chłonnym przyaortalnymi i/lub biodrowymi wspólnymi poniżej 10% chorych ma obecne przerzuty do węzłów nadobojczykowych lewych [95]. Obecność przerzutów do węzłów przyaortalnych jest wskazaniem do telaradioterapii [95]. Stosuje się rozszerzone na okolicę węzłów przyaortalnych pole w połączeniu z chemioterapią, której zadaniem jest zwiększenie promienioczułości nowotworu i eliminacja potencjalnych przerzutów poza pole napromieniania [95]. Jednak dawka promieniowania na okolicę aorty jest ograniczona z powodu powikłań żołądkowo–jelitowych, co może skutkować słabszymi wynikami klinicznymi [95]. Alternatywą jest radioterapia z IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) czyli modyfikacją intensywności wiązki w połączeniu z chemioterapią [100]. Umożliwia ona dostarczenie większej dawki promieniowania do zmienionej guzowato szyjki macicy i węzłów chłonnych z jednoczesną większą ochroną narządów krytycznych – pęcherza moczowego i jelita, co wpływa na zmniejszenie ilości ostrych powikłań żołądkowo–jelitowych. Problemem są przypadki przetrwałej choroby nowotworowej w obrębie węzłów chłonnych w obszarze po naświetlaniu, co może dotyczyć 11–18% przypadków [96]. Przeprowadzenie radykalnego usunięcia węzłów chłonnych w tej grupie chorych nie poprawia wyników leczenia, natomiast związane jest z powikłaniami.

W grupie chorych we wczesnym stadium zaawansowania raka szyjki macicy IB1–IIA standardem leczenia jest radykalne usunięcie macicy z węzłami chłonnymi miedniczymi. Leczeniem alternatywnym w tej grupie chorych może być radioterapia. Wyniki otrzymywane w obu tych grupach są porównywalne. Pięcioletnie przeżycia chorych, w grupie leczonej radykalnym zabiegiem, wynoszą 83–91%, a w grupie chorych po radioterapii 74–91% [102]. Radioterapia, jako leczenie pierwszego rzutu może być stosowana u chorych otyłych, w podeszłym wieku, obciążonych dodatkowymi chorobami współistniejącymi, u których leczenie operacyjne wiąże się z dużym ryzykiem. Radioterapia w tej grupie chorych związana jest także z mniejszą ilością powikłań, zwłaszcza obrzękiem limfatycznym, który znacznie pogarsza jakość życia chorych [102]. W grupie chorych leczonych wyłącznie za pomocą radioterapii powikłanie to stwierdza się u 0,6% chorych; w porównaniu, w grupie chorych leczonych operacyjnie z uzupełniającą

radioterapią – w 9% przypadków [96]. Mniej jest także, w obu tych grupach chorych, powikłań w postaci przetoki układu pokarmowego i układu moczowego: 2,6% vs. 5,3% [96]. Ryzyko wystąpienia przetoki w grupie chorych leczonych operacyjnie z uzupełniającą radioterapią jest dwukrotnie większe niż w grupie leczonej wyłącznie naświetlaniem.

1.9.3. Chemioterapia.

Chemioterapia w raku szyjki macicy nie ma zastosowania jako samodzielna metoda leczenia. Ma jednak zastosowanie jako leczenie skojarzone z radioterapią w grupie chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi po zabiegu radykalnego usunięcia macicy z usunięciem węzłów chłonnych miedniczych, czyli u chorych z przerzutowo zmienionymi węzłami chłonnymi, przerzutami do przymacicz, głęboką inwazją podścieliska szyjki macicy, zajęciem przestrzeni naczyń chłonnych, pozytywnym marginesem cięcia chirurgicznego i histopatologicznie rozpoznanymi rakami niepłaskonabłonkowymi [91, 103, 104]. Ma także zastosowanie jako leczenie indukcyjne w grupie chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy, którzy nie kwalifikują się pierwotnie do leczenia operacyjnego, a zastosowane leczenie ma zmniejszyć masę nowotworową i ewentualnie umożliwić przeprowadzenie zabiegu operacyjnego [93]. Wykazano, że połączenie chemioterapii z radioterapią nie tylko zmniejsza ryzyko wznowy choroby nowotworowej, ale przede wszystkim wydłuża przeżycie chorych oraz czas wolny od progresji choroby z zaawansowanym rakiem szyjki macicy nawet o 30–50% [91, 94, 105, 106]. Kolejnym zastosowaniem chemioterapii jest leczenie paliatywne chorych, które ma na celu wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia chorego.

Chemioterapia indukcyjna stosowana jest celem poprawy wyników leczenia chorych z nowotworowym guzem szyjki macicy dużych rozmiarów [103, 107]. Jak wskazują badania Gynecologic Oncology Group – GOG w grupie chorych w stopniu zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO IB2 wyniki leczenia po radykalnym zabiegu poprzedzonym chemioterapią indukcyjną w porównaniu z radykalnym zabiegiem operacyjnym są porównywalne [103].

Sam zabieg operacyjny w grupie młodszych chorych pozwala zachować funkcję jajników [103]. Jednak wydaje się na podstawie badań, że chemioterapia indukcyjna w grupie chorych w stopniach zaawansowania IB2–IIB z dużych rozmiarów guzem szyjki pozwala po zabiegu radykalnego usunięcia macicy z usunięciem węzłów chłonnych uniknąć leczenia uzupełniającego nawet w 40% przypadków [103]. Jednak w przypadku zajęcia węzłów chłonnych leczenie indukcyjne nie jest zalecane. W grupie chorych w stopniach IB2–IIB ze zmienionymi przerzutowo węzłami chłonnymi większość chorych w ciągu roku od leczenia indukcyjnego ma wznowę choroby nowotworowej [103]. Zastosowanie chemioterapii indukcyjnej w grupie chorych z rakiem szyjki macicy we wczesnych stopniach zaawansowania ma za zadanie zmniejszyć masę nowotworową, dzięki czemu będzie możliwe przeprowadzenie radykalnego zabiegu operacyjnego [107]. W grupie chorych zakwalifikowanych do brachyterapii, dzięki zmniejszeniu masy guza nowotworowego, możliwe jest uzyskanie lepszego rozkładu dawki w obrębie masy nowotworowej [108]. Wadą chemioterapii indukcyjnej jest w przypadku jej nieskuteczności rozwój choroby i opóźnienie zastosowania innych metod leczenia, zwłaszcza radioterapii [108].

W leczeniu raka szyjki macicy nie ma schematu chemioterapii, który uznany byłby za standard leczenia. Chemioterapia w raku szyjki macicy oparta jest na cisplatynie w dawce 40mg/m² co tydzień lub 70mg/m² co trzy tygodnie [91, 93]. Cisplatyna łączona jest z innymi cytostatykami np. 5-fluorouracylem w dawce 1000mg/m² w 96-godzinnym wlewie co trzy/cztery tygodnie. Stosowany jest także paklitaksel w monoterapii, jednak uzyskuje się tylko 17% odpowiedzi na ten schemat leczenia w grupie chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy [106]. Połączenie paklitakselu z cisplatyną daje już 46% odpowiedzi u chorych z rakiem przerzutowym i nawrotowym [106]. Połączenie tych leków w porównaniu z cisplatyną w monoterapii daje większy odsetek remisji (36 vs. 19%), ale nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych [106]. Innymi cytostatykami stosowanymi w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka szyjki macicy jest docetaksel, topotekan, gemcytabina, 5-fluorouracyl [93, 108].

Wydaje się, że połączenie topotekanu lub gemcytabiny i cisplatyny może wpływać korzystnie na czas wolny od progresji choroby oraz całkowite przeżycie chorych z zaawansowanym i nawrotowym rakiem szyjki macicy w porównaniu

z samą cisplatyną [109]. Jednak toksyczność tych dwóch schematów chemioterapii ogranicza ich powszechne stosowanie. Topotekan działa synergistycznie z cisplatyną i wzmacnia jej działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe [105, 109]. Zwiększa także wrażliwość komórek nowotworowych na radioterapię. Jednak działanie toksyczne na szpik kostny i powikłania, przede wszystkim w postaci neutropenii, opóźniają lub uniemożliwiają podanie wszystkich zaplanowanych sześciu cykli chemioterapii [105, 109]. Wydaje się, że opóźnienie radiochemioterapii o osiem tygodni niekorzystnie wpływa na wyniki leczenia [105, 109]. Chemioterapia wielolekowa związana jest z większą liczbą działań niepożądanych, dlatego też leczenie za pomocą cisplatyny nadal pozostaje leczeniem pierwszego rzutu chorych z przerzutami odległymi i ze wznową raka szyjki macicy [93, 109]. U kilku procent chorych udaje się uzyskać całkowitą remisję choroby [106]. Jednak większość chorych ze wznową choroby lub chorobą przerzutową słabo odpowiada na chemioterapię [110]. Wynika to prawdopodobnie z gorszej dystrybucji leków do tkanek poddanych wcześniej napromienieniu; upośledzenie funkcji nerek spowodowane wcześniejszą niedrożnością moczowodów uniemożliwia podanie niektórych cytostatyków, przede wszystkim cisplatyny; upośledzenie funkcji szpiku kostnego w trakcie radioterapii uniemożliwia podanie zaplanowanego schematu chemioterapii [110].

Ograniczeniem stosowania radiochemioterapii jest występowanie działań niepożądanych, zwłaszcza powikłań hematologicznych klasy trzeciej i czwartej oraz powikłań żołądkowo-jelitowych [93]. Dlatego też nie u wszystkich chorych udaje się podać 6 cykli zaplanowanej chemioterapii opartej na cotygodniowej cisplatynie w trakcie równoczesowej radioterapii. Ma to wpływ na efekt leczenia. Większość badaczy podaje, że 74–93% chorych otrzymuje więcej niż 3 cykle i około 50–70% otrzymuje pełne 6 cykli chemioterapii opartej na cisplatynie [93, 111]. Jednak badania wskazują, że otrzymanie przez chorego pełnych 6 cykli chemioterapii wpływa wyłącznie na opóźnienie wystąpienia wznowy miejscowej. Ilość cykli chemioterapii nie wpływa na całkowity czas przeżycia chorych oraz długość okresu wolnego od choroby [93, 105, 111].

1.10. Kontrola po leczeniu raka szyjki macicy.

Badanie kontrolne chorych po leczeniu z powodu raka szyjki macicy powinno odbywać się w pierwszych dwóch latach obserwacji co trzy miesiące; następnie co sześć miesięcy, od trzeciego do piątego roku obserwacji. Następnie po pięciu latach powinno się odbywać co dwanaście miesięcy [112, 113]. Badanie powinno obejmować badanie fizykalne miednicy mniejszej oraz cytologię. Badanie fizykalne wykrywa do 70% nawrotów choroby [114]. Cytologia ma ograniczoną wykrywalność u chorych, u których brak klinicznych objawów nawrotu choroby. Tylko w 4–5% przypadków badanie cytologiczne wykrywa przedkliniczną wznowę choroby [114]. Dodatkowo radioterapia zmniejsza czułość badania cytologicznego z około 50% dla wykrywania śródnaślukowej neoplazji szyjki macicy, w populacji ogólnej na 33%, dla wykrywania zmian typu SIL, u chorych z rakiem szyjki macicy w wywiadzie [114,115]. Dodatkowymi badaniami, które mogą poprawić wykrywalność nawrotu choroby nowotworowej są badania obrazowe. Dotyczy to przede wszystkim grupy chorych leczonych mniej radykalnie np. po trachelektomii. Badanie PET-CT z wykorzystaniem FDG (fluoro-dezoksy-glukozy) charakteryzuje się wysoką czułością i dokładnością [113, 115]. Jednak ze względu na wysoki koszt badania, nie jest to badanie powszechnie stosowane. Kolposkopia i badania w kierunku HPV nie mają zastosowania w badaniach kontrolnych chorych na raka szyjki macicy.

1.11. Czynniki prognostyczne w raku szyjki macicy.

Do uznanych powszechnie czynników prognostycznych należą [8]:

1. Stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO;
2. Wielkość pierwotnego guza nowotworowego szyjki macicy;
3. Stan przymacicz;
4. Stan węzłów chłonnych;
5. Stan przestrzeni naczyń chłonnych;
6. Głębokość naciekania podścieliska;

7. Typ histopatologiczny nowotworu;
8. Typ dojrzałości nowotworu.

Wszystkie wymienione wyżej czynniki mają wpływ na pięcioletnie przeżycia i długość okresu wolnego od progresji choroby. Mają one wpływ na planowanie leczenia pierwotnego, leczenia uzupełniającego, a w przyszłości mogą wpłynąć na modyfikację leczenia raka szyjki macicy zwłaszcza w niskich stopniach zaawansowania.

Uwzględnia się także inne czynniki, które mogą mieć wpływa na rokowanie. Należy do nich : wiek chorego, angiogeneza i limfogeneza, stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi.

1.11.1. Stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO. Wielkość pierwotnego guza nowotworowego szyjki macicy.

Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO opiera się na badaniu fizykalnym. Na podstawie oceny wielkości guza szyjki macicy, stanu przymacicz i pochwy określa się stopień zaawansowania nowotworu, który jest podstawą kwalifikacji do określonego sposobu leczenia. Wyższy stopień zaawansowania nowotworu koreluje z gorszym rokowaniem dotyczącym czasu wolnego od nawrotu choroby, jak i całkowitego przeżycia. Wyższy stopień zaawansowania raka szyjki macicy koreluje z wyższym ryzykiem wystąpienia zmian przerzutowych do przymacicz, węzłów chłonnych, zajęcia przestrzeni naczyń chłonnych i głębszej inwazji podścieliska szyjki macicy.

Najlepiej rokującą grupą chorych są chorzy w stopniu zaawansowania nowotworu IA.

W grupie chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania IB występują znaczne różnice dotyczące całkowitego przeżycia i okresu wolnego od nawrotu choroby. Wielkość pierwotnego guza szyjki macicy jest niezależnym czynnikiem rokowniczym [94, 103, 116, 117, 118]. W grupie chorych w stopniu IB2 występuje większe ryzyko wznowy i gorszy całkowity czas przeżycia w porównaniu z grupą chorych w stopniu IB1 [119]. Pięcioletnie przeżycia chorych w stopniu IB1 wynoszą 80–95%, natomiast chorych w stopniu IB2 60–80% [119]. Okres wolny od progresji choroby dla chorych w stopniu IB1

wynosi 98%, dla IB2 83%, przy czym w grupie chorych w stopniu zaawansowania IB2 znacznie częściej chore otrzymują leczenie dodatkowe w postaci radioterapii [119]. Chore w stopniu IB2 są dwa razy częściej narażone na nawrót choroby w porównaniu z chorymi w stopniu IB1. W około 47% przypadków w grupie chorych w stopniu zaawansowania IB stwierdza się zajęcie przestrzeni naczyń limfatycznych, znacząco częściej w grupie chorych w stopniu IB2 w porównaniu z grupą chorych w stopniu IB: 51% vs. 28% [119].

1.11.2. Stan przymacicz.

Prawidłowa kliniczna ocena stanu przymacicz często napotyka duże trudności. Rzadko zgodność pomiędzy oceną kliniczną przymacicz, a oceną histopatologiczną przekracza 55% [120]. Faktyczne określenie stanu przymacicz ma wpływ na całkowite przeżycie chorych oraz długość okresu wolnego od choroby [116,120, 121]; ma także wpływ na prawidłowe zakwalifikowanie chorej do leczenia [120].

Usunięcie przymacicz jest jednym z etapów radykalnego zabiegu operacyjnego z powodu raka szyjki macicy w stopniach zaawansowania wg FIGO IA2–IIA [122]. Procedura ta związana jest z występowaniem późnych powikłań, przede wszystkim urologicznych u 1/3 operowanych chorych [122, 123, 124]. Powikłania urologiczne, zaburzenia funkcji seksualnych są wynikiem uszkodzenia włókien współczulnych podczas usuwania przymacicz [123, 124]. Dlatego tak ważne jest wyodrębnienie grupy chorych we wczesnych stopniach zaawansowania nowotworu z niskim ryzykiem przejścia nowotworu na przymacicza, w której można by było zrezygnować z tego etapu zabiegu operacyjnego [122, 124]. Chore z guzem ≤ 2 cm, z brakiem zajęcia przestrzeni naczyń chłonnych, z naciekiem podścieliska < 10 mm mają ryzyko wystąpienia przerzutów do przymacicz 0,6–1,8%. Całkowite pięcioletnie przeżycia wynoszą w tej grupie chorych 96% [123, 124, 125]. Dlatego też w grupie chorych w stopniach zaawansowania IA2–IB1 z małym guzem można zaproponować chorym radykalne usunięcia macicy typ II [123].

W stopniach zaawansowania raka szyjki macicy IA–IIA przerzuty do przymacicz stwierdza się w 4–39% przypadków [63, 123, 125]. Chore te mają

siedem razy częściej przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych i dwanaście razy większe ryzyko wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych przyaortalnych [123]. Przerzuty do przymacicz w grupie chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych występują do 6% chorych w przeciwieństwie do chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, u których przerzuty do przymacicz stwierdza się u 47,9% chorych [63, 125]. Jednakże, nawet 44% chorych mających przerzuty do przymacicz może nie mieć zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych [63]. Wydaje się, że przymacicza są pierwszym etapem rozprzestrzeniania się nowotworu szyjki macicy [123]. Znając czynniki ryzyka przejścia nowotworu na przymacicza, można, w grupie chorych z tymi czynnikami, wykonać zabieg radykalnego, całkowitego wycięcia przymacicz.

Zmiany przerzutowe w przymaciczach w stopniu zaawansowania raka szyjki macicy IIB stwierdza się w 21,5–55% przypadków [89]. W tej grupie chorych wskaźnik pięcioletniego przeżycia chorych waha się pomiędzy 55,2%, a 81,1% [89]. Zajęcie przymacicz jest czynnikiem ryzyka występowania przerzutów do węzłów. W grupie chorych w stopniu zaawansowania IIB z przerzutami do przymacicz, przerzutowo zmienione węzły chłonne stwierdza się u 54–58% chorych, a pięcioletnie przeżycia wynoszą 52–62% [89].

1.11.3. Stan węzłów chłonnych.

Droga limfatyczna jest główną drogą rozprzestrzeniania się raka szyjki macicy. Dominuje ona nad drogą krwiopochodną [126].

Stan węzłów chłonnych jako czynnik prognostyczny raka szyjki macicy jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na przeżycie chorych [116, 117, 118, 121, 123, 127, 128]. Wskaźnik pięcioletniego przeżycia chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych wynosi 85–90%; natomiast w grupie chorych ze zmienionymi przerzutowo węzłami chłonnymi miednicy i/lub przyaortalnymi 20–60% [117, 127]. W grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych miedniczych wskaźnik pięcioletniego przeżycia chorych wynosi 45%; dla chorych z przerzutami do węzłów chłonnych miedniczych i przyaortalnych 17% [129]. Oceniając węzły chłonne w grupie chorych na raka szyjki macicy ważne jest dokładne określenie, w której grupie węzłów:

przymacicz, miednicy mniejszej, przyaortalnych obecne są przerzuty nowotworu. Szacuje się, że przerzuty do węzłów chłonnych w stopniach klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO IB–IIB stwierdza się u 15–31% chorych [127]. Obecność przerzutów do węzłów chłonnych przyaortalnych i biodrowych wspólnych znacznie pogarsza rokowanie [127]. Szacuje się, że wśród chorych z przerzutowo zmienionymi węzłami chłonnymi przyaortalnymi do 50% chorych ma przerzuty odległe, a po zastosowaniu radioterapii wiązką zewnętrzną z rozszerzonym polem odsetek 5–letnich przeżyć wynosi 24–57% [130]. Dlatego tak ważne jest określenie czynników ryzyka wystąpienia przerzutów do węzłów przyaortalnych. Stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO koreluje z częstością występowania przerzutów do węzłów przyaortalnych. W stopniu IB częstość zajęcia tej grupy węzłów chłonnych ocenia się na 5%, w stopniu II – 16%, w stopniu III – 25% [130]. Kolejnym czynnikiem ryzyka wystąpienia przerzutów do węzłów przyaortalnych jest zajęcie węzłów chłonnych biodrowych wspólnych [127]. Badania wskazują także, że na długość przeżycia ma wpływ liczba zajętych węzłów przyaortalnych i biodrowych wspólnych. Liczba zajętych przerzutowo węzłów chłonnych koreluje z ryzykiem nawrotu choroby [126]. U chorych z liczbą zajętych węzłów chłonnych przyaortalnych poniżej trzech, pięcioletni okres wolny od progresji choroby dotyczył 34% chorych, natomiast przy zajętych czterech (i powyżej) węzłach chłonnych ten okres dotyczył około 5% chorych [126]. Wpływ wielkości węzłów chłonnych na ryzyko progresji choroby jest dyskutowany [126]. Rekomendowanym sposobem leczenia chorych, zwłaszcza młodych we wczesnych stopniach zaawansowania raka szyjki macicy z przerzutami do węzłów chłonnych przyaortalnych, jest chemioterapia oparta na cisplatynie z równoczesną radioterapią z rozszerzonym polem napromieniania [126, 128]. Rozpoznanie na podstawie badań obrazowych, przede wszystkim PET-CT powiększonych węzłów chłonnych przyaortalnych, jest wskazaniem do wdrożenia leczenia [96, 130]. Badania potwierdzają wydłużenie czasu przeżycia chorych zakwalifikowanych do leczenia na podstawie wyniku PET-CT. Jednak 10% chorych mimo obecnych przerzutowo węzłów chłonnych przyaortalnych nie wykazuje ich obecności w PET-CT [96]. Alternatywą może być wykonanie w tej grupie chorych laparoskopowego usunięcia węzłów przyaortalnych. Szacuje się, że u 30% chorych z przerzutowo zmienionymi

węzłami chłonnymi przyaortalnymi udaje się uzyskać długoterminowy okres wolny od progresji choroby [126]. Pięcioletni okres przeżycia u pacjentów z przerzutowo zmienionymi węzłami chłonnymi przyaortalnymi waha się pomiędzy 25% a 40%. Jednakże część autorów uważa, że usunięcie węzłów chłonnych przyaortalnych nie ma działania terapeutycznego, a jedynie umożliwia określenie optymalnego zakresu radioterapii [131].

Przerzuty do węzłów chłonnych w stopniu zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy IIB stwierdza się u 35%–45,8% chorych [89].

Przerzuty do węzłów chłonnych nadobojczykowych klasyfikowane są jako przerzuty odległe [132]. Obecność tych przerzutów bardzo pogarsza rokowanie. Ważny jest także czas, jaki upłynął od postawienia rozpoznania raka szyjki macicy do zdiagnozowania obecności przerzutów do węzłów nadobojczykowych [132]. Krótki czas oznacza agresywny charakter nowotworu i złe rokowanie. Ocenia się, że wskaźnik trzyletniego przeżycia w grupie chorych, w której w momencie rozpoznania raka szyjki macicy stwierdzono obecność przerzutów do węzłów chłonnych nadobojczykowych wynosi 16,5%, natomiast przy nawrocie choroby do 28% [132, 133].

1.11.4. Stan przestrzeni naczyń chłonnych. Głębokość naciekania podścieliska.

Zajęcie przestrzeni naczyń chłonnych w połączeniu z innymi czynnikami rokowniczymi jest ważnym czynnikiem w prognozowaniu przeżycia chorych [116, 119, 121]. Chorzy z zajęciem przestrzeni naczyń chłonnych mają zwiększone ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych i przymacicz [118, 125]. Chorzy z zajęciem przestrzeni chłonnej mają większe ryzyko wystąpienia wznowy choroby. W grupie chorych w stopniu zaawansowania IA2 zajęcie przestrzeni naczyń chłonnych uzależnione jest od naciekania podścieliska. Przy naciekanii do 1 mm ryzyko zajęcia przestrzeni naczyń chłonnych wynosi do 8%, natomiast przy inwazji 1–3 mm to 9–29% [129]. Przerzuty do węzłów chłonnych w stopniu klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy IA2 stwierdza się u 0–9,7% chorych (najczęściej 0,5%) [129]. W tej grupie chorych zajęcie przestrzeni naczyń chłonnych wydaje się być istotnym czynnikiem ryzyka

przerzutów do węzłów chłonnych [129]. Przy zajęciu przestrzeni naczyń chłonnych przerzuty do węzłów chłonnych ma 32% chorych [118].

W stopniu zaawansowania raka szyjki macicy IB wpływ zajęcia naczyń chłonnych na przeżycie chorych jest kontrowersyjny. Część badaczy uważa, że istnieje niekorzystny związek pomiędzy zajęciem przestrzeni naczyń chłonnych a czasem przeżycia, natomiast inna grupa badaczy nie potwierdza tej zależności [119]. Jednak u chorych w stopniu zaawansowania IB bez przerzutów do węzłów chłonnych, zajęcie przestrzeni naczyniowej przy współistnieniu głębokiej inwazji podścieliska i/lub dużej średnicy guza może być wskazaniem do uzupełniającej radioterapii, która w tym przypadku znacząco zmniejsza ryzyko nawrotu. Uważa się, że nawet 50% nawrotów choroby nowotworowej wystąpi u chorych bez przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych [116].

1.11.5. Typ histopatologiczny nowotworu.

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju najczęściej występujących typów histopatologicznych raka szyjki macicy tj. raka płaskonabłonkowego, który stanowi około 80% przypadków raka szyjki macicy i raka gruczołowego, który stanowi do 20% wszystkich nowotworów szyjki macicy [134, 135]. Jednak udział kofaktorów w rozwoju tych dwóch najczęściej występujących typów nowotworów jest różny. Do czynników ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego należy palenie papierosów, duża liczba porodów [134]. Dla rozwoju raka gruczołowego te czynniki mają mniejsze znaczenie, natomiast mają wpływ inne czynniki, do których należy otyłość, stosowanie środków antykoncepcyjnych [118, 134]. Obserwowany jest stały wzrost liczby zachorowań na raka gruczołowego szyjki macicy [118, 134, 135]. Wynika to prawdopodobnie z mniejszej skuteczności badań przesiewowych w wykrywaniu stanów przednowotworowych i wczesnych postaciach raka gruczołowego, co jest spowodowane prawdopodobnie lokalizacją tych zmian w wyższej części kanału szyjki macicy [134]. Wartość prognostyczna typu histopatologicznego raka szyjki macicy w jego wczesnych stopniach zaawansowania jest niejednoznaczna. Wynika to z różnorodności badanych grup pod względem liczebności grup, stopnia zaawansowania i sposobu leczenia

chorych. Włączenie grupy chorych w stopniu zaawansowania IA znacząco zmienia wyniki przeżywalności pomiędzy grupami z różnymi typami histopatologicznymi nowotworu. Jednak większość badań nie stwierdza istotnych różnic w pięcioletniej przeżywalności pomiędzy chorymi z rakiem płaskonabłonkowym, gruczołowym i niepłaskonabłonkowymi, z wyjątkiem raka drobnokomórkowego [94, 121].

Ogólnie przyjmuje się, że chorzy z rozpoznanymi: rakami niepłaskonabłonkowymi, zwłaszcza rakiem jasnokomórkowym, drobnokomórkowym, niektórymi podtypami raka gruczołowego, i rakiem gruczołowo–płaskonabłonkowym mają w porównaniu z chorymi z rakiem płaskonabłonkowym gorsze rokowanie [119, 121]. Rozwijają się u nich trzy, cztery razy częściej progresja choroby [119]. Dlatego też konieczne są badania prowadzące do ustalenia najbardziej optymalnego sposobu leczenia w tej grupie chorych. Analizując częstość występowania przerzutów do przymacicz w różnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy szacuje się, że w grupie chorych z typami „innymi” raka, przerzuty występują najczęściej; rzadziej w grupie chorych z typem płaskonabłonkowym, a najrzadziej w grupie chorych z typem gruczołowym raka [63].

Analizując częstość występowania przerzutów do jajników stwierdzono znacznie częściej przerzuty u chorych z typem gruczołowym raka w porównaniu z chorymi z typem płaskonabłonkowym (2,4–5,5% vs. 0,5–1,9%) [136].

1.11.6. Wiek.

Nie wszystkie badania potwierdzają związek pomiędzy wiekiem chorego a rokowaniem [121]. Wydaje się, że granicą wieku, która może wpływać na rokowanie jest wiek 40 lat. Część badaczy uważa, że rokowanie u chorych poniżej 40. roku życia jest gorsze [94]. Wynika to z tego, że w tej grupie chorych nowotwór rozpoznawany jest w wyższych stopniach zaawansowania i nowotwór częściej ma niekorzystną budowę histologiczną.

1.12. Profilaktyka raka szyjki macicy.

W profilaktyce raka szyjki macicy możemy wyróżnić profilaktykę pierwotną i wtórną. Profilaktyka pierwotna to szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego, który uważany jest za główny czynnik ryzyka rozwoju raka szyjki macicy. Uważa się, że nawet 50% kobiet nie ma trwałej odporności po przebytych zakażeniu wirusem brodawczaka ludzkiego. Nie wiadomo, jak długo trwa czas odporności po przebytych zakażeniu HPV [142]. Dlatego podkreśla się konieczność szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego nawet w grupie chorych, które przeżyły zakażenie wirusem [142]. Dostępne są trzy szczepionki przeciwko HPV: czterowalentna, dwuwalentna oraz dziewięciowalentna. Szczepionka czterowalentna daje odporność na zakażenie przeciwko dwóm typom onkogennym HPV – typowi 16 i 18 oraz dwóm typom nieonkogennym – typowi 6 i 11, które odpowiadają za powstanie około 90% brodawek narządów płciowych. Dodatkowo szczepionka ta została zatwierdzona do zastosowania u młodych mężczyzn w profilaktyce raka narządów płciowych i raka odbytu. Szczepionka dwuwalentna chroni przed zakażeniem dwoma typami onkogennymi HPV – typem 16 i 18. Szczepionka dziewięciowalentna stosowana jest w celu ochrony przed HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58. Badania kliniczne, porównujące szczepionki dwu-, cztero- i dziewięciowalentne, wykazały bardzo podobną skuteczność kliniczną w zapobieganiu zakażeniu HPV. Skuteczność w zapobieganiu zakażeniu HPV 16 i 18 wynosi odpowiednio 98%, 93%, 96,7% [22, 142]. Wydaje się, że po wszystkich typach szczepionek uzyskuje się długoterminową odporność. Nadal jednak nie jest wiadome czy konieczne jest podanie dawki przypominającej szczepionki. Wynika to z faktu, że nie jest określone minimalne miano przeciwciał, które chroni przed zakażeniem. Nie zostało także ustalone czy wyższe miano przeciwciał zapewnia dłuższy czas trwania odporności. Wszystkie szczepionki są bezpieczne i dobrze tolerowane, nie zawierają one DNA wirusa, w związku z czym nie są zakaźne i onkogenne. Cykl szczepienia szczepionką cztero- i dziewięciowalentną wymaga zastosowania trzech dawek w systemie: 0, 2 i 6 miesięcy; szczepionka jest dopuszczona dla kobiet w wieku 9–26 lat; natomiast szczepionka dziewięciowalentna dla kobiet i mężczyzn w wieku 9–26 lat. Cykl szczepienia szczepionką dwuwalentną wymaga zastosowania trzech dawek szczepionki

w systemie: 0, 1, 6 miesięcy, a szczepionka jest dopuszczona do zastosowania w grupie kobiet 9–25 lat. W części krajów europejskich zmieniono system szczepienia szczepionką dwu- i czterowalentną na system szczepienia dwoma dawkami szczepionki w odstępie sześciu lub dwunastu miesięcy [143]. Niepełne szczepienie szczepionką dwu- lub czterowalentną można dokończyć stosując szczepionkę dziewięciowalenta, którą można także zastosować jako uzupełnienie przebytego wcześniej szczepienia [143]. Szczepionki przeciwko HPV mają zastosowanie w profilaktyce raka szyjki macicy, a także w celu zapobiegania progresji zakażenia HPV, istniejącego w momencie szczepienia. W Polsce zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego zaleca się rutynowe szczepienia przeciwko HPV dziewczynkom w wieku 11–12 lat [144]. W programie szczepień ochronnych jest to szczepienie zalecane. Szczepionka ta jest także rekomendowana dla dziewcząt w wieku 13–18 lat, które nie zostały zaszczepione wcześniej lub tych, u których należy dokończyć rozpoczętą później serię szczepień. Decyzję o szczepieniu kobiet powyżej 19. roku życia należy podjąć indywidualnie po rozmowie z pacjentką. Każda pacjentka przed rozpoczęciem szczepienia powinna mieć wykonane badanie cytologiczne [144]. Nie ma konieczności wykonywania testów wykluczających zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego. Dopuszcza się także szczepienie kobiet z pozytywnym wynikiem testu na obecność HPV. Uważa się, że podanie szczepionki w tej grupie kobiet indukuje bardzo wysoki poziom przeciwciał [144]. Jednak – najlepszą grupą kobiet do przeprowadzenia szczepienia przeciwko HPV są kobiety przed rozpoczęciem współżycia seksualnego ponieważ ta grupa kobiet jest najmniej narażona na ekspozycję na HPV.

Problematyczna jest odporność krzyżowa uzyskiwana po szczepieniu przeciwko innym typom wirusa niż HPV 16 i 18. Około 30% raków szyjki macicy powstaje w wyniku zakażenia innym typem wirusa niż wymienione wyżej. Badania kliniczne potwierdzają odporność krzyżową przeciwko innym typom wirusa, ale odporność ta najprawdopodobniej jest słabsza i krótsza.

Profilaktyka wtórna opiera się na badaniach wykrywających zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego i badaniu cytologicznym. Zaszczepienie przeciwko HPV nie zmienia systemu badań przesiewowych.

1.12.1. Cytologia.

Program profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce obejmuje kobiety pomiędzy 25. a 59. rokiem życia. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego corocznej kontroli cytologicznej powinny podlegać kobiety po ukończeniu 25. roku życia, najpóźniej do 30. roku życia lub kobiety poniżej 25. roku życia, jeżeli wcześniej rozpoczęły współżycie płciowe, jednak najpóźniej trzy lata od rozpoczęcia współżycia płciowego [145]. Prawidłowe wyniki badania cytologicznego i brak czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy pozwalają na prowadzenie badań cytologicznych co trzy lata. Podobnym zaleceniom podlegają kobiety powyżej 30. roku życia z trzema prawidłowymi wynikami badania cytologicznego. Corocznym badaniom cytologicznym podlegają kobiety zarażone wirusem HIV, przyjmujące leki immunosupresyjne, zakażone wirusem HPV wysokiego ryzyka, leczone w przeszłości z powodu stanów przednowotworowych i raka szyjki macicy [145]. Badanie cytologiczne powinno być powtórzone w okresie krótszym niż dwanaście miesięcy u kobiet, u których w poprzednim badaniu cytologicznym nie występowały komórki ze strefy przejściowej, z kanału szyjki macicy lub rozmaz był mało czytelny z powodu domieszki śluzu, krwi lub stanu zapalnego [145].

Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Kongresu Położnictwa i Ginekologii rekomenduje się wykonywanie badania cytologicznego kobietom powyżej 21. roku życia i w grupie kobiet pomiędzy 21. a 29. rokiem życia co dwa lata [22]. W grupie kobiet pomiędzy 30. a 65. rokiem życia badanie cytologiczne powinno być wykonywane co trzy lata, jeżeli trzy wcześniejsze wyniki były prawidłowe [22]. Alternatywnie można wykonywać co pięć lat cytologię z testem na obecność zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego [22]. Systemu zaleceń badań przesiewowych nie zmienia fakt zaszczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego [22, 146]. Można zaprzestać wykonywania badania cytologicznego w grupie kobiet pomiędzy 65. a 70. rokiem życia, jeżeli w ciągu ostatnich dziesięciu lat wszystkie wyniki badania cytologicznego były prawidłowe [22, 147]. Częstsze badania cytologiczne zalecane są u kobiet zarażonych wirusem upośledzenia odporności – HIV, a także u kobiet wcześniej leczonych z powodu śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy lub raka szyjki macicy [22].

Wprowadzenie w połowie lat 90-tych cytologii opartej na podłożu płynnym miało na celu poprawę wydajności badania cytologicznego [24]. W porównaniu z klasyczną cytologią, badanie cytologiczne oparte na podłożu płynnym ma wiele zalet: pozwala uzyskać bardziej reprezentatywny materiał do badania, redukuje liczbę komórek, które powodują, że rozmaz jest mało czytelny (komórki zapalne, krew, śluz) [24]. Dzięki temu badanie cytologiczne oparte na podłożu płynnym ma wyższy wskaźnik wykrywalności nieprawidłowości komórkowych w porównaniu z cytologią tradycyjną [24]. Dodatkowo: materiał pobrany do badania cytologicznego na podłożu płynne może być także użyty do badań molekularnych.

1.12.2. Testy wykrywające zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego.

Badanie cytologiczne jest pierwszą i najbardziej powszechną metodą badania przesiewowego, wykrywającego stany przednowotworowe oraz raka szyjki macicy. Metoda ma jednak wiele niedoskonałości. Szacuje się, że około 20% wyników jest fałszywie ujemnych, dlatego też ciągle są poszukiwane nowe metody o wyższej wrażliwości. Alternatywą i/lub uzupełnieniem badania cytologicznego jest wykrywanie wirusa brodawczaka ludzkiego, zwłaszcza typu 16 i 18. Jednak wartość pojedynczego testu stwierdzającego obecność wirusa ma bardzo ograniczone znaczenie ponieważ znaczna część zakażeń ma charakter przejściowy i po 12–18 miesiącach testy wykrywające obecność zakażenia są ujemne. W Stanach Zjednoczonych testy wykrywające zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego są elementem badań przesiewowych. W grupie kobiet powyżej 30. roku życia rekomenduje się wykonywanie cytologii co trzy lata lub równoczesne wykonywanie badania cytologicznego i testu na obecność wirusa brodawczaka ludzkiego co pięć lat [22]. Kobiety z ujemnym testem na obecność HPV znajdują się w grupie niskiego ryzyka rozwoju śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia i raka szyjki macicy przez co najmniej pięć lat. Natomiast jeżeli stwierdza się przetrwałą infekcję wirusem typu 16 i 18 badanie cytologiczne powinno być wykonywane co dwanaście miesięcy [22].

Ocenia się, że testy wykrywające zakażenie HPV są bardziej czułe niż badanie cytologiczne. Czułość badania cytologicznego do wykrywania zmian

typu śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy i raka inwazyjnego szyjki macicy ocenia się na 50–60%, najwyżej 75% [147]. Natomiast czułość testów HPV w wykrywaniu tych samych zmian ocenia się na 95% [147]. Nie zaleca się wykonywania testów HPV u kobiet poniżej 25. roku życia ze względu na wysoki odsetek zakażeń przejściowych wirusem brodawczaka ludzkiego w tej grupie kobiet [147].

2. Cel pracy.

Celem pracy jest ocena wyników leczenia operacyjnego chorych na inwazyjnego raka szyjki macicy, leczonych w Katedrze i Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 1997–2008.

Wyniki leczenia zostaną ocenione na podstawie analizy klinicznej chorych zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy, występowania i rodzaju powikłań leczenia operacyjnego, analizy czynników prognostycznych oraz czasu przeżycia chorych.

3. Materiał i metody.

Badaniem objęto 736 chorych leczonych operacyjnie, z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy, w Katedrze i Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 1997–2008. Retrospektywnej analizie poddano dane uzyskane z historii chorób pacjentek oraz ksiąg operacyjnych. Dane konieczne do oceny przeżycia, daty zgonu chorych uzyskano, na potrzeby rozprawy doktorskiej, z Departamentu Ewidencji Państwowych Ministerstwa Spraw Wewnętrznych.

Kryterium włączenia do badania było pierwotne leczenie operacyjne sposobem Wertheima – Meigsa z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy. Kwalifikacja chorych do leczenia operacyjnego odbywała się na podstawie:

1. Wstępnego rozpoznania histopatologicznego materiału z tarczy części pochwowej szyjki macicy lub guza szyjki macicy oraz wyskrobin z kanału szyjki i jamy macicy. Wyniki badań histopatologicznych pochodzą z Samodzielnej Pracowni Patomorfologii Klinicznej Instytutu Położnictwa i Chorób Kobiety Akademii Medycznej w Gdańsku – Kierownik prof. dr hab. n. med. Maria Hrabowska oraz z Katedry i Zakładu Patomorfologii Akademii Medycznej w Gdańsku – Kierownik prof. dr hab. n. med. Wojciech Biernat i z zakładów patomorfologii szpitali regionalnych.
2. Stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy określonego na podstawie klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Położników i Ginekologów (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique FIGO), obowiązującej z 1994 roku ustalonego podczas badania ginekologicznego (dwuręczne badanie zestawione), z uwzględnieniem badania dostępnych węzłów chłonnych, wyniku urografii, wyniku RTG klatki piersiowej.

W zdecydowanej większości przypadków stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO był ustalany jednoosobowo, co wynikało z systemu organizacji pracy w ocenianym okresie.

Dane dotyczące stopnia zaawansowania klinicznego wg FIGO, z 1994 roku, uzyskane z historii chorób (IA2–IIB) różnią się od stopni zaawansowania klinicznego poddanych analizie. W trakcie przygotowywania bieżącego

opracowania ponownie szczegółowo przeanalizowano dane dotyczące opisu badania ginekologicznego, kwalifikującego do leczenia operacyjnego oraz wynik urografii. W wyniku przeprowadzonej ponownej oceny ustalono właściwy stopień zaawansowania przedoperacyjnego leczonych chorych zgodnie z klasyfikacją zaawansowania klinicznego wg FIGO z 1994 roku (IA2–IIIB).

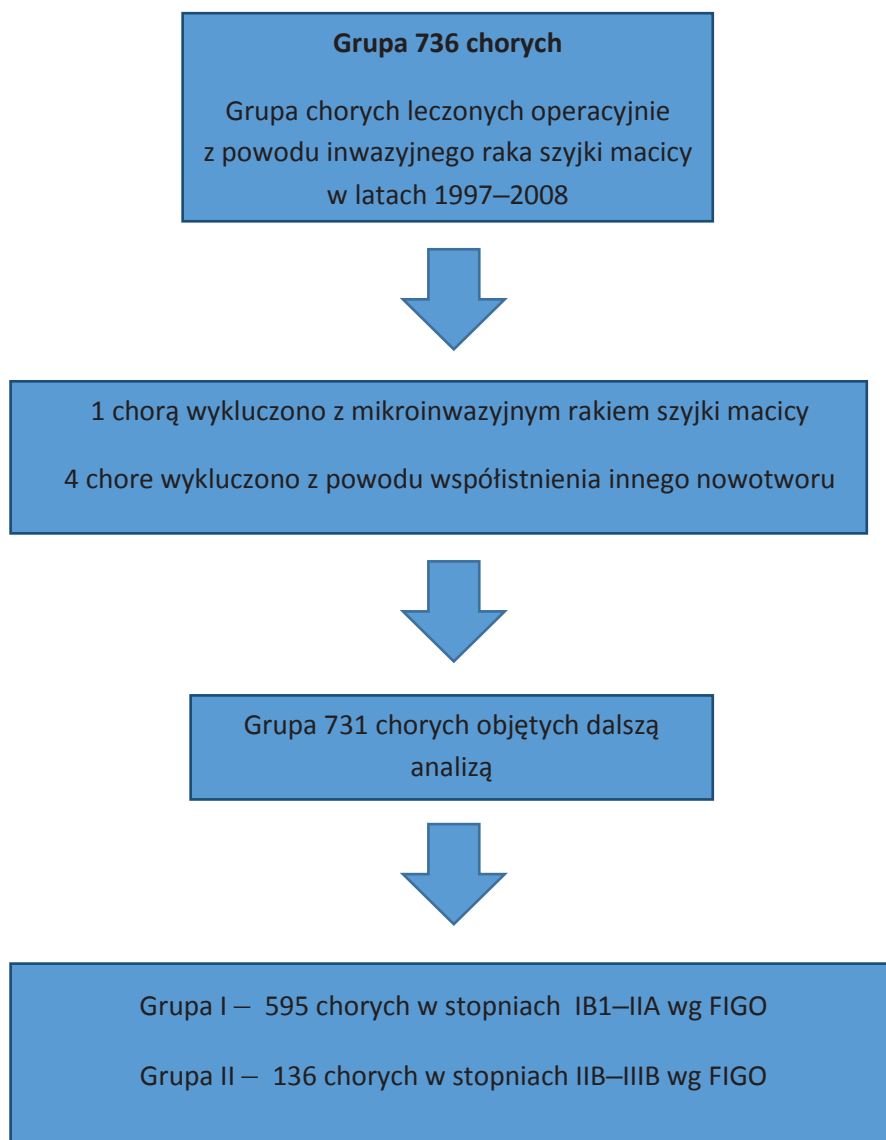
Pierwotna analiza objęła 736 chorych leczonych operacyjnie z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy w latach 1997–2008. W badanej grupie występuje tylko jedna chora w stopniu zaawansowania IA2, dlatego została ona wyłączona z analizy.

Z dalszej analizy wykluczono cztery chore z powodu współwystępowania innego nowotworu – raka jajnika, rozpoznanego na podstawie pooperacyjnego wyniku histopatologicznego. W rezultacie analizie poddano 731 chorych leczonych operacyjnie z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy. Podczas opracowania liczba chorych podczas analizy poszczególnych danych różni się, co jest wynikiem uzyskania niekompletnych danych (Tabela 6).

W oparciu o rekomendacje National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sprzed 2009 roku, które dotyczą leczenia raka szyjki macicy w poszczególnych stopniach klinicznego zaawansowania raka, dokonano podziału analizowanej populacji chorych na 2 grupy. Do grupy I zakwalifikowano chore w stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy IB1–IIA, natomiast do grupy II chore w stopniach zaawansowania klinicznego IIB–IIIB (Tabela 4).

Tabela 4.

Podział badanej grupy chorych poddanych analizie, z uwzględnieniem właściwego stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO.



Badanie czasu przeżycia dla chorych leczonych operacyjnie w latach 1997–2007 zakończono 1 marca 2013 roku, natomiast – dla chorych operowanych w 2008 roku – 1 lipca 2014 roku.

Ze względu na niekompletne dane dotyczące leczenia uzupełniającego oraz wznowy choroby nowotworowej nie uwzględniono ich w analizie.

Na potrzeby pracy zgromadzono dane dotyczące: wieku chorych, miejsca zamieszkania, indeksu masy ciała, wieku menarche, wieku w czasie wystąpienia

ostatniej miesiączki, liczby ciąż i żywych urodzeń, współwystępowania chorób towarzyszących, palenia papierosów, występowania objawów klinicznych, czasu pomiędzy wstępnym rozpoznaniem a leczeniem operacyjnym, wyniku urografii przed- i pooperacyjnej, stopnia zaawansowania klinicznego według klasyfikacji FIGO raka szyjki macicy, postaci klinicznej nowotworu, ostatecznego wyniku badania histopatologicznego, występowania powikłań leczenia operacyjnego, czasu trwania zabiegu. W pracy skupiono się również na danych dotyczących stężenia hemoglobiny przed, i po zabiegu operacyjnym, ilości przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych.

Przeprowadzono analizę statystyczną uzyskanych danych.

Przeprowadzone badanie miało charakter badania częściowego (niewyczerpującego). Dane statystyczne wykorzystane w rozprawie były:

- materiałem pierwotnym, pochodzącym z Katedry i Kliniki Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku;
- materiałem wtórnym, pochodzącym ze statystyk Głównego Urzędu Statystycznego (dane dotyczące dat zgonu pacjentek).

Metody statystyczne wykorzystane w badaniu to metody opisu statystycznego: analiza struktury zbiorowości (miary położenia i dyspersji) i analiza współzależności (miary korelacji i miary regresji – regresja wieloraka), metody wnioskowania statystycznego: estymacji (punktowej) oraz weryfikacji hipotez statystycznych.

Dane statystyczne wykorzystane w rozprawie zostały zaprezentowane w tablicach statystycznych oraz w tablicach kontyngencji. Materiał statystyczny uzyskany z przeprowadzonej analizy został przedstawiony graficznie na wykresach liniowych, powierzchniowych i złożonych.

Obliczenia przeprowadzono przy pomocy programu kalkulacyjnego Microsoft Office Excel 97–2008 oraz pakietu statystycznego Statistica10 i Statistica12.

Analizę struktury zbiorowości badanych zmiennych wykonano głównie na miarach klasycznych (średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe). Z miar pozycyjnych wyznaczano głównie dominantę (wartość najczęściej występującą).

Analizę współzależności badanych zmiennych wykonano w dwóch etapach: najpierw zbadano odpowiednimi testami istotności, czy istnieje istotna statystycznie korelacja (wzajemne oddziaływanie) pomiędzy rozważnymi zmiennymi; następnie – gdy występowała istotna statystycznie współzależność pomiędzy badanymi zmiennymi – podjęto próbę interpretacji siły i kierunku tej współzależności.

Badanie istotności korelacji dla cech jakościowych oraz ilościowych i ilościowych wykonano w oparciu o test niezależności chi-kwadrat największej wiarygodności (w Statistica: statystyki podstawowe – tabele wielodzielcze). Do opisu siły współzależności wykorzystano współczynnik kontyngencji V-Cramera (dla danych z tablic kontyngencji) i współczynnik Fi-Yule'a (dla danych z tablic asocjacji).

Dla cech ilościowych analizę współzależności wykonano w oparciu o funkcje regresji (w Statistica: regresja wieloraka). Kierunek i siłę korelacji cech ilościowych zbadano za pomocą współczynnika korelacji liniowej Pearsona, cech rangowanych za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana.

Badając istotne różnice pomiędzy średnimi, w grupach dla badanych zmiennych ilościowych, wykorzystano analizę wariancji (w Statistica: statystyki podstawowe – przekroje proste ANOVA). Każdy z istotnych statystycznie wyników poprzedzono wykonaniem testów sprawdzających założenia analizy wariancji. W tym celu uwzględniano test jednorodności wariancji – test Browna – Forsytha oraz test zgodności z rozkładem normalnym – m.in. skategoryzowany test normalności rozkładów. W przypadku, gdy zależność w grupach okazała się nieistotna statystycznie lub niespełnione zostały założenia w analizie wariancji przy badaniu średnich w grupach – skorzystano z nieparametrycznych testów jednorodności – test ANOVA rang Kruskala – Wallisa (w Statistica: statystyki nieparametryczne – porównanie wielu prób niezależnych).

Badając różnicę pomiędzy rozkładami czasu (trwania) przeżycia chorych po operacji w różnych grupach (np. stopniach zaawansowania klinicznego według klasyfikacji FIGO, typach histopatologicznych) wykorzystano analizę przeżycia – metodę Kaplana – Meiera (w Statistica: modele zaawansowane – analiza przeżycia – porównanie wielu prób). Do porównania istotnych różnic pomiędzy rozkładami czasu trwania wykorzystano uogólnienie Gehana testu Wilcoxona i test Coxa – Mentela.

Analiza statystyczna danych została przeprowadzona na Wydziale Zarządzania w Katedrze Statystyki Uniwersytetu Gdańskiego.

Podjęto próbę odpowiedzi na następujące pytania:

1. Jaki był czas przeżycia chorych operowanych z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy?
2. Czy wiek, miejsce zamieszkania, indeks masy ciała, cechy okresu rozrodczego, występowanie nienowotworowych chorób współistniejących, występowanie dodatkowej choroby nowotworowej, czas od rozpoznania nowotworu do rozpoczęcia leczenia operacyjnego, palenie papierosów, czas trwania objawów klinicznych, postać kliniczna nowotworu, nieprawidłowe stężenie hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego wpływają na czas przeżycia chorych?
3. Czy stopień zaawansowania klinicznego nowotworu wg FIGO, wielkość pierwotnego guza szyjki macicy, typ histopatologiczny raka szyjki macicy, stopień zróżnicowania histologicznego, obecność przerzutów do: przymacicz, węzłów chłonnych, przydatków; obecność nacieku trzonu macicy, obecność nowotworu w linii odcięcia chirurgicznego pochwy wpływają na czas przeżycia chorych?
4. Czy u chorych z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych liczba zajętych grup węzłów chłonnych, przerzuty do przymacicz, typ histopatologiczny mają wpływ na czas przeżycia chorych?
5. Czy wiek, cechy okresu rozrodczego, miejsce zamieszkania, indeks masy ciała, występowanie nienowotworowych chorób współistniejących, palenie papierosów, czas od rozpoznania choroby nowotworowej do rozpoczęcia leczenia mają wpływ na stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO z 1994 roku?
6. Czy istnieje zależność pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO a częstością występowania: przerzutów do przymacicz, przerzutów do węzłów chłonnych, przerzutów do przydatków, nacieku trzonu macicy, stężeniem hemoglobiny przedoperacyjnej?
7. Czy istnieje zależność pomiędzy typem histopatologicznym nowotworu a obecnością przerzutów do: przymacicz, węzłów chłonnych, przydatków;

nacieku trzonu macicy, występowaniem dodatniego marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy, wielkością pierwotnego guza szyjki macicy?

8. Czy istnieje zależność pomiędzy wielkością pierwotnego guza szyjki macicy a występowaniem przerzutów do: przymacicz, węzłów chłonnych, nacieku trzonu macicy?
9. Czy istnieje zależność pomiędzy występowaniem: przerzutów do przymacicz, przerzutów do węzłów chłonnych, nacieku trzonu macicy, wielkością pierwotnego guza szyjki macicy, wieku chorej w chwili rozpoczęcia leczenia operacyjnego, a stężeniem hemoglobiny przedoperacyjnej?
10. Czy istnieje zależność pomiędzy obecnością przerzutów do węzłów chłonnych, a występowaniem przerzutów do przymacicz i nacieku trzonu macicy?
11. Czy stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO, indeks masy ciała, czas trwania zabiegu operacyjnego ma wpływ na częstość występowania powikłań śród- i pooperacyjnych?

4. Wyniki.

4.1. Charakterystyka grupy badawczej.

Badaniem objęto 731 chorych zakwalifikowanych do pierwotnego leczenia operacyjnego sposobem Wertheima – Meigsa, z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy w stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO IB1–IIIB z 1994 roku. Na potrzeby analizy chore podzielono na dwie grupy. Liczebność grup przedstawia Tabela 5.

Tabela 5.

Liczebność badanej grupy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO z 1994 roku.

GRUPA	n	FIGO	n	% chorych w grupie
I (IB1–IIA)	595	IB1	333	55,97
		IB2	128	21,51
		IIA	134	22,52
II (IIB–IIIB)	136	IIB	115	84,56
		IIIA	6	4,41
		IIIB	15	11,03

n – liczba chorych

Tabela 6.

Wielkość poszczególnych grup chorych w zależności od dostępności danych dla ocenianej w dalszej części pracy zmiennej.

Zmienna	GRUPA I (IB1–IIA)		GRUPA II (IIB–IIIB)		łącznie
	n	%	n	%	n
Wiek	595	81,40	136	18,60	731
Wiek menarche	595	81,62	134	18,38	729
Wiek w czasie	595	81,40	136	18,60	731

ostatniej miesiączki					
Liczba ciąż	595	81,40	136	18,60	731
Liczba porodów	595	81,40	136	18,60	731
Zamieszkanie	595	81,40	136	18,60	731
Masa ciała	595	81,40	136	18,60	731
Nienowotworowe choroby współistniejące	595	81,40	136	18,60	731
Palenie papierosów	583	81,31	134	18,69	717
Stężenie hemoglobiny przedoperacyjnej	582	81,28	134	18,72	716
Powikłania śródooperacyjne	595	81,40	136	18,60	731
Powikłania pooperacyjne	595	81,40	136	18,60	731
Czas trwania zabiegu operacyjnego	590	81,27	136	18,73	726
Czas trwania zabiegu operacyjnego	590	81,27	136	18,73	726
FIGO	595	81,40	136	18,60	731
Typ histopatologiczny	559	80,78	133	19,22	692
Węzły chłonne	581	81,15	135	18,85	716
Przymacicza	586	81,16	136	18,84	722
Przydatki	576	80,90	136	19,10	712
Trzon macicy	582	81,06	136	18,94	718
Margines odcięcia pochwy	580	81,12	135	18,88	715

n – liczba chorych

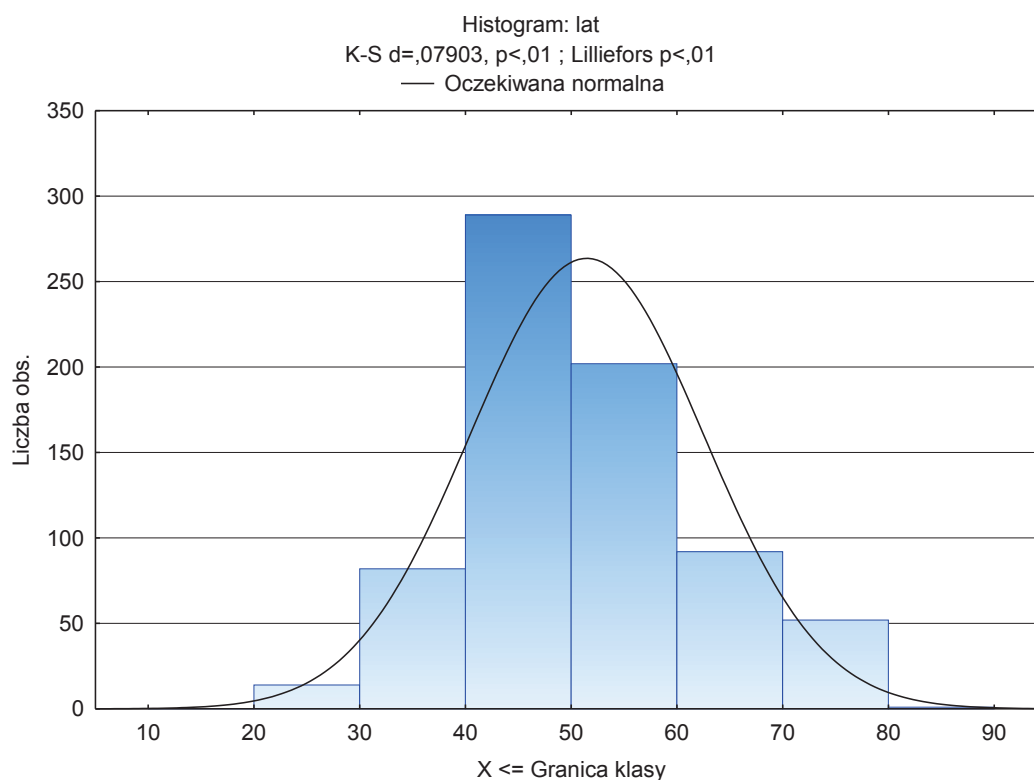
Tabela 7.

Charakterystyka grupy badanej.

Zmienna		GRUPA I (IB1–IIA)	GRUPA II (IIB–IIIB)
Średni wiek w latach		51,42	51,79
5-letnie przeżycie (%)		76,13	50,00
Przerzuty do przymacicz		13,82%	34,56%
Przerzuty do węzłów chłonnych		29,60%	47,41%
Przerzuty do przydatków		1,39%	5,88%
Naciek trzonu macicy		18,90%	31,62%
Dodatni margines odcięcia chirurgicznego pochwy		11,38%	21,48%
Średni czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia w dniach		50,74	56,57
Średni czas trwania zabiegu w minutach		194	219
Zamieszkanie	miasto	68,91%	65,44%
	Wieś	31,09%	34,56%
Masa ciała	Prawidłowa	41,85%	52,94%
	Nadwaga	53,11%	39,71%
	Niedowaga	5,04%	7,35%
Palenie papierosów	Palące	27,79%	30,60%
	Niepalące	72,21%	69,40%
Średnie stężenie hemoglobiny przedoperacyjnej w g/dl		13,03	12,38
Powikłania śródoperacyjne		7,39%	11,76%
Powikłania pooperacyjne		22,52%	34,56%

4.2. Wiek chorych

Średni wiek badanych kobiet w chwili rozpoczęcia leczenia wynosił 51,5 lat ($\pm 11,08$). Najmłodsza chora miała 25 lat, najstarsza chora – 81 lat. Rozkład wartości wieku chorych przedstawiono w Tabeli 8 oraz na histogramie (Rysunek 5).



Rysunek 5.

Liczba chorych badanej grupy w 10-letnich przedziałach wiekowych.

Tabela 8.

Liczebność badanej grupy w poszczególnych grupach wiekowych w chwili rozpoznania raka szyjki macicy.

Grupa wiekowa (w latach)	n	%
20–30	14	1,92
31–40	82	11,22
41–50	288	39,40
51–60	202	27,63
61–70	92	12,59

71–80	52	7,11
81–90	1	0,14

n – liczba chorych

Grupą chorych o największej liczności jest grupa chorych w przedziale wiekowym pomiędzy 41. a 50. rokiem życia – licząca 288 kobiet (39,40%).

Przeanalizowano istnienie zależności pomiędzy wiekiem chorych badanej grupy w chwili rozpoznania nowotworu, a stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy. Częstość występowania raka szyjki macicy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy w grupach wiekowych przedstawia Tabela 9.

Tabela 9.

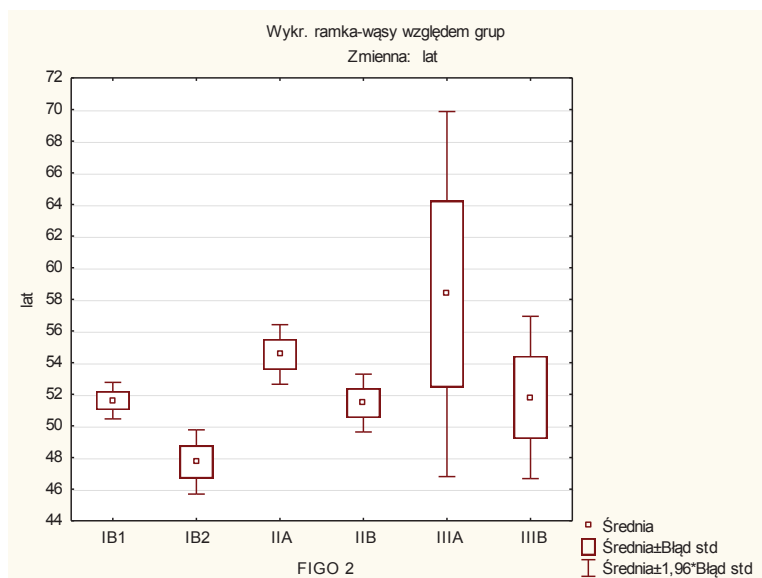
Częstość występowania raka szyjki macicy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego wg FIGO w przedziałach wiekowych (w latach).

wiek	FIGO											
	IB1 n=333		IB2 n=128		IIA n=134		IIB n=115		IIIA n=6		IIIB n=15	
	N	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
20–30	6	1,80	7	5,47	0	0	1	0,87	0	0	0	0
31–40	36	10,81	23	17,97	10	7,46	12	10,43	0	0	1	6,67
41–50	134	40,24	57	44,53	40	29,85	48	41,74	2	33,33	7	46,7
51–60	96	28,83	22	17,19	45	33,58	34	29,56	1	16,67	4	26,7
61–70	38	11,40	13	10,16	25	18,66	13	11,30	1	16,67	2	13,3
71–80	23	6,91	5	3,91	14	10,45	7	6,09	2	33,33	1	6,67
81–90	1	0,30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n – liczba chorych

Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy wiekiem chorej w chwili rozpoznania nowotworu, a stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO (ANOVA rang Kruskala – Wallisa, $p=0,0000$). Test mówi o tym, że pomiędzy średnimi wieku w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy występują istotne

statystycznie różnice. Istotna statystycznie różnica pomiędzy średnimi wieku istnieje pomiędzy chorymi w stopniach zaawansowania IB1 a IB2 ($p=0,00527$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa) oraz IB2 a IIA ($p=0,0000$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).



Rysunek 6.

Wykres zależności pomiędzy wiekiem chorych badanej grupy w chwili rozpoznania nowotworu a stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO.

Zbadano zależność pomiędzy wiekiem chorej w chwili rozpoznania raka szyjki macicy, a stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy w dwóch grupach zaawansowania. Częstość występowania raka szyjki macicy w dwóch grupach zaawansowania raka w grupach wiekowych przedstawia Tabela 10.

Tabela 10.

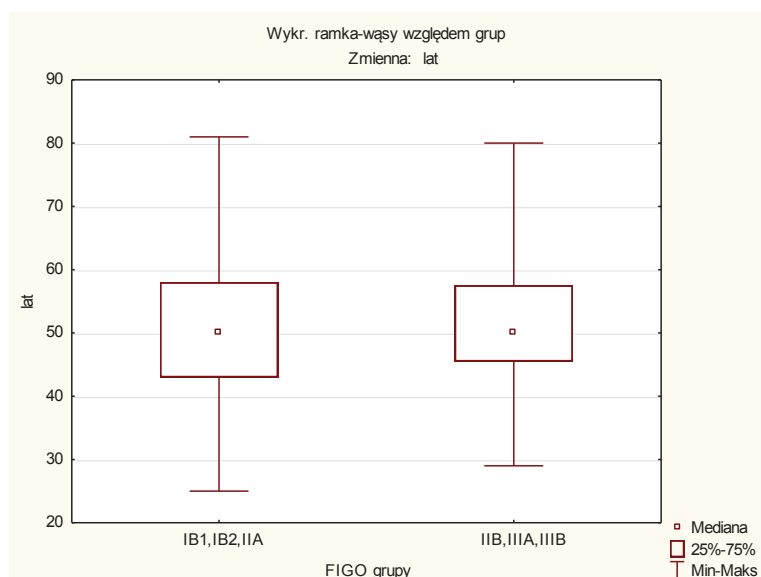
Częstość występowania raka szyjki macicy w analizowanych grupach w poszczególnych przedziałach wiekowych.

Grupa wiekowa (w latach)	GRUPA I IB1–IIA		GRUPA II IIB–IIIB	
	n	%	n	%
20–30	13	2,18	1	0,74

31–40	69	11,60	13	9,56
41–50	231	38,82	57	41,91
51–60	163	27,39	39	28,68
61–70	76	12,77	16	11,76
71–80	42	7,06	10	7,35
81–90	1	0,17	0	0

n – liczba chorych

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wiekiem chorych w chwili rozpoznania nowotworu w dwóch grupach chorych ($p=0,669$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).



Rysunek 7.

Wykres zależności pomiędzy wiekiem chorych w chwili rozpoznania nowotworu w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Przeanalizowano 5–letnie przeżycie chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych. Liczbę i odsetek chorych, które przeżyły powyżej pięciu lat przedstawia Tabela 11.

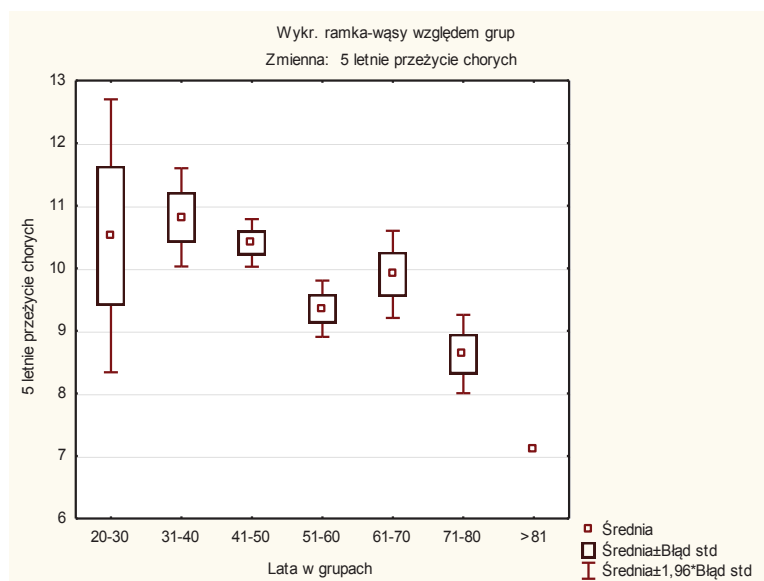
Tabela 11.

5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych.

Grupa wiekowa (w latach)	n	5-letnie przeżycie	
		n	%
20–30	14	10	71,43
31–40	82	56	68,29
41–50	288	201	69,79
51–60	202	148	73,27
61–70	92	68	73,91
71–80	52	37	71,15
81–90	1	1	100,00

n – liczba chorych

Analizując 5-letnie przeżycie chorych w zależności od wieku w chwili rozpoznania nowotworu, stwierdzono istotne statystycznie różnice w 5-letnim przeżyciu chorych w zależności od wieku w chwili rozpoznania raka szyjki macicy ($p=0,0002$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa, współczynnik korelacji liniowej Pearsona $R=0,2077$). W badanej grupie większy odsetek chorych młodszych przeżywa powyżej pięciu lat.



Rysunek 8.

5-letnie przeżycie chorych badanej grupy w poszczególnych przedziałach wiekowych.

4.3. Stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO (1994).

Badanie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO a pięcioletnim przeżyciem chorych.

Zbadano istnienie istotnych statystycznie różnic pomiędzy odsetkiem 5-letniego przeżycia chorych badanej grupy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy oraz w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy. Liczbę i odsetek chorych, które przeżyły powyżej pięciu lat w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy przedstawia Tabela 12, natomiast w dwóch grupach zaawansowania raka Tabela 13.

W grupie I chore w stopniu klinicznego zaawansowania raka IB1 miały najwyższy wskaźnik przeżyć 5-letnich, wynoszący 85,26%. Natomiast, w grupie II najwyższy wskaźnik 5-letnich przeżyć, wynoszący 66,67% – miały chore w stopniu klinicznego zaawansowania raka IIIA,

Tabela 12.

5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO.

GRUPA	FIGO	n	5-letnie przeżycie		P
			n	%	
I (IB1–IIA)	IB1	333	284	85,26	0,0000
	IB2	128	73	57,03	
	IIA	134	95	70,90	
II (IIB–IIIB)	IIB	115	60	52,17	
	IIIA	6	4	66,67	
	IIIB	15	4	26,67	

n – liczba chorych

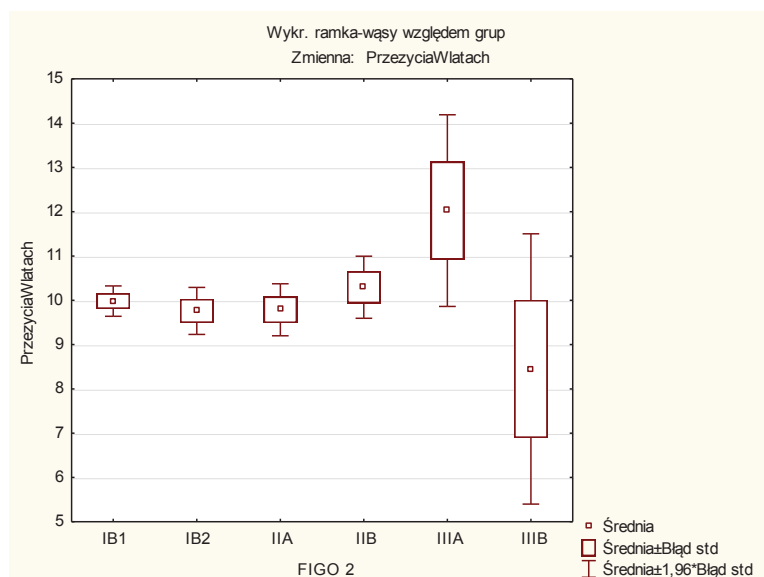
Tabela 13.

5-letnie przeżycie chorych w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

GRUPA	5-letnie przeżycie		
	n	%	P
I IB1-IIA (n=595)	453	76,13	0,0000
II IIB-IIIB (n=136)	68	50,00	

n – liczba chorych

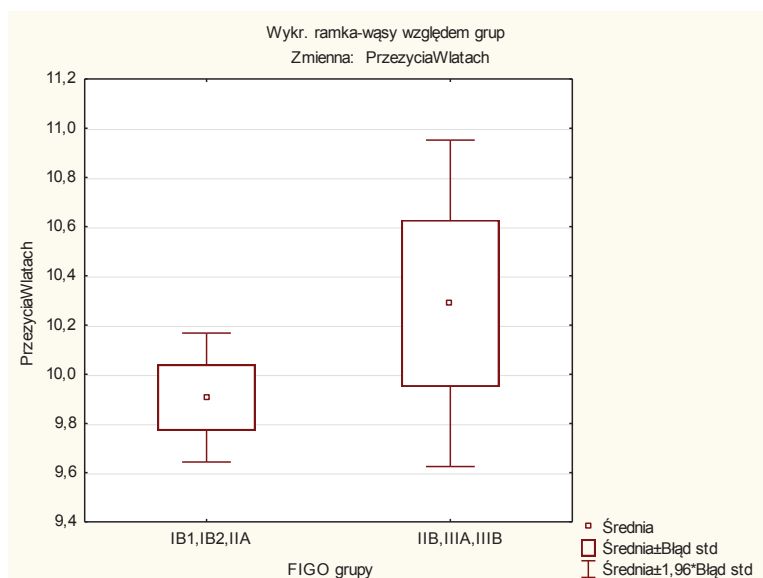
Z analizy wynika istnienie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy odsetkiem chorych, którzy przeżyli powyżej pięciu lat w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy ($p=0,0000$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa). Istotna statystycznie różnica pomiędzy odsetkiem chorych, którzy przeżyli powyżej pięciu lat istnieje pomiędzy grupami chorych w stopniach zaawansowania klinicznego raka IB1 a IB2 ($p=0,0000$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa), IB2 a IIA ($p=0,0177$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa) oraz IIA a IIB ($p=0,021$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).



Rysunek 9.

Przeżycie chorych badanej grupy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Istnieje także istotna statystycznie różnica w odsetku 5-letnich przeżyć pomiędzy dwoma grupami zaawansowania raka szyjki macicy ($p=0,0000$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa). W grupie chorych z mniej zaawansowanym rakiem szyjki macicy (IB1–IIA) większy odsetek chorych kobiet przeżywa powyżej pięciu lat.



Rysunek 10.

Przeżycie chorych badanej grupy w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Przeanalizowano zależności pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy, a występowaniem przerzutów do narządów miednicy mniejszej w badanej grupie chorych.

Badanie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO a obecnością przerzutów do przymacicz.

Analizie statystycznej poddano dane 722 chorych. W badanej grupie przerzuty do przymacicz stwierdzono u 128 chorych (17,73%). Częstość występowania przerzutów do przymacicz w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy przedstawia Tabela 14, natomiast

w dwóch grupach zaawansowania raka Tabela 15. W grupie I najczęściej przerzuty do przymacicz występowały w stopniu klinicznego zaawansowania IIA (20,93%), natomiast w grupie II w stopniu IIIB (60%).

Tabela 14.

Częstość występowania przerzutów do przymacicz w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

GRUPA	FIGO	n	Przerzuty do przymacicz		P
			n	%	
I	IB1	331	33	9,97	0,0000
	IB2	126	21	16,67	
	IIA	129	27	20,93	
II	IIIB	115	37	32,17	
	IIIA	6	1	16,67	
	IIIB	15	9	60,00	

n – liczba chorych

Tabela 15.

Częstość występowania przerzutów do przymacicz w dwóch grupach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy.

GRUPA	n	Przerzuty do przymacicz		P
		n	%	
I (IB1–IIA)	586	81	13,82	0,0000
II (IIIB–IIIB)	136	47	34,56	

n – liczba chorych

Stwierdzono istotną statystycznie zależność o umiarkowanym natężeniu pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy, a występowaniem przerzutów do przymacicz (p=0,0000 test Chi-kwadrat NW,

współczynnik V-Cramera 0,263). Oznacza to, że przerzuty do przymacicz występują znamienne częściej w grupie chorych z bardziej zaawansowanym rakiem szyjki macicy, wykluczając chore w stopniu klinicznego zaawansowania IIIA. Wniosek potwierdza także analiza zależności pomiędzy częstością występowania przerzutów do przymacicz w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy ($p=0,0000$ test Chi-kwadrat NW, współczynnik korelacji V-Cramera 0,2186).

Badanie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO a obecnością przerzutów do węzłów chłonnych.

Analizie statystycznej poddano dane 716 chorych. W badanej grupie przerzuty do węzłów chłonnych miednicy mniejszej i węzłów przyaortalnych stwierdzono u 236 chorych (32,96%). Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy przedstawia Tabela 16; natomiast w dwóch grupach zaawansowania raka Tabela 17. W grupie I najczęściej przerzuty do węzłów chłonnych występowały w stopniu klinicznego zaawansowania IIA (44,53%), natomiast w grupie II w stopniu IIIB (53,33%).

Tabela 16.

Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

GRUPA	FIGO	n	Przerzuty do węzłów chłonnych		p
			n	%	
I	IB1	327	69	21,10	0,0000
	IB2	126	46	36,51	
	IIA	128	57	44,53	
II	IIIB	114	55	48,25	

	IIIA	6	1	16,67	
	IIIB	15	8	53,33	

n – liczba chorych

Tabela 17.

Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

GRUPA	n	Przerzuty do węzłów chłonnych		p
		n	%	
I (IB1–IIA)	581	172	29,60	0,0000
II (IIB–IIIB)	135	64	47,41	

n – liczba chorych

Stwierdzono istotną statystycznie zależność o umiarkowanym natężeniu pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy, a występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych ($p=0,0000$ test Chi-kwadrat NW, współczynnik V-Cramera 0,251). Oznacza to, że chore w wyższych stopniach zaawansowania raka szyjki macicy mają znamienne częściej przerzuty do węzłów chłonnych, wyłączając chore w stopniu zaawansowania klinicznego raka IIIA.

Także w grupie I (IB1–IIA) istnieje istotna statystycznie zależność pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka, a występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych ($p=0,0000$ test Chi-kwadrat Pearsona). Oznacza to, że chore w stopniu zaawansowania IB1 mają istotnie statystycznie rzadziej przerzuty do węzłów chłonnych w porównaniu z chorymi w stopniach zaawansowania IB2 i IIA.

Istotną statystycznie różnicę w występowaniu przerzutów do węzłów chłonnych stwierdzono także pomiędzy dwoma grupami zaawansowania raka ($p=0,0000$ test Chi-kwadrat NW).

Badanie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO a obecnością nacieku trzonu macicy.

Analizie statystycznej poddano dane 718 chorych. W badanej grupie naciek trzonu macicy stwierdzono badaniem histopatologicznym u 153 chorych (21,31%). Częstość występowania nacieku trzonu macicy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy przedstawia Tabela 18, natomiast w dwóch grupach zaawansowania raka Tabela 19. W grupie I naciek trzonu macicy najczęściej występował w stopniu klinicznego zaawansowania raka IIA (27,34%), natomiast w grupie II w stopniu IIIA (33,33%).

Tabela 18.

Częstość występowania nacieku trzonu macicy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

GRUPA	FIGO	n	Naciek trzonu macicy		P
			n	%	
I	IB1	329	50	15,20	0,0029
	IB2	125	25	20,00	
	IIA	128	35	27,34	
II	IIB	115	37	32,17	
	IIIA	6	2	33,33	
	IIIB	15	4	26,67	

n – liczba chorych

Tabela 19.

Częstość występowania nacieku trzonu macicy w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

GRUPA	n	Naciek trzonu macicy		P
		n	%	
I (IB1–IIA)	582	110	18,90	0,00048
II (IIB–IIIB)	136	43	31,62	

n – liczba chorych

Wykazano istotną statystycznie zależność o małym natężeniu pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy, a występowaniem nacieku trzonu macicy ($p=0,0029$ test Chi-kwadrat NW, współczynnik V-Cramera 0,167). Oznacza to, że naciek trzonu macicy występuje statystycznie częściej w grupie chorych z bardziej zaawansowanym rakiem szyjki macicy. Wniosek potwierdza także analiza zależności pomiędzy częstością występowania nacieku trzonu macicy w dwóch grupach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy ($p=0,00048$ test Chi-kwadrat NW, współczynnik korelacji V-Cramera 0,137).

Badanie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO a obecnością przerzutów do przydatków.

Analizie statystycznej poddano dane 712 chorych. W badanej grupie chorych przerzuty do przydatków stwierdzono u 16 chorych (2,25%). Częstość występowania przerzutów do przydatków w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy przedstawia Tabela 20, natomiast w dwóch grupach zaawansowania raka Tabela 21. Przerzuty do przydatków występowały najczęściej w stopniu klinicznego zaawansowania IIIA (16,67%).

Tabela 20.

Częstość występowania przerzutów do przydatków w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

GRUPA	FIGO	n	Przerzuty do przydatków		p
			n	%	
I	IB1	326	5	1,53	0,164
	IB2	123	1	0,81	
	IIA	127	2	1,57	
II	IIB	115	6	5,22	
	IIIA	6	1	16,67	
	IIIB	15	1	6,67	

n – liczba chorych

Tabela 21.

Częstość występowania przerzutów do przydatków w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

GRUPA	n	Przerzuty do przydatków		p
		n	%	
I (IB1–IIA)	576	8	1,39	0,0015
II (IIB–IIIB)	136	8	5,88	

n – liczba chorych

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy a występowaniem przerzutów do przydatków ($p=0,164$ test Chi-kwadrat NW). Natomiast istnieje istotna statystycznie różnica w występowaniu przerzutów do przydatków w dwóch grupach zaawansowania raka ($p=0,0015$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa). W badanej grupie znamienne częściej występują przerzuty do przydatków w grupie chorych z bardziej zaawansowanym rakiem szyjki macicy (IIB–IIIB).

Badanie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO a czasem trwania zabiegu operacyjnego.

Analizie statystycznej poddano dane 726 chorych. Średni czas zabiegu operacyjnego z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy w badanej grupie chorych wyniósł 199 minut i wahał się od 75 do 420 minut. Średni czas zabiegu operacyjnego w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy i w dwóch grupach zaawansowania raka przedstawia Tabela 22.

Tabela 22.

Średni czas zabiegu operacyjnego w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO i w dwóch grupach zaawansowania raka.

GRUPA	Średni czas zabiegu operacyjnego (w minutach)	FIGO	Średni czas zabiegu operacyjnego (w minutach)
I	194	IB1	186
		IB2	207
		IIA	202
II	219	IIB	219
		IIIA	218
		IIIB	222

Podział badanej grupy chorych w zależności od czasu trwania zabiegu operacyjnego przedstawiono w Tabeli 23.

Tabela 23.

Liczba i odsetek chorych w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy w zależności od czasu trwania zabiegu operacyjnego z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy w badanej grupie chorych.

GRUPA	n	Czas trwania zabiegu operacyjnego (w minutach)							
		≤180		>180≤240		>240≤300		>300	
		n	%	n	%	n	%	n	%
I IB1-IIA	590	314	53,22	200	33,90	66	11,19	10	1,69
II IIB-IIIB	136	51	37,50	47	34,56	29	21,32	9	6,62

n – liczba chorych

Analizując średni czas zabiegu operacyjnego w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy nie stwierdzono istotnej

statystycznie różnicy pomiędzy poszczególnymi stopniami zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy ($p=0,517$ ANOVA rang Kruskala–Wallisa). Natomiast porównując czas trwania zabiegu operacyjnego pomiędzy dwoma grupami zaawansowania raka stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami ($p=0,00017$ test Chi-kwadrat NW).

4.4. Wielkość pierwotnego guza szyjki macicy.

Chore badanej grupy podzielono na podgrupy w zależności od rozmiaru pierwotnego guza szyjki macicy. Wielkość guza szyjki macicy dla potrzeb analizy oceniono na podstawie opisu badania makroskopowego materiału pooperacyjnego, wykonanego przez lekarza patomorfologa. Podział badanej grupy 715 operowanych chorych w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy przedstawiono w Tabeli 24.

Tabela 24.

Charakterystyka badanej grupy ze względu na wielkość pierwotnego guza szyjki macicy.

Wielkość guza szyjki macicy	n (715)	%	Wielkość guza szyjki macicy	n (416)	%
≤4 cm	416	58,18	≤2 cm	211	50,72
			>2≤4 cm	205	49,28
>4 cm	299	41,82			

n – liczba chorych

Tabela 25.

5–letnie przeżycie chorych w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy.

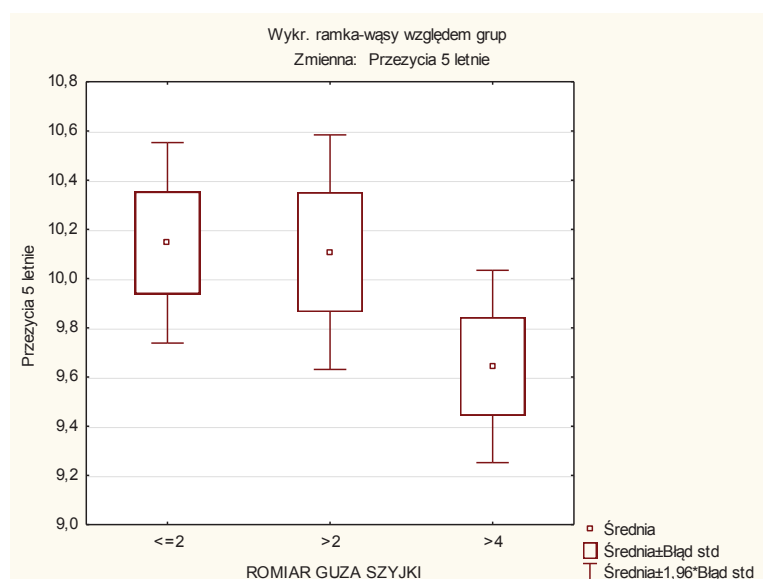
Wielkość guza szyjki macicy	n	5–letnie przeżycie		Wielkość guza szyjki macicy	n	5–letnie przeżycie	
		n	%			n	%
≤4 cm	416	335	80,53	≤2cm	211	187	88,63
				>2≤4cm	205	148	72,20

>4 cm	299	176	58,86	
-------	-----	-----	-------	--

n – liczba chorych

W badanej grupie wykazano istotną statystycznie różnicę w odsetku 5–letnich przeżyć pomiędzy grupami w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy ($p=0,0000$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa). Chore operowane z powodu guza szyjki ≤ 4 cm charakteryzuje wyższy wskaźnik 5–letnich przeżyć w porównaniu do grupy chorych z guzem szyjki >4 cm.

Uzyskano również istotną statystycznie różnicę w odsetku 5–letnich przeżyć pomiędzy grupami w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy w grupie chorych z guzem szyjki ≤ 4 cm ($p=0,0021$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa). Chore operowane z powodu guza szyjki ≤ 2 cm charakteryzuje wyższy wskaźnik 5–letnich przeżyć w porównaniu do grupy chorych z guzem $>2\leq 4$ cm.



Rysunek 11.

5–letnie przeżycie chorych badanej grupy w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy.

W zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy przeanalizowano występowanie przerzutów do przymacicz, węzłów chłonnych, przydatków i nacieku trzonu macicy.

Badanie zależności pomiędzy wielkością pierwotnego guza szyjki macicy a obecnością przerzutów do przymacicz.

Analizie statystycznej poddano dane 714 chorych. W badanej grupie przerzuty do przymacicz stwierdzono u 125 chorych (17,51%), natomiast w grupie chorych z pierwotnym guzem szyjki macicy ≤ 4 cm u 48 chorych (11,57%). Zajęcie przymacicz występowało dwukrotnie częściej w przypadku obecności pierwotnego guza szyjki >4 cm w porównaniu do guza ≤ 4 cm (25,75% vs. 11,57%). Częstość występowania przerzutów do przymacicz w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy przedstawia Tabela 26.

Tabela 26.

Częstość występowania przerzutów do przymacicz w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy.

Wielkość guza szyjki macicy	n	Przerzuty do przymacicz		Wielkość guza szyjki macicy	n	Przerzuty do przymacicz	
		n	%			n	%
≤ 4 cm	415	48	11,57	≤ 2 cm	210	12	5,71
				$>2 \leq 4$ cm	205	36	17,56
>4 cm	299	77	25,75				

n – liczba chorych

Wykazano zależność pomiędzy występowaniem przerzutów do przymacicz, a wielkością pierwotnego guza szyjki macicy: zarówno w całej grupie chorych ($p=0,0000$ test Chi-kwadrat Pearsona), jak i w grupie chorych z pierwotnym guzem szyjki macicy ≤ 4 cm ($p=0,00016$ test Chi-kwadrat

Pearsona). Chore z guzem szyjki > 4 cm mają znamienne częściej przerzuty do przymaciczw porównaniu do chorych z mniejszym guzem. Natomiast chore z guzem szyjki $>2\leq 4$ cm mają znamienne częściej przerzuty do przymaciczw w porównaniu z chorymi z guzem ≤ 2 cm.

Badanie zależności pomiędzy wielkością pierwotnego guza szyjki macicy a obecnością przerzutów do węzłów chłonnych.

Analizie statystycznej poddano dane 711 chorych. W badanej grupie przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono u 233 chorych (32,77%), natomiast w grupie chorych z pierwotnym guzem szyjki macicy ≤ 4 cm u 93 chorych (22,52%). Przerzuty do węzłów chłonnych występowały dwukrotnie częściej w przypadku obecności pierwotnego guza szyjki macicy >4 cm w porównaniu do guza ≤ 4 cm (46,98% vs. 22,52%). Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy przedstawia Tabela 27.

Tabela 27.

Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy.

Wielkość guza szyjki macicy	n	Przerzuty do węzłów chłonnych		Wielkość guza szyjki macicy	n	Przerzuty do węzłów chłonnych	
		n	%			n	%
≤ 4 cm	413	93	22,52	≤ 2 cm	210	30	14,29
				$>2\leq 4$ cm	203	63	31,03
>4 cm	298	140	46,98				

n – liczba chorych

Wykazano istotną statystycznie dodatnią zależność pomiędzy wielkością guza szyjki macicy, a występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych zarówno w całej grupie badanych chorych ($p=0,0000$ test Chi-kwadrat Pearsona), jak

i w grupie chorych z pierwotnym guzem szyjki macicy ≤ 4 cm ($p=0,0005$ test Chi-kwadrat Pearsona). Chore z guzem szyjki ≤ 4 cm mają znacznie rzadziej przerzuty do węzłów chłonnych w porównaniu z chorymi z guzem >4 cm. Natomiast chore z guzem szyjki macicy $>2\leq 4$ cm mają częściej przerzuty do węzłów chłonnych w porównaniu z chorymi z guzem ≤ 2 cm.

Badanie zależności pomiędzy wielkością pierwotnego guza szyjki macicy a naciekiem trzonu macicy.

Analizie statystycznej poddano dane 708 chorych. W badanej grupie naciek trzonu macicy stwierdzono badaniem histopatologicznym u 150 chorych (21,19%), natomiast w grupie chorych z guzem szyjki macicy ≤ 4 cm u 56 chorych (13,63%). Częstość występowania nacieku trzonu macicy w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy przedstawia Tabela 28. W grupie chorych z guzem szyjki macicy ≤ 4 cm ponad trzy razy częściej naciek trzonu macicy występował w grupie chorych z guzem szyjki $>2\leq 4$ cm (21,08%) – w porównaniu z chorymi z guzem ≤ 2 cm (6,28%).

Tabela 28.

Częstość występowania nacieku trzonu macicy w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy.

Wielkość guza szyjki macicy	n	Naciek trzonu macicy		Wielkość guza szyjki macicy	n	Naciek trzonu macicy	
		n	%			n	%
≤ 4 cm	411	56	13,63	≤ 2 cm	207	13	6,28
				$>2\leq 4$ cm	204	43	21,08
>4 cm	297	94	31,65				

n – liczba chorych

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy wielkością guza szyjki macicy, a występowaniem nacieku trzonu macicy zarówno w całej grupie badanych chorych ($p=0,0000$ test Chi-kwadrat Pearsona), jak i w grupie chorych z pierwotnym guzem szyjki macicy ≤ 4 cm ($p=0,00001$ test Chi-kwadrat Pearsona). Chore z guzem szyjki ≤ 4 cm mają znacznie rzadziej nacieki trzonu macicy w porównaniu z chorymi z guzem >4 cm. Natomiast chore z guzem szyjki macicy >2 cm i ≤ 4 cm mają częściej nacieki trzonu macicy w porównaniu z chorymi z guzem ≤ 2 cm.

Badanie zależności pomiędzy wielkością pierwotnego guza szyjki macicy a występowaniem nacieku $<1/2$ i $\geq 1/2$ grubości mięśnia trzonu macicy.

Analizie statystycznej poddano dane 708 chorych. W badanej grupie nacieki trzonu macicy $<1/2$ grubości mięśnia trzonu macicy stwierdzono u 88 chorych (12,43%). Natomiast nacieki trzonu $\geq 1/2$ grubości stwierdzono u 25 chorych (3,53%). U 37 chorych (5,23%) nie stwierdzono makroskopowo zmienionej błony śluzowej i mięśnia trzonu macicy, stwierdzono natomiast obecność nowotworu badaniem histopatologicznym. Częstość występowania nacieku na grubość mięśnia trzonu macicy w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy przedstawiono w Tabeli 29.

Tabela 29.

Częstość występowania nacieku na grubość mięśnia trzonu macicy w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy.

Wielkość guza szyjki	n	Grubość nacieku mięśnia trzonu macicy			
		$<1/2$		$\geq 1/2$	
		n	%	n	%
≤ 4 cm	411	29	7,06	7	1,70
>4 cm	297	59	14,36	18	6,06

n – liczba chorych

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy wielkością pierwotnego guza szyjki macicy, a grubością nacieku mięśnia trzonu macicy ($p=0,00000$ test Chi-kwadrat Pearsona). Chore z guzem >4 cm mają zamiennie częściej naciek mięśnia trzonu macicy.

Badanie zależności pomiędzy wielkością pierwotnego guza szyjki macicy a typem histopatologicznym raka szyjki.

Analizie statystycznej poddano dane 686 chorych. Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka szyjki w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy przedstawia Tabela 30.

Tabela 30.

Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka szyjki macicy w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy.

Wielkość guza szyjki	n	Typ histopatologiczny raka szyjki macicy					
		płaskonabłonkowy		Gruczołowy		„inny”	
		n	%	n	%	n	%
≤ 4 cm	391	360	92,07	29	7,42	2	0,51
>4 cm	295	277	93,90	17	5,76	1	0,34

n – liczba chorych

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w wielkości pierwotnego guza szyjki macicy w poszczególnych typach histopatologicznych raka ($p=0,6569$ test Chi-kwadrat NW).

4.5. Charakterystyka histopatologiczna.

4.5.1. Typy histopatologiczne raka szyjki macicy.

Analizie poddano dane 692 chorych. U 18 chorych (2,60%) nie stwierdzono nowotworu w ostatecznym badaniu histopatologicznym. Najczęstszym typem raka szyjki macicy był typ płaskonabłonkowy raka (92,92%), kolejno: typ gruczolowy (6,65%) oraz typy inne (0,43%) – typ niezróżnicowany (66,67%) i typ neuroendokryny (33,33%). Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka szyjki macicy w badanej grupie chorych przedstawia Tabela 31.

Tabela 31.

Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka szyjki macicy w badanej grupie chorych.

Typ histopatologiczny raka szyjki macicy	n	%
płaskonabłonkowy	643	92,92
gruczolowy	46	6,65
„inny”	3	0,43

n – liczba chorych

Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka płaskonabłonkowego szyjki macicy przedstawia Tabela 32.

Tabela 32.

Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka płaskonabłonkowego szyjki macicy.

Typ płaskonabłonkowy raka szyjki macicy	n	%
nierogowaciejący	551	85,69
rogowaciejący	80	12,44

drobnokomórkowy	3	0,47
basaloidalny	2	0,31
kolczystokomórkowy	5	0,78
lymphoepithelioma-like	2	0,31

n – liczba chorych

Zbadano istnienie istotnych statystycznie różnic w odsetku przeżyć pięcioletnich w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki macicy.

Tabela 33.

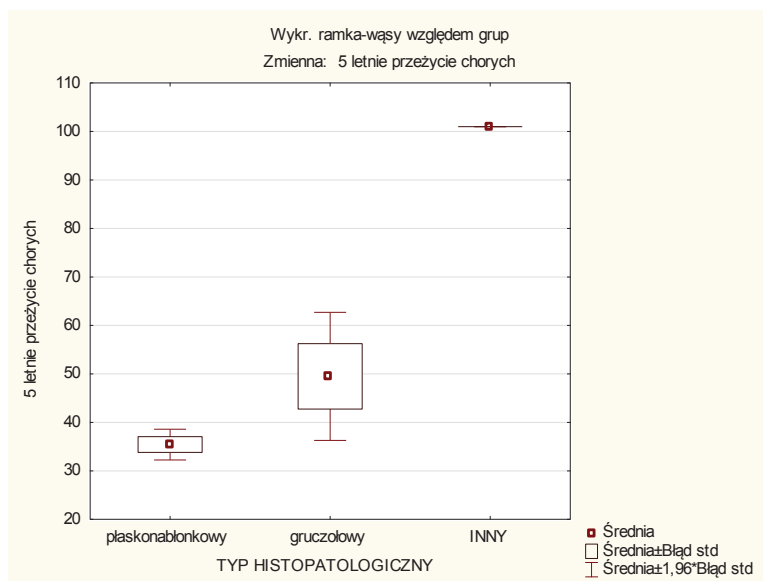
5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy.

Typ histopatologiczny raka szyjki macicy	n	5-letnie przeżycie chorych		p
		n	%	
płaskonabłonkowy	643	463	72,00	0,0183
gruczolowy	46	26	56,52	
„inny”	3	1	33,33	

n – liczba chorych

Z analizy przeżycia chorych z poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy wynika, że istnieje istotna statystycznie różnica w odsetku przeżyć pięcioletnich w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki ($p=0,0183$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).

Jednakże nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w odsetku przeżyć pięcioletnich pomiędzy grupami chorych z typem płaskonabłonkowym i gruczolowym raka ($p=0,0660$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).



Rysunek 12.

5–letnie przeżycie chorych badanej grupy w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy.

Badanie zależności pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy a poszczególnymi stopniami klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO.

Analizie statystycznej poddano dane 692 chorych. Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka szyjki macicy w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka przedstawia Tabela 34, natomiast w dwóch grupach zaawansowania raka Tabela 35. W obu grupach zaawansowania dominuje typ płaskonabłonkowy raka, natomiast w porównaniu z grupą I w grupie II prawie 2 razy częściej występuje typ gruczolowy raka (5,9% vs. 9,77%).

Tabela 34.

Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka szyjki macicy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

FIGO	Typ histopatologiczny raka szyjki					
	płaskonabłonkowy (643)		gruczołowy (46)		„inny” (3)	
	n	%	n	%	n	%
IB1	290	45,10	16	34,78	2	66,67
IB2	115	17,88	8	17,39	1	33,33
IIA	118	18,35	9	19,57	0	0
IIB	102	15,86	10	21,74	0	0
IIIA	6	0,93	0	0	0	0
IIIB	12	1,87	3	6,52	0	0

n – liczba chorych

Tabela 35.

Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka szyjki macicy w dwóch grupach zaawansowania raka.

GRUPA	n	Typ histopatologiczny raka szyjki					
		płaskonabłonkowy		gruczołowy		„inny”	
		n	%	n	%	n	%
I (IB1–IIA)	559	523	93,56	33	5,90	3	0,54
II (IIB–IIIB)	133	120	90,23	13	9,77	0	0

n – liczba chorych

Nie stwierdzono zależności pomiędzy typem histopatologicznym raka szyjki macicy a stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu ($p=0,3374$ test Chi-kwadrat NW). Nie stwierdzono także tej zależności pomiędzy chorymi grup I i II ($p=0,1280$ test Chi-kwadrat NW).

Badanie zależności pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy a indeksem masy ciała badanych chorych.

Analizie statystycznej poddano dane 692 chorych. Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka szyjki macicy w zależności od indeksu masy ciała przedstawia Tabela 36.

Tabela 36.

Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka szyjki macicy w zależności od indeksu masy ciała badanych chorych.

Masa ciała	Typ histopatologiczny raka szyjki					
	Płaskonabłonkowy		Gruczołowy		„inny”	
	n	%	n	%	n	%
Niedowaga BMI <18,5	39	6,07	0	0	0	0
Prawidłowa BMI 18,5–24,99	278	43,23	23	50,00	1	33,33
Nadwaga BMI ≥25	326	50,70	23	50,00	2	66,67

n – liczba chorych

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy typem histopatologicznym raka szyjki macicy a indeksem masy ciała ($p=0,1724$ test Chi-kwadrat NW). Nie stwierdzono także zależności pomiędzy indeksem masy ciała pomiędzy grupami chorych z typem płaskonabłonkowym i gruczołowym raka ($p=0,0543$ test Chi-kwadrat NW).

Przeanalizowano zależności pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznym raka szyjki macicy w badanej grupie a występowaniem przerzutów do narządów miednicy mniejszej.

Badanie zależności pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy a obecnością przerzutów do przymacicz.

Analizie statystycznej poddano dane uzyskane od 689 chorych. Przerzuty do przymacicz w tej grupie badanej stwierdzono u 126 chorych (18,29%). U trzech chorych z „innym” typem raka nabłonkowego (niezróżnicowany i neuroendokryny) nie stwierdzono obecności przerzutów do przymacicz. Częstość występowania przerzutów do przymacicz w typie płaskonabłonkowym raka wyniosła 18,59%, natomiast w typie gruczołowym 15,22% (Tabela 37).

Tabela 37.

Częstość występowania przerzutów do przymacicz w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy.

Typ histopatologiczny	n	Przerzuty do przymacicz		p
		n	%	
płaskonabłonkowy	640	119	18,59	0,5592
gruczołowy	46	7	15,22	

n – liczba chorych

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w występowaniu przerzutów do przymacicz pomiędzy typem płaskonabłonkowym a typem gruczołowym raka ($p=0,5592$ test Chi-kwadrat NW).

Przeanalizowano 5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy. 5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do przymacicz z typem płaskonabłonkowym raka wyniosło 44,54%, natomiast z typem gruczołowym 14,29% (Tabela 38). Nie stwierdzono jednakże różnicy istotnej statystycznie pomiędzy wskaźnikami przeżyć 5-letnich ($p=0,1676$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).

Tabela 38.

5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do przymacicz w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki macicy.

Typ histopatologiczny raka szyjki	n	5-letnie przeżycie		P
		n	%	
plaskonabłonkowy	119	53	44,54	0,1676
gruczolowy	7	1	14,29	

n – liczba chorych

Badanie zależności pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy a obecnością przerzutów do węzłów chłonnych.

Analizie statystycznej poddano dane uzyskane od 687 chorych. W badanej grupie przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono u 233 chorych (33,92%). Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w typie płaskonabłonkowym raka wyniosła 34,8%, natomiast w typie gruczolowym 21,74% (Tabela 39).

Tabela 39.

Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy.

Typ histopatologiczny	n	Przerzuty do węzłów chłonnych		P
		n	%	
plaskonabłonkowy	638	222	34,80	0,1736
gruczolowy	46	10	21,74	
„inny”	3	1	33,33	

n – liczba chorych

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w występowaniu przerzutów do węzłów chłonnych w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy ($p=0,1736$ test Chi-kwadrat NW).

Przeanalizowano 5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy. 5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych z typem płaskonabłonkowym raka wyniosło 50,9%, natomiast z typem gruczołowym 20% (Tabela 40). Nie stwierdzono jednakże różnicy istotnej statystycznie pomiędzy wskaźnikami przeżyć 5-letnich ($p=0,8557$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).

Tabela 40.

5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki macicy.

Typ histopatologiczny raka szyjki	n	5-letnie przeżycie		P
		n	%	
plaskonablonkowy	222	113	50,90	0,8557
gruczołowy	10	2	20,00	
„inny”	1	0	0	

n – liczba chorych

Badanie zależności pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy a obecnością nacieku trzonu macicy.

Analizie statystycznej poddano dane uzyskane od 684 chorych. Naciek trzonu macicy stwierdzono u 150 chorych (2,19%). W grupie chorych z typem „innym” raka nie stwierdzono nacieku trzonu macicy. Częstość występowania nacieku trzonu macicy w typie płaskonabłonkowym raka wyniosła 20,44%, natomiast w typie gruczołowym 44,44% (Tabela 41).

Tabela 41.

Częstość występowania nacieku trzonu macicy w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy.

Typ histopatologiczny	n	Nacieki trzonu macicy		p
		n	%	
płatkonabłonkowy	636	130	20,44	0,0014
gruczolowy	45	20	44,44	

n – liczba chorych

Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy a występowaniem nacieku trzonu macicy ($p=0,0014$ test Chi-kwadrat NW, współczynnik V-Cramera 0,1443). Oznacza to, że w grupie chorych z rakiem szyjki macicy typu gruczolowego częściej występuje nacieki trzonu macicy w porównaniu z grupą chorych z typem płatkonabłonkowym raka.

Przeanalizowano 5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy, w zależności od obecności nacieku trzonu macicy (Tabela 42). 5-letnie przeżycie chorych z naciekiem trzonu macicy z typem płatkonabłonkowym raka wyniosło 63,08%, natomiast z typem gruczolowym 55%. Nie stwierdzono jednakże różnicy istotnej statystycznie pomiędzy wskaźnikami przeżyć 5-letnich ($p=0,9100$ ANOVA rang Kruskala–Wallisa).

Tabela 42.

5-letnie przeżycie chorych z naciekiem trzonu macicy w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki macicy.

Typ histopatologiczny raka szyjki	n	5-letnie przeżycie		n
		n	%	
płatkonabłonkowy	130	82	63,08	0,9100
gruczolowy	20	11	55,00	

n – liczba chorych

Badanie zależności pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy a obecnością przerzutów do przydatków.

Analizie statystycznej poddano dane uzyskane od 684 chorych. Przerzuty do przydatków stwierdzono u 15 chorych (2,19%). W grupie chorych z typem „innym” raka nie stwierdzono obecności przerzutów do przydatków. Częstość występowania przerzutów do przydatków w typie płaskonabłonkowym i typie gruczolowym raka była porównywalna (2,2% vs. 2,22%) – Tabela 43.

Tabela 43.

Częstość występowania przerzutów do przydatków w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy.

Typ histopatologiczny	n	Przerzuty do przydatków		p
		n	%	
płaskonabłonkowy	636	14	2,20	0,9926
gruczolowy	45	1	2,22	

n – liczba chorych

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy a występowaniem przerzutów do przydatków ($p=0,9926$ test Chi-kwadrat NW).

Przeanalizowano 5–letnie przeżycie chorych w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy, w zależności od obecności przerzutów do przydatków. 5–letnie przeżycie chorych z przerzutami do przydatków z typem płaskonabłonkowym raka wyniosło 28,57%, natomiast z typem gruczolowym powyżej pięciu lat nie przeżyła żadna chora w badanej grupie (Tabela 44). Nie stwierdzono jednakże różnicy istotnej statystycznie pomiędzy wskaźnikami przeżyć 5–letnich ($p=0,1218$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).

Tabela 44.

5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do przydatków w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki macicy.

Typ histopatologiczny raka szyjki	n	5-letnie przeżycie		p
		n	%	
plaskonabłonkowy	14	4	28,57	0,1218
gruczolowy	1	0	0	

n – liczba chorych

Badanie zależności pomiędzy poszczególnymi typami histopatologicznymi raka szyjki macicy a obecnością dodatniego marginesu odcięcia pochwy.

Analizie poddano dane uzyskane od 686 chorych. Obecność nowotworu w linii odcięcia chirurgicznego pochwy stwierdzono u 94 chorych (13,7%). W grupie chorych z typem „innym” raka nie stwierdzono obecności dodatniego marginesu odcięcia pochwy. Częstość występowania dodatniego marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy, w typie plaskonabłonkowym raka, wyniosła 14,42%, natomiast w typie gruczolowym 4,44% (Tabela 45).

Tabela 45.

Częstość występowania dodatniego marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy.

Typ histopatologiczny	n	Nowotwór w linii odcięcia pochwy		p
		n	%	
plaskonabłonkowy	638	92	14,42	0,03327
gruczolowy	45	2	4,44	

n – liczba chorych

Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy występowaniem dodatniego marginesu odcięcia pochwy a typem histopatologicznym raka szyjki

macy (p=0,03327 test Chi-kwadrat NW). W badanej grupie znamiennej częściej stwierdzano dodatni margines odcięcia pochwy w grupie chorych z typem płaskonabłonkowym raka.

Przeanalizowano 5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy w zależności od obecności nowotworu w linii odcięcia pochwy (Tabela 46). 5-letnie przeżycie chorych z dodatnim marginesem odcięcia pochwy z typem płaskonabłonkowym raka wyniosło 63,04%, natomiast z typem gruczolowym 50%. Nie stwierdzono jednakże różnicy istotnej statystycznie pomiędzy wskaźnikami przeżyć 5-letnich (p=0,2064 ANOVA rang Kruskala – Wallisa).

Tabela 46.

5-letnie przeżycie chorych z nowotworem w linii odcięcia pochwy w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki macicy.

Typ histopatologiczny raka szyjki	n	5-letnie przeżycie		p
		n	%	
płaskonabłonkowy	92	58	63,04	0,2064
gruczolowy	2	1	50,00	

n – liczba chorych

4.5.2. Stopień zróżnicowania histologicznego raka szyjki macicy.

Badany materiał obejmuje 243 chore, które w badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego miały określony stopień zróżnicowania histologicznego raka szyjki macicy. Większość chorych stanowią pacjentki leczone operacyjnie po 2003 roku. Chore – w liczbie 212 – stanowią pacjentki z typem raka płaskonabłonkowego. Dane tej grupy chorych zostały poddane dalszej analizie.

Częstość występowania poszczególnych stopni zróżnicowania histologicznego raka szyjki typu płaskonabłonkowego prezentuje Tabela 47.

Tabela 47.

Częstość występowania poszczególnych stopni zróżnicowania histologicznego raka szyjki w grupie chorych z typem płaskonabłonkowym raka.

	Typ płaskonabłonkowy	
	n	%
G1	17	8,02
G2	116	54,72
G3	79	37,26

n – liczba chorych

Przeanalizowano pięcioletnie przeżycie chorych w zależności od stopnia dojrzałości histologicznej nowotworu w grupie chorych z typem płaskonabłonkowym raka szyjki.

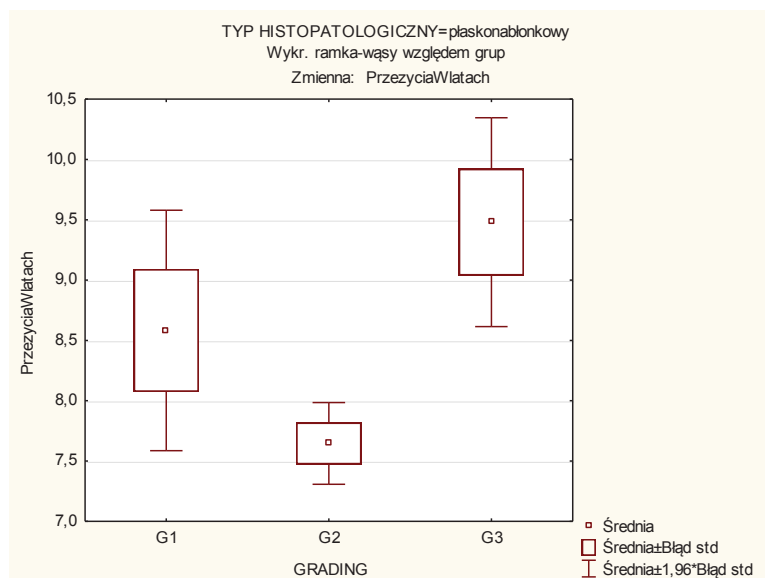
Tabela 48.

5–letnie przeżycia chorych z typem płaskonabłonkowym raka szyjki macicy w zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego raka szyjki macicy.

	5–letnie przeżycie		P
	n	%	
G1	17	100,00	0,0021
G2	91	42,92	
G3	50	23,58	

n – liczba chorych

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w odsetku 5–letnich przeżyć pomiędzy chorymi z typem płaskonabłonkowym raka szyjki w zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego ($p=0,0021$ ANOVA rang Kruskala–Wallisa). W badanej grupie chorych średni czas przeżycia chorych z G1 wyniósł 8,58 lat (mediana 8,5 lat); dla chorych z G2 7,65 lat (mediana 7,4 lata); dla chorych z G3 9,48 lat (mediana 8,85 lat).



Rysunek 13.

Przeżycie chorych z typem płaskonabłonkowym raka szyjki macicy w zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu.

4.5.3. Przerzuty do węzłów chłonnych.

Analizie statystycznej poddano dane uzyskane od 716 chorych badanej grupy. Zakres liczby usuniętych podczas zabiegu operacyjnego węzłów chłonnych wynosił 1–44 węzły chłonne, średnio 15,4 węzłów chłonnych. Liczbę usuniętych węzłów chłonnych przedstawia Tabela 49.

Tabela 49.

Liczba usuniętych węzłów chłonnych w badanej grupie chorych.

Liczba usuniętych węzłów chłonnych	n	%
≤10	164	23,03
11–20	406	57,02
21–30	127	17,84
>30	15	2,11

n – liczba chorych

U 236 chorych (32,96%) badanej grupy stwierdzono obecność przerzutów do węzłów chłonnych miednicy mniejszej i/lub węzłów przyaortalnych. Najczęściej zajęta grupą węzłów chłonnych były węzły zasłonowe (25,77%), następnie biodrowe zewnętrzne (18,99%) i najrzadziej węzły przyaortalne (1,68%). Częstość występowania przerzutów jedno- i obustronnych do poszczególnych grup węzłów chłonnych przedstawia Tabela 50.

Tabela 50.

Częstość występowania przerzutów do poszczególnych grup węzłów chłonnych.

Grupa węzłów	Przerzuty do węzłów chłonnych				
	n	%	n	n	%
zasłonowe	159	25,77	jednostronne	118	74,21
			Obustronne	41	25,79
biodrowe zewnętrzne	136	18,99	jednostronne	106	77,94
			Obustronne	30	22,06
biodrowe wspólne	51	7,12	jednostronne	36	70,59
			Obustronne	15	29,41
przystaortalne	12	1,68			

n – liczba chorych

Przeanalizowano 5-letnie przeżycie chorych w badanej grupie. 5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych wyniosło 49,58%, natomiast bez przerzutów do węzłów 82,29% (Tabela 51).

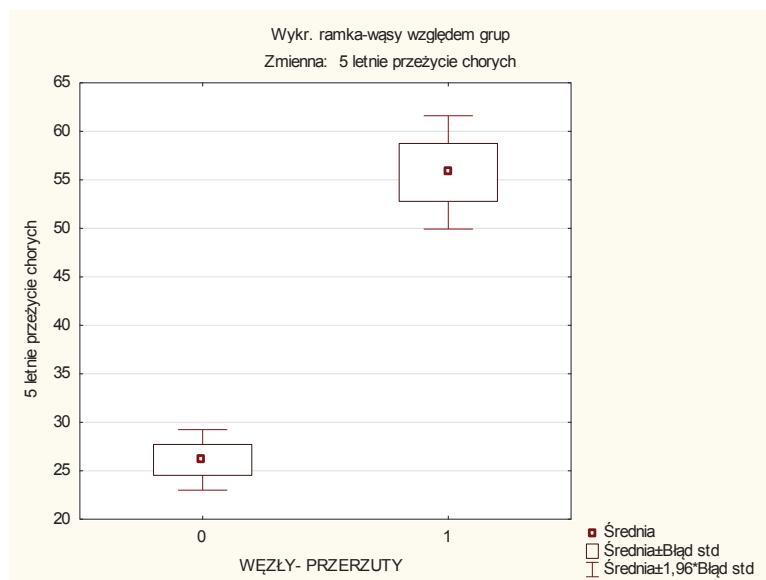
Tabela 51.

5-letnie przeżycia chorych z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych w badanej grupie chorych.

Przerzuty do węzłów chłonnych	n	5-letnie przeżycie		P
		n	%	
obecne	236	117	49,58	0,0000
brak	480	395	82,29	

n – liczba chorych

W badanej grupie chorych stwierdzono istotną statystycznie różnicę w odsetku pięcioletnich przeżyć pomiędzy grupami chorych z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych ($p=0,0000$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa). Większy odsetek chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych żyje powyżej pięciu lat.



Rysunek 14.

5–letnie przeżycie chorych badanej grupy w zależności od występowania przerzutów do węzłów chłonnych (0 – brak przerzutów, 1 – obecne przerzuty).

Przeanalizowano pięcioletnie przeżycie chorych w zależności od jedno– lub obustronnego występowania przerzutów do węzłów chłonnych. Przerzuty jednostronne stwierdzono u 60% chorych, natomiast przerzuty obustronne u 37,84% chorych (Tabela 52).

Tabela 52.

5–letnie przeżycie chorych z przerzutami jedno– i obustronnymi do węzłów chłonnych.

Grupa węzłów	n	5–letnie przeżycie		p
		n	%	
jednostronne	125	75	60,00	0,5621
obustronne	111	42	37,84	

n – liczba chorych

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w odsetku 5-letnich przeżyć pomiędzy grupami chorych z przerzutami do węzłów chłonnych jedno- i obustronnymi ($p=0,5621$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).

Przeanalizowano 5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w grupie I (IB1 – IIA). 5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w tej grupie chorych przedstawia Tabela 53.

Tabela 53.

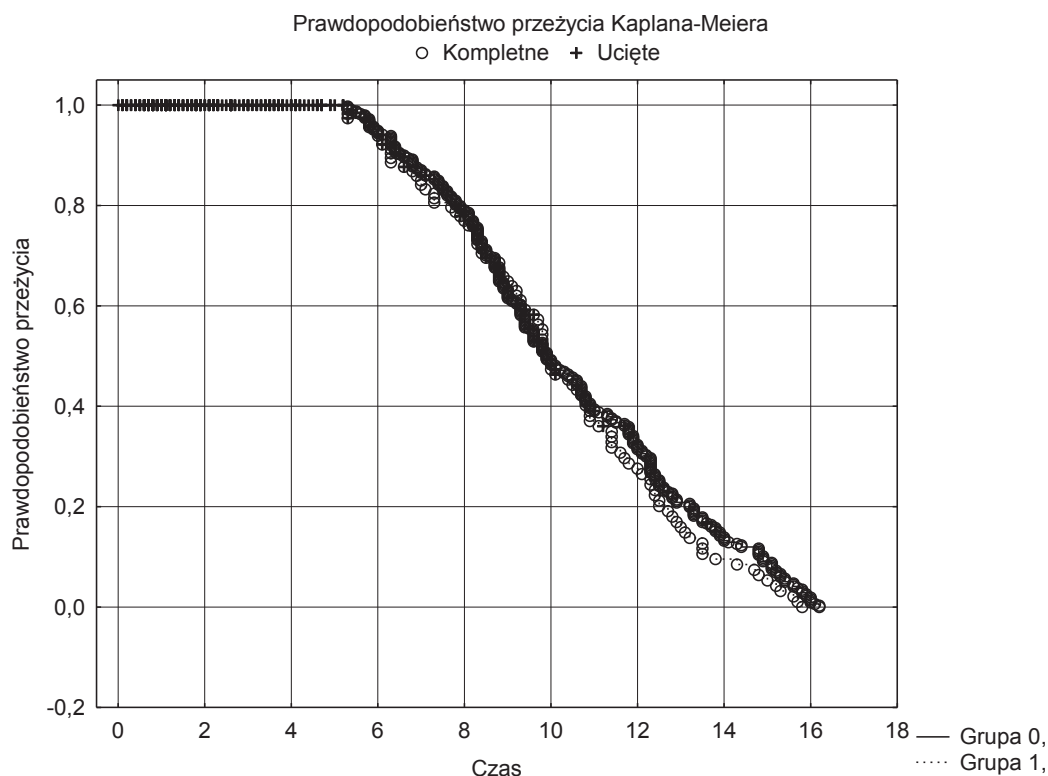
5-letnie przeżycia chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w grupie I zaawansowania klinicznego raka szyjki (IB1–IIA).

FIGO	n	5-letnie przeżycie		p
		n	%	
IB1	69	48	69,57	0,09364
IB2	46	18	39,13	
IIA	57	33	57,89	

n – liczba chorych

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w odsetku 5-letnich przeżyć pomiędzy grupami chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka w grupie I ($p=0,09364$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).

Badając metodą Kaplana – Meiera prawdopodobieństwo przeżycia chorych w grupach chorych z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami chorych ($p=0,714$).



Rysunek 15.

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych w zależności od występowania przerzutów do węzłów chłonnych w badanej grupie (grupa 0 – chore bez przerzutów; grupa 1 – chore z przerzutami).

W grupie 236 chorych z przerzutami do węzłów chłonnych przeanalizowano wpływ liczby zajętych grup węzłów chłonnych na 5-letnie przeżycie chorych. Przerzuty do jednej grupy węzłów chłonnych stwierdzono u 54,66% chorych, a u 45,34% chorych do większej liczby grup węzłów.

5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w zależności od liczby zmienionych przerzutowo grup węzłów chłonnych przedstawia Tabela 54.

Tabela 54.

5-letnie przeżycia chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w zależności od liczby grup zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych.

Liczba grup węzłów chłonnych	n	%	5-letnie przeżycie		p
			n	%	
1	107	45,34	66	61,68	0,9329
2-7	129	54,66	51	39,53	

n – liczba chorych

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w odsetku 5-letnich przeżyć chorych w zależności od liczby grup zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych (p=0,9329 ANOVA rang Kruskala – Wallisa).

Zbadano czy w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych znamiennej częściej występują przerzuty do przymaciczy i naciek trzonu macicy (Tabela 55). Przeanalizowano w tych grupach chorych przeżycia pięcioletnie.

Tabela 55.

Częstość występowania przerzutów do przymaciczy, nacieku trzonu macicy w zależności od obecności przerzutów do węzłów chłonnych w badanej grupie chorych.

		Stan węzłów chłonnych				P
		N1		No		
		n	%	n	%	
(+) przymacicza		89	37,71	36	7,52	0,0000
(+) naciek trzonu macicy		76	32,20	75	15,69	0,0000
głębokość inwazji błony mięśniowej trzonu macicy	<1/2	42	72,41	44	81,48	0,0000
	≥1/2	16	27,59	10	18,52	

n – liczba chorych

U 236 chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, przerzuty do przymacicz stwierdzono u 89 chorych (37,71%), natomiast w grupie chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych przerzuty do przymacicz stwierdzono u 36 chorych (7,52%). W badanej grupie chorych istnieje istotna statystycznie zależność pomiędzy występowaniem przerzutów do przymacicz – w zależności od stanu węzłów chłonnych ($p=0,0000$ test Chi-kwadrat Pearsona). Oznacza to, że w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych istotnie częściej stwierdzano przerzuty do przymacicz w obecności przerzutów do węzłów chłonnych.

U 236 chorych z przerzutami do węzłów chłonnych nacieki trzonu macicy stwierdzono u 76 chorych (32,2%), natomiast w grupie chorych bez przerzutów nacieki trzonu stwierdzono u 75 chorych (15,69%). W badanej grupie chorych występuje istotna statystycznie zależność pomiędzy występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych, a występowaniem nacieku trzonu macicy ($p=0,0000$ test Chi-kwadrat Pearsona). Oznacza to, że w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych częściej występuje nacieki trzonu macicy.

U 236 chorych z przerzutami do węzłów chłonnych i naciekiem trzonu macicy przeanalizowano grubość nacieku mięśnia trzonu macicy. W grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych – u 16 chorych (27,59%), natomiast w grupie chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych u 10 chorych (18,52%) stwierdzono nacieki $>1/2$ grubości trzonu macicy. W badanej grupie chorych rozległość nacieku nowotworowego na mięsień trzonu macicy wpływa istotnie statystycznie na występowanie przerzutów do węzłów chłonnych ($p=0,0000$ test Chi-kwadrat NW). Oznacza to, że w grupie chorych z naciekiem $\leq 1/2$ grubości mięśnia trzonu macicy znacznie rzadziej występują przerzuty do węzłów chłonnych.

5-letnie przeżycie w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w zależności od stanu przymacicz i występowania nacieku trzonu macicy przedstawia Tabela 56.

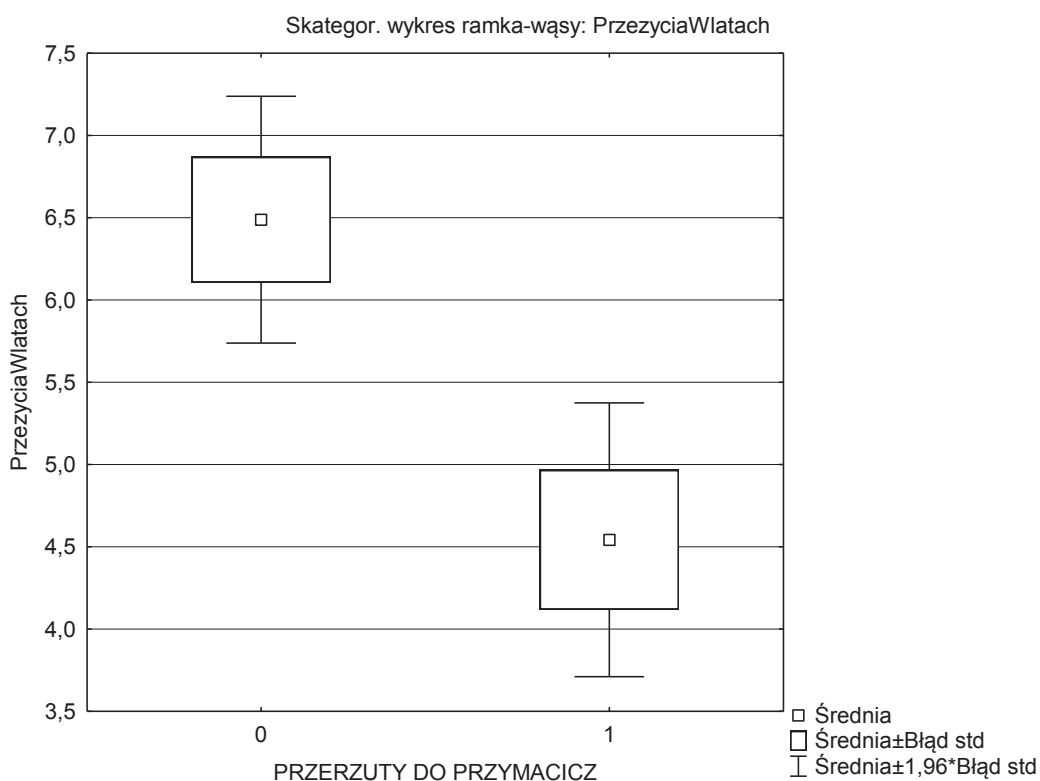
Tabela 56.

5-letnie przeżycie w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w zależności od stanu przymacicz i nacieku trzonu macicy.

	Przerzuty/ naciek	5-letnie przeżycie		P
		n	%	
Przymacicza	(+)	35	39,33	0,0008
	(-)	82	55,78	
Trzon macicy	(+)	32	42,11	0,0208
	(-)	85	53,13	

n – liczba chorych, +/- obecne, /-/- brak

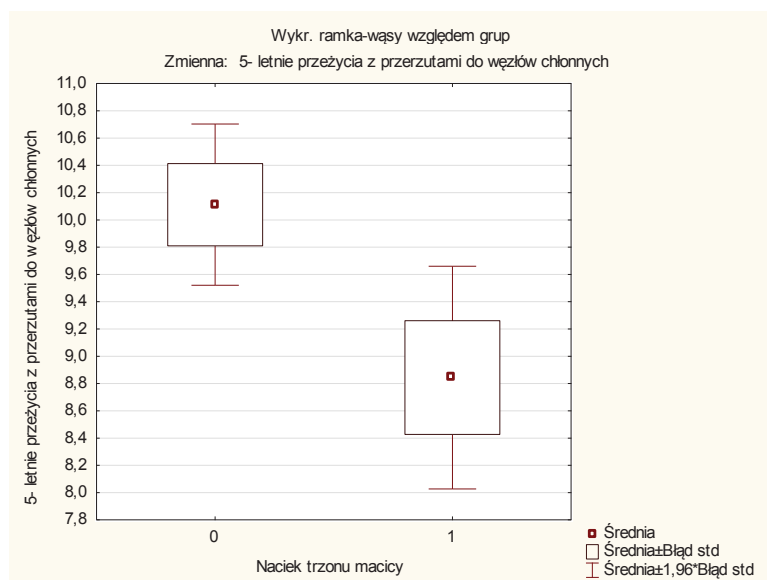
5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych i przerzutami do przymacicz wyniosło 39,33%, natomiast bez przerzutów do przymacicz – 55,78%. Stwierdzono różnicę istotną statystycznie pomiędzy wskaźnikami przeżyć pięcioletnich ($p=0,0008$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).



Rysunek 16.

5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w zależności od stanu przymacicz (0 – brak przerzutów, 1 – obecne przerzuty).

5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych i naciekiem trzonu macicy wyniosło 42,11%, natomiast bez nacieku trzonu macicy 53,13%. Stwierdzono różnicę istotną statystycznie pomiędzy wskaźnikami przeżyć pięcioletnich ($p=0,0208$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).



Rysunek 17.

5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w zależności od występowania nacieku trzonu macicy (0 – brak nacieku, 1 – obecny naciek).

Przeanalizowano wskaźnik 5-letnich przeżyć w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego wg FIGO (Tabela 57).

Tabela 57.

Charakterystyka 5-letnich przeżyć badanej grupy chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy.

	IB1	IB2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
(+) węzły	69,57	39,13	57,89	29,09	0	25,00
(+) węzły obustronne	51,61	34,78	38,10	25,81	0	50,00

(+) przymacicza	60,87	38,46	36,84	25,93	0	33,33
guz ≤2cm	94,12	0	42,86	25,00	0	0
guz >2≤4cm	62,50	35,71	84,62	41,67	0	0
guz >4cm	60,71	41,94	52,78	27,03	0	28,57
(+) naciek trzonu macy	52,63	45,45	63,16	16,67	0	50,00

4.5.4. Przerzuty do przymacicz.

Analizie statystycznej poddano dane uzyskane od 722 chorych. W badanej grupie chorych histopatologicznie potwierdzono obecność przerzutów do przymacicz u 128 chorych (17,73%) zaś u 38 chorych (29,69%) stwierdzono przerzuty obustronne. 5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do przymacicz wyniosło 42,97%, natomiast bez przerzutów do przymacicz – 77,44% (Tabela 58).

Tabela 58.

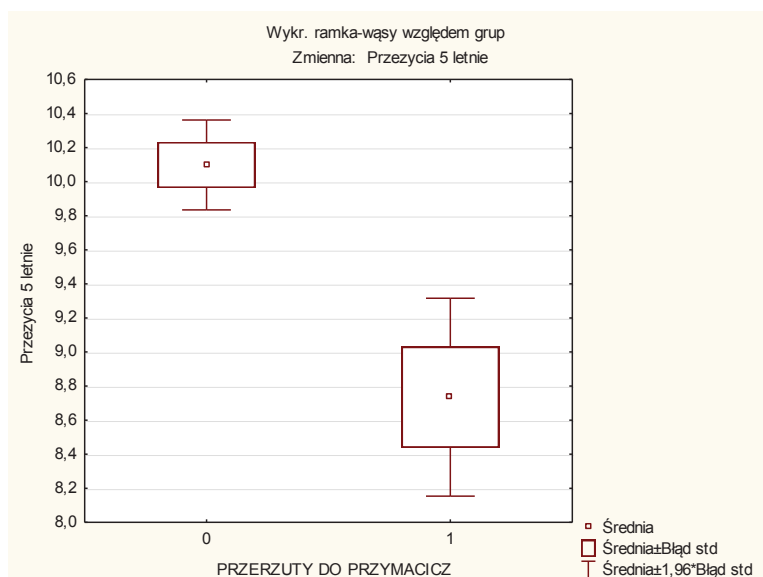
5-letnie przeżycia chorych z przerzutami i bez przerzutów do przymacicz w badanej grupie chorych.

Przerzuty do przymacicz	n	5-letnie przeżycie		p
		n	%	
obecne	128	55	42,97	0,0000
brak	594	460	77,44	

n – liczba chorych

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w odsetku 5-letnich przeżyć chorych w grupach z przerzutami i bez przerzutów do przymacicz ($p=0,0000$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa). W grupie bez przerzutów do przymacicz

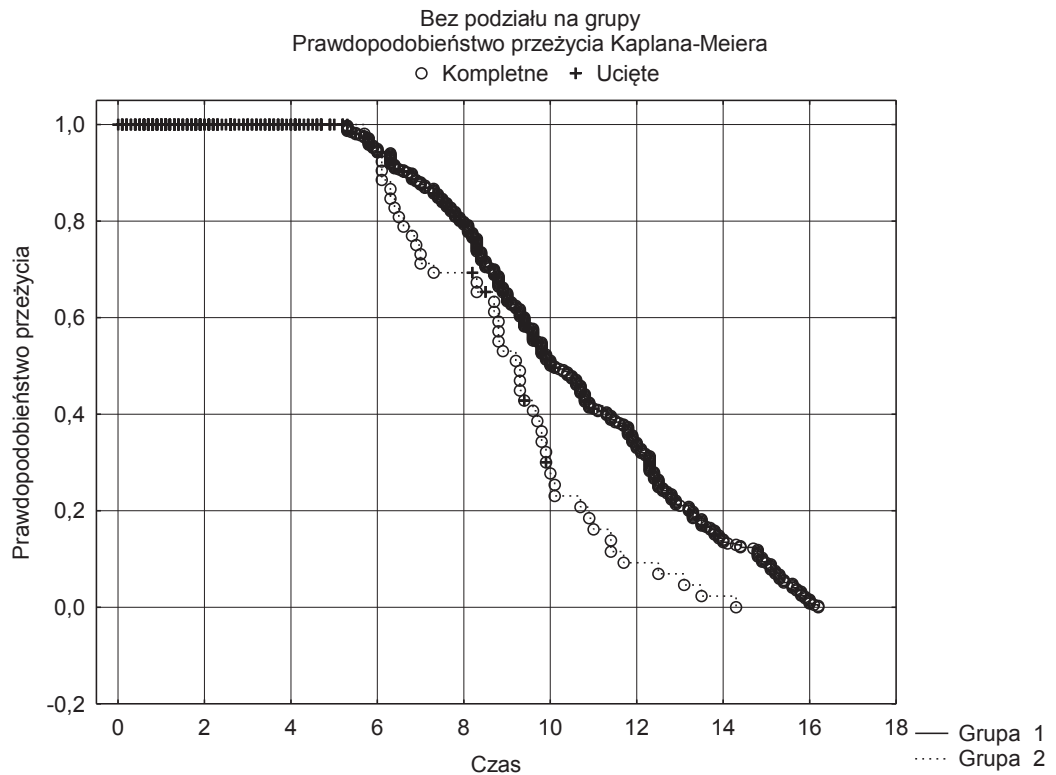
średni czas przeżycia wyniósł 10,1 lat (mediana 9,6 lat), natomiast w grupie chorych z przerzutami do przymacicz średni czas przeżycia wyniósł 8,73 lata (mediana 8,8 lat).



Rysunek 18.

5-letnie przeżycie chorych w zależności od stanu przymacicz (0 – brak przerzutów, 1 – obecne przerzuty).

Badając metodą Kaplana – Meiera prawdopodobieństwo przeżycia chorych w dwóch grupach z przerzutami i bez przerzutów do przymacicz stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami chorych ($p=0,017$).



Rysunek 19.

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych badanej grupy w zależności od występowania przerzutów do przymacicz (grupa 1 – chore bez przerzutów, grupa 2 – chore z przerzutami).

4.5.5. Naciek trzonu macicy.

Analizie statystycznej poddano dane uzyskane od 718 chorych. W badanej grupie chorych naciek trzonu macicy stwierdzono u 153 chorych (21,31%). 5-letnie przeżycie chorych z naciekiem trzonu macicy wyniosło 61,44%, natomiast bez nacieku trzonu macicy 74,16% (Tabela 59).

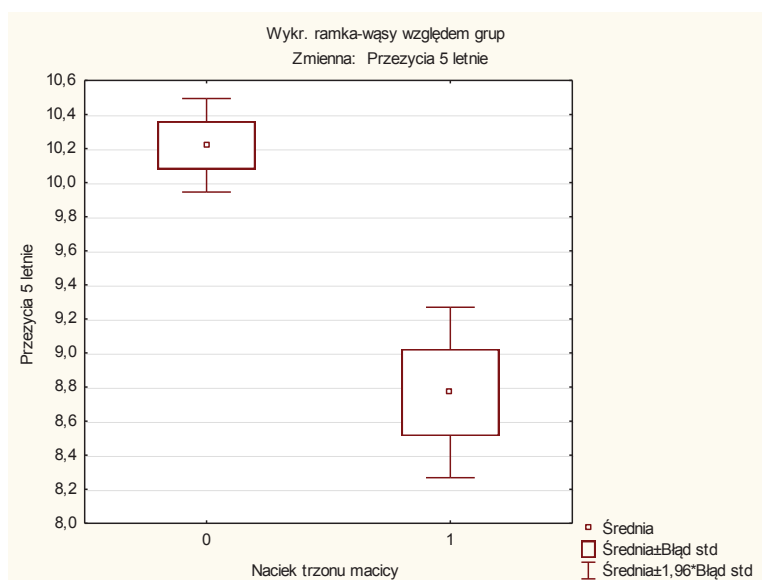
Tabela 59.

5-letnie przeżycia chorych z naciekiem i bez nacieku trzonu macicy w badanej grupie chorych.

Naciek trzonu macicy	n	5-letnie przeżycie		n
		n	%	
obecny	153	94	61,44	0,0000
brak	565	419	74,16	

n – liczba chorych

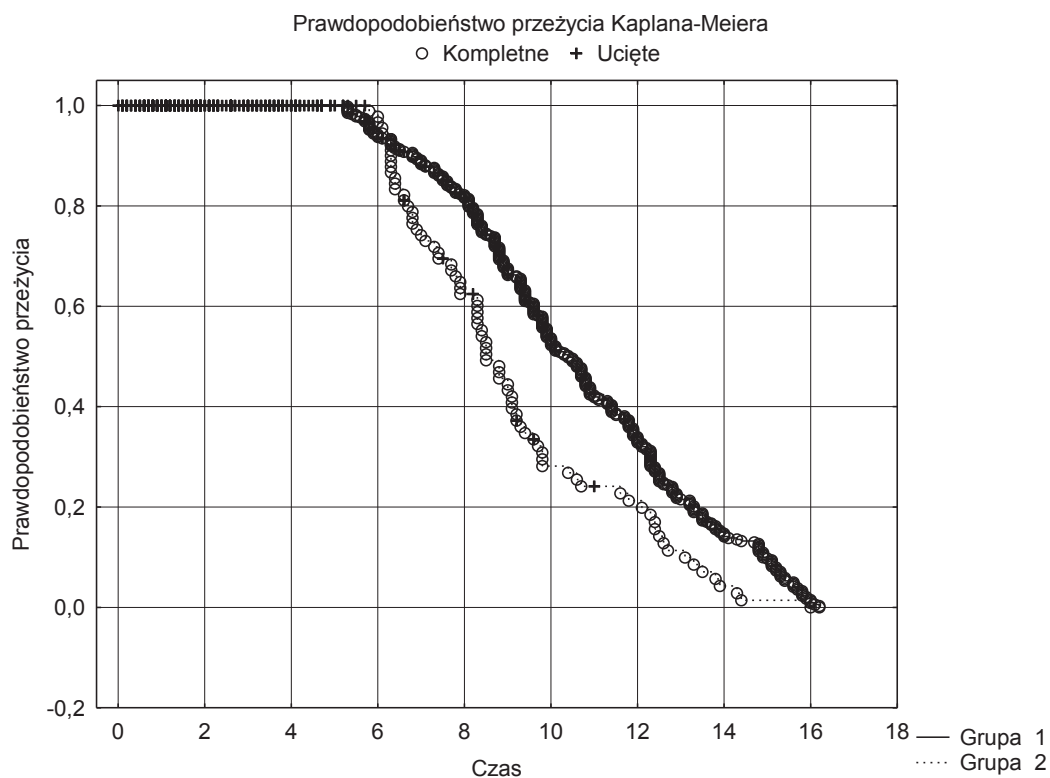
W badanej grupie chorych wykazano istotny statystycznie wpływ występowania nacieku trzonu macicy na odsetek 5-letniego przeżycia chorych ($p=0,0000$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa). Średni czas przeżycia chorych z naciekiem trzonu macicy wyniósł 8,77 lat (mediana 8,35 lat), natomiast dla chorych bez nacieku trzonu macicy średni czas przeżycia wyniósł 10,22 lata (mediana 9,8 lat).



Rysunek 20.

5-letnie przeżycie chorych w zależności od występowania nacieku na trzon macicy (0 – brak nacieku, 1 – obecny naciek).

Badając metodą Kaplana – Meiera prawdopodobieństwo przeżycia chorych w zależności od występowania nacieku trzonu macicy wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami chorych badanej grupy ($p=0,0000$).



Rysunek 21.

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych badanej grupy w zależności od występowania nacieku trzonu macicy (grupa 1 – chore bez nacieku, grupa 2 – chore z naciekiem).

Przeanalizowano wpływ obecności nacieku trzonu macicy na występowanie przerzutów do przymacicz. Analizie statystycznej poddano dane uzyskane od 718 chorych. W grupie 153 chorych z naciekiem trzonu macicy przerzuty do przymacicz stwierdzono u 46 chorych (30,07%).

Tabela 60.

Częstość występowania przerzutów do przymacicz w grupie chorych z naciekiem trzonu macicy.

Przerzuty do przymacicz	(+) naciek trzonu macicy	
	n	%
obecne	46	30,07
brak	107	69,93

n – liczba chorych

W badanej grupie chorych stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy występowaniem nacieku trzonu macicy a występowaniem przerzutów do przymacicz ($p=0,0003$ test Chi-kwadrat NW). Oznacza to, że w badanej grupie chore z naciekiem trzonu macicy mają znamienne częściej przerzuty do przymacicz, w porównaniu z chorymi bez nacieku trzonu macicy.

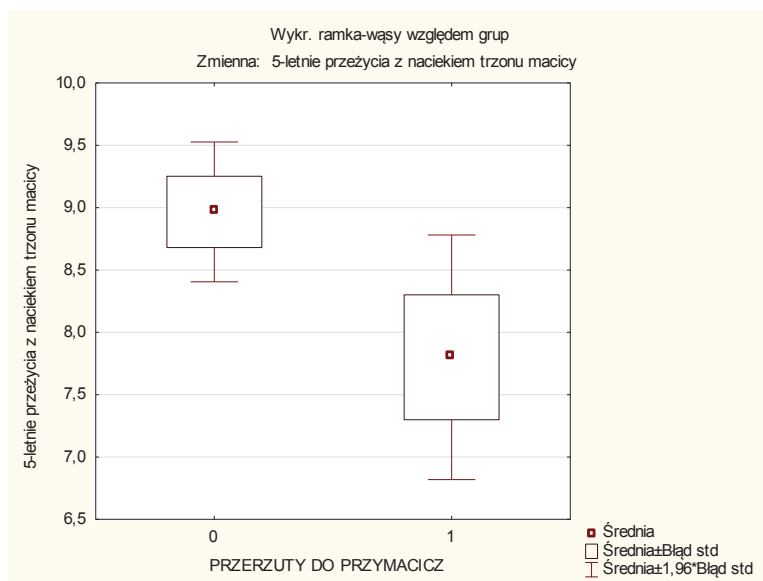
Przeanalizowano 5-letnie przeżycie chorych z naciekiem trzonu macicy w zależności od stanu przymacicz. 5-letnie przeżycie chorych z naciekiem trzonu macicy i przerzutami do przymacicz wyniosło 34,78%, natomiast bez przerzutów do przymacicz 72,9% (Tabela 61). Jednakże nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie pomiędzy wskaźnikami przeżyć 5-letnich ($p=0,0677$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).

Tabela 61.

5-letnie przeżycie chorych z naciekiem trzonu macicy w zależności od obecności przerzutów do przymacicz.

Przerzuty do przymacicz	n	5-letnie przeżycie		p
		n	%	
obecne	46	16	34,78	0,0677
brak	107	78	72,90	

n- liczba chorych



Rysunek 22.

5-letnie przeżycie chorych z naciekiem trzonu macicy w zależności od stanu przymacicz (0 – brak przerzutów, 1 – obecne przerzuty).

4.5.6. Przerzuty do przydatków.

Analizie statystycznej poddano dane uzyskane od 712 chorych. Przerzuty do przydatków stwierdzono u 16 chorych (2,25%). U 7 chorych (43,75%) stwierdzono przerzuty obustronne.

Przeanalizowano 5-letnie przeżycie chorych w zależności od występowania przerzutów do przydatków. 5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do przydatków wyniosło 25%, natomiast bez przerzutów 72,56% (Tabela 62).

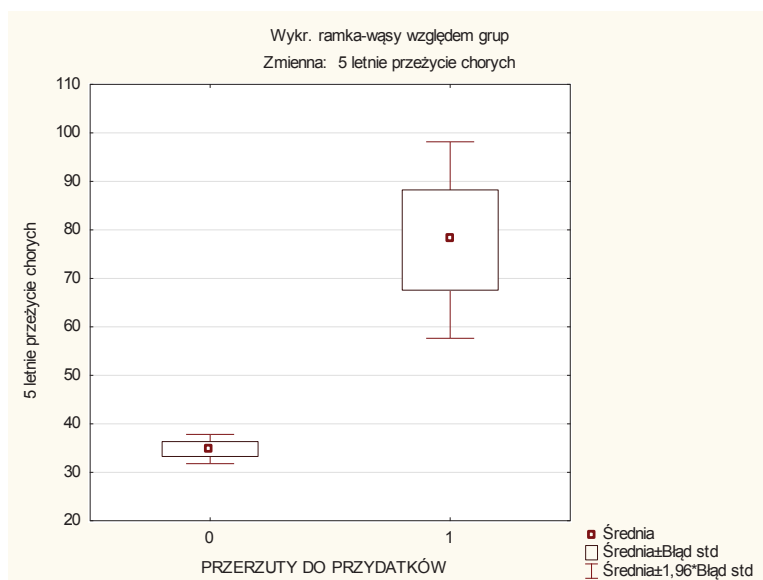
Tabela 62.

5-letnie przeżycie w zależności od występowania przerzutów do przydatków w badanej grupie chorych.

Przerzuty do przydatków	n	5-letnie przeżycie		p
		n	%	
obecne	16	4	25,00	0,0031
brak	696	505	72,56	

n – liczba chorych

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w odsetku 5-letnich przeżyć w zależności od występowania przerzutów do przydatków ($p=0,0031$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa). W grupie chorych bez przerzutów do przydatków większy odsetek chorych kobiet przeżywa powyżej pięciu lat.



Rysunek 23.

5-letnie przeżycie chorych badanej grupy w zależności od występowania nacieku na trzon macicy.

4.5.7. Margines odcięcia chirurgicznego pochwy.

Analizie statystycznej poddano dane 715 chorych. W badanej grupie chorych dodatni margines odcięcia pochwy stwierdzono u 95 chorych (13,29%). Przeanalizowano częstość występowania dodatniego marginesu odcięcia pochwy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO (Tabela 63).

Tabela 63.

Częstość występowania dodatniego marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

GRUPA	FIGO	n	Dodatni margines odcięcia pochwy	
			n	%
I	IB1	327	21	6,42
	IB2	126	16	12,70
	IIA	127	29	22,83
II	IIB	114	23	20,18
	IIIA	6	2	33,33
	IIIB	15	4	26,67

n – liczba chorych

Istnieje istotna statystycznie zależność pomiędzy stopniem klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO a obecnością dodatniego marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy ($p=0,00001$ test Chi-kwadrat NW). Zależność ta występuje również pomiędzy dwoma grupami zaawansowania raka ($p=0,00313$ test Chi-kwadrat NW).

Przeanalizowano 5–letni czas przeżycia chorych w zależności od stanu marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy. 5–letnie przeżycie chorych z dodatnim marginesem odcięcia chirurgicznego pochwy wyniosło 62,11%, natomiast w z marginesem ujemnym 72,74% (Tabela 64).

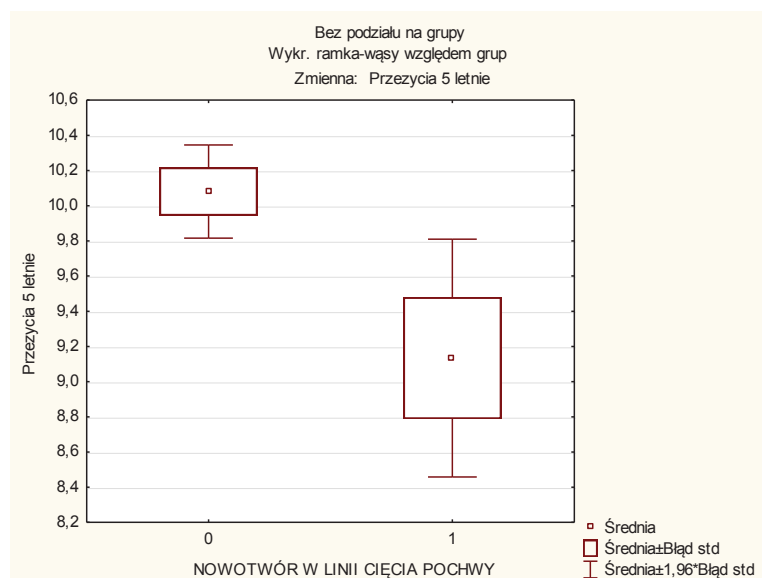
Tabela 64.

5–letnie przeżycia chorych w zależności od stanu marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy.

Margines odcięcia chirurgicznego pochwy	n	5–letnie przeżycie		p
		n	%	
dodatni	95	59	62,11	0,0456
ujemny	620	451	72,74	

n – liczba chorych

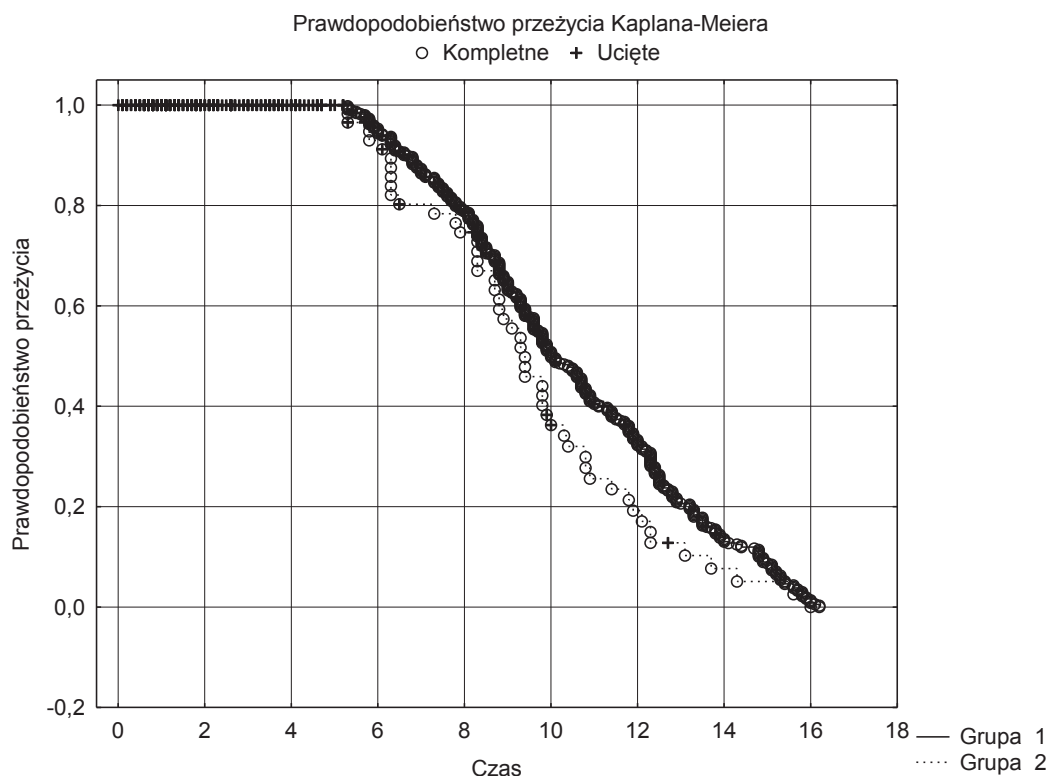
Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w odsetku 5-letnich przeżyć chorych z dodatnim i ujemnym marginesem odcięcia chirurgicznego pochwy ($p=0,0456$ analiza wariancji). Średni czas przeżycia dla chorych z dodatnim marginesem odcięcia pochwy wyniósł 9,2 lata (mediana 8,85 lat), natomiast dla chorych z ujemnym marginesem odcięcia pochwy średni czas przeżycia wyniósł 10 lat (mediana 9,65 lat).



Rysunek 24.

5-letnie przeżycie chorych badanej grupy w zależności od stanu marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy (0 – margines wolny od nowotworu, 1 – nowotwór w linii odcięcia pochwy).

Badając metodą Kaplana – Meiera prawdopodobieństwo przeżycia chorych w grupie chorych z dodatnim i ujemnym marginesem odcięcia chirurgicznego pochwy stwierdzono brak różnicy istotnej statystycznie ($p=0,084$).



Rysunek 25.

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych badanej grupy w zależności od występowania nowotworu w linii odcięcia chirurgicznego mankietu pochwy (grupa 1 – margines ujemny, grupa 2 – margines dodatni).

4.6. Cechy okresu rozrodczego.

Przeanalizowano wiek menarche i wiek w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki, ilość ciąż i porodów w badanej grupie chorych. Zbadano istnienie zależności pomiędzy wyżej wymienionymi cechami okresu rozrodczego a stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy oraz zbadano czy wymienione czynniki mają wpływ na długość czasu przeżycia chorych.

4.6.1. Wiek menarche.

Analizie statystycznej poddano dane 729 chorych. Średni wiek wystąpienia menarche w badanej grupie chorych wynosił 13 lat 10 miesięcy (± 4 lata 1 miesiąc). Najczęstszym wiekiem wystąpienia menarche był 14 rok życia – 217 chorych (29,64%). Średni wiek wystąpienia menarche

w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO przedstawia Tabela 65, natomiast w dwóch grupach zaawansowania – Tabela 66.

Tabela 65.

Średni wiek menarche w badanej grupie chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

GRUPA	FIGO	n	Średnia wiek menarche
I	IB1	333	13 lat 9 miesięcy 18 dni
	IB2	128	13 lat 9 miesięcy 18 dni
	IIA	134	13 lat 8 miesięcy 12 dni
II	IIB	115	13 lat 10 miesięcy 24 dni
	IIIA	6	14 lat 8 miesięcy 12 dni
	IIIB	13	13 lat 8 miesięcy 12 dni

n – liczba chorych

Tabela 66.

Średni wiek menarche w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

GRUPA	n	Średni wiek menarche
I	595	13 lat 9 miesięcy 18 dni
II	134	13 lat 10 miesięcy 24 dni

n – liczba chorych

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy wiekiem menarche w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO w badanej grupie chorych ($p=0,89$ test Chi-kwadrat NW). Jednakże w grupie I (IB1–IIA) występuje dodatnia korelacja o umiarkowanej sile pomiędzy wiekiem wystąpienia menarche, a stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki ($p=0,00001$ test Chi-kwadrat NW; V-Cramera $V=0,38$). Oznacza to, że w badanej grupie chorych w stopniach zaawansowania klinicznego

IB1–IIA im później występuje pierwsza miesiączka, tym mniejsze zaawansowanie kliniczne raka szyjki macicy.

Przeanalizowano 5–letnie przeżycie chorych w zależności od wieku menarche. Nie wykazano zależności pomiędzy wiekiem menarche a 5–letnim przeżyciem chorych w badanej grupie ($p=0,688$ test F analiza regresji wielorakiej). Oznacza to brak wpływu wieku menarche na czas przeżycia chorych.

4.6.2. Wiek w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki.

Analizie statystycznej poddano dane 731 chorych. Średni wiek w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki wynosił 48 lat 11 miesięcy (± 4 lata 4 miesiące). Najczęstszym wiekiem, w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki, był 50 rok życia. W chwili postawienia rozpoznania choroby nowotworowej 351 chorych (48,02%) miesiączkowało, a 380 chorych (51,98%) było w okresie pomenopauzalnym. Liczbę chorych w zależności od wieku w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki przedstawia Tabela 67.

Tabela 67.

Liczba chorych pomenopauzalnych w zależności od wieku w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki.

Wiek w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki	n	%
≤40 r.ż.	7	1,84
41–50 r.ż.	171	45,00
51–60 r.ż.	202	53,16

n – liczba chorych

Zbadano występowanie zależności pomiędzy wiekiem w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki, a stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO. Wiek w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy

przedstawia Tabela 68, natomiast w dwóch grupach zaawansowania raka –
– Tabela 69.

Tabela 68.

Wiek w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki w poszczególnych stopniach
zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

GRUPA	FIGO	n	Wiek w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki					
			≤40 r.ż.		41–50 r.ż.		51–60 r.ż.	
			n	%	n	%	n	%
I	IB1	170	2	1,18	78	45,88	90	52,94
	IB2	49	2	4,08	21	42,86	26	53,06
	IIA	85	0	0	37	43,53	48	56,47
II	IIB	61	2	3,29	26	42,61	33	54,10
	IIIA	5	0	0	2	40,00	3	60,00
	IIIB	10	1	10,00	7	70,00	2	20,00

n – liczba chorych

Tabela 69.

Wiek w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki w dwóch grupach zaawansowania raka
szyjki macicy.

GRUPA	n	Wiek w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki					
		≤40 r.ż.		41–50 r.ż.		51–60 r.ż.	
		n	%	n	%	n	%
I (IB1–IIA)	304	4	1,32	136	44,74	164	53,94
II (IIB–IIIB)	76	3	3,95	35	46,05	38	50,00

n – liczba chorych

Istnieje dodatnia korelacja pomiędzy wiekiem wystąpienia ostatniej
miesiączki, a zaawansowaniem raka szyjki macicy ($p=0,025$ test Chi-kwadrat
NW). Jednakże – siła tej zależności jest niewielka (współczynnik V-Cramera
 $V= 0,122$). Oznacza to, że chore, u których wiek w czasie wystąpienia ostatniej

miesiączki był późniejszy, chorują na bardziej zaawansowanego raka szyjki macicy.

Przeanalizowano 5-letnie przeżycie chorych w zależności od wieku w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki. 5-letnie przeżycie chorych w zależności od wieku wystąpienia ostatniej miesiączki prezentuje Tabela 70.

Tabela 70.

5-letnie przeżycie chorych w zależności od wieku w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki.

Wiek w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki	n	5-letnie przeżycie chorych		P
		n	%	
≤40 r.ż.	7	2	28,57	0,0048
41–50 r.ż.	171	122	71,35	
51–60 r.ż.	202	150	74,26	

n – liczba chorych

Wykazano istotne statystycznie różnice w 5-letnim czasie przeżycia chorych w zależności od wieku w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki ($p=0,0048$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa), jednakże brak współzależności pomiędzy tymi zmiennymi ($p=0,475$ test Chi-kwadrat NW).

4.6.3. Liczba ciąż i porodów.

Analizie statystycznej poddano dane 731 chorych. W badanej grupie średnia ilość ciąż wyniosła 3,2.

Tabela 71.

Częstość występowania ciąż w badanej grupie chorych.

Liczba ciąż	n	%
0	35	4,79
1	88	12,04
2	173	23,67
3	166	22,71
4	119	16,28
5 i więcej	150	20,52

n – liczba chorych

Zbadano występowanie zależności pomiędzy liczbą ciąż badanych chorych a stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO. Częstość występowania ciąż badanych chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO przedstawia Tabela 72, natomiast w dwóch grupach zaawansowania raka – Tabela 73.

Tabela 72.

Częstość występowania ciąż w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

FIGO	Liczba ciąż											
	0		1		2		3		4		5 i więcej	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
IB1	12	3,61	35	10,54	90	27,11	85	25,6	54	16,27	57	17,19
IB2	9	6,98	23	17,83	28	21,71	27	20,9	16	12,4	25	19,38
IIA	7	5,19	12	8,89	28	20,74	27	20,0	27	20,0	33	24,44
IIB	6	5,25	16	14,04	24	21,05	22	19,3	17	14,91	30	26,32
IIIA	0	0	0	0	1	16,7	2	33,3	0	0	3	50,0
IIIB	1	6,67	2	13,33	2	13,33	3	20,0	5	33,33	2	13,33

n – liczba chorych

Tabela 73.

Częstość występowania ciąży w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Liczba ciąży	GRUPA I (IB1–IIA)		GRUPA II (IIB–IIIB)	
	n	%	n	%
0	28	4,71	7	5,19
1	70	11,76	18	13,33
2	146	24,54	27	20,00
3	139	23,36	27	20,00
4	97	16,30	22	16,30
5 i więcej	115	19,33	35	25,93

n – liczba chorych

Nie istnieje istotna statystycznie różnica pomiędzy liczbą ciąży w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy ($p=0,79$ test Chi-kwadrat NW). W grupie chorych w stopniach zaawansowania klinicznego IB1–IIA także nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy liczbą ciąży w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka ($p=0,159$ test Chi-kwadrat NW).

W badanej grupie 731 chorych średnia ilość porodów wyniosła 2,7.

Tabela 74.

Częstość występowania porodów w badanej grupie chorych.

Liczba porodów	n	%
0	42	5,75
1	116	15,87
2	245	33,52
3	148	20,25
4	89	12,18
5 i więcej	91	12,45

n – liczba chorych

Zbadano występowanie zależności pomiędzy liczbą porodów badanych chorych a stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO. Częstość występowania porodów badanych chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO przedstawia Tabela 75, natomiast w dwóch grupach zaawansowania raka Tabela 76.

Tabela 75.

Częstość występowania porodów w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

FIGO	Liczba porodów											
	0		1		2		3		4		5 i więcej	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
IB1	16	4,8	49	14,8	135	40,7	67	20,2	33	9,9	33	9,9
IB2	9	6,98	28	21,7	36	27,9	28	21,7	13	10,1	14	10,8
IIA	8	5,9	21	15,6	35	25,9	24	17,8	22	16,3	24	17,8
IIB	8	7,02	16	14,1	34	29,8	26	22,8	15	13,2	16	14,1
IIIA	0	0	0	0	2	33,3	1	16,7	1	16,7	2	33,3
IIIB	1	6,7	2	13,3	3	20,0	2	13,3	5	33,3	2	13,3

n – liczba chorych

Tabela 76.

Częstość występowania porodów w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Liczba porodów	GRUPA I (IB1–IIA)		GRUPA II (IIB–IIIB)	
	n	%	n	%
0	33	5,55	9	6,67
1	98	16,47	18	13,33
2	206	34,62	39	28,89
3	119	20,00	29	21,48
4	68	11,43	21	15,56
5 i więcej	71	11,93	20	14,81

n – liczba chorych

Nie istnieje istotna statystycznie różnica pomiędzy liczbą porodów w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy ($p=0,512$ test Chi-kwadrat NW). Także w grupie chorych w stopniach zaawansowania IB1–IIA nie wykazano korelacji pomiędzy zmiennymi ($p=0,06$ test Chi-kwadrat NW).

Przeanalizowano 5–letnie przeżycie chorych w zależności od liczby ciąż i porodów w badanej grupie chorych. Analiza statystyczna wykazała brak istotnych statystycznie różnic w odsetku 5–letnich przeżyć chorych w zależności od liczby ciąż ($p=0,996$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa) oraz liczby porodów ($p=0,98$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).

4.7. Miejsce zamieszkania.

Analizie statystycznej poddano dane 731 chorych. W badanej grupie 499 chorych (68,26%) mieszkało w mieście, natomiast 232 chore (31,74%) na wsi. Liczbę chorych zamieszkałych w mieście i na wsi w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy przedstawia Tabela 77.

Tabela 77.

Liczba chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy w zależności od miejsca zamieszkania.

GRUPA	FIGO	Miasto		Wieś	
		n	%	n	%
I	IB1	242	48,50	91	39,21
	IB2	88	17,64	40	17,24
	IIA	80	16,03	54	23,28
II	IIB	80	16,03	35	15,09
	IIIA	1	0,20	5	2,16
	IIIB	8	1,60	7	3,02

n – liczba chorych

Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy a miejscem zamieszkania ($p=0,011$ test Chi-kwadrat NW). W badanej grupie chore z aglomeracji miejskich mają mniej zaawansowanego klinicznie raka szyjki macicy w porównaniu z chorymi mieszkającymi na wsi.

Przeanalizowano 5-letnie przeżycie chorych w zależności od miejsca zamieszkania.

Tabela 78.

5-letnie przeżycia chorych w zależności od miejsca zamieszkania.

Miejsce zamieszkania	n	5-letnie przeżycie		p
		n	%	
Miasto	499	356	71,34	0,777
wieś	232	165	71,12	

n – liczba chorych

Miejsce zamieszkania nie ma istotnego statystycznie wpływu na 5-letni czas przeżycia chorych ($p=0,777$ analiza wariancji test F).

Przeanalizowano czy miejsce zamieszkania ma wpływ na 5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO. 5-letni czas przeżycia chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy przedstawia Tabela 79, natomiast w dwóch grupach zaawansowania raka Tabela 80.

Tabela 79.

5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy w zależności od miejsca zamieszkania.

FIGO	5-letnie przeżycie			
	miasto		wieś	
	n	%	n	%
IB1	205	84,71	79	86,81
IB2	50	56,82	24	60,00
IIA	57	71,25	38	70,37
IIB	43	53,75	17	48,57
IIIA	0	0	4	80,00
IIIB	1	12,50	3	42,86

n – liczba chorych

Tabela 80.

5-letnie przeżycie chorych w dwóch grupach zaawansowania raka w zależności od miejsca zamieszkania.

GRUPA	5-letnie przeżycie			
	miasto		wieś	
	n	%	n	%
I (IB1–IIA)	312	52,44	141	23,70
II (IIB–IIIB)	44	32,35	24	17,65

n – liczba chorych

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w odsetku 5-letniego przeżycia chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy tylko w grupie chorych z aglomeracji miejskich ($p=0,0000$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa), jednakże brak korelacji pomiędzy tymi zmiennymi. W grupie chorych mieszkających na wsi nie stwierdzono takiej zależności ($p=1,0$

ANOVA rang Kruskala – Wallisa). Nie stwierdzono także różnicy w odsetku 5-letnich przeżyć w zależności od miejsca zamieszkania pomiędzy dwoma grupami zaawansowania (p=0,7055 ANOVA rang Kruskala – Wallisa).

4.8. Indeks masy ciała.

Analizie statystycznej poddano dane 731 chorych. W badanej grupie większość stanowią chore z nadwagą (50,62%).

Tabela 81.

Rozkład chorych badanej grupy w zależności od masy ciała.

Masa ciała	n	%
prawidłowa BMI 18,5–24,99	321	43,91
niedowaga BMI <18,5	40	5,47
nadwaga BMI ≥25	370	50,62

n – liczba chorych

W I grupie (IB1–IIA) dominują chore z nadwagą, natomiast w II grupie chorych (IIB–IIIB) większość stanowią chore z prawidłową masą ciała. Rozkład chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy w zależności od masy ciała przedstawia Tabela 82, natomiast w dwóch grupach zaawansowania raka Tabela 83.

Tabela 82.

Rozkład chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy w zależności od masy ciała.

FIGO	n	Masa ciała					
		prawidłowa		niedowaga		nadwaga	
		n	%	n	%	n	%
IB1	333	138	41,44	11	3,30	184	55,26
IB2	128	57	44,53	10	7,81	61	47,66
IIA	134	54	40,30	9	6,72	71	52,99
IIB	115	59	51,30	7	6,09	49	42,61
IIIA	6	6	100,00	0	0	0	0
IIIB	15	7	46,67	3	20,00	5	33,33

n – liczba chorych

Tabela 83.

Rozkład chorych w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy w zależności od masy ciała.

GRUPA	n	Masa ciała					
		prawidłowa		niedowaga		nadwaga	
		n	%	n	%	n	%
I (IB1–IIA)	595	249	41,85	30	5,04	316	53,11
II (IIB–IIIB)	136	72	52,94	10	7,35	54	39,71

n- liczba chorych

Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy masą ciała a stopniem klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy w badanej grupie chorych ($p=0,005$ test Chi-kwadrat NW). Stwierdzono także istotną statystycznie zależność pomiędzy masą ciała, a zaawansowaniem raka w dwóch grupach zaawansowania w badanej grupie chorych ($p=0,0034$ ANOVA rang Kruskala –

– Wallisa). Oznacza to, że chore z bardziej zaawansowanym rakiem szyjki macicy mają niższą masę ciała.

Przeanalizowano 5-letnie przeżycie chorych w zależności od masy ciała. 5-letnie przeżycie chorych badanej grupy w zależności od masy ciała przedstawia Tabela 84.

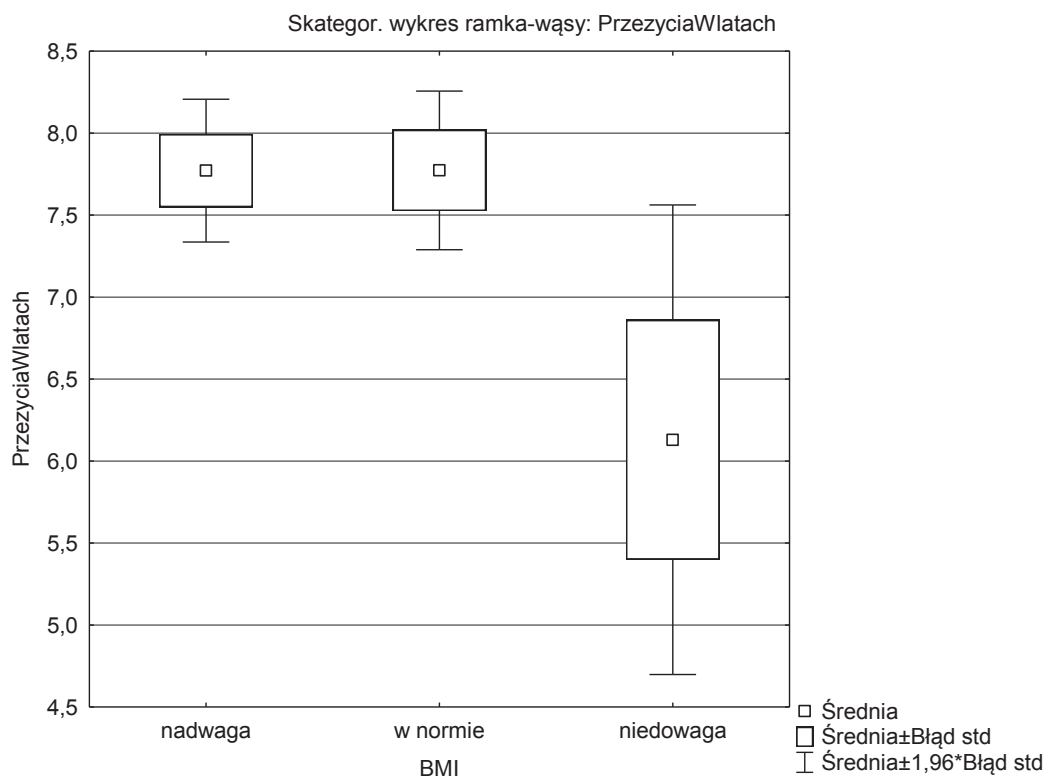
Tabela 84.

5-letnie przeżycie chorych w zależności od masy ciała.

Masa ciała	5-letnie przeżycie		p
	n	%	
prawidłowa	231	71,96	0,6899
niedowaga	23	57,50	
nadwaga	267	72,16	

n – liczba chorych

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu masy ciała na 5-letni czas przeżycia chorych badanej grupy ($p=0,6899$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa). Oznacza to, że czas przeżycia chorych w grupach w zależności od masy ciała nie różni się znamienne.



Rysunek 26.

Wykres zależności pomiędzy indeksem masy ciała chorych badanej grupy a długością przeżycia w latach.

Przeanalizowano wpływ masy ciała na 5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy. 5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych stopniach klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy w zależności od masy ciała przedstawia Tabela 85, natomiast w dwóch grupach zaawansowania Tabela 86.

Tabela 85.

5-letnie przeżycia chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO w zależności od masy ciała.

FIGO	n	5-letnie przeżycie					
		Masa ciała					
		prawidłowa		niedowaga		nadwaga	
		n	%	n	%	n	%
IB1	333	121	36,34	10	3,00	153	45,95

IB2	128	37	28,91	4	3,13	33	25,78
IIA	134	36	26,87	7	5,22	52	38,81
IIB	115	30	26,09	2	1,74	28	24,35
IIIA	6	4	66,67	0	0	0	0
IIIB	15	3	20,00	0	0	1	6,67

n – liczba chorych

Analizując 5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO w zależności od masy ciała nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w 5-letnim przeżyciu pomiędzy grupami ($p=0,6869$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).

Tabela 86.

5-letnie przeżycie chorych w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy w zależności od masy ciała.

GRUPA	5-letnie przeżycia					
	Masa ciała					
	prawidłowa		niedowaga		Nadwaga	
	n	%	n	%	n	%
I (IB1–IIA)	194	32,61	21	3,53	238	40,00
II (IIB–IIIB)	37	27,21	2	1,47	29	21,32

n – liczba chorych

Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w pięcioletnim przeżyciu chorych w zależności od masy ciała w dwóch grupach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy w badanej grupie ($p=0,7239$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa dla grupy IB1–IIA, $p=0,2562$ dla grupy IIB–IIIB).

4.9. Choroby nienowotworowe współistniejące z rakiem szyjki macicy.

Choroby współistniejące z rakiem szyjki macicy w grupie badanych chorych podzielono na:

- 1) Choroby układu sercowo–naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, przebyty zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, wady serca);
- 2) Choroby immunologiczne (choroby układowe tkanki łącznej, łuszczyca, niedokrwistość Addisona – Biermera, stwardnienie rozsiane);
- 3) Choroby metaboliczne (cukrzyca, choroby tarczycy, hipercholesterolemia, kamica nerkowa, kamica pęcherzyka żółciowego, marskość wątroby, zapalenie trzustki);
- 4) Choroby układu pokarmowego (choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy);
- 5) Choroby układu oddechowego (astma oskrzelowa);
- 6) Choroby wirusowe (wirusowe zapalenie wątroby typu B i C);
- 7) Gruźlica.

Analizie statystycznej poddano dane 731 chorych. W badanej grupie chorych nienowotworowe choroby współistniejące występowały u 334 chorych (45,69%). W grupie chorych ze stwierdzoną nienowotworową chorobą współistniejącą u 277 chorych (82,93%) występowała tylko jedna choroba współistniejąca. Pozostałe chore podawały występowanie co najmniej dwóch chorób współistniejących. Najczęściej występowały choroby układu sercowo–naczyniowego (209 chorych), rzadziej choroby metaboliczne (87 chorych) i choroby immunologiczne (51 chorych).

Przeanalizowano wpływ występowania nienowotworowych chorób współistniejących na stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy. Częstość występowania nienowotworowych chorób towarzyszących w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy przedstawia Tabela 87, natomiast w dwóch grupach zaawansowania – Tabela 88.

Tabela 87.

Częstość występowania nienowotworowych chorób współistniejących w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

FIGO	n	Choroba współistniejąca			
		obecna		Brak	
		n	%	n	%
IB1	333	158	47,32	175	44,08
IB2	128	47	14,08	81	20,40
IIA	134	66	19,72	68	17,13
IIB	115	52	15,57	63	15,87
IIIA	6	4	1,21	2	0,50
IIIB	15	7	2,11	8	2,02

n – liczba chorych

Tabela 88.

Częstość występowania nienowotworowych chorób współistniejących w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

GRUPA	n	Choroba współistniejąca			
		obecna		Brak	
		n	%	n	%
I (IB1–IIA)	595	271	45,55	324	54,45
II (IIB–IIIB)	136	63	46,32	73	53,68

n – liczba chorych

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy występowaniem chorób współistniejących a stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy ($p=0,25$ test Chi-kwadrat NW). Nie stwierdzono także istotnej statystycznie różnicy w występowaniu chorób towarzyszących pomiędzy dwoma

grupami zaawansowania raka szyjki macicy ($p=0,8696$ test Chi-kwadrat NW). Oznacza to, że w grupie chorych z chorobami współistniejącymi rak szyjki macicy nie jest bardziej zaawansowany w porównaniu z grupą chorych bez chorób współistniejących.

Przeanalizowano wpływ występowania nienowotworowych chorób współistniejących na 5-letnie przeżycie chorych. 5-letnie przeżycie chorych w zależności od występowania nienowotworowych chorób współistniejących przedstawia Tabela 89.

Tabela 89.

5-letnie przeżycie chorych w zależności od występowania nienowotworowych chorób współistniejących.

Choroba współistniejąca	n	5-letnie przeżycie	
		n	%
Obecna	334	236	70,66
brak	397	285	71,79

n – liczba chorych

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odsetku przeżyć pięcioletnich pomiędzy grupami chorych ($p=0,3441$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).

4.10. Współwystępowanie nowotworów złośliwych.

W badanej grupie chorych u 19 pacjentek (2,6%) współwystępował inny nowotwór złośliwych. Najczęściej współwystępującym nowotworem był rak piersi – 6 chorych, następnie rak jelita grubego – 2 chore, rak kości – 2 chore, białaczka – 2 chore oraz rak gardła, rak trzustki, rak ślinianki, rak pęcherza moczowego, rak sromu, czerniak skóry w pojedynczych przypadkach.

W badanej grupie chorych nie stwierdzono wpływu obecności drugiego nowotworu na czas przeżycia chorych ($p=0,52$ analiza wariancji test F).

4.11. Palenie papierosów.

Analizie statystycznej poddano dane uzyskane od 717 chorych. W badanej grupie chorych były 203 chore palące (28,31%) i 514 chorych niepalących (71,69%).

Przeanalizowano zależność pomiędzy paleniem papierosów a stopniem zaawansowania klinicznego wg FIGO raka szyjki macicy. Liczebność chorych palących i niepalących w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy przedstawia Tabela 90, natomiast w dwóch grupach zaawansowania raka Tabela 91.

Tabela 90.

Częstość palenia papierosów w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

FIGO	n	Chore palące		Chore niepalące	
		n	%	n	%
IB1	328	91	27,74	237	72,26
IB2	125	40	32,00	85	68,00
IIA	130	31	23,85	99	76,15
IIB	114	36	31,58	78	68,42
IIIA	6	0	0	6	100,00
IIIB	14	5	35,71	9	64,29

n – liczba chorych

Tabela 91.

Częstość palenia papierosów w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

GRUPA	Chore palące		Chore niepalące	
	n	%	n	%
I (IB1–IIA) N=583	162	27,79	421	72,21
II (IIB–IIIB) N=134	41	30,60	93	69,40

n – liczba chorych

Analiza wykazała brak zależności pomiędzy paleniem papierosów a zaawansowaniem klinicznym raka szyjki macicy ($p=0,389$ test Chi-kwadrat NW). Nie stwierdzono także zależności pomiędzy paleniem papierosów a zaawansowaniem raka pomiędzy dwoma grupami zaawansowania ($p=0,5175$ test Chi-kwadrat NW).

Przeanalizowano wpływ palenia papierosów na 5–letnie przeżycie chorych w zależności od palenia papierosów. 5–letnie przeżycie chorych palących wyniosło 75,37%, natomiast chorych niepalących 70,04% (Tabela 92).

Tabela 92.

5–letnie przeżycie chorych palących i niepalących.

Palenie papierosów	n	5–letnie przeżycie	
		n	%
chore palące	203	153	75,37
chore niepalące	514	360	70,04

n- liczba chorych

Stwierdzono wpływ palenia papierosów na 5–letni czas przeżycia chorych ($p=0,0000$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa). W badanej grupie chorych większy odsetek chorych niepalących przeżywa powyżej pięciu lat.

Zbadano czy występuje zależność pomiędzy paleniem papierosów, a występowaniem poszczególnych typów histopatologicznych raka szyjki macicy oraz czy w grupie chorych palących i niepalących typ histopatologiczny raka szyjki macicy ma wpływ na 5–letnie przeżycie chorych.

Analizie statystycznej poddano dane uzyskane od 679 chorych. W badanej grupie było 197 chorych palących (29,01%) i 482 chorych niepalących (70,99%).

Tabela 93.

Liczebność chorych palących i niepalących w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy.

Typ histopatologiczny	n	Chore palące		Chore niepalące	
		n	%	n	%
plaskonabłonkowy	631	186	29,48	445	70,52
gruczolowy	45	10	22,22	35	77,78
„inny”	3	1	33,33	2	66,67

n – liczba chorych

Nie stwierdzono zależności pomiędzy paleniem papierosów a typem histopatologicznym raka szyjki macicy ($p=0,56149$ test Chi-kwadrta NW).

Tabela 94.

5–letnie przeżycie chorych palących i niepalących w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki macicy.

Typ histopatologiczny	5–letnie przeżycie			
	chore palące		chore niepalące	
	n	%	n	%
plaskonabłonkowy	140	22,19	315	49,92

gruczołowy	7	15,56	19	42,22
„inny”	0	0	0	0

n – liczba chorych

Nie stwierdzono wpływu palenia papierosów w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki na pięcioletnie przeżycie chorych ($p=0,9754$ dla chorych palących test Chi-kwadrat NW; $p=0,9987$ dla chorych niepalących test Chi-kwadrat NW).

4.12. Objawy choroby nowotworowej.

Najczęściej zgłaszanym przez chore objawem klinicznym były nieprawidłowe krwawienia z narządów płciowych – 546 chorych (74,69%):

1. krwawienia ≤ 3 miesiące – 296 chorych (54,2%),
2. krwawienia > 3 miesięcy – 178 chorych (32,6%),
3. krwawienia kontaktowe – 72 chore (13,2%).

Dodatkowym objawem klinicznym były upławy:

1. upławy towarzyszące krwawieniom z narządów płciowych – 93 chore (12,72%),
2. upławy jako jedyny objaw kliniczny – 64 chore (8,76%).

U 44 chorych (6,02%) raka szyjki macicy rozpoznano na podstawie nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego; natomiast u 77 chorych (10,53%) rozpoznano przypadkowo, podczas kontrolnego badania ginekologicznego. Chore te nie zgłaszały żadnych objawów klinicznych.

Zbadano czy występuje w badanej grupie istotna statystycznie zależność pomiędzy czasem trwania objawów klinicznych a 5-letnim przeżyciem chorych i nie stwierdzono takiej zależności ($p=0,398$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy, a czasem trwania objawów

klinicznych ($p=0,4$ test Chi-kwadrat NW). Brak również takiej zależności w grupie chorych w stopniach zaawansowania IB1–IIA ($p=0,192$ test Chi-kwadrat NW).

Podczas badania ginekologicznego najczęściej stwierdzaną postacią raka szyjki macicy była postać endofityczna raka (owrzodzenie części pochwowej szyjki macicy). Analizie statystycznej poddano dane 726 chorych.

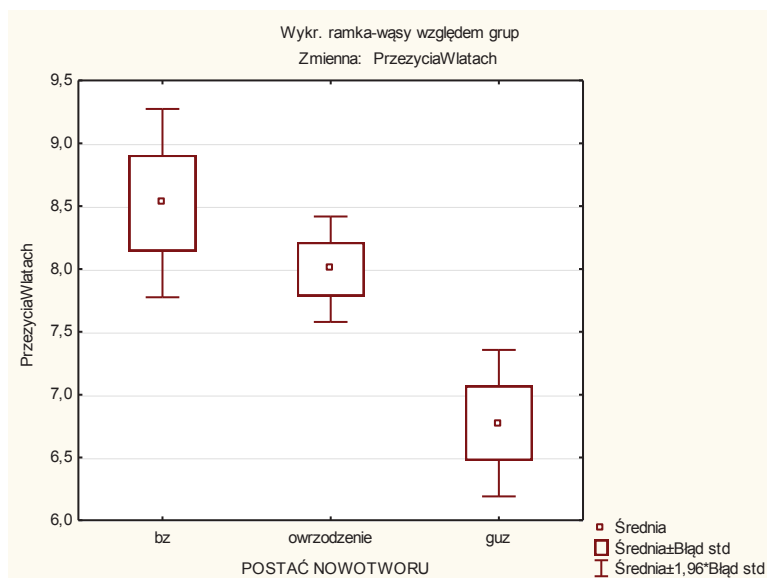
Tabela 95.

Częstość występowania poszczególnych postaci klinicznych raka szyjki macicy w badanej grupie chorych.

Tarcza części pochwowej szyjki macicy	n	%
owrzodzenie	434	59,78
guz	222	30,58
niezmieniona	70	9,64

n – liczba chorych

Analiza przeżycia w badanej grupie chorych wykazała istnienie zależności pomiędzy postacią kliniczną raka szyjki macicy a długością czasu przeżycia chorych ($p=0,002$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa). W badanej grupie chorych, chore z guzem szyjki macicy mają krótszy czas przeżycia w porównaniu z chorymi z owrzodzeniem tarczy części pochwowej szyjki macicy.



Rysunek 27.

5-letnie przeżycie chorych w zależności od postaci nowotworu.

Zbadano także zależności pomiędzy postacią kliniczną raka szyjki macicy a występowaniem przerzutów do narządów miednicy mniejszej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy postacią kliniczną nowotworu a występowaniem przerzutów do przymacicz ($p=0,43$ test Chi-kwadrat NW), przydatków ($p=0,447$ test Chi-kwadrat NW), węzłów chłonnych ($p=0,147$ test Chi-kwadrat NW), nacieku trzonu macicy ($p=0,79$ test Chi-kwadrat NW).

4.13. Wynik badania urografii przed zabiegiem operacyjnym.

Chore badanej grupy przed zakwalifikowaniem do leczenia operacyjnego z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy miały wykonaną urografię. U dwóch chorych podczas gromadzenia danych nie znaleziono wyniku badania.

Tabela 96.

Wyniki urografii przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego w badanej grupie chorych.

	n	%
Urografia prawidłowa	670	91,91
Poszerzenie dróg moczowych	30	4,16
Zdwojenie dróg moczowych	16	2,18
Brak moczowodu	2	0,26
Wodonercze	4	0,55
Brak funkcji nerki	7	0,94

n – liczba chorych

4.14. Stężenie hemoglobiny przedoperacyjnej.

Parametrem laboratoryjnym ocenianym u wszystkich chorych badanej grupy było stężenie hemoglobiny we krwi (g/dl). Pierwszy pomiar dokonywany był przy przyjęciu chorej do szpitala.

Analizie statystycznej poddano dane 716 chorych. U 156 chorych (21,34%) stwierdzono stężenie hemoglobiny przedoperacyjnej poniżej 12g/dl.

Tabela 97.

Wyniki stężenia hemoglobiny (g/dl) przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego w badanej grupie chorych.

Stężenie hemoglobiny	n	%
>13 g/dl	394	55,03
11–13 g/dl	233	32,54
≤11 g/dl	89	12,43

n – liczba chorych

Z grupy chorych ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl 9 pacjentek miało stężenie hemoglobiny < 8 g/dl ze średnim stężeniem 6,87 g/dl.

Przeanalizowano średni spadek stężenia hemoglobiny, porównując jej stężenie przy przyjęciu do szpitala ze stężeniem w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym. Uzyskano średni spadek stężenia hemoglobiny 3,6 g/dl (0,1–9,6 g/dl).

Zbadano czy stężenie hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym ma wpływ na pięcioletnie przeżycie chorych.

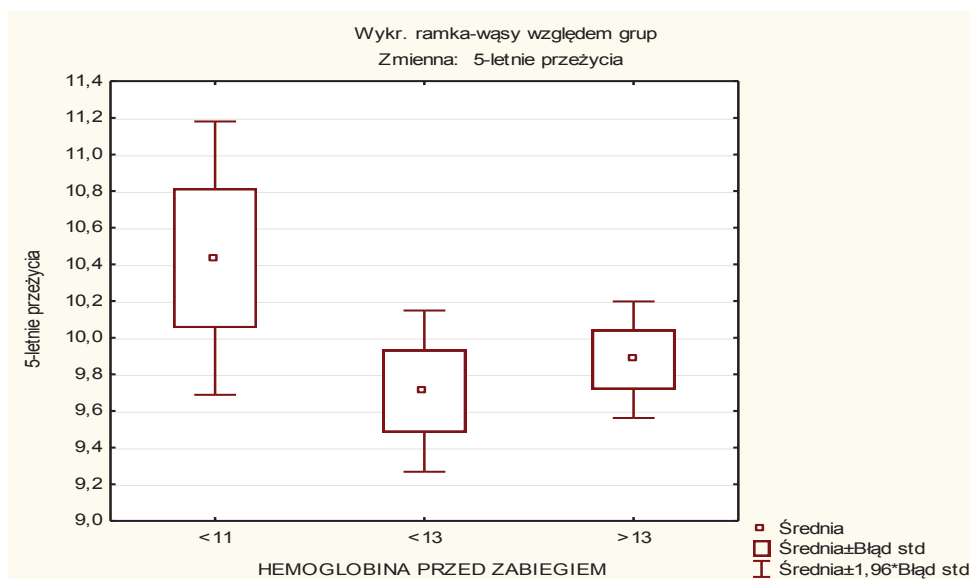
Tabela 98.

5-letnie przeżycie chorych w zależności od stężenia hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego.

Stężenie hemoglobiny	5-letnie przeżycie	
	n	%
>13 g/dl	306	77,66
11–13 g/dl	157	67,38
≤ 11 g/dl	47	52,81

n – liczba chorych

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odsetku 5-letniego przeżycia chorych w zależności od stężenia hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego ($p=0,2266$ ANOVA rang Kruskala – Wallisa).



Rysunek 28.

5-letnie przeżycie chorych w zależności od stężenia hemoglobiny przedoperacyjnej.

Zbadano różnicę w stężeniu hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO. Rozkład chorych w zależności od stężenia hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy przedstawia Tabela 99, natomiast w dwóch grupach zaawansowania raka Tabela 100.

Tabela 99.

Częstość występowania analizowanego stężenia hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

FIGO	n	Stężenie hemoglobiny					
		>13 g/dl		11–13 g/dl		≤11 g/dl	
		n	%	n	%	n	%
IB1	323	213	65,94	89	27,55	21	6,51
IB2	125	46	36,80	51	40,80	28	22,40

IIA	134	77	57,46	43	32,09	14	10,45
IIB	113	49	43,36	44	38,94	20	17,70
IIIA	6	3	50,00	3	50,00	0	0
IIIB	15	6	40,00	3	20,00	6	40,00

n – liczba chorych

Tabela 100.

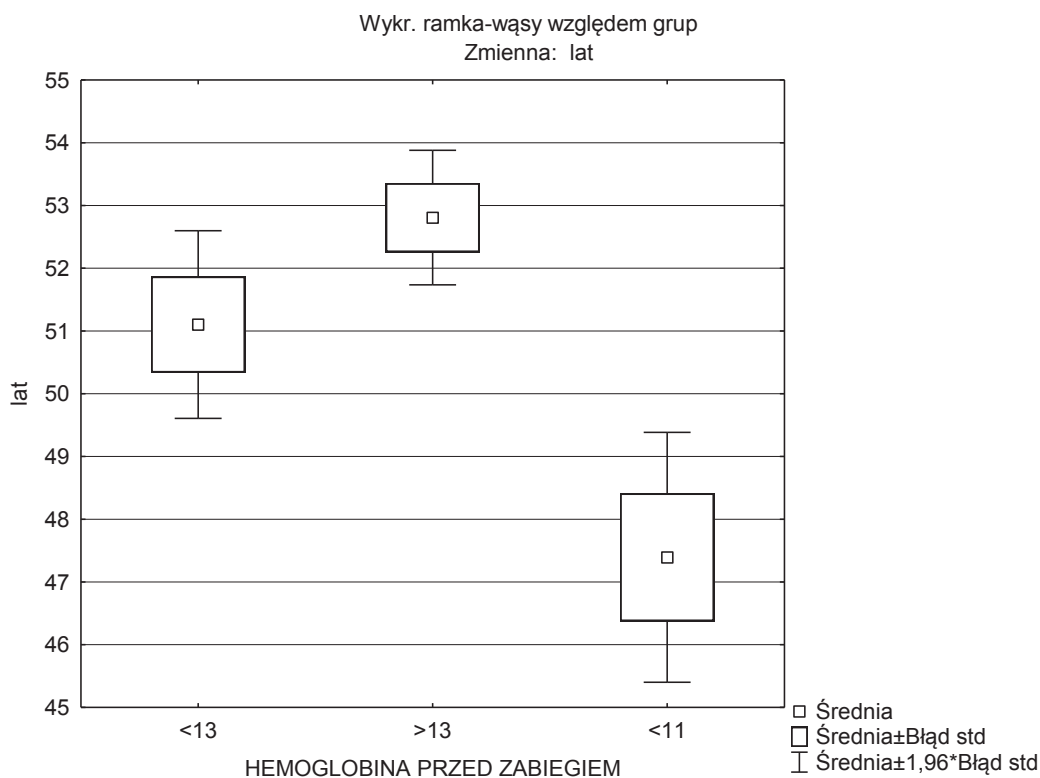
Częstość występowania analizowanego stężenia hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

GRUPA	n	Stężenie hemoglobiny					
		>13 g/dl		11–13 g/dl		≤11 g/dl	
		n	%	n	%	n	%
I (IB1–IIB)	582	336	57,73	183	31,44	63	10,83
II (IIB–IIIB)	134	58	43,28	50	37,31	26	19,41

n – liczba chorych

Wykazano istotną statystycznie różnicę w stężeniu hemoglobiny w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki ($p=0,0000$ test Chi-kwadrat NW). Różnice istotne statystycznie w stężeniu hemoglobiny występują także w grupie chorych w stopniach zaawansowania klinicznego raka IB1–IIA ($p=0,0000$ test Chi-kwadrat NW). Oznacza to, że chore z mniej zaawansowaną chorobą nowotworową mają wyższe stężenie hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego.

Przeanalizowano różnice w stężeniu hemoglobiny przedoperacyjnej w zależności od wieku chorych. Wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu hemoglobiny przedoperacyjnej w zależności od wieku badanych chorych ($p=0,0000$ test Kruskala – Wallisa). Chore młodsze miały niższe stężenie hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego.



Rysunek 29.

Wykres zależności pomiędzy stężeniem hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym a wiekiem chorych badanej grupy.

Przeanalizowano także czy występowanie przerzutów do przymacicz, węzłów chłonnych i nacieku trzonu macicy ma wpływ na stężenie hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym.

4.14.1. Stężenie hemoglobiny przedoperacyjnej a przerzuty do przymacicz.

Analizie statystycznej poddano dane 707 chorych, z których 126 chorych (17,82%) miało przerzuty do przymacicz.

Tabela 101.

Częstość występowania analizowanych stężeń hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym w grupie chorych z przerzutami i bez przerzutów do przymacicz.

Stężenie hemoglobiny	Przerzuty do przymacicz			
	obecne		brak	
	n	%	n	%
>13g/dl	52	41,27	338	58,17
11–13g/dl	48	38,10	181	31,15
≤11g/dl	26	20,63	62	10,68

n – liczba chorych

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem hemoglobiny przedoperacyjnej a występowaniem przerzutów do przymacicz ($p=0,0008$ test Chi-kwadrat NW). Oznacza to, że w grupie chorych z przerzutami do przymacicz chore mają znamienne niższe stężenia hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym.

4.14.2. Stężenie hemoglobiny przedoperacyjnej a przerzuty do węzłów chłonnych.

Analizie statystycznej poddano dane 701 chorych, z których 234 chore (33,38%) miały przerzuty do węzłów chłonnych.

Tabela 102.

Częstość występowania analizowanych stężeń hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym w grupie chorych z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych.

Stężenie hemoglobiny	Przerzuty do węzłów chłonnych			
	obecne		Brak	
	n	%	n	%
>13g/dl	102	43,59	284	60,81
11–13g/dl	93	39,74	135	28,91

≤11g/dl	39	16,67	48	10,28
----------------	----	-------	----	-------

n – liczba chorych

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem hemoglobiny przedoperacyjnej a występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych ($p=0,0000$ test Chi-kwadrat NW). Oznacza to, że w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych chore mają znamienne niższe stężenia hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym.

4.14.3. Stężenie hemoglobiny przedoperacyjnej a naciek trzonu macicy.

Analizie statystycznej poddano dane 703 chorych, z których 151 chorych (21,48%) miało naciek trzonu macicy.

Tabela 103.

Częstość występowania analizowanych stężeń hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym w grupie chorych z naciekiem i bez nacieku trzonu macicy.

Stężenie hemoglobiny	Naciek trzonu macicy			
	obecny		brak	
	n	%	n	%
>13g/dl	67	44,37	319	57,79
11–13g/dl	58	38,41	171	30,98
≤11g/dl	26	17,22	62	11,23

n – liczba chorych

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem hemoglobiny przedoperacyjnej a występowaniem nacieku trzonu macicy ($p=0,0108$ test Chi-kwadrat NW). Oznacza to, że obecność nacieku trzonu macicy koreluje z niższym poziomem hemoglobiny przedoperacyjnej badanej grupy chorych.

4.14.4. Stężenie hemoglobiny przedoperacyjnej a wielkość pierwotnego guza szyjki macicy.

Analizie statystycznej podano dane 700 chorych. W badanej grupie chorych u 406 chorych (58%) stwierdzono pierwotny guz szyjki macicy ≤ 4 cm, a u 294 chorych (42%) guz szyjki >4 cm.

Tabela 104.

Częstość występowania analizowanych stężeń hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym w grupie chorych z pierwotnym guzem szyjki macicy ≤ 4 cm i > 4 cm.

Stężenie hemoglobiny	Wielkość pierwotnego guza szyjki macicy			
	≤ 4 cm		>4 cm	
	n	%	n	%
$>13\text{g/dl}$	261	64,30	125	42,52
11–13g/dl	111	27,33	117	39,80
$\leq 11\text{g/dl}$	34	8,37	52	17,68

n – liczba chorych

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem hemoglobiny przedoperacyjnej, a wielkością pierwotnego guza szyjki macicy ($p=0,0000$ test Chi- kwadrat NW). Oznacza to, że większy pierwotny guz szyjki macicy koreluje z niższymi poziomami hemoglobiny przedoperacyjnej.

4.15. Czas od rozpoznania raka szyjki macicy do leczenia operacyjnego.

Przeanalizowano czas od pobrania wycinków z szyjki macicy do rozpoczęcia leczenia operacyjnego. Z badanej grupy wyłączono 19 chorych, u których czas oczekiwania na leczenie operacyjne wyniósł >5 miesięcy. Tak długi czas od rozpoznania choroby do rozpoczęcia leczenia operacyjnego wynikał z nie zgłoszenia się chorych na leczenie. Średni czas oczekiwania na

rozpoczęcie leczenia operacyjnego wyniósł 47,11 dnia (najkrótszy 21 dni, najdłuższy 123 dni).

Zbadano czy istnieje zależność pomiędzy czasem od rozpoznania choroby nowotworowej do rozpoczęcia leczenia operacyjnego, a stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO. Nie stwierdzono zależności pomiędzy tymi zmiennymi ($p=0,2132$ test Kruskala – Wallisa). W grupie chorych w stopniach zaawansowania IB1–IIA również brak tej zależności ($p=0,0524$ test Kruskala – Wallisa). Oznacza to, że długość czasu od rozpoznania choroby do rozpoczęcia leczenia nie wpływa na zaawansowanie choroby w badanej grupie chorych.

Stwierdzono natomiast, że długość czasu od rozpoznania choroby do rozpoczęcia leczenia wpływa na długość czasu przeżycia chorych ($p=0,04$ test regresji wielorakiej). Korelacja między zmiennymi jest ujemna. Oznacza to, że im dłuższy czas od rozpoznania choroby do rozpoczęcia leczenia, tym krótszy całkowity czas przeżycia chorych.

4.16. Powikłania śródoperacyjne.

U 60 chorych (8,21%) w trakcie zabiegu operacyjnego wystąpiły powikłania: uszkodzenie moczowodu, uszkodzenie pęcherza moczowego, uszkodzenie jelita grubego, uszkodzenie dużych naczyń żylnych, uszkodzenie dużych naczyń tętniczych. Najczęściej występującym powikłaniem było uszkodzenie pęcherza moczowego, które stwierdzono u 3,15% operowanych chorych.

Tabela 105.

Częstość występowania powikłań śródoperacyjnych w badanej grupie chorych w przeliczeniu na liczbę operowanych chorych ($n=731$).

Rodzaj powikłania	n	%
uszkodzenie moczowodu	6	0,82
uszkodzenie pęcherza	23	3,15

moczowego			
uszkodzenie dużych naczyń żylnych	14	ż. biodrowa zewnętrzna	4
		ż. biodrowa wewnętrzna	4
		ż. biodrowa wspólna	3
		ż. główna dolna	3
			1,92
uszkodzenie dużych naczyń tętniczych		1	0,14
uszkodzenie jelita grubego		2	0,27
krwawienie		12	1,64
uszkodzenie nerwu zasłonowego		2	0,27

n – liczba chorych

W grupie 12 chorych z nadmiernym krwawieniem w trakcie zabiegu operacyjnego doszło do jednego zgonu chorej w trakcie zabiegu operacyjnego.

Przeanalizowano wpływ masy ciała na częstość występowania powikłań w trakcie zabiegu operacyjnego. Najwięcej powikłań śródoperacyjnych stwierdzono w grupie chorych z niedowagą (12,5%).

Tabela 106.

Częstość występowania powikłań śródoperacyjnych w zależności od masy ciała.

Masa ciała	n	Powikłania	
		n	%
prawidłowa	321	24	7,48
nadwaga	370	31	8,38
niedowaga	40	5	12,50

n – liczba chorych

Nie stwierdzono zależności pomiędzy częstością występowania powikłań śródoperacyjnych a masą ciała ($p=0,57618$ test Chi-kwadrat NW).

Przeanalizowano wpływ zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy na występowanie powikłań w trakcie zabiegu operacyjnego. Najwięcej powikłań śródoperacyjnych stwierdzono w stopniu zaawansowania klinicznego raka szyjki IIIA (16,67%).

Tabela 107.

Liczba chorych z powikłaniami śródoperacyjnymi w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

GRUPA	FIGO	n	Powikłania	
			n	%
I	IB1	333	24	7,21
	IB2	128	11	8,59
	IIA	134	9	6,72
II	IIIB	115	14	12,17
	IIIA	6	1	16,67
	IIIB	15	1	6,67

n – liczba chorych

Tabela 108.

Liczba chorych z powikłaniami śródoperacyjnymi w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

GRUPA	n	Powikłania	
		n	%
I (IB1–IIA)	595	44	7,39
II (IIIB–IIIB)	136	16	11,76

n – liczba chorych

Wykazano brak istotnej statystycznie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania raka szyjki macicy a występowaniem powikłań podczas zabiegu operacyjnego w badanej grupie chorych ($p=0,606$ test Chi-kwadrat NW). Nie stwierdzono także zależności pomiędzy zaawansowaniem raka a częstością występowania powikłań śródoperacyjnych pomiędzy dwoma grupami zaawansowania raka szyjki macicy ($p=0,10863$ test Chi-kwadrat NW).

Oznacza to, że w badanej grupie chorych powikłania śródoperacyjne nie występują częściej u chorych z bardziej zaawansowanym rakiem szyjki macicy.

4.17. Powikłania pooperacyjne.

Powikłania pooperacyjne rozpoznane podczas hospitalizacji po zabiegu operacyjnym stwierdzono u 181 chorych badanej grupy (24,76%). U 15 chorych wystąpiło więcej niż jedno powikłanie pooperacyjne.

Tabela 109.

Częstość występowania powikłań pooperacyjnych w badanej grupie chorych w przeliczeniu na liczbę operowanych chorych ($n=731$).

Rodzaj powikłania	n	%
Trudności z oddawaniem moczu	112	15,32
Zakażenie rany pooperacyjnej	30	4,10
Lymphocoele	8	1,09
Żylna choroba zatorowo–zakrzepowa	14	1,92
Zapalenie płuc	2	0,27
Zawał mięśnia sercowego	1	0,14
Udar niedokrwienny mózgu	1	0,14
Niedrożność przewodu pokarmowego	2	0,27
Zamknięcie moczowodu	5	0,68
Przetoka pęcherzowo–pochwowa	4	0,55
Przetoka moczowodowo–brzuszna	7	0,96

Przetoka jelitowo-brzuszną	1	0,14
Krwawienie do jamy brzusznej	1	0,14
Uszkodzenie splotu biodrowo-lędźwiowego	2	0,27
Zgon	4	0,55

n – liczba chorych

Najczęściej występującym powikłaniem pooperacyjnym były trudności z oddawaniem moczu przez chore (15,32%). Chore wymagały przedłużonego pobytu w szpitalu, i dłuższego niż standardowo, tj. do siódmej doby po zabiegu operacyjnym, utrzymania cewnika Foleya w pęcherzu moczowym (11–80 dni, średnio 21,23 dni); 16 chorych (14,29%) wymagało utrzymania cewnika w pęcherzu moczowym powyżej 30 dni (średnio 51,4 dni).

Przeanalizowano częstość występowania powikłań w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 110.

Częstość występowania powikłań pooperacyjnym w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

GRUPA	FIGO	n	Powikłania	
			n	%
I (IB1–IIA)	IB1	333	70	21,02
	IB2	128	33	25,78
	IIA	134	31	23,13
II (IIB–IIIB)	IIB	115	39	33,91
	IIIA	6	1	16,67
	IIIB	15	7	46,67

n – liczba chorych

Tabela 111.

Częstość występowania powikłań pooperacyjnych w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

GRUPA	n	Powikłania	
		n	%
I (IB1–IIA)	595	134	22,52
II (IIB–IIIB)	136	47	34,56

n – liczba chorych

Istnieje istotna statystycznie zależność pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy a występowaniem powikłań pooperacyjnych ($p=0,0429$ test Chi-kwadrat NW). Stwierdzono także istotną statystycznie różnicę w występowaniu powikłań pooperacyjnych pomiędzy dwoma grupami zaawansowania raka ($p=0,0043$ test Chi-kwadrat NW). Oznacza to, że chore w wyższych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy mają częściej powikłania pooperacyjne w porównaniu z chorymi z mniej zaawansowanym rakiem szyjki macicy.

Przeanalizowano wpływ masy ciała na występowanie powikłań pooperacyjnych. Najwięcej powikłań po zabiegu operacyjnym stwierdzono w grupie chorych z prawidłową masą ciała (26,79%).

Tabela 112.

Częstość występowania powikłań pooperacyjnych w zależności od masy ciała.

Masa ciała	n	Powikłania	
		n	%
prawidłowa	321	86	26,79
nadwaga	370	85	22,97
Niedowaga	40	10	25,00

n – liczba chorych

Nie stwierdzono w badanej grupie istotnej statystycznie zależności pomiędzy częstością występowania powikłań pooperacyjnych a masą ciała ($p=0,4985$ test Chi-kwadrat NW).

W grupie chorych z powikłaniami pooperacyjnym przeanalizowano czas trwania zabiegu operacyjnego. Zabieg rozszerzonego usunięcia macicy sposobem Wertheima – Meigsa w badanej grupie chorych trwał od 90 minut do 420 minut. Analizie statystycznej poddano dane uzyskane od 726 chorych. Najwięcej powikłań pooperacyjnych stwierdzono w grupie chorych, w której zabieg operacyjny trwał powyżej pięciu godzin (47,39%).

Tabela 113.

Częstość występowania powikłań pooperacyjnych w badanej grupie chorych w zależności od czasu trwania zabiegu operacyjnego.

Czas trwania zabiegu operacyjnego (w minutach)	n	Powikłania	
		n	%
≤180	365	85	23,29
>180≤240	247	65	26,32
>240≤300	95	20	21,05
>300	19	9	47,39

n – liczba chorych

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy występowaniem powikłań pooperacyjnych a czasem trwania zabiegu operacyjnego ($p=0,356$ test Chi-kwadrat NW).

4.18. Przeżycie chorych.

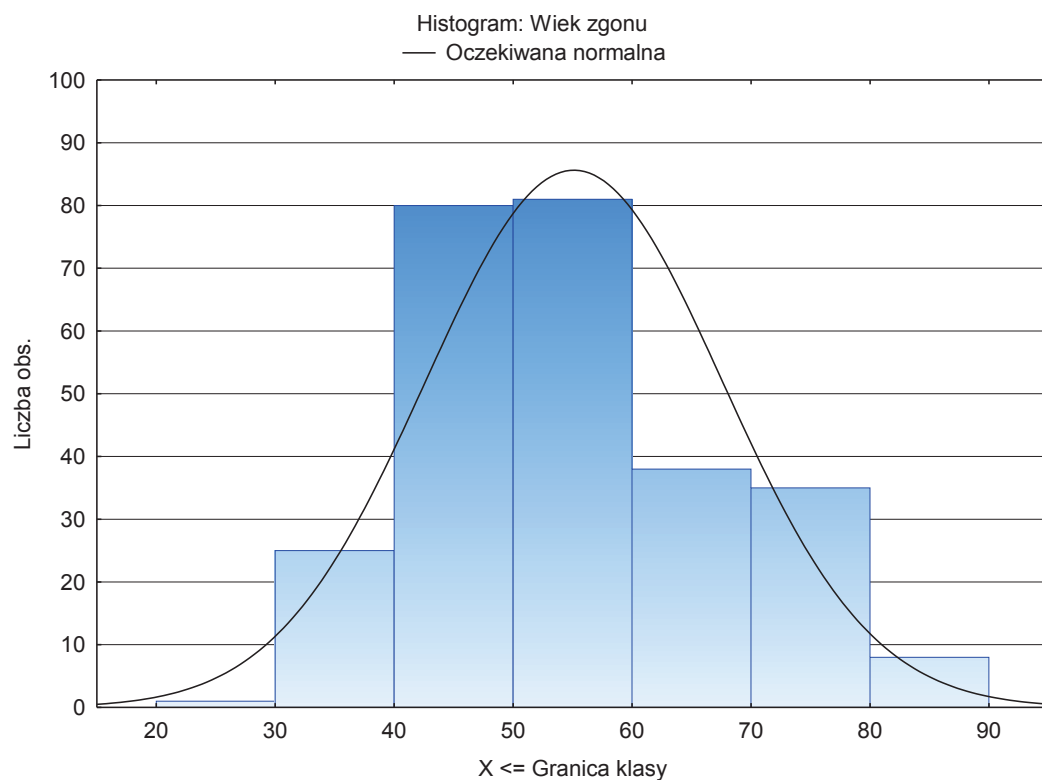
W analizowanej grupie 731 chorych na inwazyjnego raka szyjki macicy w obserwowanym okresie zmarło 270 chorych, co stanowi 36,94% badanej grupy chorych. Średni czas przeżycia w grupie kobiet, które zmarły wyniósł 3 lata 3 miesiące 21 dni i wahał się od czasu zgonu w trakcie zabiegu operacyjnego lub kilka godzin po zabiegu do 13 lat 7 miesięcy 23 dni. W grupie chorych w stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy IB1–IIA zmarło 191 chorych (32,1%). Średni czas przeżycia w tej grupie wyniósł 3 lata 8 miesięcy 21 dni. W grupie chorych w stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy IIB–IIIB zmarło 79 chorych (58,1%). Średni czas przeżycia w tej grupie wyniósł 2 lata 5 miesięcy 20 dni.

Tabela 114.

Średni czas przeżycia chorych badanej grupy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

FIGO	Średni czas przeżycia
IB1	8 lat 10 miesięcy
IB2	6 lat 6 miesięcy
IIA	7 lat 8 miesięcy
IIB	6 lat 1 miesiąc
IIIA	6 lat 11 miesięcy
IIIB	3 lata 3 miesiące

W badanej grupie chorych w całkowitym czasie obserwacji zmarło 270 chorych (36,94%). Średni wiek badanych kobiet w chwili zgonu wynosił 55, 11 lat ($\pm 12,49$). Najmłodsza chora w chwili zgonu miała 30 lat (w chwili zachorowania 29 lat), natomiast najstarsza chora miała 84 lata (w chwili zachorowania 76 lat). Najwięcej chorych zmarło w grupie wiekowej pomiędzy 41. a 60. rokiem życia – 172 chore (63,7%).



Rysunek 30.

Liczba zgonów w 10-letnich przedziałach wiekowych w badanej grupie chorych.

Tabela 115.

Częstość zgonów w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO w całkowitym okresie obserwacji.

FIGO	n	Zgony	
		n	%
IB1	333	78	23,42
IB2	128	60	46,88
IIA	134	53	39,26
IIB	115	63	54,78
IIIA	6	4	66,67
IIIB	15	12	80,00

n – liczba chorych

Tabela 116.

Częstość zgonów w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy w całkowitym okresie obserwacji.

GRUPA	n	Zgony	
		n	%
I IB1-IIA	595	191	32,10
II IIB-III B	136	79	58,09

n – liczba chorych

Tabela 117.

Częstość zgonów w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy w zależności od występowania przerzutów do przymacicz.

GRUPA	Przerzuty do przymacicz					
	obecne			brak		
	n	zgony	%	n	zgony	%
I	81	44	54,32	505	143	28,32
II	47	36	76,60	89	43	48,31

n – liczba chorych

Tabela 118.

Częstość zgonów w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy w zależności od występowania przerzutów do węzłów chłonnych.

GRUPA	Przerzuty do węzłów chłonnych					
	obecne			brak		
	n	zgony	%	n	zgony	%
I	172	85	49,42	409	99	24,21
II	64	49	76,56	71	30	42,25

n – liczba chorych

Tabela 119.

Częstość zgonów w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy w zależności od występowania nacieku na trzon macicy.

GRUPA	Naciek trzonu macicy					
	obecny			brak		
	n	zgony	%	n	zgony	%
I	110	43	39,10	472	142	30,08
II	43	29	67,44	93	50	53,76

n – liczba chorych

Tabela 120.

5-letnie przeżycie chorych w dwóch grupach wiekowych ≤ 65 roku życia i >65 roku życia.

Wiek	n	5-letnie przeżycie	
		n	%
≤ 65 lat	630	448	71,11
>65 lat	101	73	72,27

n – liczba chorych

Dyskusja.

Wiek chorych.

Średni wiek chorych w chwili zachorowania na raka szyjki macicy wynosi 55 lat (zakres 29–86 lat) [119, 134, 148, 156]. W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby młodszych kobiet z rakiem szyjki macicy [149, 150]. Szacuje się, że 20–42% kobiet, u których rozpoznaje się raka szyjki macicy, ma poniżej 45 lat [74, 151, 156]. W badaniu własnym 30,23% chorych to chore poniżej 45. roku życia.

Młodszy wiek kobiet uważany jest przez niektórych badaczy za czynnik ryzyka bardziej agresywnego przebiegu choroby [152]. Ryzyko progresji śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia, do zmian bardziej zaawansowanych, włącznie z rakiem szyjki macicy, szacuje się na 1% rocznie. Dlatego wyższy stopień zaawansowania raka szyjki macicy w grupie chorych młodszych, tłumaczy się szybszym narażeniem na zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego przez: wcześniejsze rozpoczęcie współżycia płciowego, większą liczbą partnerów seksualnych, palenie tytoniu [152]. Chore młodsze (≤ 35 r.ż.) z rakiem szyjki macicy w niższych stopniach zaawansowania klinicznego raka mają częściej stwierdzone przerzuty do węzłów chłonnych w porównaniu z chorymi starszymi (≥ 36 r.ż.). Porównując całkowity czas przeżycia chorych, w zależności od wieku w chwili zachorowania, w grupie chorych młodszych, z bardziej zaawansowanym rakiem szyjki macicy, obserwuje się lepsze wyniki w porównaniu z grupą chorych starszych [152]. Najnowsze dane z Japonii podają zwiększone ryzyko zgonu z powodu raka szyjki macicy w grupie chorych młodszych. Powyższe dane nie znajdują potwierdzenia wśród innych badaczy. Dlatego wyniki te tłumaczy się prawdopodobnie uwarunkowaniami genetycznymi, a badanie należy traktować jako badanie regionalne [153].

W ostatnich dwóch latach wzrosła o 20% częstość występowania typu gruczołowego raka szyjki macicy [154, 157]. Jednakże nie stwierdzono różnicy w wieku zachorowania pomiędzy typem gruczołowym a płaskonabłonkowym raka [154]. Inni badacze nie potwierdzają tych wniosków [155, 157].

Całkowite przeżycia chorych.

Według Amerykańskiego Towarzystwa Nowotworów (ACS – American Cancer Society) wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych na raka szyjki macicy w krajach rozwiniętych wynosi 59–91%, natomiast w krajach rozwijających się 49% [158, 159, 160]. Wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych dla poszczególnych stopni zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO wynosi odpowiednio: dla IB – 88,6%; II – 65,8%, III – 58,7% [161].

Kliniczne i histopatologiczne czynniki takie, jak wielkość pierwotnego guza szyjki macicy, głębokość nacieku podścieliska szyjki macicy, zajęcie przestrzeni naczyń chłonnych, stopień klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO, typ histopatologiczny raka szyjki, obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz stan marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy są związane z całkowitym czasem przeżycia chorych oraz z długością czasu wolnego od choroby [160, 162]. Stopień klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO nie bierze pod uwagę obecności przerzutów do węzłów chłonnych miednicy mniejszej i przyaortalnych. Należy zauważyć, że wraz z wyższym stopniem zaawansowania klinicznego raka wzrasta ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych.

Srisomboon i wsp., analizując chore w stopniach klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy IB1 i IB2, oszacowali wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych na 98,1% i 82,8% odpowiednio dla IB1 i IB2 [119]. Wykazali oni, że wielkość guza, typ histopatologiczny raka, stan węzłów chłonnych i zajęcie przestrzeni naczyń chłonnych to niezależne czynniki rokownicze w tej grupie chorych. Chore w stopniu zaawansowania raka szyjki macicy IB2 mają krótszy czas wolny od choroby i gorszy całkowity czas przeżycia w porównaniu z chorymi w stopniu zaawansowania IB1 bez względu na sposób leczenia. Chore w stopniu zaawansowania IB2, mimo częściej stosowanego leczenia uzupełniającego, mają nadal gorsze przeżycia i dwukrotnie większe ryzyko nawrotu choroby. Wyniki własne są podobne dla chorych w stopniu zaawansowania klinicznego raka IB1. W badaniu własnym wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych w stopniu klinicznego zaawansowania raka IB1 wyniósł 85,26%; wskaźnik znacząco różni się dla chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IB2 i wynosi 57,03%.

Na całkowity czas przeżycia chorych nie ma wpływu czas oczekiwania chorego na rozpoczęcie leczenia operacyjnego [163]. Badanie własne potwierdza owe założenie.

Palenie papierosów.

Hipotezę palenia papierosów, jako czynnika ryzyka rozwoju raka szyjki macicy, wysnuł w 1977 roku Winkelstein. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer – IARC), na podstawie badań przeprowadzonych w latach 1985–1997, potwierdziła udział palenia tytoniu jako kofaktora rozwoju raka szyjki macicy, zwłaszcza w grupie kobiet zakażonych wirusem HPV [164, 165]. Badania potwierdzają wpływ palenia tytoniu na rozwój zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz na progresję tych zmian [164]. Badania wykazały, że kobiety palące mogą mieć nawet dwa razy większe ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy, w porównaniu z kobietami niepalącymi. Wykazano także niekorzystny wpływ intensywności palenia i długości okresu palenia tytoniu na rozwój raka szyjki macicy [165]. W badaniu własnym nie potwierdzono wpływu palenia papierosów na zaawansowanie raka szyjki macicy. Co istotne, stwierdzono niekorzystny wpływ palenia papierosów na całkowite przeżycie chorych. Nie potwierdzono jednak wpływu palenia tytoniu na częstsze występowanie określonego typu histopatologicznego raka szyjki macicy [165, 166].

Badanie własne potwierdza ten wniosek.

Czynniki socjoekonomiczne.

Ibfelt i wsp. [167] w badaniu zaobserwowali, że większość zgonów spowodowana rakiem szyjki macicy dotyczyła kobiet starszych, mniej wykształconych, gorzej zarabiających; kobiet z niedowagą, palących papierosy, z rozpoznanymi chorobami towarzyszącymi. Ta grupa kobiet miała także wyższy stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy. Autorzy wykazali istotny

statystycznie wpływ wieku, wykształcenia oraz wielkości dochodu na całkowity czas przeżycia chorych. Według Ibfelta i współbadaczy palenie papierosów, wraz z innymi czynnikami wymienionymi powyżej, jest czynnikiem mającym wpływ na pogorszenie czasu przeżycia chorych. Badanie własne potwierdza ten wniosek.

Także inni badacze potwierdzają związek pomiędzy większym zaawansowaniem raka szyjki macicy, a starszym wiekiem, gorszym wykształceniem oraz mieszkaniem na terenach wiejskich, co może być związane z trudniejszym dostępem do ośrodków opieki zdrowotnej [168, 169]. Badanie własne jest zgodne z podanym wnioskiem tj.: chore mieszkające na wsi, w porównaniu z chorymi mieszkającymi w aglomeracjach miejskich, mają bardziej zaawansowanego raka szyjki macicy.

Typy histopatologiczne raka szyjki macicy.

Najczęstszym typem raka szyjki macicy jest typ płaskonabłonkowy, co potwierdzają badania własne, jak i dane literaturowe [119, 152, 154, 165, 170, 171]. W badaniu własnym nie wykazano różnicy w odsetku 5-letnich przeżyć pomiędzy chorymi z typem płaskonabłonkowym i gruczołowym raka szyjki macicy, co potwierdzają także niektórzy badacze [148, 152, 154, 172, 173, 174]. Część autorów wskazuje na gorsze przeżycie chorych z typem gruczołowym raka w porównaniu z chorymi z typem płaskonabłonkowym [119, 121, 134, 161, 171, 175, 176, 177, 178, 179]. Park i wsp. [171] uważają, że rak szyjki macicy typu gruczołowego wiąże się z większym prawdopodobieństwem nawrotu i krótszym czasem przeżycia chorych. Podobne wyniki uzyskali Taylor i wsp. [119]. Chore z typem płaskonabłonkowym raka szyjki macicy były 3,4 razy bardziej narażone na ryzyko nawrotu nowotworu szyjki macicy [119]. Typ gruczołowy raka szyjki macicy związany jest z bardziej agresywnym przebiegiem i częstszym występowaniem przerzutów odległych [150, 171]. Zauważono, że czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia nawrotu nie różni się istotnie statystycznie pomiędzy grupami chorych z typem płaskonabłonkowym i gruczołowym raka szyjki macicy [171]. Analiza czynników rokowniczych nie wykazuje różnicy pomiędzy dwoma typami histopatologicznymi raka szyjki macicy; typem płaskonabłonkowym i gruczołowym, mimo gorszego całkowitego

czasu przeżycia dla typu gruczołowego raka. Uważa się, że może być ona związana z mniejszą skutecznością leczenia uzupełniającego – zwłaszcza radioterapii. W związku z tym, że niezależne czynniki rokownicze dla obu typów raka szyjki macicy są te same, nie zachodzi także konieczność modyfikacji leczenia, w zależności od typu histopatologicznego raka w stopniach zaawansowania IA2–IIA. Yang i wsp. [150] oraz Vinh–Hung i wsp. [134] wykazali częstsze występowanie typu gruczołowego raka szyjki macicy w grupie kobiet młodszych, zwłaszcza poniżej 35. roku życia.

W badaniu własnym wykazano – zgodnie z częścią danych literaturowych krótsze przeżycie chorych z „innymi” typami raka szyjki macicy (rak nieodróżnicowany, rak neuroendokryny) w porównaniu z chorymi z typem płaskonabłonkowym raka [134, 175, 180]. Ponadto: stwierdzono różnicę w odsetku 5–letnich przeżyć pomiędzy chorymi z typem gruczołowym raka, a chorymi z „innymi” typami raka. Odnotowano wyższy odsetek 5–letniego przeżycia chorych z typem gruczołowym raka, w porównaniu z typami „innymi” (56,5% vs. 33,3%). W swoich badaniach Baek [181] nie wykazał różnicy pomiędzy takimi grupami chorych. Podobnie do badania własnego Vinh–Hung i wsp. [134] wykazali gorsze przeżycie chorych z „innymi” typami histopatologicznymi raka szyjki macicy, zwłaszcza rakiem drobnokomórkowym, jasnokomórkowym. Podobne wyniki uzyskali Tokunaga i wsp. [180].

Shimada i wsp. [172] ocenili wpływ typu histopatologicznego raka szyjki macicy – typu płaskonabłonkowego i gruczołowego, na przeżycie chorych z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych, i stwierdzili brak wpływu typu histopatologicznego na przeżycie tylko w grupie chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych (wskaźnik 5–letniego przeżycia w typie gruczołowym 91,2%, w typie płaskonabłonkowym 93,9%). Natomiast w/w autorzy uważają, że istnieje istotna statystycznie różnica w odsetku 5–letniego przeżycia chorych w zależności od typu histopatologicznego w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych (wskaźnik 5–letniego przeżycia w typie gruczołowym 46,4%, w typie płaskonabłonkowym 72,3%). Podobny wniosek wysnuli Nakanishi i wsp. [173]: wskaźnik 5–letniego przeżycia w typie gruczołowym – 58,3%, w typie płaskonabłonkowym – 84,1%. Trattner i wsp. [182] wykazali także gorszy całkowity czas przeżycia chorych i krótszy czas wolny od nawrotu choroby w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, w zależności od typu

histopatologicznego raka. W badaniu własnym obecność przerzutów do węzłów chłonnych wpływa na odsetek 5-letniego przeżycie chorych w zależności od typu histopatologicznego i wynosi 50,9% dla chorych z typem płaskonabłonkowym i 20% dla chorych z typem gruczolowym raka szyjki macicy. Natomiast wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych nie różni się w grupie chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych (54,6% w typie płaskonabłonkowym vs. 52,2% w typie gruczolowym). Według Aoki [183] nie ma istotnej różnicy w przeżyciu chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki. Według w/w badaczy w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, czynnikiem pogarszającym rokowanie jest typ płaskonabłonkowy raka, natomiast w typach niepłaskonabłonkowych raka pogarszają rokowanie przerzutowo zmienione węzły chłonne o wymiarze powyżej 2 cm [183].

W badaniu własnym nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy typem histopatologicznym, a występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych i przymacicz. Podobne wnioski przedstawił Teke i wsp. [154]. Natomiast Shimada i wsp. [172] stwierdzili większy odsetek chorych z przerzutami do węzłów chłonnych z typem płaskonabłonkowym raka szyjki w stopniu IB1. Nie stwierdzili już takiej zależności w stopniach IB2 i IIA. Teke i wsp. [154] nie wykazali także związku pomiędzy typem histopatologicznym, a stanem marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy.

W badaniu własnym stwierdzono częstsze występowanie nowotworu w linii odcięcia chirurgicznego pochwy w grupie chorych z typem płaskonabłonkowym raka szyjki macicy w porównaniu z chorymi z typem gruczolowym raka (14,4% vs. 4,4%). W analizowanym materiale 48,1% chorych stanowiły pacjentki z bardziej zaawansowanym nowotworem tj. guzem szyjki >4 cm.

Przerzuty do węzłów chłonnych.

Przerzuty do węzłów chłonnych to istotny prognostycznie czynnik u chorych na raka szyjki macicy. Ma on wpływ na całkowity czas przeżycia chorych oraz na długość okresu wolnego od choroby [170, 179, 183, 184, 185, 186, 187]. Stan węzłów chłonnych decyduje także o zakwalifikowaniu chorych do

leczenia uzupełniającego [79, 188]. Dlatego też radykalne usunięcie węzłów chłonnych nadal uważa się za jedyny sposób, umożliwiający prawidłową ocenę stanu węzłów chłonnych. Ograniczenie zakresu limfadenektomii do oznaczania węzłów chłonnych wartowniczych proponuje National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wg wytycznych (wersja 1.2016, 1.2017) [189]. Technika biopsji węzła chłonnego wartowniczego została wykorzystana do oceny węzłów w przypadku pierwotnego guza szyjki macicy <4 cm; jednak najlepszy wskaźnik wykrywalności przerzutów do węzłów chłonnych uzyskano w przypadku guzów <2 cm (NCCN Kategorie Dowodu i Konsensusu 2A). Negatywny stan węzłów chłonnych wartowniczych pozwala wnioskować o braku obecności nowotworu w przestrzeni chłonnej i dzięki temu pozwala zrezygnować w tej grupie chorych z wykonania radykalnego usunięcia węzłów chłonnych miedniczych i przyaortalnych [149, 190, 191, 192]. Szacuje się, że ryzyko wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych przy obustronnej nieobecności przerzutów w węzłach chłonnych wartowniczych wynosi 0,08% [186, 193]. Rezygnacja z usunięcia węzłów chłonnych, w tej grupie chorych, zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań takich jak: lymphocoele, żylna choroba zatorowo–zakrzepowa, obrzęk limfatyczny kończyn dolnych oraz pozwala skrócić czas trwania zabiegu operacyjnego i zmniejszyć utratę krwi podczas zabiegu [149, 191, 194]. Dodatkowo dzięki technice biopsji węzła chłonnego wartowniczego wzrosła możliwość wykrycia mikroprzerzutów, co w wielu przypadkach pozwala zmodyfikować plan leczenia operacyjnego [195]. W przypadku nieudanej próby wykrycia węzła wartowniczego zaleca się wykonanie całkowitego usunięcia węzłów chłonnych [191, 196]. Dotyczy to także przypadków, w których udaje się jednostronnie wykryć węzeł chłonny wartowniczy. W tych przypadkach zaleca się wykonanie pełnego usunięcia węzłów chłonnych po stronie, po której nie zlokalizowano węzła wartowniczego [149, 191, 193]. Według Al–Mansour i wsp. [197] 10–15% chorych z rakiem szyjki macicy we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego, z brakiem przerzutów do węzłów chłonnych, będzie miało nawrót choroby. Tłumaczy się ten fakt tym, że podczas leczenia chirurgicznego możliwe jest pominięcie niektórych węzłów chłonnych podczas ich usuwania; zmienione przerzutowo węzły chłonne mogą znajdować się poza polem chirurgicznym; część przerzutów do węzłów jest pomijana w badaniu histopatologicznym. Wskaźnik wykrywania przerzutów

i mikroprzerzutów do węzłów chłonnych wartowniczych jest dużo wyższy, sięgający 100% w porównaniu do wyników uzyskiwanych podczas badania węzłów, uzyskanych podczas całkowitego usunięcia węzłów chłonnych [193, 195, 197]. Ocena obecności mikroprzerzutów we wszystkich usuniętych podczas całkowitej limfadenektomii węzłach chłonnych jest kosztowna i czasochłonna [194]. W grupie chorych w stopniach klinicznego zaawansowania IA2–IIB raka szyjki macicy częstość występowania mikroprzerzutów ocenia się na 4–15% [198, 199, 200]. Biopsja węzła chłonnego wartowniczego jest skuteczną metodą diagnostyczną w wykrywaniu zmian przerzutowych do węzłów chłonnych z szacowaną ujemną wartością predykcyjną od 94,3% do 98,2% [73, 191, 194]. Wskaźnik wykrywalności przerzutów do węzłów chłonnych podczas biopsji węzła wartowniczego wynosi około 75–97% i jest on wyższy w przypadku identyfikacji obustronnej [73, 191, 192, 193, 194, 201, 202, 203].

Obecność lub brak przerzutów do węzłów chłonnych nie zmienia stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy według FIGO.

Niezależnymi czynnikami ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych miedniczych są: naciek przymaciczy, naciek przestrzeni naczyń chłonnych, wielkość pierwotnego guza szyjki macicy, zwłaszcza >2 cm, głębokość inwazji podścieliska szyjki macicy. Szacuje się, że głębokość inwazji podścieliska szyjki macicy >1/2 zwiększa ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych dwukrotnie. Chorzy z naciekiem przestrzeni naczyń chłonnych mają pięciokrotnie większe ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych, a z naciekiem przymaciczy aż dziewięciokrotnie większe ryzyko przerzutów [170, 204, 205].

Występowanie przerzutów do węzłów chłonnych w grupie chorych w stopniach IB1–IIA klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy ocenia się na 15,8%–25,5% [157, 170, 206, 207]. Wskaźnik 5–letniego przeżycia chorych w tej grupie chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych wynosi 80–95%, w porównaniu ze wskaźnikiem 5–letniego przeżycia chorych wynoszącym 45–55% w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych [79, 119, 127, 128, 162, 170, 174, 185, 208, 209].

W badaniu własnym przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono u 29,6% chorych w stopniach zaawansowania klinicznego IB1–IIA, a odsetek 5–letniego przeżycia w tej grupie wyniósł 57,56%. W miejscowo zaawansowanym raku szyjki macicy ocenia się, że przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych

stwierdzono u 33–38,9% chorych, natomiast do węzłów przyaortalnych u 5–8,3% chorych. W badaniu własnym w grupie chorych w stopniach zaawansowania klinicznego IIB–IIIB raka szyjki macicy przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono u 47,41% badanych, w tym u 1,68% do węzłów chłonnych przyaortalnych. Limfadenektomia przyaortalna była wykonywana w tej grupie chorych u 10,5% chorych. Tak niski odsetek rozpoznanych przerzutów do węzłów chłonnych przyaortalnych wynika z tego, że w badanym okresie wskazaniem do usunięcia węzłów chłonnych przyaortalnych była obecność przerzutów w węzłach chłonnych biodrowych wspólnych. Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w stopniu zaawansowania klinicznego IIB raka szyjki macicy ocenia się na 33,9–39,2% [170, 210]. W badaniu własnym częstość występowania przerzutów do węzłów w stopniu IIB jest większa i wyniosła 47,41%.

Na odsetek 5–letniego przeżycia chorych z rakiem szyjki macicy ma wpływ także liczba zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych. W badaniu własnym chore ze zmienionymi przerzutowo węzłami chłonnymi podzielono na dwie grupy: pierwsza grupa to przerzuty obecne w jednej grupie węzłów chłonnych, druga grupa chorych to przerzuty obecne w dwóch i więcej grupach węzłów chłonnych. Wyniki uzyskane przez większość autorów są zgodne z wynikami własnymi i potwierdzają niższy odsetek 5–letniego przeżycia chorych z przerzutami do więcej niż jednej grupy węzłów chłonnych (35–58%) [148, 162, 170, 176]. Tylko nieliczni autorzy kwestionują znaczenie liczby zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych [179, 196].

Niższy odsetek 5–letniego przeżycia chorych z przerzutami do więcej niż jednej grupy węzłów chłonnych, obserwuje się zwłaszcza u chorych z przerzutami do węzłów biodrowych wspólnych i/lub przyaortalnych. Pacjenci z przerzutami do trzech lub więcej grup węzłów chłonnych miednicy mniejszej mają całkowity czas przeżycia, jak chorzy z przerzutami do węzłów chłonnych przyaortalnych (20,2% vs. 16,7%) [179, 211]. W badaniu własnym odsetek 5–letniego przeżycia chorych z przerzutami do węzłów przyaortalnych wyniósł 16,67%.

Minig i wsp. [212] sugerują, że określenie stanu węzłów chłonnych przed rozpoczęciem leczenia ma wpływ na uzyskanie lepszych wyników leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy. Na podstawie badań PET-CT szacują, że około 20% kobiet z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy może mieć przerzuty do węzłów przyaortalnych, a wśród nich 93%

ma jednocześnie zajęte węzły chłonne miednicy mniejszej. Jednakże około 20% chorych z niezmiennymi węzłami przyaortalnymi w badaniu PET-CT ma zmiany przerzutowe w tych węzłach. Dlatego też chirurgiczne usunięcie węzłów chłonnych przyaortalnych pozostaje nadal najlepszym sposobem weryfikacji obecności przerzutów w tej grupie węzłów co rekomenduje również NCCN (NCCN Kategorie Dowodu i Konsensusu 2B) [189, 212]. Sakuragi [213] kwestionuje jednakże przydatność badań obrazowych w wykrywaniu zmian przerzutowych do węzłów chłonnych, poddając w wątpliwość czułość badań obrazowych.

Fagotti i wsp. [191], analizując dane uzyskane od 106 chorych z pierwotnym guzem szyjki macicy <2 cm i ujemną oceną stanu węzłów chłonnych, w wykonanym przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego badaniem rezonansem magnetycznym, potwierdzili, że żadna z operowanych kobiet nie miała zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych. Dodatkowo badacze podkreślają, że wielkość/objętość pierwotnego guza szyjki macicy można określić z dużą dokładnością podczas ultrasonografii dopochwowej lub podczas badania rezonansem magnetycznym [191, 214]. Wydaje się, że wielkość pierwotnego guza szyjki macicy może być dobrym czynnikiem predykcyjnym występowania przerzutów do węzłów chłonnych. Szacuje się, że częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w grupie chorych z pierwotnym guzem szyjki macicy <2 cm wynosi 0–16%; natomiast w grupie chorych z pierwotnym guzem szyjki macicy >2 cm na 15–31% [149, 191, 215]. Wyniki własne są zgodne z przytoczonymi i wynoszą 14,29% – dla chorych z guzem szyjki macicy ≤ 2 cm i 31,03% – dla chorych z guzem szyjki >2 cm. Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych przyaortalnych, zależnie od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy, szacuje się na 2–4% przy wielkości guza ≤ 2 cm [213]. W badaniu własnym w grupie I (IB1–IIA) przerzuty do węzłów chłonnych przyaortalnych stwierdzono u 1,2% chorych, natomiast w grupie II (IIB–IIIB) u 3,7% chorych. Tak niski odsetek chorych z przerzutami do węzłów chłonnych przyaortalnych w grupie II wynika z małej liczby wykonywanych limfadenektomii przyaortalnych. W grupie chorych z pierwotnym guzem szyjki macicy ≤ 2 cm przerzuty do węzłów przyaortalnych stwierdzono u 0,47% chorych. Dlatego też wydaje się, że w tej grupie chorych odstąpienie od usuwania tej grupy węzłów chłonnych wydaje się być zasadne [213].

Usunięcie węzłów chłonnych przyaortalnych jest opcją podczas leczenia operacyjnego chorych z powodu raka szyjki macicy we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego [185, 188]. Jednakże chirurgiczne usunięcie węzłów chłonnych wydaje się być najlepszą metodą oceny stanu węzłów chłonnych przyaortalnych. Czulość rezonansu magnetycznego w ocenie węzłów chłonnych przyaortalnych jest podobna do czulości tomografii komputerowej, a wyniki fałszywie ujemne szacuje się na 20–50% [185]. Ocena stanu węzłów chłonnych przyaortalnych jest ważna dla planowania ewentualnego następowego leczenia, zwłaszcza chemioradioterapii. Przerzuty do węzłów chłonnych przyaortalnych szacuje się w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania raka na 2–4% w stopniach IB1–IB2; 5,3–44,4% (średnio 16,4%) w stopniach IIA–IIB oraz 15,8–38,5% (średnio 28,6%) w stopniach IIIA–IIIB [185, 188, 210]. W materiale własnym przerzuty do węzłów chłonnych przyaortalnych stwierdzono u 1,3% chorych w stopniach klinicznego zaawansowania IB1–IB2, u 2,41% chorych w stopniach IIA–IIB i u żadnej chorej w stopniach IIIA–IIIB. Tak niski odsetek limfadenektomii przyaortalnych wynika z przyjętej, w analizowanym okresie w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, koncepcji piętrowego usuwania węzłów chłonnych. W pierwszej kolejności usuwano węzły chłonne miednicze (zasłonowe i biodrowe zewnętrzne). Po stwierdzeniu w nich zmian przerzutowych w drugim etapie usuwano węzły chłonne biodrowe wspólne, a w przypadku ich zajęcia węzły chłonne przyaortalne. W związku z powyższym wszystkie chore z przerzutowo zmienionymi węzłami chłonnymi przyaortalnymi miały przerzuty w innych grupach węzłów chłonnych.

Najczęściej zmienioną przerzutowo grupa węzłów chłonnych są węzły chłonne zasłonowe, w których przerzuty stwierdza się u 17,71%–18,8% chorych [188, 216]. W badaniu własnym przerzuty do węzłów zasłonowych stwierdzono u 22,2% chorych.

Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych miednicy mniejszej w stopniu zaawansowania klinicznego raka szyjki IB1 szacuje się na 15,3%, natomiast w stopniu IB2 na 22,7–28% [119, 187]. Zhou i wsp. [192] podają znacznie wyższy odsetek chorych w stopniu IB1 z przerzutami do węzłów chłonnych wynoszący nawet do 40%, a za czynniki ryzyka wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych uważają głębokość nacieku podścieliska oraz zajęcie przestrzeni naczyń limfatycznych. Uważają również, że stopień

klinicznego zaawansowania raka, typ histopatologiczny raka, wielkość pierwotnego guza szyjki macicy oraz stopień zróżnicowania komórek raka nie są czynnikami rokowniczymi wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych. Wniosków tych nie potwierdzają inni autorzy [185, 186, 187, 205]. W badaniu własnym częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w tych dwóch grupach chorych była wyższa (w stopniu IB1 u 21,10% vs. w stopniu IB2 u 36,51%). Wyniki te mogą być rezultatem nieprawidłowej oceny wielkości guza szyjki macicy podczas kwalifikacji do leczenia operacyjnego. Biorąc pod uwagę wielkość pierwotnego guza szyjki macicy, ocenioną w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym w I grupie chorych w stopniach zaawansowania klinicznego IB1–IIA wg FIGO, częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych miednicy mniejszej u chorych z guzem szyjki macicy ≤ 4 cm wyniosła 22,52%, natomiast u chorych z guzem szyjki >4 cm – 46,98%. Uzyskane wyniki są zbliżone z wynikami innych autorów dla chorych stopniu IB1, jednakże są znacznie wyższe dla chorych w stopniu zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy IB2.

W stopniu zaawansowania klinicznego IIA raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych określa się na 21–50% [157, 184, 213, 217]. W badaniu własnym częstość w tej grupie chorych wynosi 44,53% chorych.

Liczba usuniętych węzłów chłonnych może różnić się pomiędzy operowanymi chorymi z powodu różnic anatomicznych między chorymi, miejscowych stanów zapalnych w obrębie miednicy, zmiennych technik operacyjnych, stopnia wykszolenia operatora, różnic w badaniu materiału pooperacyjnego przez lekarza patomorfologa. Nie wykazano związku pomiędzy liczbą przerzutowo zmienionych, usuniętych węzłów chłonnych, a całkowitym czasem przeżycia chorych oraz długością czasu wolnego od choroby [188, 218, 219]. W badaniu własnym średnia ilość usuniętych węzłów chłonnych wynosiła 15,4 węzłów chłonnych. Liczba usuniętych węzłów chłonnych podawana w literaturze wynosi 13–65 węzłów, najczęściej ponad 11–26 węzłów [119, 157, 159, 184, 185, 208, 218, 219].

Przerzuty do przymacicz.

Obecność przerzutów do przymacicz jest istotnym czynnikiem prognostycznym związanym ze złym rokowaniem u chorych we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy. Uważa się, że przerzuty do przymacicz są efektem zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach przymacicz oraz zmian przerzutowych w węzłach chłonnych. Rzadko są konsekwencją nacieku guza szyjki macicy bezpośrednio na przymacicza [220, 221]. Czynnikiem ryzyka wystąpienia przerzutów do przymacicz są: wielkość pierwotnego guza szyjki macicy, głębokość nacieku podścieliska, zajęcie przestrzeni naczyń chłonnych, przerzuty do węzłów chłonnych [73, 125, 222, 223]. Szacowana na podstawie badań częstość występowania przerzutów do przymacicz wynosi 5–30% [125, 217]. W badaniu własnym przerzuty do przymacicz stwierdzono u 17,7% chorych badanej grupy, co koresponduje z wynikami innych autorów. Występowanie przerzutów do przymacicz ma wpływ na całkowity czas przeżycia chorych oraz na długość okresu wolnego od choroby [121, 125, 162, 179, 183, 224]. Liu i wsp. oraz Teke i wsp. wykazali istotną różnicę w 5-letnim przeżyciu chorych z przerzutami do przymacicz, w porównaniu z chorymi bez przerzutów do przymacicz (53–54,3% vs. 79,2–89%) [162]. Wyniki własne w grupie chorych w stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO IB1–IIA są zbliżone do przytoczonych (50,6% vs. 80,4%). Dodatkowym czynnikiem mogącym mieć wpływ na całkowity czas przeżycia chorych i czas wolny od nawrotu choroby, u chorych ze zmianami przerzutowymi w obrębie przymacicz są przerzuty do węzłów chłonnych. Kodama i wsp. wykazali, że zmiany przerzutowe w przymaciczach są jedynym czynnikiem ryzyka wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych. Nie wpływają one na całkowity czas przeżycia chorych [219]. Natomiast Benedetti – Panici i wsp. uważają, że przerzuty do węzłów chłonnych są czynnikiem ryzyka wystąpienia przerzutów do przymacicz [220]. Podobnego zdania są Uzan i wsp. [225]. Dlatego też stan węzłów chłonnych według tych badaczy może posłużyć do oceny stanu przymacicz [220, 225]. Metodą, która pozwoli ocenić stan węzłów chłonnych i dzięki temu może umożliwić mniej radykalny zabieg operacyjny jest badanie stanu węzłów chłonnych wartowniczych, jako kryterium obecności nowotworu

w przymaciczach [125, 225]. Szacuje się, że 28% chorych z obecnymi przerzutami w węzle chłonnyim wartowniczym będzie miało przerzuty do przymacicz [125]. Trattner i wsp. wykazali, że przerzuty do przymacicz, w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, nie mają istotnego wpływu na czas przeżycia chorych [183]. Inni badacze nie potwierdzają jednak tego wniosku [162, 226]. Szacuje się, że wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych z przerzutami do węzłów chłonnych bez przerzutów do przymacicz wynosi 78%, natomiast z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych i do przymacicz – 39% [162]. Badanie własne jest zgodne z przytoczonymi wynikami: 5-letnie przeżycie chorych w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, w zależności od występowania przerzutów do przymacicz, wynosi 55,8% dla chorych bez przerzutów do przymacicz i 39,3% dla chorych z przerzutami do przymacicz. W grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych przerzuty do przymacicz mają niekorzystny wpływ na całkowity czas przeżycia chorych.

W grupie chorych w stopniach klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy IA1–IIA ze zmienionymi przerzutowo węzłami chłonnymi miednicy mniejszej 45–70% chorych ma przerzuty do przymacicz. W grupie chorych w tych samych stopniach klinicznego zaawansowania raka, bez przerzutów do węzłów chłonnych 2,0–6,0% chorych ma przerzuty do przymacicz [73, 125, 151, 220]. Wyniki własne różnią się od powyższych danych. W badaniu własnym 12,45% chorych z przerzutami do węzłów chłonnych ma rozpoznane przerzuty do przymacicz, a 5,6% chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych ma zmienione przerzutowo przymacicza.

Obecność przerzutów do przymacicz uważana jest za czynnik ryzyka wystąpienia nawrotu miejscowego choroby [125, 222, 227]. Dlatego też chore z przerzutami do przymacicz powinny być kwalifikowane do leczenia uzupełniającego w postaci radiochemioterapii [224].

Częstość występowania przerzutów do przymacicz w stopniu IB1 szacuje się na 5,4–11,2%, natomiast w stopniu IB2 na znacznie wyższą, wynoszącą 15,9–21,8% [119, 187, 221, 223]. W badaniu własnym częstość występowania przerzutów do przymacicz była podobna (10% w stopniu IB1 vs. 16,7% w stopniu IB2). Po przeanalizowaniu częstości występowania przerzutów do przymacicz w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy (≤ 4 cm i > 4 cm) częstość występowania przerzutów do przymacicz była zbliżona do wyników

uzyskiwanych przez innych badaczy (11,57% vs. 25,75%). Kodama i wsp. zbadali częstość występowania przerzutów do przymacicz w stopniu zaawansowania raka szyjki macicy IIB i ocenili je na 31% [224]. W badaniu własnym częstość występowania przerzutów do przymacicz wyniosła 32,2%, co jest zgodne z innym badaniami, w których częstość występowania przerzutów do przymacicz w stopniu IIB określa się na 21–55% [219].

Nowotworowy guz – klinicznie ograniczony do szyjki macicy uważa się za jeden z czynników, mających wpływ na wystąpienie przerzutów do przymacicz. W przypadku guzów ograniczonych do szyjki macicy 7–27% chorych ma mikroskopowe zmiany przerzutowe w przymaciczach [220]. W grupie chorych z pierwotnym guzem szyjki macicy ≤ 2 cm występowanie przerzutów do przymacicz jest bardzo rzadkie [125]. W tej grupie chorych, u których dodatkowo nie stwierdza się zajęcia przestrzeni naczyń chłonnych oraz obecności przerzutów do węzłów chłonnych, można rozważyć odstępnie od usuwania przymacicz ponieważ ryzyko wystąpienia przerzutów do przymacicz szacuje się na 0,4–2% [70, 73, 125, 221, 222, 228, 229]. Pierwotny guz szyjki macicy ≤ 2 cm jest najczęściej zgłaszanym przez badaczy kryterium, mogącym mieć znaczenie podczas kwalifikacji chorych do mniej radykalnego zabiegu operacyjnego [70, 73, 215, 221, 222, 228, 229]. Wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych z guzem szyjki macicy ≤ 2 cm i brakiem przerzutów do przymacicz wynosi 97,6% [215]. Natomiast wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych z guzem szyjki macicy > 2 cm wynosi 91,9%, a zmiany przerzutowe w przymaciczach w tej grupie stwierdza się u 12,9% chorych [215].

Usunięcie przymacicz uważa się za najtrudniejszy etap radykalnego zabiegu operacyjnego z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy, związany z największą liczbą powikłań szczególnie ze strony dróg moczowych – zwłaszcza przetok dróg moczowych oraz zaburzeń czynności pęcherza moczowego [73, 215, 220, 222, 225, 229, 230]. Chore przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego można kierować na badanie rezonansem magnetycznym w celu określenia obecności przerzutów w przymaciczach. Jednakże czułość rezonansu magnetycznego w wykrywaniu przerzutów do przymacicz ocenia się na 74–98,5% [222, 223].

Wielkość pierwotnego guza szyjki macicy.

Wielkość guza szyjki macicy to istotny czynnik prognostyczny u chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy mający wpływ zarówno na całkowity czas przeżycia chorych, jak i na długość okresu wolnego od choroby [173, 179, 183, 187, 231]. Wielkość guza ≤ 4 cm wiąże się z większym odsetkiem 5-letniego przeżycia chorych we wczesnych stopniach zaawansowania raka szyjki macicy i szacuje się na 80–95% w porównaniu z chorymi z guzem szyjki macicy >4 cm, dla których wynosi 60–80% [119, 148, 174, 187, 215]. Uzyskane wyniki własne są bardzo zbliżone. W badaniu własnym wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych z pierwotnym guzem szyjki macicy ≤ 4 cm wynosi 80,5%, natomiast dla chorych z guzem szyjki >4 cm 58,9%. Dodatkowo chore w stopniu zaawansowania IB2 mają dwukrotnie większe ryzyko nawrotu w porównaniu z grupą chorych w stopniu IB1, a obecność przerzutów do węzłów chłonnych zwiększa to ryzyko o 2,6 razy [119, 187]. Wielkość guza szyjki macicy jest czynnikiem rokowniczym niezależnym od stopnia zaawansowania raka, wpływającym na całkowity czas przeżycia chorych. Dlatego też w 2009 roku FIGO dodało wielkość pierwotnego guza szyjki macicy jako dodatkowy parametr w stopniu zaawansowania raka szyjki IIA. Dokonano podziału stopnia IIA na IIA1 i IIA2 – w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy.

Badanie własne potwierdza zależność pomiędzy całkowitym czasem przeżycia chorych a wielkością pierwotnego guza szyjki macicy. Wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych w analizowanym materiale dla chorych z pierwotnym guzem szyjki macicy ≤ 4 cm wyniósł 80,5%, natomiast dla chorych z guzem szyjki >4 cm 58,9%. Także w grupie chorych z pierwotnym guzem szyjki macicy ≤ 4 cm wykazano wpływ wielkości guza szyjki macicy na przeżycie chorych: odsetek 5-letniego przeżycia chorych dla chorych z guzem szyjki ≤ 2 cm – 88,6%, dla chorych z guzem szyjki >2 cm 72,2%.

Odmienne wyniki publikują Xie i wsp. [121], którzy nie wykazali wpływu wielkości pierwotnego guza szyjki macicy na czas przeżycia chorych i dlatego też nie zaliczyli wielkości guza do czynników prognostycznych w raku szyjki macicy.

Vinh–Hung i wsp. [134] zbadali zależność pomiędzy wielkością guza szyjki macicy a typem histopatologicznym raka szyjki macicy. W grupie chorych z typem gruczołowym stwierdzili mniejszą wielkość guza (średnia wielkość 25 mm) w porównaniu z grupą chorych z typem płaskonabłonkowym (średnia wielkość guza 40 mm) i grupą chorych z typem drobnokomórkowym raka (średnia wielkość guza 45 mm). Teke i wsp. [154] nie wykazali zależności pomiędzy wielkością pierwotnego guza szyjki macicy, a typem histopatologicznym raka. W analizowanym materiale własnym także nie zaobserwowano zależności pomiędzy typem histopatologicznym raka szyjki macicy, a wielkością pierwotnego guza szyjki. Postać gruczołowa raka szyjki macicy jest trudniejsza do rozpoznania, jednakże częściej dotyczy zdyscyplinowanych kobiet, które częściej poddają się badaniu ginekologicznemu.

Stopień klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO.

Stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych w inwazyjnym raku szyjki macicy. Powszechnie wiadomo, że ze wzrostem zaawansowania raka szyjki, maleje odsetek 5–letnich przeżyć – z 92% dla IB1 do 17% dla IVA [185]. W analizowanym materiale uzyskano spadek wskaźnika 5–letniego przeżycia chorych z 85,26% dla chorych w stopniu zaawansowania raka IB1, do 26,67% dla chorych w stopniu zaawansowania IIIB. Mimo to nieliczni badacze nie potwierdzają zależności pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy, a czasem przeżycia chorych [148].

W publikacji Polterauer i wsp. [161] wykazano związek pomiędzy stopniem klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy, a występowaniem przerzutów do przymacicz, węzłów chłonnych, wielkością guza szyjki macicy i wiekiem chorych. Stopień zaawansowania raka szyjki macicy ma wpływ także na ryzyko wystąpienia nawrotu miejscowego. W stopniach klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO IB–IIA ryzyko nawrotu miejscowego wynosi 10–15%, natomiast w stopniach IIIB–III 20–50% [232].

Analiza materiału własnego wykazała negatywny wpływ zaawansowania raka szyjki macicy na częstość występowania przerzutów do przymacicz, węzłów chłonnych, nacieku trzonu macicy. Wykazano także zależność pomiędzy wiekiem chorych, a stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy. Stwierdzono, że wyższy średni wiek chorej w chwili rozpoznania raka szyjki macicy koreluje z wyższym zaawansowaniem nowotworu.

Stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy ma wpływ na występowanie przerzutów do węzłów chłonnych. W stopniach zaawansowania IA2–IB2 częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych ocenia się na 3,7–21,7%, w zależności od innych czynników klinicznych i patologicznych [196]. Obserwacja własna potwierdza ten wniosek.

Nieliczni badacze kwestionują znaczenie stopnia klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO jako niezależnego czynnika prognostycznego, mającego wpływ na całkowity czas przeżycia chorych i długość czasu wolnego od choroby [187]. W stopniach klinicznego zaawansowania raka IB1 i IB2 wskaźnik 5–letniego przeżycia chorych różni się znamienne 92,5–98,1% vs. 74,3–82,8% [119, 187]. Wielkość pierwotnego guza szyjki macicy jest czynnikiem mającym wpływ na wystąpienie innych niekorzystnych czynników prognostycznych takich jak: zajęcie przestrzeni naczyń chłonnych i głębokość inwazji podścieliska szyjki macicy, zwłaszcza $>2/3$ grubości szyjki macicy [187].

Naciek pochwy. Margines odcięcia chirurgicznego pochwy.

Zajęcie pochwy oraz obecność nowotworu w linii odcięcia chirurgicznego pochwy uważa się za czynniki wpływające na całkowity czas przeżycia chorych oraz długość czasu wolnego od choroby [160, 162]. Wskaźnik 5–letniego przeżycia chorych z obecnym nowotworem w linii odcięcia chirurgicznego pochwy szacuje się na 60,9%, natomiast z ujemnym marginesem odcięcia pochwy 85,4% [162]. Tylko nieliczni autorzy uważają, że obecność nowotworu w linii odcięcia chirurgicznego nie wpływa na pogorszenie czasu przeżycia chorych [148, 219, 233]. Badanie własne potwierdza niekorzystny wpływ nacieku pochwy na wskaźnik 5–letniego przeżycia chorych. Także odsetek 5–letniego przeżycia

w grupie chorych z dodatnim marginesem odcięcia chirurgicznego pochwy jest znacznie niższy w porównaniu z grupą chorych bez nowotworu w linii odcięcia chirurgicznego pochwy (62,1% vs. 72,7%).

Obecność nowotworu w linii odcięcia uważana jest za czynnik ryzyka nawrotu miejscowego raka szyjki macicy [162, 227, 234, 235]. W tych przypadkach zastosowanie leczenia uzupełniającego wydłuża długość czasu wolnego od choroby oraz całkowity czas przeżycia chorych. W raku szyjki macicy nie została ustalona bezpieczna wielkość marginesu pochwy, przy której zmniejsza się ryzyko nawrotu miejscowego. Przyjmuje się, że wartość ≤ 5 mm od inwazyjnego guza szyjki macicy znacząco zwiększa ryzyko nawrotu miejscowego w porównaniu z marginesem większym od 5 mm (13% vs. 86%). McCann i wsp. [227] wykazali, że wzrost odległości od guza inwazyjnego szyjki macicy o każdy milimetr wiąże się z wydłużeniem czasu wolnego od nawrotu miejscowego. Teke i wsp. [154] wykazali, że stan linii odcięcia chirurgicznego ma istotny wpływ na całkowity czas przeżycia chorych. Badanie własne potwierdza ten wynik (wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych: dodatni margines 62,1% vs. ujemny margines 72,7%). Na ryzyko wystąpienia nawrotu raka szyjki macicy w kikucie pochwy nie ma także wpływu długość usuniętego fragmentu pochwy ale tylko obecność nowotworu w linii odcięcia chirurgicznego pochwy [225]. Dlatego też, sugeruje się żeby u kobiet z guzem szyjki macicy >2 cm, typem raka płaskonabłonkowego i w wieku >50 lat przed kwalifikacją do radykalnego leczenia chirurgicznego proponować wykonanie kolposkopii z ewentualnym pobraniem wycinków do badania histopatologicznego. Badanie miałoby na celu przedoperacyjne określenie rozległości zmian w obrębie pochwy i radykalne ich usunięcia podczas zabiegu operacyjnego.

Analizując wpływ typu histopatologicznego raka na stan linii odcięcia pochwy w materiale własnym zaobserwowano istotną statystycznie zależność pomiędzy typem histopatologicznym raka szyjki macicy, a dodatnim marginesem odcięcia chirurgicznego pochwy (14,4% w grupie chorych z typem płaskonabłonkowym raka vs. 4,4% w grupie chorych z typem gruczolowym raka). Teke i wsp. [154] zaobserwowali częstsze występowanie dodatniego marginesu chirurgicznego, w grupie chorych z typem płaskonabłonkowym raka szyjki. Podobne wyniki uzyskali Sethasathien i wsp. [225].

Naciek trzonu macicy.

Naciek trzonu macicy, zwłaszcza w przypadku raka szyjki macicy typu gruczołowego, może powodować trudności diagnostyczne. Rozpoznanie komórek gruczołowych w materiale biopsyjnym uzyskanym z kanału szyjki i jamy macicy, może zostać błędnie zakwalifikowane jako rak błony śluzowej trzonu macicy z przejściem nowotworu na szyjkę macicy. Przydatne może być w tych przypadkach badanie DNA HPV, badanie immunohistochemiczne białka p16, badanie ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych [155, 236]. Rak szyjki macicy typu gruczołowego związany jest z zakażaniem HPV typami wysoko onkogennymi w ponad 90% przypadków, komórki gruczołowe raka szyjki macicy wykazują silną ekspresję p16 oraz nieobecną lub ograniczoną ekspresję receptorów hormonalnych. Te dodatkowe badania pozwalają postawić prawidłowe rozpoznanie histopatologiczne i dzięki temu umożliwiają prawidłowe zakwalifikowanie chorej do leczenia.

Częstość występowania nacieku trzonu macicy w analizowanym materiale własnym wynosi 21,3% i jest porównywalna z danymi z literatury [121].

Obecność nacieku błony śluzowej i/lub mięśnia trzonu macicy jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo we wczesnych stopniach zaawansowania raka szyjki macicy [121, 231]. Wnioski te potwierdzają badania własne. Wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych z naciekiem trzonu macicy w porównaniu ze wskaźnikiem 5-letniego przeżycia chorych bez zajęcia trzonu macicy przez nowotwór wynosi 76,4% vs. 54,7% [121, 124]. W badaniu własnym wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych nie różni się tak istotnie ale jest znacząco gorszy dla chorych z naciekiem trzonu macicy: 74,2% dla chorych bez nacieku trzonu macicy vs. 61,4% dla chorych z naciekiem trzonu macicy.

Przerzuty do jajników.

Przerzuty do jajników stwierdza się w około 10–15% przypadków nowotworów złośliwych, głównie narządów płciowych. Występowanie przerzutów do jajników w raku szyjki macicy jest bardzo rzadkie i związane jest

z większym zaawansowaniem nowotworu. Częstość występowania przerzutów do jajników szacuje się na 0,6–4% [136, 157, 160, 179, 217, 237, 238, 239]. Są jednak badania, w których częstość występowania przerzutów do przydatków jest znacznie większa, różna w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki macicy oraz zaawansowania raka i wynosi 0–17,4% dla raka typu płaskonabłonkowego i 2–28,6% dla typu gruczołowego raka szyjki macicy [159]. W badaniu własnym częstość występowania przerzutów do jajników w całej badanej grupie wynosi 2,25% i jest zgodna z wynikami innych badaczy. Dlatego też kwalifikacja do zabiegu operacyjnego z powodu raka szyjki macicy u młodych kobiet może uwzględniać zachowanie jajników, zwłaszcza w przypadkach niskiego ryzyka nawrotu choroby [159, 157, 238]. Możliwa jest transpozycja jajników w tej grupie chorych, aby uniknąć uszkodzenia jajników w trakcie ewentualnej uzupełniającej radioterapii. W literaturze podawana dawka, która prowadzi w ponad 60% przypadków do niewydolności tkanki jajnika to dawka powyżej 2–3 Gy. Natomiast dawka 5–15 Gy uważana jest za dawkę doprowadzającą do sterylizacji jajnika [240, 241].

Ngamcherttakul i wsp. [136], porównując częstość występowania przerzutów do jajników – w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki macicy – nie wykazali różnicy w występowaniu przerzutów w grupie chorych z typem płaskonabłonkowym gruczołowym raka szyjki macicy (0,6% vs. 1,0%). Inni badacze potwierdzają te wyniki [237,238]. Wyniki te potwierdza także badanie własne (2,2% vs. 2,2%). Jednakże inne badania wykazują częstsze występowanie przerzutów do jajników w raku szyjki macicy typu gruczołowego – w porównaniu z typem płaskonabłonkowym raka szyjki macicy (6,3% vs. 1,3%; 5,3% vs. 0,8%) [160, 217, 240]. W raku szyjki macicy o typie gruczołowym częstość występowania przerzutów do jajników powiązana jest z wielkością pierwotnego guza szyjki macicy, bardziej niż z zaawansowaniem klinicznym nowotworu [163, 240]. Shimada i wsp. [240] uważają, że częstość występowania przerzutów do jajników w stopniu klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy IB typu gruczołowego jest podobna, jak w stopniu klinicznego zaawansowania raka IIB typu płaskonabłonkowego. Istotne jest, że w tej grupie chorych nie zaleca się pozostawienia jajników podczas radykalnego leczenia chirurgicznego. Podobnego zdania są także inni badacze [157, 239]. Natomiast w typie płaskonabłonkowym raka szyjki macicy za główny czynnik ryzyka wystąpienia

przerzutów do przydatków uważa się zaawansowanie raka [163]. Do innych czynników, mogących mieć wpływ na występowanie przerzutów do jajników należy: wiek, zajęcie przymacicz i trzonu macicy przez nowotwór, głębokość naciekania podścieliska >3 mm [157,163, 237,238,240].

Obecność przerzutów do przydatków jest czynnikiem rokowniczo niekorzystnym [179, 240]. Wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy znacznie pogarsza się w grupie chorych z przerzutami do jajników [240]. W badaniu własnym odsetek 5-letniego przeżycia chorych w grupie chorych z przerzutami do jajników jest znacząco niższy w porównaniu z chorymi bez przerzutów i wynosi 25,0% vs. 72,56%.

Niedokrwistość.

Niedokrwistość jest stanem, który często towarzyszy nowotworom złośliwym. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia niedokrwistość u kobiet to stan, w którym stężenie hemoglobiny spada poniżej 12g/dl.

Stężenie hemoglobiny u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy jest niezależnym czynnikiem prognostycznym złego rokowania, podobnie jak u chorych na raka jajnika i raka błony śluzowej trzonu macicy [121, 140, 242]. Na podstawie dostępnych badań szacuje się, że niedokrwistość u chorych na raka szyjki macicy dotyczy około 25–35,3% chorych [140, 242, 243]. W badaniu własnym niedokrwistość stwierdzono u 21,5% chorych. W literaturze dostępna jest niewielka ilość badań oceniających wpływ przedoperacyjnej niedokrwistości na wyniki leczenia chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy. W większości przypadków w piśmiennictwie przedstawione są wyniki badania zależności pomiędzy wpływem stężenia hemoglobiny przed rozpoczęcie leczenia na całkowity czas przeżycia chorych poddanych radio- lub radiochemioterapii.

Na-Rhi Shin i wsp. [140] wykazali, że chore w stopniu zaawansowania raka szyjki macicy IB1 mają istotny statystycznie wyższy poziom hemoglobiny przez rozpoczęciem leczenia, w porównaniu z chorymi w stopniu zaawansowania

raka IB2. W materiale własnym również stwierdzono taką zależność. Wyżej wymienieni badacze stwierdzili istotny statystycznie związek z ujemną korelacją pomiędzy wielkością guza, a stężeniem hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia. Badanie własne potwierdza ten wniosek. Autorzy wykazali także istotny statystycznie związek pomiędzy stężeniem hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia, a występowaniem przerzutów do przymacic. Nie wykazali istotnego statystycznie związku pomiędzy stężeniem hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia, a obecnością przerzutów do węzłów chłonnych. W badaniu własnym wykazano związek pomiędzy występowaniem przerzutów do przymacic, węzłów chłonnych i występowaniem nacieku trzonu macicy a niższym stężeniem hemoglobiny przedoperacyjnej. Jednoczynnikowa analiza opisana przez Na Na–Rhi Shin i wsp. [140], uwzględniająca stężenie hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego, wykazała, że ma ona prognostyczny wpływ na całkowity czas przeżycia chorych oraz okres wolny od choroby, co znajduje potwierdzenie w innych analizach [242, 244]. Badanie własne nie potwierdza tego wniosku. Analiza wieloczynnikowa przeprowadzona w wyżej wymienionym badaniu Na–Rhi Shin i wsp. [140], uwzględniająca stężenie hemoglobiny przez rozpoczęciem leczenia, stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy, typ histopatologiczny, wielkość pierwotnego guza szyjki macicy oraz czynniki wysokiego ryzyka nawrotu choroby wykazała, że stężenie hemoglobiny jest niezależnym czynnikiem prognostycznym i ma niekorzystny wpływ na długość okresu wolnego od choroby. W analizie wieloczynnikowej wniosków tych jednakże nie potwierdzają inni autorzy [243, 245, 246]. Uważają oni, że niedokrwistość przedoperacyjna ma niekorzystny wpływ na całkowity czas przeżycia, ale nie wpływa na długość czasu wolnego od choroby. Nie można także jej uznać za niezależny czynnik rokowniczy w raku szyjki macicy chociaż należy przyjąć, że chore z niedokrwistością przedoperacyjną mają gorsze rokowanie. Wyników leczenia nie poprawia przedoperacyjne leczenie preparatami krwi oraz erytropoetyną [243, 245]. W odróżnieniu od tych badaczy Xie i wsp. [121] uważają, że leczenie niedokrwistości u chorych na raka szyjki macicy może wyeliminować niekorzystne skutki niedokrwistości i wpłynąć na poprawę wyników leczenia.

Powikłania pooperacyjne.

Radykalne usunięcia macicy z usunięciem węzłów chłonnych miednicy jest standardem leczenia operacyjnego we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy. Duża rozległość zabiegu związana jest z występowaniem powikłań pooperacyjnych, których częstość występowania określa się na 22,4–28,3% [247, 248], co zaobserwowano również w prezentowanej analizie własnej (24,8%). Usunięcie macicy z tkankami sąsiednimi i usunięcie regionalnych węzłów chłonnych wymaga wypreparowania pęcherza moczowego i moczowodów. Dlatego też przetoki w obrębie dróg moczowych są najczęściej występującym powikłaniem po tego typu zabiegach (0,5–6,7%) [73, 247, 248]. Częstość występowania tego typu powikłania w analizowanym materiale wynosi 1,5%; w grupie I – 1,2%; w grupie II – 2,95%.

Obserwowane są także zwężenia i nieprawidłowe funkcjonowanie moczowodów, prowadzące do powstania umiarkowanego lub nasilonego wodonercza. Efekt ten tłumaczy się występowaniem niedokrwienia moczowodów. Częstość występowania tego powikłania określa się na około 1,4–10% [235, 247]. Najczęściej występującym powikłaniem po radykalnym leczeniu operacyjnym z powodu raka szyjki macicy są zaburzenia w oddawaniu moczu, opisywane przez chore jako brak czucia podczas oddawania moczu i brak możliwości całkowitego opróżnienia pęcherza moczowego. Nieprawidłowe opróżnianie pęcherza moczowego wiąże się często z koniecznością przewlekłego cewnikowania pęcherza moczowego, co w znaczącym stopniu pogarsza komfort życia chorych. Powikłanie to jest skutkiem uszkodzenia splotu podbrzusznego dolnego [223, 248, 249]. Opisywane dolegliwości najczęściej samoistnie ustępują w okresie 6–12 miesięcy od leczenia operacyjnego. Częstość tego powikłania szacowana jest na około 10–85% [73, 247, 248, 249, 250]. W badaniu własnym dolegliwości związane z trudnością w oddawaniu moczu występowały u 14,9% chorych; w I grupie – 13,4%, w II grupie – 21,3%.

Mechaniczna niedrożność przewodu pokarmowego po radykalnym leczeniu operacyjnym z powodu raka szyjki macicy występuje w około 5% przypadków [248]. W badaniu własnym powikłanie to stwierdzono u dwóch chorych (0,3%).

Obrzęk limfatyczny kończyn dolnych, wynikający z utrudnionego drenażu po usunięciu regionalnych węzłów chłonnych, stwierdza się w około 1,2%–32,5% przypadków [157, 186, 192, 248, 250, 251]. Rozwija się najczęściej w ciągu pierwszego roku po zabiegu operacyjnym i może nasilać się z upływem czasu od zabiegu operacyjnego. Nie określono czynników ryzyka wystąpienia pooperacyjnego obrzęku kończyn dolnych u chorych po radykalnym usunięciu węzłów chłonnych. Nie stwierdzono częstszego występowania obrzęku kończyn dolnych w zależności od ilości usuniętych węzłów chłonnych oraz ewentualnego występowania przerzutów do węzłów. Innym powikłaniem powodującym znaczne pogorszenie komfortu życia chorych są torbiele limfatyczne. Szacuje się, że po radykalnym usunięciu węzłów chłonnych powstają one u 7,8–40% chorych [73, 186, 192, 247, 250, 251]. Tak wysoki odsetek, wyższy w porównaniu z grupą chorych operowanych z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy może wynikać z dodatkowego usunięcia przymacicz w grupie chorych z rakiem szyjki macicy [252]. Achouri i wsp. [251], analizując częstość występowania torbieli limfatycznych nie stwierdzili zależności pomiędzy wystąpieniem torbieli, a liczbą usuniętych węzłów chłonnych oraz usunięciem węzłów chłonnych przyaortalnych. Stwierdzili jednakże częstsze występowanie torbieli limfatycznych w grupie chorych z przerzutowo zmienionym węzłami chłonnym. Inni badacze kwestionują ten wniosek [252]. Zgodnie z zaleceniami Gynaecological Cancer Group (GCG) of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) zmniejszenie częstości występowania torbieli limfatycznych można osiągnąć dzięki zastosowaniu profilaktycznej antybiotykoterapii, profilaktycznego leczenia przeciwzakrzepowego. Zakładanie drenażu do jamy otrzewnej wg rekomendacji w/w organizacji nie wpływa korzystnie na zmniejszenie częstości występowania torbieli limfatycznych. W badaniu własnym odsetek chorych, u których stwierdzono obecność torbieli limfatycznych wynosi 1,09%. Tak niski wskaźnik tłumaczy się prawdopodobnie techniką operacyjną tj. nie pokrywaniem otrzewną przestrzeni nad naczyniami po usunięciu węzłów chłonnych. W części przypadków możliwe jest także niezdiagnozowanie tego powikłania z powodu nie wykonywania rutynowo badań obrazowych, takich jak ultrasonografia lub tomografia komputerowa, u chorych po leczeniu operacyjnym zgłaszających się z powodu gorączki, dolegliwości bólowych miednicy czy uczucia ciężkości w miednicy.

Wnioski.

Przeprowadzona analiza wyników leczenia raka szyjki macicy, u 736 chorych leczonych w Katedrze i Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku – w latach 1997–2008, pozwoliła wysunąć następujące wnioski:

1. Współczynnik 5–letniego przeżycia chorych, w stopniach klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO IB1–IIA wyniósł 76,3% (IB1–85,3%, IB2–57%, IIA–70,9%); w stopniach IIB–IIIB 50% (IIB–52,2%, IIIA–66,7%, IIIB–26,7%) i jest podobny do obserwowanego przez innych badaczy.
2. Współczynnik 5–letniego przeżycia chorych pogarszał się wraz ze wzrostem zaawansowania klinicznego nowotworu, obecnością przerzutów do węzłów chłonnych miedniczych i przyaortalnych, obecnością przerzutów do przymacic, obecnością nacieku trzonu macicy, obecnością przerzutów do przydatków oraz obecnością nowotworu w linii odcięcia chirurgicznego pochwy. Czynniki niekorzystnie wpływającymi na przeżycie chorych były także: wielkość pierwotnego guza szyjki macicy, typ histopatologiczny „inny” (niezróżnicowany, neuroendokryny) nowotworu oraz zmniejszenie jego zróżnicowania histologicznego.
3. Współczynnik 5–letniego przeżycia chorych pogarszał się wraz z wiekiem chorych. Na czas przeżycia chorych miało niekorzystny wpływ palenie papierosów, dłuższy czas oczekiwania pomiędzy rozpoznaniem nowotworu a rozpoczęciem leczenia operacyjnego oraz postać endofityczna nowotworu.
4. Obecność przerzutów do przymacic oraz obecność nacieku trzonu macicy ma niekorzystny wpływ na przeżycie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych.
5. Stwierdzona zależność pomiędzy stopniem klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO, a występowaniem przerzutów do: przymacic, węzłów chłonnych miedniczych i przyaortalnych; obecnością nacieku trzonu macicy, obecnością nowotworu w linii odcięcia

chirurgicznego pochwy wykazała, że obecność przerzutów do węzłów chłonnych, przymacicz, obecność nacieku trzonu macicy oraz obecność nowotworu w linii odcięcia chirurgicznego pochwy związana jest z wyższym zaawansowaniem klinicznym raka szyjki macicy.

6. Stwierdzona zależność pomiędzy stopniem klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO, a miejscem zamieszkania chorych, indeksem masy ciała, wiekiem wystąpienia ostatniej miesiączki oraz stężeniem hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego wykazała, że wyższe zaawansowanie nowotworu związane jest z zamieszkaniem poza aglomeracjami miejskimi, niskim indeksem masy ciała, późniejszym wiekiem wystąpienia ostatniej miesiączki oraz niższym stężeniem hemoglobiny przedoperacyjnej.
7. Stwierdzona zależność pomiędzy typem histopatologicznym raka szyjki macicy, a występowaniem nacieku trzonu macicy, dodatniego marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy wykazała, że nacieki trzonu macicy występują częściej u chorych z typem gruczolowym raka, natomiast dodatni margines odcięcia chirurgicznego pochwy dotyczy częściej chorych z typem płaskonabłonkowym raka szyjki macicy.
8. Wielkość pierwotnego guza szyjki macicy jest czynnikiem wpływającym negatywnie na czas przeżycia chorych oraz jest czynnikiem mającym wpływ na częstsze występowanie przerzutów do: węzłów chłonnych, przymacicz oraz obecność nacieku trzonu macicy. Obecność guza szyjki macicy >4 cm wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby tj.: częstszym występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych, przymacicz i obecnością nacieku trzonu macicy.
9. Stwierdzona zależność pomiędzy występowaniem przerzutów do: węzłów chłonnych, przymacicz, obecnością nacieku trzonu macicy, wielkością pierwotnego guza szyjki macicy, a stężeniem hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia wykazała niższe stężenia hemoglobiny u chorych z przerzutami do: węzłów chłonnych, przymacicz, z naciekiem trzonu macicy, z obecnością nacieku trzonu oraz z pierwotnym guzem szyjki macicy >2 cm.
10. Przerzuty do węzłów chłonnych są czynnikiem niekorzystnym rokowniczo, związanym z częstszym występowaniem przerzutów do

przymacicz oraz obecnością nacieku trzonu macicy. W grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych przerzuty do przymacicz stwierdza się ponad pięć razy częściej, a naciek trzonu macicy dwa razy częściej w porównaniu z chorymi bez zmienionych węzłów chłonnych.

11. Współistnienie przerzutów do węzłów chłonnych z przerzutami do przymacicz i obecnością nacieku trzonu macicy wpływa negatywnie na wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych.
12. Stwierdzona zależność pomiędzy częstością występowania powikłań pooperacyjnych, a stopniem klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO wykazała, że wraz ze wzrostem zaawansowania nowotworu wzrasta częstość występowania powikłań pooperacyjnych.

W oparciu o przeprowadzoną analizę wyników leczenia operacyjnego raka szyjki macicy można postawić wniosek: prawidłowa ocena czynników prognostycznych pozwala zidentyfikować grupę chorych, u których można przewidzieć gorsze wskaźniki przeżywalności, jednocześnie pozwala również na wyodrębnienie grupy chorych, w której możliwe byłoby przeprowadzenie mniej radykalnego leczenia operacyjnego.

Streszczenie.

Wstęp.

Rak szyjki macicy jest czwartym – pod względem częstości występowania– nowotworem złośliwym u kobiet na świecie. Pierwotne leczenie chirurgiczne jest metodą leczenia chorych we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO tj. IA1–IIA. Chore zakwalifikowane do leczenia chirurgicznego nie mają określonego, ważnego, czynnika rokowniczego, jakim jest obecność przerzutów do węzłów chłonnych. Dlatego ciągle poszukuje się nowych czynników, których obecność prognozowałaby ryzyko nawrotu choroby. Do czynników o uznanej wartości prognostycznej należy stan węzłów chłonnych, liczba zajętych węzłów chłonnych, przerzuty do przymacicz, wielkość guza szyjki macicy, typ histopatologiczny oraz wiek chorych. Wartość rokownicza czynników takich jak: inwazja naczyń chłonnych, stopień dojrzałości histologicznej, głębokość naciekania podścieliska jest według wielu autorów kontrowersyjna.

Celem badania była charakterystyka oraz analiza wpływu uznanych czynników prognostycznych na przeżycie chorych leczonych operacyjnie z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy.

Metoda.

Przeprowadzono retrospektywną analizę 731 chorych leczonych operacyjnie sposobem Wertheima – Meigsa z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy w Katedrze i Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 1997–2008. Właściwy stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy operowanych kobiet ustalono po weryfikacji danych uzyskanych z historii chorób, zgodnie z klasyfikacją klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO z 1994 roku. W oparciu o rekomendacje National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dotyczące leczenia raka szyjki macicy w poszczególnych stopniach klinicznego zaawansowania raka dokonano podziału analizowanej populacji chorych na dwie grupy. Do grupy I zakwalifikowano chore w stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy IB1–IIA (595 chorych), natomiast do grupy II

chore w stopniach zaawansowania klinicznego IIB–IIIB (136 chorych). Badanie czasu przeżycia dla chorych leczonych operacyjnie w latach 1997–2007 zakończono 1 marca 2013 roku, natomiast dla chorych operowanych w 2008 roku 1 lipca 2014 roku. Analizie i wpływie na przeżycie chorych poddano dane dotyczące wieku chorych, miejsca zamieszkania, indeksu masy ciała, wieku menarche, wieku w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki, liczby ciąż i żywych urodzeń, współwystępowania chorób towarzyszących, palenia papierosów, występowania objawów klinicznych, czasu pomiędzy wstępnym rozpoznaniem a leczeniem operacyjnym, wyniku urografii przed- i pooperacyjnej, stopnia zaawansowania klinicznego według klasyfikacji FIGO raka szyjki macicy, postaci klinicznej nowotworu, ostatecznego wyniku badania histopatologicznego, występowania powikłań leczenia operacyjnego, czasu trwania zabiegu oraz stężenia hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym.

Wyniki.

Wskaźnik 5–letniego przeżycia chorych w grupie I i II wyniósł 75,97% vs. 50%. Stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO, wielkość pierwotnego guza szyjki macicy, typ histopatologiczny raka, stopień dojrzałości histologicznej obecność przerzutów do węzłów chłonnych, przymacicz, przydatków, występowanie nacieku trzonu macicy oraz dodatniego marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy były czynnikami mającymi wpływ na przeżycie w badanej grupie chorych.

Pierwotny guz szyjki macicy ≤ 4 cm stwierdzono u 58,2% chorych, z czego 50,7% chorych miało guz szyjki ≤ 2 cm. Wskaźnik 5–letniego przeżycia chorych w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy w grupie chorych z guzem szyjki ≤ 4 cm i >4 cm wyniósł 80,5% vs. 58,9%, natomiast w grupie chorych guzem szyjki ≤ 4 cm wyniósł 88,6% dla chorych z guzem ≤ 2 cm i 72,2% dla chorych z guzem >2 cm. Analizując wpływ na przeżycie chorych, obecności przerzutów do: przymacicz, węzłów chłonnych i obecności nacieku trzonu macicy w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy, stwierdzono niższy wskaźnik 5–letniego przeżycia chorych w grupie chorych z guzem szyjki >4 cm,

natomiast w grupie chorych guzem szyjki ≤ 4 cm w przypadku chorych z guzem szyjki > 2 cm.

Analizując wpływ na przeżycie chorych typu histopatologicznego raka szyjki macicy stwierdzono, że typy „inne” (niezróżnicowany, neuroendokryny) raka były związane ze zmniejszeniem wskaźnika 5–letniego przeżycia chorych, w porównaniu z chorymi z typem płaskonabłonkowym i gruczołowym raka (33,3% vs. 72% vs. 56,5%). Badając zależność pomiędzy typem histopatologicznym a częstością występowania przerzutów do narządów miednicy mniejszej stwierdzono częstsze występowanie nacieku trzonu macicy w przypadku typu gruczołowego raka w porównaniu z typem płaskonabłonkowym (24,4% vs. 12,9%); częstsze występowanie dodatniego marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy w przypadku typu płaskonabłonkowego raka w porównaniu z typem gruczołowym (14 % vs. 4,4%).

Analizując wpływ na przeżycie chorych stopnia dojrzałości histologicznej raka stwierdzono niekorzystny wpływ na odsetek 5–letniego przeżycia chorych niskiej dojrzałości G3 w porównaniu z dojrzałością średnią G2 i wysoką G1 (23,6% vs. 42,9% vs. 100%).

Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych miedniczych i/lub przyaortalnych w badanej grupie chorych wyniosła 32,96%: 29,6% w grupie I i 47,4% w grupie II. Stwierdzono niekorzystny wpływ na wskaźnik 5–letniego przeżycie chorych obecności przerzutów do węzłów chłonnych (49,6% vs. 82,3%). Jednakże w grupie I ze zmienionymi przerzutowo węzłami chłonnymi nie stwierdzono wpływu obecności przerzutów do węzłów na odsetek 5–letniego przeżycia chorych w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO. W grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych stwierdzono częstsze występowanie przerzutów do przymacicz oraz obecność nacieku trzonu macicy.

Częstość występowania przerzutów do przymacicz w badanej grupie chorych wyniosła 17,7%: 13,8% w grupie I i 34,6% w grupie II. Stwierdzono niekorzystny wpływ na wskaźnik 5–letniego przeżycia chorych obecności przerzutów do przymacicz (42,9% vs. 77,4%).

Częstość występowania nacieku trzonu macicy w badanej grupie chorych wyniosła 21,3%: 18,9% w grupie I i 31,6% w grupie II. Stwierdzono niekorzystny wpływ – na odsetek 5–letniego przeżycia chorych – obecności nacieku trzonu

macicy (61,4% vs. 74,2%). Obecność nacieku trzonu macicy wpływała na częstsze występowanie w tej grupie chorych przerzutów do przymacicz (35,9% vs. 18,1%), co miało wpływ na pogorszenie przeżycia w tej grupie chorych (34,8% vs. 72,9%).

Przerzuty do przydatków stwierdzono u 2,25% chorych (1,4% w grupie I i 5,9% w grupie II). Stwierdzono niekorzystny wpływ na wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych obecności przerzutów do przydatków (25% vs. 72,6%).

Częstość występowania dodatniego marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy stwierdzono u 13,3% chorych (11,4% w grupie I i 21,5% w grupie II). Stwierdzono niekorzystny wpływ na przeżycie chorych obecności dodatniego marginesu odcięcia pochwy na przeżycie chorych 62,1% vs. 72,7%.

Czynnikami mającymi niekorzystny wpływ na przeżycie chorych były także: wiek chorych (uzyskano najwyższy wskaźnik 5-letniego przeżycia w grupie chorych młodszych tj. 41–50 lat), palenie papierosów, dłuższy czas oczekiwania od rozpoznania choroby nowotworowej do rozpoczęcia leczenia operacyjnego oraz endofityczna postać raka szyjki macicy.

Wnioski.

W oparciu o przeprowadzoną analizę wyników leczenia operacyjnego raka szyjki macicy można postawić wniosek: prawidłowa ocena czynników prognostycznych pozwala zidentyfikować grupę chorych, u których można przewidzieć gorsze wskaźniki przeżywalności, jednocześnie pozwala również na wyodrębnienie grupy chorych, w której możliwe byłoby przeprowadzenie mniej radykalnego leczenia operacyjnego.

Summary.

Introduction.

Cervical cancer is the fourth most common cancer in women worldwide. Primary surgical treatment is a method for patients in the early stages of clinical stage of cervical cancer according to FIGO classification (IA1–IIA). Patients qualified for surgical treatment do not have a specific important prognostic factor, such as the presence of lymph node metastasis. Therefore, new factors are still sought, whose presence predicts the risk of recurrence. Prognostic factors include lymph node status, number of lymph nodes involved, lymph node metastasis, cervical tumor size, histopathological type, and age. Prognostic value of factors such as lymphatic invasion, degree of histological differentiation, depth of stromal infiltration is controversial according to many authors.

The aim of the study was to characterize and analyze the effects of recognized prognostic factors on the survival of patients treated surgically because of invasive cervical cancer.

Method.

A retrospective analysis of 731 patients treated with Wertheim-Meigs surgery because of invasive cervical cancer was performed in the Department of Gynecology and Gynecological Oncology of the Medical University of Gdansk in 1997–2008. The clinical stage of cervical cancer was determined after the verification of the obtained data from the source documentation, according to the classification of clinical advancement of cervical cancer according to the FIGO of 1994. Based on recommendations from the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) for the treatment of cervical cancer in different stages, the analyzed population of patients was divided in two groups. The first group was diagnosed with stage IB1–IIA of cervical cancer (595 patients) and second group with with stage IIB–IIIB (136 patients). The observation of survival of patients treated surgically in the years 1997–2007 ended 1.03.2013, while for patients after surgery treatment in 2008 ended 1.07.2014. The analysis of influence on survival was done on following data: age, place of residence, body mass index, menarche

age, menopause age, number of pregnancies and live births, concomitant diseases, smoking, clinical symptoms, time between initial diagnosis and surgical treatment, preoperative and postoperative urography, FIGO stage, clinical image of the tumor, histopathological outcome, surgical complication, duration of surgery and hemoglobin level before surgery.

Results.

The 5-year survival rate of patients in groups I and II was 75.97% vs. 50%. The clinical stage the disease, size of the primary tumor, histopathological type of cancer, histopathological differentiation, presence of metastasis to lymph nodes, parametries, adnexes, uterine body infiltration and positive vaginal surgical margin were factors influencing survival in study group of patients.

A primary tumor of the cervix ≤ 4 cm was found in 58.2% of the patients, of which 50.7% had a tumor size ≤ 2 cm. The 5-year survival rate for patients with cervical tumor of ≤ 4 cm and >4 cm was 80.5% vs. 58.9%, but in the group of patients with cervical tumors ≤ 4 cm was 88.6% for patients with tumor ≤ 2 cm and 72.2% for patients with tumors >2 cm. When analyzing the effect on patient survival, the presence of metastases to the parametries, lymph nodes and infiltration of the uterine body, depending on the size of the primary cervical tumor, a lower 5-year survival rate was found in patients with cervical tumor >4 cm, and in a group patients with cervical tumors ≤ 4 cm for patients with cervical tumor >2 cm.

When analyzing the effect on survival of patients with a type of histopathological cervical carcinoma, it was found that the "other" types of cancer were associated with a decrease in the 5-year survival rate compared to patients with squamous cancer and adenocarcinoma (33.3% vs. 72% vs. 56.5%).

By investigating the connection between histopathological type and incidence of metastases in pelvic organs, the incidence of uterus infiltration was higher in the case of adenocarcinoma than in the squamous cell type (24.4% vs. 12.9%); a higher incidence of positive vaginal surgical margin was observed in the case of squamous cell carcinoma compared to the glandular type (14.4% vs. 4.4%).

Analyzing the effect on survival histological differentiation, the worsening of prognosis was found comparing G3, G2 and G1 (23.6% vs. 42.9% vs. 100%).

The incidence of pelvic and / or vaginal lymph node metastases in the study group was 32.96%: 29.6% in group I and 47.4% in group II. There was a negative impact on the survival of patients with lymph node metastasis (49.6% vs 82.3%). However, in group I with lymph nodes metastases, the influence on 5–year survival was not observed. In the group of patients with lymph node metastases, there was a greater incidence of metastases to the parametries and uterus.

The prevalence of metastases in the analysed group was 17.7%: 13.8% in group I and 34.6% in group II. There was a negative impact on the survival of patients with metastatic disease (42.9% vs. 77.4%).

The incidence of uterine infiltration in the study group was 21.3%: 18.9% in group I and 31.6% in group II. There was a negative effect on survival of patients with uterine infiltration (61.4% vs. 74.2%). The incidence of uterine infiltration was associated with a greater incidence of parametries invasion (35.9% vs. 18.1%), which had a negative impact on survival (34.8% vs. 72.9%).

Adnexal metastases were found in 2.25% of patients (1.4% in group I and 5.9% in group II). There was a negative impact on the survival of patients with metastatic adnexes (25% vs. 72.6%). The incidence of positive margins of vaginal surgical excision was found in 13.3% of patients (11.4% in group I and 21.5% in group II). There was a negative impact on the survival of patients with positive vaginal margin for survival (62.1% vs. 72.7%).

Factors that had negative effect on patient survival were also: age (the highest 5–year survival rate was found in younger patients ie 41–50 years), smoking, prolonged time from diagnosis to beginning of the treatment and endophytic type of cervical cancer.

Conclusions.

On the basis of the analysis of the results of surgical treatment of cervical cancer, it can be concluded that the correct assessment of prognostic factors allows to identify a group of patients who may be predicted with a worse survival rate. However, it may also make it possible to isolate a group of patients where less radical surgical treatment would be possible.

Wykaz tabel:

W nawiasach podano numer strony, która odsyła do danej tabeli.

Tabela 1. – s.33

Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy według FIGO 2009.

Tabela 2. – s.34

Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy według FIGO 2004.

Tabela 3. – s.41

Klasyfikacja radykalnego usunięcia macicy w zależności od zakresu zabiegu w poszczególnych stopniach zaawansowania raka szyjki macicy wg Pivera, Rutlege'a i Smitha

Tabela 4. – s.72

Podział badanej grupy chorych poddanych analizie, z uwzględnieniem właściwego stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO.

Tabela 5. – s.77

Liczebność badanej grupy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO z 1994 roku.

Tabela 6. – s.77

Wielkość poszczególnych grup chorych w zależności od dostępności danych dla ocenianej w dalszej części pracy zmiennej.

Tabela 7. – s.79

Charakterystyka grupy badanej.

Tabela 8. – s.80

Liczebność badanej grupy w poszczególnych grupach wiekowych w chwili rozpoznania raka szyjki macicy.

Tabela 9. – s.81

Częstość występowania raka szyjki macicy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego wg FIGO w przedziałach wiekowych (w latach).

Tabela 10. – s.82

Częstość występowania raka szyjki macicy w analizowanych grupach w poszczególnych przedziałach wiekowych.

Tabela 11. – s.84

5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych.

Tabela 12. – s.85

5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO.

Tabela 13. – s.86

5-letnie przeżycie chorych w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Tabela 14. – s.88

Częstość występowania przerzutów do przymacicz w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 15. – s.88

Częstość występowania przerzutów do przymacicz w dwóch grupach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy.

Tabela 16. – s.89

Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 17. – s.90

Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Tabela 18. – s.91

Częstość występowania nacieku trzonu macicy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 19. – s.91

Częstość występowania nacieku trzonu macicy w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Tabela 20. – s.92

Częstość występowania przerzutów do przydatków w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 21. – s.93

Częstość występowania przerzutów do przydatków w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Tabela 22. – s.94

Średni czas zabiegu operacyjnego w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO i w dwóch grupach zaawansowania raka.

Tabela 23. – s.94

Liczba i odsetek chorych w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy w zależności od czasu trwania zabiegu operacyjnego z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy w badanej grupie chorych.

Tabela 24. – s.95

Charakterystyka badanej grupy ze względu na wielkość pierwotnego guza szyjki macicy.

Tabela 25. – s.95

5-letnie przeżycie chorych w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy.

Tabela 26. – s.97

Częstość występowania przerzutów do przymacicz w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy.

Tabela 27. – s.98

Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy.

Tabela 28. – s.99

Częstość występowania nacieku trzonu macicy w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy.

Tabela 29. – s.100

Częstość występowania nacieku na grubość mięśnia trzonu macicy w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy.

Tabela 30. – s.101

Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka szyjki macicy w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy.

Tabela 31. – s.102

Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka szyjki macicy w badanej grupie chorych.

Tabela 32. – s.102

Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka płaskonabłonkowego szyjki macicy.

Tabela 33. – s.103

5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy.

Tabela 34. – s.105

Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka szyjki macicy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 35. – s.105

Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka szyjki macicy w dwóch grupach zaawansowania raka.

Tabela 36. – s.106

Częstość występowania poszczególnych typów histopatologicznych raka szyjki macicy w zależności od indeksu masy ciała badanych chorych.

Tabela 37. – s.107

Częstość występowania przerzutów do przymacicz w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy.

Tabela 38. – s.108

5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do przymacicz w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki macicy.

Tabela 39. – s.108

Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy.

Tabela 40. – s.109

5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki macicy.

Tabela 41. – s.110

Częstość występowania nacieku trzonu macicy w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy.

Tabela 42. – s.110

5-letnie przeżycie chorych z naciekiem trzonu macicy w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki macicy.

Tabela 43. – s.111

Częstość występowania przerzutów do przydatków w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy.

Tabela 44. – s.112

5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do przydatków w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki macicy.

Tabela 45. – s.112

Częstość występowania dodatniego marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy.

Tabela 46. – s.113

5-letnie przeżycie chorych z nowotworem w linii odcięcia pochwy w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki macicy.

Tabela 47. – s.114

Częstość występowania poszczególnych stopni zróżnicowania histologicznego raka szyjki w grupie chorych z typem płaskonabłonkowym raka.

Tabela 48. – s.114

5-letnie przeżycia chorych z typem płaskonabłonkowym raka szyjki macicy w zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego raka szyjki macicy.

Tabela 49. – s.115

Liczba usuniętych węzłów chłonnych w badanej grupie chorych.

Tabela 50. – s.116

Częstość występowania przerzutów do poszczególnych grup węzłów chłonnych.

Tabela 51. – s.116

5-letnie przeżycia chorych z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych w badanej grupie chorych.

Tabela 52. – s.17

5-letnie przeżycie chorych z przerzutami jedno- i obustronnymi do węzłów chłonnych.

Tabela 53. – s.118

5-letnie przeżycia chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w grupie I zaawansowania klinicznego raka szyjki (IB1–IIA).

Tabela 54. – s.120

5-letnie przeżycia chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w zależności od liczby grup zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych.

Tabela 55. – s.120

Częstość występowania przerzutów do przymacicz, nacieku trzonu macicy w zależności od obecności przerzutów do węzłów chłonnych w badanej grupie chorych.

Tabela 56. – s.122

5-letnie przeżycie w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w zależności od stanu przymacicz i nacieku trzonu macicy.

Tabela 57. – s.123

Charakterystyka 5-letnich przeżyć badanej grupy chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy.

Tabela 58. – s.124

5-letnie przeżycia chorych z przerzutami i bez przerzutów do przymacicz w badanej grupie chorych.

Tabela 59. – s.127

5-letnie przeżycia chorych z naciekiem i bez nacieku trzonu macicy w badanej grupie chorych.

Tabela 60. – s.129

Częstość występowania przerzutów do przymacicz w grupie chorych z naciekiem trzonu macicy.

Tabela 61. – s.129

5-letnie przeżycie chorych z naciekiem trzonu macicy w zależności od obecności przerzutów do przymacicz.

Tabela 62. – s.130

5-letnie przeżycie w zależności od występowania przerzutów do przydatków w badanej grupie chorych.

Tabela 63. – s.132

Częstość występowania dodatniego marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 64. – s.132

5-letnie przeżycia chorych w zależności od stanu marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy.

Tabela 65. – s.135

Średni wiek menarche w badanej grupie chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 66. – s.135

Średni wiek menarche w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Tabela 67. – s.136

Liczba chorych pomenopauzalnych w zależności od wieku w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki.

Tabela 68. – s.137

Wiek w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 69. – s.137

Wiek w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Tabela 70. – s.138

5-letnie przeżycie chorych w zależności od wieku w czasie wystąpienia ostatniej miesiączki.

Tabela 71. – s.139

Częstość występowania ciąży w badanej grupie chorych.

Tabela 72. – s.139

Częstość występowania ciąży w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 73. – s.140

Częstość występowania ciąży w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Tabela 74. – s.140

Częstość występowania porodów w badanej grupie chorych.

Tabela 75. – s.141

Częstość występowania porodów w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 76. – s.141

Częstość występowania porodów w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Tabela 77. – s.142

Liczba chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy w zależności od miejsca zamieszkania.

Tabela 78. – s.143

5-letnie przeżycia chorych w zależności od miejsca zamieszkania.

Tabela 79. – s.144

5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy w zależności od miejsca zamieszkania.

Tabela 80. – s.144

5-letnie przeżycie chorych w dwóch grupach zaawansowania raka w zależności od miejsca zamieszkania.

Tabela 81. – s.145

Rozkład chorych badanej grupy w zależności od masy ciała.

Tabela 82. – s.146

Rozkład chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy w zależności od masy ciała.

Tabela 83. – s.146

Rozkład chorych w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy w zależności od masy ciała.

Tabela 84. – s.147

5-letnie przeżycie chorych w zależności od masy ciała.

Tabela 85. – s.147

5-letnie przeżycie chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO w zależności od masy ciała.

Tabela 86. – s.148

5-letnie przeżycie chorych w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy w zależności od masy ciała.

Tabela 87. – s.151

Częstość występowania nienowotworowych chorób współistniejących w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 88. – s.151

Częstość występowania nienowotworowych chorób współistniejących w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Tabela 89. – s.152

5-letnie przeżycie chorych w zależności od występowania nienowotworowych chorób współistniejących.

Tabela 90. – s.153

Częstość palenia papierosów w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 91. – s.154

Częstość palenia papierosów w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Tabela 92. – s.154

5-letnie przeżycie chorych palących i niepalących.

Tabela 93. – s.155

Liczebność chorych palących i niepalących w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy.

Tabela 94. – s.155

5-letnie przeżycie chorych palących i niepalących w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki macicy.

Tabela 95. – s.157

Częstość występowania poszczególnych postaci klinicznych raka szyjki macicy w badanej grupie chorych.

Tabela 96. – s.159

Wyniki urografii przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego w badanej grupie chorych.

Tabela 97. – s.159

Wyniki stężenia hemoglobiny (g/dl) przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego w badanej grupie chorych.

Tabela 98. – s.160

5-letnie przeżycie chorych w zależności od stężenia hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego.

Tabela 99. – s.161

Częstość występowania analizowanego stężenia hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 100. – s.162

Częstość występowania analizowanego stężenia hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Tabela 101. – s.164

Częstość występowania analizowanych stężeń hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym w grupie chorych z przerzutami i bez przerzutów do przymocicz.

Tabela 102. – s.164

Częstość występowania analizowanych stężeń hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym w grupie chorych z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych.

Tabela 103. – s.165

Częstość występowania analizowanych stężeń hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym w grupie chorych z naciekiem i bez nacieku trzonu macicy.

Tabela 104. – s.166

Częstość występowania analizowanych stężeń hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym w grupie chorych z pierwotnym guzem szyjki macicy $\leq 4\text{cm}$ i $> 4\text{cm}$.

Tabela 105. – s.167

Częstość występowania powikłań śródoperacyjnych w badanej grupie chorych w przeliczeniu na liczbę operowanych chorych (n=731).

Tabela 106. – s.168

Częstość występowania powikłań śródoperacyjnych w zależności od masy ciała.

Tabela 107. – s.169

Liczba chorych z powikłaniami śródoperacyjnymi w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 108. – s.169

Liczba chorych z powikłaniami śródoperacyjnymi w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Tabela 109. – s.170

Częstość występowania powikłań pooperacyjnych w badanej grupie chorych w przeliczeniu na liczbę operowanych chorych (n=731).

Tabela 110. – s.171

Częstość występowania powikłań pooperacyjnym w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 111. – s.172

Częstość występowania powikłań pooperacyjnych w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Tabela 112. – s.172

Częstość występowania powikłań pooperacyjnych w zależności od masy ciała.

Tabela 113. – s.173

Częstość występowania powikłań pooperacyjnych w badanej grupie chorych w zależności od czasu trwania zabiegu operacyjnego.

Tabela 114. – s.174

Średni czas przeżycia chorych badanej grupy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Tabela 115. – s.175

Częstość zgonów w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO w całkowitym okresie obserwacji.

Tabela 116. – s.176

Częstość zgonów w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy w całkowitym okresie obserwacji.

Tabela 117. – s.176

Częstość zgonów w dwóch grupach zawansowania raka szyjki macicy w zależności od występowania przerzutów do przymacicz.

Tabela 118. – s.176

Częstość zgonów w dwóch grupach zawansowania raka szyjki macicy w zależności od występowania przerzutów do węzłów chłonnych.

Tabela 119. – s.177

Częstość zgonów w dwóch grupach zawansowania raka szyjki macicy w zależności od występowania nacieku na trzon macicy.

Tabela 120. – s.177

5-letnie przeżycie chorych w dwóch grupach wiekowych ≤ 65 roku życia i >65 roku życia.

Wykaz rysunków:

W nawiasach podano numer strony, która odsyła do danej tabeli.

Rysunek 1. - s.8

Przybliżona częstość występowania nowotworów złośliwych u kobiet na świecie według danych Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem – Globocan 2012, <http://globocan.iarc.fr>.

Rysunek 2. - s.8

Przybliżona umieralność z powodu nowotworów złośliwych u kobiet na świecie według danych Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem – Globocan 2012, <http://globocan.iarc.fr>.

Rysunek 3. - s.9

Trendy zachorowalności na raka szyjki macicy w Polsce w latach 1980–2010 (Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl>).

Rysunek 4. - s.10

Trendy umieralności na raka szyjki macicy w Polsce w latach 1965–2010 (Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl>).

Rysunek 5. - s.80

Liczba chorych badanej grupy w 10–letnich przedziałach wiekowych.

Rysunek 6. - s.82

Wykres zależności pomiędzy wiekiem chorych badanej grupy w chwili rozpoznania nowotworu a stopniem zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO.

Rysunek 7. - s.83

Wykres zależności pomiędzy wiekiem chorych w chwili rozpoznania nowotworu w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Rysunek 8. - s.84

5–letnie przeżycie chorych badanej grupy w poszczególnych przedziałach wiekowych.

Rysunek 9. - s.86

Przeżycie chorych badanej grupy w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg FIGO.

Rysunek 10. - s.87

Przeżycie chorych badanej grupy w dwóch grupach zaawansowania raka szyjki macicy.

Rysunek 11. - s.96

5–letnie przeżycie chorych badanej grupy w zależności od wielkości pierwotnego guza szyjki macicy.

Rysunek 12. - s.104

5–letnie przeżycie chorych badanej grupy w poszczególnych typach histopatologicznych raka szyjki macicy.

Rysunek 13. - s.115

Przeżycie chorych z typem płaskonabłonkowym raka szyjki macicy w zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu.

Rysunek 14. - s.117

5-letnie przeżycie chorych badanej grupy w zależności od występowania przerzutów do węzłów chłonnych (0 – brak przerzutów, 1 – obecne przerzuty).

Rysunek 15. - s.119

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych w zależności od występowania przerzutów do węzłów chłonnych w badanej grupie (grupa 0 – chore bez przerzutów; grupa 1 – chore z przerzutami).

Rysunek 16. - s.122

5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w zależności od stanu przymacicz (0 – brak przerzutów, 1 – obecne przerzuty).

Rysunek 17. - s.123

5-letnie przeżycie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w zależności od występowania nacieku trzonu macicy (0 – brak nacieku, 1 – obecny naciek).

Rysunek 18. - s.125

5-letnie przeżycie chorych w zależności od stanu przymacicz (0 – brak przerzutów, 1 – obecne przerzuty).

Rysunek 19. - s.126

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych badanej grupy w zależności od występowania przerzutów do przymacicz (grupa 1 – chore bez przerzutów, grupa 2 – chore z przerzutami).

Rysunek 20. - s.127

5-letnie przeżycie chorych w zależności od występowania nacieku na trzon macicy (0 – brak nacieku, 1 – obecny naciek).

Rysunek 21. - s.128

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych badanej grupy w zależności od występowania nacieku trzonu macicy (grupa 1 – chore bez nacieku, grupa 2 – chore z naciekiem).

Rysunek 22. - s.130

5-letnie przeżycie chorych z naciekiem trzonu macicy w zależności od stanu przymacicz (0 – brak przerzutów, 1 – obecne przerzuty).

Rysunek 23. - s.131

5-letnie przeżycie chorych badanej grupy w zależności od występowania nacieku na trzon macicy.

Rysunek 24. - s.133

5-letnie przeżycie chorych badanej grupy w zależności od stanu marginesu odcięcia chirurgicznego pochwy (0 – margines wolny od nowotworu, 1 – nowotwór w linii odcięcia pochwy).

Rysunek 25. - s.134

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych badanej grupy w zależności od występowania nowotworu w linii odcięcia chirurgicznego mankietu pochwy (grupa 1 – margines ujemny, grupa 2 – margines dodatni).

Rysunek 26. - s.148

Wykres zależności pomiędzy indeksem masy ciała chorych badanej grupy a długością przeżycia w latach.

Rysunek 27. - s.158

5-letnie przeżycie chorych w zależności od postaci nowotworu.

Rysunek 28. - s.161

5-letnie przeżycie chorych w zależności od stężenia hemoglobiny przedoperacyjnej.

Rysunek 29. - s.163

Wykres zależności pomiędzy stężeniem hemoglobiny przed zabiegiem operacyjnym a wiekiem chorych badanej grupy.

Rysunek 30. - s.175

Liczba zgonów w 10-letnich przedziałach wiekowych w badanej grupie chorych.

Wykaz literatury:

1. www.globocan.iarc.fr.
2. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku.
3. Krajowy Rejestr Nowotworów 2014, Ministerstwo Zdrowia 2016, Wojciechowska U., Olasek P., Czauderna K., Didkowska J.
4. Zachorowania i zgony a nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie, Wojciechowska U., Didkowska J. Dostępne na stronie: <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 2/03/2017.
5. www.eco.iarc.fr.
6. Nowotwory złośliwe w Polsce – wskaźnik 5-letnich przeżyć według województw.
7. Krajowy Rejestr Nowotworów 2010, Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.
8. Nowotwory szyjki macicy. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, 2011, Kornafel J.
9. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. Primary end-points for prophylactic HPV vaccine trials IARC Working Group Reports Volume 7.
10. Atypical squamous cells of undetermined significance in patients with HPV positive DNA testing and correlation with disease progression by age group: an institutional experience.
11. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. Stanley M et al. *Gynecol Oncol.* (2010).
12. Human papilloma virus: what every provider should know. Erickson BK, Alvarez RD, Huh WK. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Mar; 208(3):169–75. doi: 10.1016/j.ajog.2012.09.007. Epub 2012 Sep 14. Review.
13. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. Chelimo C., Woules T.A., Cameron L.D., Elwood J.M. *J Infect.* 2013 Mar;66(3):207-17. doi: 10.1016/j.jinf.2012.10.024. Epub 2012 Oct 26. Review.
14. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. Castellsagué X. *Gynecol Oncol.* 2008 Sep;110(3 Suppl 2):S4-7.
15. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W., Killackey M., Kulasingam S.L., Cain J.M., Garcia F.A., Moriarty A.T., Waxman A.G., Wilbur D.C., Wentzensen N., Downs L.S. Jr, Spitzer M., Moscicki A.B., Franco E.L., Stoler M.H., Schiffman M., Castle P.E., Myers E.R., Chelmow D., Herzig A., Kim J.J., Kinney W., Herschel W.L., Waldman J. *J. Low Genit Tract Dis.* 2012 Jul;16(3):175–204.
16. Biomarkers of cervical dysplasia and carcinoma. Hwang S.J, Shroyer K.R. *J Oncol.* 2012; 2012:507286.
17. A systematic review of randomized trials assessing human papilloma virus testing in cervical cancer screening. Patanwala I.Y., Bauer H.M., Miyamoto J., Park I.U., Huchko M.J., Smith-McCune K.K. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 May;208(5):343-53. doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.013. Epub 2012 Nov 15.

18. Chapter1: HPV in the etiology of humancancer. Muñoz N., Castellsagué X., de González A.B., Gissmann L.Vaccine. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/1-10. Epub 2006 Jun 23. Review.
19. Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. Preventive Services Task Force. Vesco K.K., Whitlock E.P, Eder M., Burda B.U., Senger C.A., Lutz K. Ann Intern Med. 2011 Nov 15;155(10):698-705, W216. doi: 10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00377. Epub 2011 Oct 17.
20. Rak szyjki macicy w Polsce i na świecie w świetle danych o zapadalności i umieralności. Nowakowski A.M., Kotarski J. Przegl Epidemiol. 2011;65(1):75-9.
21. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Bosch F.X., de Sanjosé S. Dis Markers. 2007; 23(4):213-27.
22. Smoking and cervical cancer. Fonseca-Moutinho JA.ISRN Obstet Gynecol. 2011; 2011:847684.
23. Prevalence and Risk Factors Associated with Precancerous Cervical Cancer Lesions among HIV-Infected Women in Resource-Limited Settings. Memiah P., Mbutia W., Kiiru G., Agbor S., Odhiambo F., Ojoo S., Biadgilign S. AIDS Res Treat. 2012;2012:953743. doi: 10.1155/2012/953743. Epub 2012 Apr 4.
24. Cervical cancerscreening in the era of human papilloma virus testing and vaccination. Murphy J., Mark H. J, Midwifery Womens Health.2012 Nov-Dec; 57(6):569-7.
25. Sexual and reproductive health and HIV services: integrating HIV/AIDS and cervical cancer prevention and control. Belhadj H., Rasanathan J.J., Denny L., Broutet N. Int J Gynaecol Obstet. 2013 May;121 Suppl 1:S29-34. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.02.002. Epub 2013 Mar 8.
26. Cytologicalscreening for cervical cancerprevention. Denny LBest Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012 Apr; 26(2):189-96.
27. Schemat Formularza Oceny Cytologicznej według Systemu Bethesda 2001.
28. Cytologiczne badania przesiewowe raka szyjki macicy u kobiet i ich znaczenie w okresie po menopauzie, Andrzej Malarewicz (Prz Menopauz 2003, 5: 27–30).
29. Diagnostic Approach to Patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Cytologic Findings on Cervix. Jahic M., Jahic E., Med Arch. 2016 Jul 27;70(4):296-298.
30. Clinical management of the first ASCUS report in Chile. Prospective single-cohort study. López-Alegría F., Poblete O.Q., De Lorenzi D.S., Oyanedel J.C., Sao Paulo Med J. 2015 Nov-Dec;133(6):480-7. doi: 10.1590/1516-3180.2014.9142511. Epub 2015 Oct 9.
31. Postępowanie w przypadku nieprawidłowego wyniku przesiewowego badania cytologicznego, Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego 2006–2011.
32. Atypical squamous cells of undetermined significance in patients with HPV positive DNA testing and correlation with disease progression by age group: an institutional experience Erika F. Rodriguez, Jordan P. Reynolds, Sarah M. Jenkins, Stephanie M. Winter, Michael R. Henry, Aziza Nassar Int J Clin Exp Pathol. 2012; 5(5): 428–435.
33. Colposcopic triage methods for detecting cervical intraepithelial neoplasia grade 3 after cytopathological diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesion: a systematic review on diagnostic tests. Corrêa Fde M., Russomano F.B., Oliveira C.A.. Sao Paulo Med J. 2012; 130(1):44-52.

34. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. Arbyn M., Roelens J., Simoons C., Buntinx F., Paraskeva E., Martin-Hirsch P.P., Prendiville W.J. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;(3):CD008054. doi: 10.1002/14651858.CD008054.pub2.
35. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. Santesso N., Mustafa R.A., Schünemann H.J., Arbyn M., Blumenthal P.D., Cain J., Chirenje M., Denny L., De Vuyst H., Eckert L.O., Forhan S.E., Franco E.L., Gage J.C., Garcia F., Herrero R⁹, Jeronimo J., Lu E.R., Luciani S., Quek S.C., Sankaranarayanan R., Tsu V., Broutet N.; Guideline Support Group. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Mar; 132(3):252-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.07.038. Epub 2015 Dec 14.
36. Follow-up testing after colposcopy: five-year risk of CIN 2+ after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. Katki H.A., Gage J.C., Schiffman M., Castle P.E., Fetterman B., Poitras N.E., Lorey T., Cheung L.C., Raine-Bennett T., Kinney W.K. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Apr; 17(5 Suppl 1):S69-77.
37. Ten-year outcomes of a one-stop colposcopy clinic: a unique service for low-grade cytology. Ratnavelu N., Biliatis I., Cross P.A., Naik R. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Jul; 169(2):287-91.
38. Accuracy of detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia using electrical impedance spectroscopy with colposcopy. Tidy J.A., Brown B.H., Healey T.J., Daayana S., Martin M., Prendiville W., Kitchener H.C. *BJOG.* 2013 Mar; 120(4):400-10; discussion 410-1.
39. Objective perspective in colposcopy. Nazeer S., Shafi M.I. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Oct; 25(5):631-40.
40. HPV testing is an efficient management choice for women with inadequate liquid-based cytology in cervical cancer screening. Giorgi Rossi P., Carozzi F., Collina G., Confortini M., Dalla Palma P., De Lillo M., Del Mistro A., Ghiringhello B., Gillio-Tos A., Maioli P., Pellegrini A., Schiboni M.L., Segnan N., Zaffina L.M., Zorzi M., Ronco G.; NTCC Working Group. *Am J Clin Pathol.* 2012 Jul; 138(1):65-71.
41. HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. Burger E.A., Kornør H., Klemp M., Lauvrak V., Kristiansen I.S. *Gynecol Oncol.* 2011 Mar; 120(3):430-8.
42. Wytyczne dotyczące aplikacji testów molekularnych identyfikujących DNA HPV HR w profilaktyce raka szyjki macicy. Stanowisko ekspertów PTG i KIDL, *Ginekol Pol.* 5/2013, 84, 395-399.
43. Viral and cellular biomarkers in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. Tornesello M.L., Buonaguro L., Giorgi-Rossi P., Buonaguro F.M. *Biomed Res Int.* 2013;2013:519619.
44. HPV-Based Screening, Triage, Treatment, and Followup Strategies in the Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia. Peralta-Zaragoza O., Deas J., Gómez-Cerón C, García-Suastegui WA, Fierros-Zárate Gdel S, Jacobo-Herrera N. *J Obstet Gynecol Int.* 2013; 2013:912780.
45. Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia płaskonabłonkowych zmian śród nabłonkowych szyjki macicy, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne 2016.
46. Evaluation of Ki67, p16 and CK17 Markers in Differentiating Cervical Intraepithelial Neoplasia and Benign Lesions Fatemeh Sari Aslani, MD Akbar Safaei,

- MD, Masoumeh Pourjabali, MD, and Mozhddeh Momtahan, MD Iran J. Med Sci. Mar 2013; 38(1): 15–21
47. Cytokeratin7 as a predictive factor for response to concomitant radiochemotherapy for locally advanced cervical cancer: a preliminary study. Lambaudie E., Chereau E., Pouget N., Thomassin J., Minsat M., Charafe-Jauffret E., Jacquemier J., Houvenaeghel G. *Anticancer Res.* 2014 Jan; 34(1):177-81.
 48. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. Schiffman M., Wentzensen N. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Apr; 22(4):553-60.
 49. Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia A randomized trial in Canada and Brazil. Laurie Elit MD, Mark N. Levine MD, Jim A. Julian MMath, John W. Sellors MD, Alice Lytwyn MD, Sylvia Chong BSc, James B. Mahony PhD, ChuShu Gu MSc, Terri Finch BA and Luiz C. Zeferino PhD *Cancer Volume 117, Issue 7, pages 1438–1445, 1 April 2011.*
 50. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Arbyn M., Ronco G., Anttila A., Meijer C.J., Poljak M., Ogilvie G., Koliopoulos G., Naucler P., Sankaranarayanan R., Peto J. *Vaccine.* 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F88-99.
 51. Zmiany klasyfikacji zaawansowania nowotworów narządu płciowego u kobiet – stan na 2009 rok. Zalewski K, Doniec J, Baranowski W, Bidziński M, *Ginekol Pol.* 2010, 81, 778-782.
 52. *Ginekologia Onkologiczna t.1, red. Markowska J, 2006, 522-533.*
 53. Primary uterine cervical cancer: correlation of preoperative magnetic resonance imaging and clinical staging (FIGO) with histopathology findings. Kraljević Z., Visković K., Ledinsky M., Zadavec D., Grbavac I., Bilandzija M., Soljacić-Vranes H., Kuna K., Klasnić K., Krolo I. *Coll Antropol.* 2013 Jun; 37(2):561-8.
 54. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis. Thomeer M.G., Gerstein C., Spronk S., van Doorn H.C., van der Ham E., Hunink M.G.. *Eur Radiol.* 2013 Jul; 23(7):2005-18.
 55. Uterine Cervical Malignancy Diagnostic Accuracy of MRI with Histopathologic Correlation Shweel M.A., Abdel-Gawad E.A., Abdelghany HS, Abdel-Rahman A.M., Ibrahim E.M. *J Clin Imaging Sci.* 2012; 2:42.
 56. MRI and PET scans for primary staging and detection of cervical cancer recurrence. Liyanage S.H., Roberts C.A., Rockall A.G. *Womens Health (Lond Engl).* 2010 Mar; 6(2):251-67; quiz 268-9.
 57. Is imaging relevant for treatment choice in early stage cervical uterine cancer? Loubeyre P., Navarra I., Undurraga M., Bodmer A., Ratib O., Becker C., Petignat P. *Surg Oncol.* 2012 Mar; 21(1):e1-6.
 58. The role of PET/CT in cervical cancer. Herrera F.G., Prior JO. *Front Oncol.* 2013 Feb 26; 3:34 TERAZ 58.
 59. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. Maneo A., Sideri M., Scambia G., Boveri S., Dell'anna T., Villa M., Parma G., Fagotti A., Fanfani F., Landoni F. *Gynecol Oncol.* 2011 Dec; 123(3):557-60.
 60. The twenty-first century role of Piver-Rutledge type III radical hysterectomy and FIGO stage IA, IB1, and IB2 cervical cancer in the era of robotic surgery:

- a personal perspective. Piver M.S., Ghomi A. *J Gynecol Oncol.* 2010 Dec 30; 21(4):219-24.
61. Use of preoperative clinicopathologic characteristics to identify patients with low-risk cervical cancer suitable for Piver class II radical hysterectomy. Xiong Y., Liu J.H., Zheng M., Cao L.P., Liang L.Z. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 Jul; 122(1):52-6.
 62. Factors affecting operative blood loss from open radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for early-stage cervical cancer. Achavanuntakul K., Charoenkwan K. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Oct; 286(4):1001-5.
 63. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stagecervical cancer. Frumovitz M., Sun C.C., Schmeler K.M., Deavers M.T., Dos Reis R., Levenback C.F., Ramirez P.T.. *Obstet Gynecol.* 2009 Jul; 114(1):93-9.
 64. Laparoscopic, robotic and openmethod of radical hysterectomy for cervical cancer: A systematic review. Geetha P., Nair M.K. *J Minim Access Surg.* 2012 Jul; 8(3):67-73.
 65. Robotic surgery in the management of cervical carcinoma. Alazzam M., Gillespie A., Hewitt M. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Oct;284(4):937-43.
 66. Robotic surgery for cervical cancer. Magrina J.F., Zanagnolo V.L. *Yonsei Med J.* 2008 Dec 31; 49(6):879-85.
 67. Radical vaginal trachelectomy: a fertility-preserving procedure in early cervical cancer in young women. Speiser D., Köhler C., Schneider A., Mangler M. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Apr; 110(17):289-95.
 68. Surgical, oncological, and obstetrical out comes after abdominal radical trachelectomy - a systematic literature review. Pareja R., Rendón G.J., Sanz-Lomana C.M., Monzón O., Ramirez P.T. *Gynecol Oncol.* 2013 Oct; 131(1):77-82.
 69. Systematic comparison of radical vaginal trachelectomy and radical hysterectomy in the treatment of early-stagecervicalcancer. Han L., Yang X.Y., Zheng A., Wang L., Chu Y.X., Wang Y. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 Feb; 112(2):149-53.
 70. Management of low-risearly-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the New standard of care? Ramirez P.T., Pareja R., Rendón G.J., Millan C., Frumovitz M., Schmeler K.M. *Gynecol Oncol.* 2014 Jan; 132(1):254-9.
 71. Fertility-Preserving Surgery in Patients with Early Stage Cervical Carcinoma Spyridon Kardakis* *ISRN Oncol.* 2012; 2012: 817065.
 72. Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of earlycervical cancer: a systematic review. Xu L., Sun F.Q., Wang Z.H. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Nov; 90(11):1200-9.
 73. Surgery for elary stage cervical cancer: how radical should it be? Reade C.J., Eiriksson L.R., Covens A. *Gynecol Oncol.* 2013 Oct; 131(1):222-30.
 74. Conservative treatment in early cervical cancer. Karimi-Zarchi M., Mousavi A., Gilani M.M., Barooti E., Miratashi-Yazdi A., Dehghani A. *Int J Biomed Sci.* 2013 Sep; 9(3):123-8.
 75. Reproductive out comes after laparoscopic radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. Park J.Y., Kim D.Y., Suh D.S., Kim J.H., Kim Y.M., Kim Y.T., Nam J.H. *J Gynecol Oncol.* 2014 Jan; 25(1):9-13.
 76. Conservative surgery in early-stage cervical cancer: what percentage of patients may be eligible for conization and lymphadenectomy? Smith A.L., Frumovitz M.,

- Schmeler K.M., dos Reis R., Nick A.M., Coleman R.L., Ramirez P.T. *Gynecol Oncol.* 2010 Nov;119(2):183-6.
77. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early-stage cervical cancer. Schneider A., Erdemoglu E., Chiantera V., Reed N., Morice P., Rodolakis A., Denschlag D., Kesic V. *Int J Gynecol Cancer.* 2012 May; 22(4):659-66.
 78. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. Cibula D., Abu-Rustum N.R., Dusek L., Zikán M., Zaal A., Sevcik L., Kenter G.G., Querleu D., Jach R., Bats A.S., Dyduch G., Graf P., Klat J., Lacheta J., Meijer C.J., Mery E., Verheijen R., Zweemer R.P. *Gynecol Oncol.* 2012 Mar; 124(3):496-501.
 79. Contribution of pelvic and para-aortic lymphadenectomy with sentinel node biopsy in patients with IB2-IIB cervical cancer. Chéreau E., Feron J.G., Ballester M., Coutant C., Bezu C., Rouzier R., Touboul E., Daraï E.Br. *J Cancer.* 2012 Jan 3;106(1):39-44.
 80. Sentinel lymph node biopsy in the management of early-stage cervical carcinoma. Diaz J.P., Gemignani M.L., Pandit-Taskar N., Park K.J., Murray M.P., Chi D.S., Sonoda Y., Barakat R.R., Abu-Rustum N.R. *Gynecol Oncol.* 2011 Mar; 120(3):347-52.
 81. Randomized comparison of near-infrared fluorescence lymphatic tracers for sentinel lymph node mapping of cervical cancer. Schaafsma B.E., van der Vorst J.R., Gaarenstroom K.N., Peters A.A., Verbeek F.P., de Kroon C.D., Trimbos J.B., van Poelgeest M.I., Frangioni J.V., van de Velde C.J., Vahrmeijer A.L. *Gynecol Oncol.* 2012 Oct; 127(1):126-30.
 82. Assessment of sentinel lymph node in cervical cancer: review of literature. Rasty G., Hauspy J., Bandarchi B. *J Clin Pathol.* 2009 Dec; 62(12):1062-5.
 83. The sentinel node in cervical cancer patients: role of tumor size and invasion of lymphatic vascular space. Zarganis P., Kondi-Pafiti A., Arapantoni-Dadioti P., Trivizaki E., Velentzas K., Vorgias G., Fotiou S. *In Vivo.* 2009 May-Jun; 23(3):469-73.
 84. Clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced or recurrent uterine cervical cancer. Tanaka S., Nagase S., Kaiho-Sakuma M., Nagai T., Kurosawa H., Toyoshima M., Tokunaga H., Otsuki T., Utsunomiya H., Takano T., Niikura H., Ito K., Yaegashi N. *Int J Clin Oncol.* 2014 Feb; 19(1):133-8.
 85. Exenteration as a primary treatment for locally advanced cervical cancer: long-term results and prognostic factors. Forner D.M., Lampe B. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Aug; 205(2):148.e1-6.
 86. Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer. Schmidt A.M., Imesch P., Fink D., Egger H. *Gynecol Oncol.* 2012 Jun; 125(3):604-9.
 87. Adjuvant hysterectomy for treatment of residual disease in patients with cervical cancer treated with radiation therapy. Ota T., Takeshima N, Tabata T, Hasumi K, Takizawa K.Br *J Cancer.* 2008 Oct 21; 99(8):1216-20.
 88. Should pelvic exenteration for symptomatic relief in gynaecology malignancies be offered? Pathiraja P, Sandhu H, Instone M, Haldar K, Kehoe S. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Mar; 289(3):657-62.

89. Radical hysterectomy for FIGO stage IIB cervical cancer: clinico pathological characteristics and prognostic evaluation. Kasamatsu T., Onda T., Sawada M., Kato T., Ikeda S. *Gynecol Oncol.* 2009 Jul; 114(1):69-74.
90. Current principles for radiotherapy in cervical cancer. Kaidar-Person O., Bortnyak-Abdah R., Amit A., Berniger A., Ben-Yosef R., Kuten A. *Med Oncol.* 2012 Dec; 29(4):2919-22.
91. Post operative concurrent chemoradiotherapy for the high-risk uterine cervical cancer. Takeshita S., Kita T., Motoike Y., Umezawa K., Sugisaki S., Matsumoto S., Matsumoto Y., Ryo E., Ayabe T. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Oct; 36(5):1009-14.
92. Radical hysterectomy with adjuvant radiotherapy versus radical radiotherapy for FIGO stage IIB cervical cancer. Chai Y., Wang T., Wang J., Yang Y., Gao Y., Gao J., Gao S., Wang Y., Zhou X., Liu Z. *BMC Cancer.* 2014 Feb 4;14:63.
93. Treatment results of in complete chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer. Gao Y., Gao F., Liu Z., Song L.P. *Onco Targets Ther.* 2013 Apr 2;6:297-302.
94. Long-term results and prognostic factors of patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy. Reig A., Membrive I., Foro P., Sanz X., Rodríguez N., Lozano J., Lacruz M., Quera J., Fernández-Velilla E., Algara M. *Clin Transl Oncol.* 2011 Jul; 13(7):504-8.
95. High-dose extended-field irradiation and high-dose-rate brachytherapy with concurrent chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. Kim Y.S., Kim J.H., Ahn S.D., Lee S.W., Shin S.S., Nam J.H., Kim Y.T., Kim Y.M., Kim J.H., Choi E.K. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Aug 1; 74(5):1522-8.
96. Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients under going initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer. Touboul C., Uzan C., Mauguén A., Gouy S., Rey A., Pautier P., Lhomme C., Duvillard P., Haie-Meder C., Morice P. *Oncologist.* 2010;15(4):405-15.
97. Brachyterapia raka szyjki macicy: czas na zmiany? Serkies K., Wejs-Maternik J., Tarnawska Z., Jassem J. *Współczesna Onkologia* (2006) vol. 10; 9 (423–428).
98. Treatment of cervical carcinoma with high-dose rate intracavitary brachytherapy: two years follow-up study. Das D., Chaudhuri S., Deb A.R., Aich R.K., Gangopadhyay S., Ray A., *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(3):807-10.
99. Brachytherapy for cervix cancer: low-dose rate or high-dose rate brachytherapy - a meta-analysis of clinical trials. Viani G.A., Manta G.B., Stefano E.J., de Fendi L.I. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009 Apr 5; 28:47.
100. External beam boost irradiation for clinically positive pelvic nodes in patients with uterine cervical cancer. Ariga T., Toita T., Kasuya G., Nagai Y., Inamine M., Kudaka W., Kakinohana Y., Aoki Y., Murayama S.J. *Radiat Res.* 2013 Jul 1; 54(4):690-6.
101. Impact of boost irradiation on pelvic lymph node control in patients with cervical cancer. Wakatsuki M., Ohno T., Kato S., Ando K., Noda S.E., Kiyohara H., Shibuya K., Karasawa K., Kamada T., Nakano T. *J Radiat Res.* 2014 Jan 1; 55(1):139-45.
102. Radical hysterectomy with adjuvant radiotherapy versus definitive radiotherapy alone for FIGO stage IIB cervical cancer. Mabuchi S., Okazawa M., Isohashi F., Matsuo K., Ohta Y., Suzuki O., Yoshioka Y., Enomoto T., Kamiura S., Kimura T. *Gynecol Oncol.* 2009 Jul; 114(1):69-74.

103. Outcome of stage IB2-IIB patients with bulkyuterine cervical cancer who under went neo adjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy. Uegaki K., Shimada M., Sato S., Deura I., Naniwa J., Sato S., Oishi T., Itamochi H., Harada T., Kigawa J. *Int J Clin Oncol*. 2014 Apr; 19(2):348-53.
104. Clinic opathological risk factors for recurrence after neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy in cervical cancer. Wang H., Zhu L., Lu W., Xu H., Yu Y., Yang Y. *World J Surg Oncol*. 2013 Nov 25; 11:301.
105. A feasibility study of topotecan with standard-dosecisplatin and concurrent primary radiationtherapy in locally advanced cervical cancer. Gatliffe T.A., Tewari K.S., Shah A., Brewster W.R., Burger R.A., Kuo J.V., Monk B.J. *Gynecol Oncol*. 2009 Jan; 112(1):85-9.
106. A randomized controlled study of single-agent cisplatin and radiotherapy versus docetaxel/cisplatin and radiotherapy in high-risearly-stage cervical cancer after radical surgery. Pu J., Qin S.S., Ding J.X., Zhang Y., Zhu W.G., Yu C.H., Li T., Tao G.Z., Ji F.Z., Zhou X.L., Han J.H., Ji Y.L., Sun J.X. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013 Apr; 139(4):703-8.
107. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer reduces surgical risks and lymph-vascular space involvement. Wang Y., Wang G., Wei L.H., Huang L.H., Wang J.L., Wang S.J., Li X.P., Shen D.H., Bao D.M., Gao J. *Chin J Cancer*. 2011 Sep; 30(9):645-54.
108. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy in treatment of locally advanced carcinoma cervix. Singh U., Ahirwar N., Rani A.K., Singh N., Sankhwar P., Qureshi S. *J Obstet Gynaecol India*. 2013 Aug; 63(4):273-8.
109. A phase I study of concurrent weekly topotecan and cisplatin chemotherapy with who lepelvic radiationtherapy in locally advanced cervical cancer: a gynecologic oncology group study. Rose P.G., Sill M.W., McMeekin D.S., Ahmed A., Salani R., Yamada S.D., Wolfson A.H., Fusco N., Fracasso P.M. *Gynecol Oncol*. 2012 Apr; 125(1):158-62.
110. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Moore D.H., Tian C., Monk B.J., Long H.J., Omura G.A., Bloss J.D. *Gynecol Oncol*. 2010 Jan; 116(1):44-9.
111. Impact of incomplete plan to treatment results of concurrent weekly cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical cancer. Tharavichitkul E., Pinitpatcharalerd A., Lorvidhaya V., Kamnerdsupaphon P., Pukanhaphan N., Sukthomya V., Chitapanarax I., Galalae R.J. *Radiat Res*. 2011;52(1):9-14. Epub 2010 Dec 24.
112. Nowotwory kobiecego układu płciowego. Zalecenia postępowania diagnostycznoterapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r pod red. Kornafel J., Mądry R.
113. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Haie-Meder C., Morice P., Castiglione M.; ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol*. 2010 May; 21 Suppl 5:v37-40.
114. Incidence of subsequent abnormal cytology in cervical cancer patients completing five-years of post treatment surveillance without evidence of recurrence. Orr J.M., Barnett J.C., Leath C.A. *Gynecol Oncol*. 2011 Sep; 122(3):501-4.

115. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. Elit L., Fyles A.W., Devries M.C., Oliver T.K., Fung-Kee-Fung M.; Gynecology Cancer Disease Site Group. *Gynecol Oncol.* 2009 Sep; 114(3):528-35.
116. Prognostic model for survival in patients with early stage cervical cancer. Biewenga P., van der Velden J., Mol B.W., Stalpers L.J., Schilthuis M.S., van der Steeg J.W., Burger M.P., Buist M.R. *Cancer.* 2011 Feb 15; 117(4):768-76.
117. Prevalence of prognostic factors for cancer of the uterine cervix after radical hysterectomy. Tavares M.B., Sousa R.B., Oliveira e Silva T., Silva L.T., Tavares C.B., Vieira S.C. *Sao Paulo Med J.* 2009; 127(3):145-9.
118. Prognostic factors and clinicopathologic characteristics of invasive adenocarcinoma of the uterine cervix., Damak T., Khomsi F., Ben Hassouna J., Chaieb W., Hechiche M., Gamoudi A., Boussen H., Benna F., Rahal K., *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Jan; 194(1):43-8.
119. Survival and prognostic factors comparing stage IB1 versus stage IB2 cervical cancer treated with primary radical hysterectomy. Srisomboon J., Kietpeerakool C., Suprasert P., Manopanya M., Siriaree S., Charoenkwan K., Cheewakriangkrai C., Sae-Teng C. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12(7):1753-6.
120. Recognition of parametrial invasion, an important landmark when treating cervical cancer. Shin S.J., Kim K.R., Song D.E., Ro J.Y., Kong K.Y., Lee S.W., Nam J.H. *Gynecol Oncol.* 2012 Mar; 124(3):502-7.
121. Clinical and pathological factors related to the prognosis of Chinese patients with stage Ib to IIb cervical cancer. Xie X.Z., Song K., Cui B., Jiang J., Zhang Y.Z., Wang B., Yang X.S., Kong B.H. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(11):5505-10.
122. To what extent should we perform parametrectomy in FIGO stage IB cervical cancer? Ayhan A., Başer E., Dursun P., Haberal A.N. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013 Jun 1; 14(2):63-7.
123. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. Wright J.D., Grigsby P.W., Brooks R., Powell M.A., Gibb R.K., Gao F., Rader J.S., Mutch D.G. *Cancer.* 2007 Sep 15; 110(6):1281-6.
124. Can parametrectomy be avoided in early cervical cancer? An algorithm for the identification of patients at low risk for parametrial involvement. Gemer O., Eitan R., Gdalevich M., Mamanov A., Piura B., Rabinovich A., Levavi H., Saar-Ryss B., Halperin R., Finci S., Beller U., Bruchim I., Levy T., Ben Shachar I., Ben Arie A., Lavie O., *Eur J Surg Oncol.* 2013 Jan; 39(1):76-80.
125. What is the risk for parametrial involvement in women with early-stage cervical cancer with tumour <20 mm and with negative sentinel lymph nodes? Klat J., Sevcik L., Simetka O., Graf P., Dvorackova J., Kraft O. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012 Dec; 52(6):540-4.
126. Prognostic factors and treatment outcome after radiotherapy in cervical cancer patients with isolated para-aortic lymph node metastases. Jang H., Chun M., Cho O., Heo J.S., Ryu H.S., Chang S.J. *J Gynecol Oncol.* 2013 Jul; 24(3):229-35.
127. Risk factors and prognosis of IB-IIb cervical carcinoma with common iliac lymph node metastasis. Huang L., Zheng M., Liu J.H., Xiong Y., Ding H., Tang L., Wang H.Y. *Chin J Cancer.* 2010 Apr; 29(4):431-5.
128. Type II radical hysterectomy and adjuvant therapy for pelvic lymph node metastasis in stage IB-IIb cervical carcinoma: a retrospective study of 288 patients. Zheng M., Huang L., Liu J.H., Xiong Y., Li J.D., Huang X., He L., Ren Y.F., Wang H.Y. *J Surg Oncol.* 2011 Oct; 104(5):480-5.

129. Clinical outcome of patients with FIGO stage IA2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Smrkolj S., Pogačnik R.K., Slabe N., Rakar S. *Gynecol Oncol.* 2012 Jan; 124(1):68-71.
130. Prognostic factors associated with radiotherapy for cervical cancer with computer tomography-detected para-aortic lymph node metastasis. Wu S.Y., Huang E.Y., Chanchien C.C., Lin H., Wang C.J., Sun L.M., Chen H.C., Fang F.M., Hsu H.C., Huang Y.J. *J Radiat Res.* 2014 Jan 1; 55(1):129-38.
131. Contribution of pelvic and para-aortic lymphadenectomy with sentinel node biopsy in patients with IB2-IIB cervical cancer. Chéreau E., Feron J.G., Ballester M., Coutant C., Bezu C., Rouzier R., Touboul E., Daraï E. *Br J Cancer.* 2012 Jan 3; 106(1):39-44.
132. Identification of prognostic factors in patients with cervical cancer and supraclavicular lymph node recurrence. Ho K.C., Wang C.C., Qiu J.T., Lai C.H., Hong J.H., Huang Y.T., Huang K.G., Chao A., Lin G., Yen T.C. *Gynecol Oncol.* 2011 Nov; 123(2):253-6.
133. The type of metastasis is a prognostic factor in disseminated cervical cancer. Kim K., Cho S.Y., Kim B.J., Kim M.H., Choi S.C., Ryu S.Y. *J Gynecol Oncol.* 2010 Sep; 21(3):186-90.
134. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. Vinh-Hung V., Bourgain C., Vlastos G., Cserni G., De Ridder M., Storme G., Vlastos A.T. *BMC Cancer.* 2007 Aug 23; 7:164.
135. Prognostic value of histopathology in cervical cancer patients. Jońska-Gmyrek J., Gmyrek L., Lindner B., Krynicki R., Staniaszek J., Bidziński M., Zółciak-Siwińska A., Bujko K. *Ginek Pol.* 2010 Sep; 81(9):668-73.
136. Ovarian metastasis and other ovarian neoplasms in women with cervical cancer stage IA-IIA. Ngamcherttakul V., Ruengkachorn I. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(9):4525-9.
137. Angiogenesis and lymphangiogenesis as prognostic factors after therapy in patients with cervical cancer. Biedka M., Makarewicz R., Kopczyńska E., Marszałek A., Goralewska A., Kardymowicz H. *Contemp Oncol (Pozn).* 2012; 16(1): 6–11.
138. Serum vascular endothelial growth factor: a prognostic factor in cervical cancer. Zusterzeel P.L., Span P.N., Dijksterhuis M.G., Thomas C.M., Sweep F.C., Massuger L.F. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009 Feb; 135(2):283-90.
139. Prognostic significance of angiogenic factors in uterine cervical cancer. Landt S., Wehling M., Heidecke H., Jeschke S., Korlach S., Stöblen F., Schmid P., Blohmer J.U., Lichtenegger W., Sehouli J., Kümmel S. *Anticancer Res.* 2011 Aug; 31(8):2589-95.
140. Prognostic value of pretreatment hemoglobin level in patients with early cervical cancer. Shin N.R., Lee Y.Y., Kim S.H., Choi C.H., Kim T.J., Lee J.W., Bae D.S., Kim B.G. *Obstet Gynecol Sci.* 2014 Jan; 57(1):28-36.
141. Outcomes and prognostic factors of cervical cancer after concurrent chemoradiation. Kim T.E., Park B.J., Kwack H.S., Kwon J.Y., Kim J.H., Yoon S.C. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012 Nov; 38(11):1315-20.
142. HPV Vaccination: Attitude and Knowledge among German Gynecologists. Kolben T.M., Dannecker C., Baltateanu K., Goess C., Starrach T., Semmlinger A., Ditsch N., Gallwas J., Mahner S., Friese K., Kolben T. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016 Oct; 76(10):1074-1080.

143. Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. Van Damme P., Bonanni P., Bosch F.X., Joura E., Kjaer S.K., Meijer C.J., Petry K.U., Soubeyrand B., Verstraeten T., Stanley M. *Vaccine*. 2016 Feb 3; 34(6):757-61. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.12.063. Epub 2016 Jan 6.
144. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepienia przeciwko zakażeniom HPV 2006-1011.
145. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące diagnostyki, profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy *Prz. Menopauz* 2006; 4: 198-201
146. Prophylactichum anpapilloma virus vaccination and primary prevention of cervical cancer: issues and challenges. Poljak M. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Oct; 18 Suppl 5:64-9.
147. New technologies for cervical cancer screening. Brown A.J., Trimble C.L. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Apr; 26(2):233-42.
148. Prognostic factors affecting the outcome of early cervical cancer treated with radical hysterectomy and post-operative adjuvant therapy. Liu M.T., Hsu J.C., Liu W.S., Wang A.Y., Huang W.T., Chang T.H., Pi C.P., Huang C.Y., Huang C.C., Chou P.H., Chen T.H. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008 Mar; 17(2):174-81. doi: 10.1111/j.1365-2354.2007.00831.x.
149. Sentinel lymph node biopsy in uterine cervical cancer patients: ready for clinical use? A review of the literature. Palla V.V., Karaolani G., Moris D., Antsaklis AISRN *Surg*. 2014 Jan 16;2014:841618. doi: 10.1155/2014/841618. eCollection 2014.
150. Comprehensive clinic-pathological characteristics of cervical cancer in southwestern China and the clinical significance of histological type and lymph node metastases in young patients. Yang L., Jia X., Li N., Chen C., Liu Y., Wang H. *PLoS One*. 2013 Oct 9; 8(10):e75849. doi: 10.1371/journal.pone.0075849. eCollection 2013.
151. Vaginal approaches to fertility-sparing surgery in invasive cervical cancer. Pahisa J., Alonso I., Torné A. *Gynecol Oncol*. 2008 Sep; 110(3 Suppl 2):S29-32. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.05.005. Epub 2008 Jun 27.
152. Cervical Cancer in Women Aged 35 Years and Younger. Pelkofski E., Stine J., Wages N.A., Gehrig P.A., Kim K.H., Cantrell L.A. *Clin Ther*. 2016 Mar; 38(3):459-66. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.01.024. Epub 2016 Feb 18.
153. Increasing trends in cervical cancer mortality among young Japanese women below the age of 50 years: an analysis using the Kanagawa population-based Cancer Registry, 1975-2012. Motoki Y., Mizushima S., Taguri M., et al. *Cancer Epidemiol*. 2015; 39:700–706.
154. Lack of any impact of histopathology type on prognosis in patients with early-stage adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Teke F., Yoney A., Teke M., Inal A., Urakci Z., Eren B., Zincircioglu S.B., Buyukpolat M.Y., Ozer A., Isikdogan A., Unsal M. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(6):2815-9.
155. Endocervical adenocarcinomas with prominent endometrial or endomyometrial involvement simulating primary endometrial carcinomas: utility of HPV DNA detection and immunohistochemical expression of p16 and hormone receptors to confirm the cervical origin of the corpus tumor.

- Yemelyanova A., Vang R., Seidman J.D., Gravitt P.E., Ronnett B.M. *Am J Surg Pathol.* 2009 Jun; 33(6):914-24. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181971fdd.
156. Less radical surgery for early-stage cervicalcancer: To what extent do we justify it?- Our belief. Thomakos N., Trachana S.P., Davidovic-Grigoraki M., Rodolakis A., Taiwan J. Obstet Gynecol. 2016 Aug; 55(4):495-8. doi: 10.1016/j.tjog. 2016.01.004.
 157. Is Ovarian Preservation Feasible in Early-Stage Adenocarcinoma of the Cervix? Lu H., Li J., Wang L., Zhou H., Liu Y., Wang D., Lin Z. *Med Sci Monit.* 2016 Feb 8; 22:408-14.
 158. Survival analysis of women with cervicalcancer treated at a referral hospital for oncology in Espírito Santo State, Brazil, 2000-2005. Mascarello K.C., Zandonade E., Amorim M.H. *Cad Saude Publica.* 2013 Apr; 29(4):823-31.
 159. Secondary Involvement of the Adnexa and Uterine Corpus by Carcinomas of the Uterine Cervix: A Detailed Morphologic Description. Reyes C., Murali R., Park K.J. *Int J Gynecol Pathol.* 2015 Nov; 34(6):551-63. doi: 10.1097/PGP.0000000000000206.
 160. Bilateral ovarian metastatic squamous cell carcinoma arising from the uterine cervix and eluding the Mullerian mucosa. Jaiman S., Surampudi K., Gundabattula S.R., Garg D. *Diagn Pathol.* 2014 Jun 4;9:109. doi: 10.1186/1746-1596-9-109.
 161. Nomogram prediction for overall survival of patients diagnosed with cervicalcancer. Polterauer S., Grimm C., Hofstetter G., Concin N., Natter C., Sturdza A., Pötter R., Marth C., Reinthaller A., Heinze G. *Br J Cancer.* 2012 Sep 4; 107(6):918-24. doi: 10.1038/bjc.2012.340. Epub 2012 Aug 7.
 162. Evaluation of outcome and prognostic factors in 739 patients with uterine cervix carcinoma: a single institution experience. Teke F., Yöney A., Teke M., Adanaş G., Uraççi Z., Türkcü G., Eren B., Inal A., Ünsal M. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015; 19(2):130-6. doi: 10.5114/wo.2015.51418. Epub 2015 May 13.
 163. Endocervical adenocarcinomas with ovarian metastases: analysis of 29 cases with emphasis on minimally invasive cervical tumors and the ability of the metastases to simulate primary ovarian neoplasms. Ronnett B.M., Yemelyanova A.V., Vang R., Gilks C.B., Miller D., Gravitt P.E., Kurman R.J. *Am J Surg Pathol.* 2008 Dec; 32(12):1835-53. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181758831.
 164. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. Plummer M., Herrero R., Franceschi S., Meijer C.J., Snijders P., Bosch F.X., de Sanjosé S., Muñoz N.; IARC Multi-centre Cervical Cancer Study Group. *Cancer Causes Control.* 2003 Nov; 14(9):805-14.
 165. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon, International Agency for Research on Cancer IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans Volume 83.
 166. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. Szarewski A., Jarvis M.J., Sasieni P., et al. (1996) *Lancet* 347: 941-943.
 167. Socioeconomicposition and survivalaftercervicalcancer: influence of cancerstage, comorbidity and smoking among Danishwomendiagnosed between 2005 and 2010. Ibfelt E.H., Kjær S.K., Høgdall C., Steding-Jessen M., Kjær T.K., Osler M., Johansen C., Frederiksen K., Dalton S.O. *Br J Cancer.* 2013 Oct 29;109(9):2489-95. doi: 10.1038/bjc.2013.558. Epub 2013 Sep 12.

168. Patient and disease characteristics associated with late tumour stage at presentation of cervical cancer in northwestern Tanzania. Mlange R., Matovelo D., Rambau P., Kidenya B. *BMC Womens Health*. 2016 Jan 25; 16:5. doi: 10.1186/s12905-016-0285-7.
169. Clinical and demographic predictors of late-stage cervical cancer. Ferrante J.M., Gonzalez E.C., Roetzheim R.G., Pal N., Woodard L., *Arch Fam Med*. 2000 May; 9(5):439-45.
170. The Number of Positive Pelvic Lymph Nodes and Multiple Groups of Pelvic Lymph Node Metastasis Influence Prognosis in Stage IA-IIIB Cervical Squamous Cell Carcinoma. Liu Y., Zhao L.J., Li M.Z., Li M.X., Wang J.L., Wei L.H. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Aug 5; 128(15):2084-9.
171. Outcomes after radical hysterectomy in patients with early-stage adenocarcinoma of uterine cervix. Park J.Y., Kim D.Y., Kim J.H., Kim Y.M., Kim Y.T., Nam J.H., *Br J Cancer*. 2010 Jun 8; 102(12):1692-8. doi: 10.1038/sj.bjc.6605705.
172. Comparison of the outcome between cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma patients with adjuvant radiotherapy following radical surgery: SGS/GT/GCU Intergroup Surveillance. Shimada M., Nishimura R., Nogawa T., Hatae M., Takehara K., Yamada H., Kurachi H., Yokoyama Y., Sugiyama T., Kigawa J. *Mol Clin Oncol*. 2013 Jul; 1(4):780-784. Epub 2013 May 9.
173. A comparison of prognoses of pathologic stage Ib adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. T. Nakanishi, H. Ishikawa, Y. Suzuki, T. Inoue, S. Nakamura, K. Kuzuya *Gynecol Oncol*, 79 (2000), pp. 289–293
174. Risk strata-based therapy and outcome in stage Ib-IIa carcinoma cervix: single-centre ten-year experience. Kundargi R.S., Guruprasad B., Rathod P.S., Shakuntala P., Shobha K., Pallavi V., Uma Devi K., Bafna U. *Ecancermedicalscience*. 2013 Aug 20; 7:341. doi: 10.3332/ecancer.2013.341. eCollection 2013.
175. Locally advanced adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in Gynecologic Oncology Group trials of cisplatin-based chemoradiation. Peter G. Rose, James J. Java, Charles W. Whitney, Frederick B. Stehman, Rachelle Lanciano, Gillian M. Thomas Received: April 17, 2014; Accepted: August 15, 2014; Published Online: August 22, 2014.
176. Multivariate prognostic analysis of adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. Kato T., Watari H., Takeda M., Hosaka M., Mitamura T., Kobayashi N., Sudo S., Kaneuchi M., Kudo M., Sakuragi N. *J Gynecol Oncol*. 2013 Jul; 24(3):222-8. doi: 10.3802/jgo.2013.24.3.222. Epub 2013 Jul 4.
177. Prognostic impact of histology in patients with cervical squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and small cell neuroendocrine carcinoma. Intaraphet S., Kasatpibal N., Siriaunkgul S., Sogaard M., Patumanond J., Khunamornpong S., Chandacham A., Suprasert P. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(9):5355-60.
178. Utility of risk-weighted surgical-pathological factors in early-stage cervical cancer. Matsuo K., Mabuchi S, Okazawa M., Matsumoto Y., Tsutsui T., Fujita M., Kamiura S., Ogawa K., Morrow C.P., Kimura T. *Br J Cancer*. 2013 Apr 2; 108(6):1348-57. doi: 10.1038/bjc.2013.78. Epub 2013 Mar 5.
179. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. Takeda N., Sakuragi N., Takeda M., Okamoto K., Kuwabara

- M., Negishi H., Oikawa M., Yamamoto R., Yamada H., Fujimoto S. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Dec; 81(12):1144-51.
180. Small cell carcinoma of the uterine cervix: clinical outcome of concurrent chemoradiotherapy with a multidrug regimen. Tokunaga H., Nagase S., Yoshinaga K., Tanaka S., Nagai T., Kurosawa H., Kaiho- Sakuma M., Toyoshima M., Otsuki T., Utsunomiya H., Takano T., Niikura H., Ito K., Yaegashi N. *Tohoku J Exp Med.* 2013; 229(1):75-81.
 181. Comparison of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in patients with early-stage cervical cancer after radical surgery. Baek M.H., Park J.Y., Kim D., Suh D.S., Kim J.H., Kim Y.M., Kim Y.T., Nam J.H. *Gynecol Oncol.* 2014 Oct 11. pii: S0090-8258(14)01353-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.10.004.
 182. Prognostic factors in surgically treated stage ib-iib cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. Trattner M., Graf A.H., Lax S., Forstner R., Dandachi N., Haas J., Pickel H., Reich O., Staudach A., Winter R. *Gynecol Oncol.* 2001 Jul; 82(1):11-6.
 183. High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. Aoki Y., Sasaki M., Watanabe M., et al (2000). *Gynecologic Oncology*, 77, 305- 09.
 184. Surgical-pathologic risk factors of pelvic lymph node metastasis in stage Ib1-IIb cervical cancer. Li D., Cai J., Kuang Y. et al. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91(7):802–9.
 185. Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. Brockbank E., Kokka F., Bryant A., Pomel C., Reynolds K. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28; (3):CD008217. doi: 10.1002/14651858.CD008217.pub3.
 186. Can pelvic lymphadenectomy be omitted in patients with stage IA2, IB1, and IIA1 squamous cell cervical cancer? Wang Y., Yao T., Yu J., Li J., Chen Q., Lin Z. *Springerplus.* 2016 Aug 5; 5(1):1262. doi: 10.1186/s40064-016-2927-5. eCollection 2016.
 187. A comparison of stages IB1 and IB2 cervical cancers treated with radical hysterectomy. Is size the real difference? Rutledge T.L., Kamelle S.A., Tillmanns T.D., Gould N.S., Wright J.D., Cohn D.E., Herzog T.J., Rader J.S., Gold M.A., Johnson G.A., Walker J.L., Mannel R.S., McMeekin D.S. *Gynecol Oncol.* 2004 Oct; 95(1):70-6.
 188. Metastasis to deep obturator and para-aortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma H. Huang, J. Liu , Y. Li, T. Wan,Y. Feng, Z. Li, Q. Huang, . *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*Volume 37, Issue 11, November 2011, Pages 978–983.
 189. <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/>.
 190. Sentinel Lymph Nodes Mapping in Cervical Cancer a Comprehensive Review. Diab Y., *Int J Gynecol Cancer.* 2016 Oct 27.
 191. Beyond sentinel node algorithm. Toward a more tailored surgery for cervical cancer patients. Fagotti A., Pedone Anchora L., Conte C., Chiantera V., Vizza E., Tortorella L., Surico D., De Iaco P., Corrado G., Fanfani F.², Gallotta V., Scambia G. *Cancer Med.* 2016 Aug; 5(8):1725-30. doi: 10.1002/cam4.722. Epub 2016 May 27.

192. Tailoring Pelvic Lymphadenectomy for Patients with Stage IA2, IB1, and IIA1 Uterine Cervical Cancer. Zhou J., Ran J., He Z.Y., Quan S., Chen Q.H., Wu S.G., Sun J.Y. *J Cancer*. 2015 Feb 25; 6(4):377-81. doi: 10.7150/jca.10968. eCollection 2015.
193. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. Tax C., Rovers M.M., de Graaf C., Zusterzeel P.L.M., Bekkers R.L.M. *Gynecol Oncol*. 2015;139:559–567. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.076.
194. Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in women with cervical cancer. Frumovitz M., Ramirez P.T., and Levenback C.F. 2008. *Gynecol. Oncol.*110:529–536.
195. Risk of micrometastases in non-sentinel pelvic lymph nodes in cervical cancer. Cibula D., Zikan M., Slama J., Fischerova D., Kocian R., Germanova A., Burgetova A., Dusek L., Dundr P., Gregova M., Nemejcova K. *Gynecol Oncol*. 2016 Oct; 143(1):83-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.07.101. Epub 2016 Jul 12.
196. How important is the number of pelvic lymph node retrieved to locoregional staging of cervix cancer? Batista T.P., Bezerra A.L., Martins M.R., Carneiro V.C. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013 Dec; 11(4):451-5.
197. Locally advanced cervical cancer: what is the standard of care? Al-Mansour Z., Verschraegen C. *Curr Opin Oncol*. 2010 Sep;22(5):503-12. doi: 10.1097/CCO.0b013e32833af426.
198. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. Cibula D., Abu-Rustum N. R., Dusek L., Zikán M., Zaal A., Sevcik L., et al. 2012. *Gynecol. Oncol.*124:496–501.
199. Identification of micrometastasis in histologically negative lymph nodes of early-stage cervical cancer patients S.E. Lentz, L.I. Muderspach, J.C. Felix, W. Ye, S. Groshen, C.A. Amezcu. *Obstet Gynecol*, 103 (2004), pp. 1204–1210,
200. Sentinel lymph node biopsy in gynaecological cancers: the importance of micrometastasis in cervical cancer. E. Darai, R. Rouzier, M. Ballester, E. Barranger, C. Coutant. *Surg Oncol*, 17 (2008), pp. 227–235.
201. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. Lécuru F., Mathevet P., Querleu D., Leblanc E., Morice P., Darai E., et al. 2011. *J. Clin. Oncol*. 29:1686–1691.
202. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. Cormier B., Diaz J. P., Shih K., Sampson R. M., Sonoda Y., Park K. J., et al. 2011. *Gynecol. Oncol.*122:275–280.
203. Sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: utility of intraoperative versus postoperative assessment. Fader A. N., Edwards R. P., Cost M., Kanbour-Shakir A., Kelley J. L., Schwartz B., et al. 2008. *Gynecol. Oncol.*111:13–17.
204. Preoperative lymph-vascular space invasion is associated with nodal metastases in women with early-stage cervical cancer. Milam M.R., Frumovitz M., dos Reis R., Broaddus R.R., Bassett R.L. Jr, Ramirez P.T. *Gynecol Oncol* 2007;106:12-5.
205. Can pelvic lymphadenectomy be omitted in stage IA2 to IIB uterine cervical cancer? Togami S., Kamio M., Yanazume S., Yoshinaga M., Douchi T. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1072-6.

206. Lymphatic spread of cervical cancer: An anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. Benedetti-Panici P., Maneschi F., Scambia G., Greggi S., Cutillo G., D'Andrea G., et al. *Gynecol Oncol* 1996; 62:19-24.
207. Impact of surgical staging in locally advanced cervical cancer and subsequent chemotherapy. Marana H.R., de Andrade J.M., Dos Reis F.J., Tiezzi D.G., Zola F.E., Clagnan WS, et al. *J Surg Oncol* 2009; 100:505-10.
208. Survival for stage I B cervical cancer with positive lymph node involvement: a comparison of completed vs. abandoned radical hysterectomy. Richard S.D., Krivak T.C., Castleberry A., Beriwal S., Kelley J.L. 3rd, Edwards R.P., Sukumvanich P. *Gynecol Oncol.* 2008 Apr; 109(1):43-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.12.002. Epub 2008 Jan 29.
209. Radical hysterectomy for early stage cervical cancer: laparoscopy versus laparotomy. Taylor S.E., McBee W.C. Jr, Richard S.D., Edwards R.P. *JSLs*. 2011 Apr-Jun; 15(2):213-7.
210. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. Sakuragi N., Satoh C., Takeda N., Hareyama H., Takeda M., Yamamoto R., et al. *Cancer* 1999; 85:1547-54.
211. Treatment outcomes and prognostic factors in uterine cervical cancer patients treated with postoperative extended field radiation therapy. Kim H.J., Ha S.W., Wu H.G. *J Gynecol Oncol.* 2009 Dec; 20(4):227-31. doi: 10.3802/jgo.2009.20.4.227. Epub 2009 Dec 28.
212. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma stage IB2-IIB Lucas Minig, María Guadalupe Patrono, Nuria Romero, Juan Francisco Rodríguez Moreno, nd Jesús Garcia-Donas, *World J Clin Oncol.* May 10, 2014; 5(2): 86–92.
213. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. Sakuragi N.. *Int J Clin Oncol.* 2007 Jun; 12(3):165-75. Epub 2007 Jun 27.
214. Imaging techniques for the evaluation of cervical cancer. Testa A. C., Di Legge A., De Blasis I., Moruzzi M. C., Bonatti M., Collarino A., et al. 2014. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 28:741–768.
215. Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer (JCOG0806-A). Kato T., Takashima A., Kasamatsu T., Nakamura K., Mizusawa J., Nakanishi T., Takeshima N., Kamiura S., Onda T., Sumi T.; Gynecologic Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group, *Gynecol Oncol.* 2015 Apr; 137(1):34-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.548. Epub 2015 Feb 7.
216. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. P. Benedetti-Panici, F. Maneschi, G. Scambia, et al., *Gynecol Oncol*, 62 (1) (1996), pp. 19–24.
217. Locoregional spread and survival of stage IIA1 versus stage IIA2 cervical cancer. Hongladaromp W., Tantipalakorn C., Charoenkwan K., Srisomboon J. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(2):887-90.
218. The number of pelvic lymph nodes in the quality control and prognosis of radical hysterectomy for the treatment of cervical cancer. Pieterse Q.D., Kenter G.G., Gaarenstroom K.N. et al. *Eur J Surg Oncol.* 2007; 33(2):216–21.

219. Radical hysterectomy for stage IIB cervical cancer: a review. Suprasert P., Srisomboon J., Kasamatsu T. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 Nov-Dec; 15(6):995-1001.
220. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. Benedetti-Panici P., Maneschi F., D'Andrea G., Cutillo G., Rabitti C., Congiu M., Coronetta F., Capelli A. *Cancer*. 2000 May 15; 88(10):2267-74.
221. Factors associated with parametrial involvement in stage IB1 cervical cancer and identification of patients suitable for less radical surgery. Kodama J., Kusumoto T., Nakamura K., Seki N., Hongo A., Hiramatsu Y. *Gynecol Oncol*. 2011 Sep; 122(3):491-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.05.038. Epub 2011 Jun 24.
222. Identification of a patient group at low risk for parametrial invasion in early-stage cervical cancer. Jung D.C., Kim M.K., Kang S., Seo S.S., Cho J.Y., Park N.H., Song Y.S., Park S.Y., Kang S.B., Kim J.W. *Gynecol Oncol*. 2010 Dec; 119(3):426-30. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.08.005. Epub 2010 Sep 6.
223. A model for prediction of parametrial involvement and feasibility of less radical resection of parametrium in patients with FIGO stage IB1 cervical cancer. Chang S.J., Bristow R.E., Ryu H.S. *Gynecol Oncol*. 2012 Jul; 126(1):82-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.04.016. Epub 2012 Apr 17.
224. Prognostic factors in pathologic parametrium-positive patients with stage IB-IIB cervical cancer treated by radical surgery and adjuvant therapy. Kodama J., Seki N., Nakamura K., Hongo A., Hiramatsu Y. *Gynecol Oncol*. 2007 Jun; 105(3):757-61. Epub 2007 Apr 12.
225. Is radical surgery (or parametrectomy) needed in all surgical procedure for early stage cervical cancer? Uzan C., Gouy S., Pautier P., Lhomme C., Duvillard P., Haie-Meder C., Morice P. *Gynecol Obstet Fertil*. 2009 Jun; 37(6):504-9. doi: 10.1016/j.gyobfe.2009.04.011. Epub 2009 May 20.
226. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. Marnitz S., Köhler C., Müller M., Behrens K., Hasenbein K., Schneider A. *Gynecol Oncol*. 2006; 103:1023-30.
227. The impact of close surgical margins after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. McCann G.A., Taeye S.K., Boutsicaris C.E., Phillips G.S., Eisenhauer E.L., Fowler J.M., O'Malley D.M., Copeland L.J., Cohn D.E., Salani R. *Gynecol Oncol*. 2013 Jan; 128(1):44-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.10.028. Epub 2012 Nov 5.
228. Patient-tailored conservative surgical treatment of invasive uterine cervical squamous cell carcinoma. A review. Menczer J. *Minerva Ginecol*. 2013 Aug; 65(4):407-15.
229. Pretreatment risk factors for parametrial involvement in FIGO stage IB1 cervical cancer. Yamazaki H., Todo Y., Okamoto K., Yamashiro K., Kato H. *J Gynecol Oncol*. 2015 Oct; 26(4):255-61. doi: 10.3802/jgo.2015.26.4.255. Epub 2015 Jul 14.
230. Parametrial resection for invasive cervical cancer. Hagen B., Shepherd J.H., Jacobs I.J. *Int J Gynecol Cancer*. 2000 Jan; 10(1):1-6.
231. Tumor size and lymph node status determined by imaging are reliable factors for predicting advanced cervical cancer prognosis. Kyung M.S., Kim H.B., Seung J.Y., Choi I.Y., Joo Y.S., Lee M.Y., Kang J.B., Park Y.H. *Oncol Lett*. 2015 May; 9(5):2218-2224. Epub 2015 Mar 5.

232. Risk factors and clinical aspects of recurrent invasive cervical carcinoma. Ghaemmaghami F., Saleh-Gargari S., Sahebdel B., Behtash N., Samiei F. *J Obstet Gynaecol India*. 2012 Dec; 62(6):674-8. doi: 10.1007/s13224-012-0227-8. Epub 2012 Sep 4.
233. Prognostic factors affecting disease-free survival in early-stage cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic-paraaortic lymphadenectomy. Metindir J, Bilir G. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007; 28(1):28-32.
234. Prognostic model in patients with early-stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a combination of invasive margin pathological characteristics and lymphovascular space invasion. Khunamornpong S., Lekawanvijit S., Settakorn J., Sukpan K., Suprasert P., Siriaunkgul S. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(11):6935-40.
235. Predicting factors for positive vaginal surgical margin following radical hysterectomy for stage IB1 carcinoma of the cervix. Sethasathien S., Charoenkwan K., Settakorn J., Srisomboon J. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(5):2211-5.
236. Distinction of endocervical and endometrial adenocarcinomas: immunohistochemical p16 expression correlated with human papillomavirus (HPV) DNA detection. Ansari-Lari M.A., Staebler A., Zaino R.J., Shah K.V., Ronnett B.M. *Am J Surg Pathol*. 2004 Feb; 28(2):160-7.
237. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): a multicenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). Landoni F., Zanagnolo V., Lovato-Diaz L., Maneo A., Rossi R., Gadducci A., Cosio S., Maggino T., Sartori E., Tisi C., Zola P., Marocco F., Botteri E., Ravanelli K.; Cooperative Task Force. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 May-Jun; 17(3):623-8. Epub 2007 Feb 16.
238. Uterine corpus involvement as well as histologic type is an independent predictor of ovarian metastasis in uterine cervical cancer. Kim M.J., Chung H.H., Kim J.W., Park N.H., Song Y.S., Kang S.B. *J Gynecol Oncol*. 2008 Sep; 19(3):181-4. doi: 10.3802/jgo.2008.19.3.181. Epub 2008 Sep 30.
239. Unusual form of superficial spreading squamous cell carcinoma of cervix involving the endometrium, bilateral tubes and ovaries: a case report with literature review. Gungor T., Altinkaya S.O., Ozat M., Akbay S., Mollamahmutoglu L. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Feb; 283(2):323-7. doi: 10.1007/s00404-010-1672-1. Epub 2010 Sep 18.
240. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. Shimada M., Kigawa J., Nishimura R., Yamaguchi S., Kuzuya K., Nakanishi T., Suzuki M., Kita T., Iwasaka T., Terakawa N. *Gynecol Oncol*. 2006 May; 101(2):234-7. Epub 2005 Nov 21.
241. The relationship between ovarian function and ovarian limited dose in radiotherapy postoperation of ovarian transposition in young patients with cervical cancer. Du Z., Qu H. *Cancer Med*. 2017 Feb 17. doi: 10.1002/cam4.924.
242. Correlation Between Platelet and Hemoglobin Levels and Pathological Characteristics and Prognosis of Early-Stage Squamous Cervical Carcinoma. Li X., Tan C., Zhang W., Zhou J., Wang Z., Wang S., Wang J., Wei L.. *Med Sci Monit*. 2015 Dec 16; 21:3921-8.
243. An association between preoperative anemia and poor prognostic factors and decreased survival in early stage cervical cancer patients. Lim S., Lee C.M.,

- Park J.M., Jung S.Y., Lee K.B.. *Obstet Gynecol Sci.* 2014 Nov; 57(6):471-7. doi: 10.5468/ogs.2014.57.6.471. Epub 2014 Nov 20.
244. Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. Dunst J., Kuhnt T., Strauss H.G., Krause U., Pelz T., Koelbl H., Haensgen G. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 1; 56(3):778-87.
245. Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: a review. Fyles A.W., Milosevic M., Pintilie M., Syed A., Hill RP. *Radiother Oncol.* 2000 Oct; 57(1):13-9.
246. Clinical relevance of hemoglobin level in cervicalcancer patients administered definitive radiotherapy. Serkies K., Badzio A., Jassem J. *Acta Oncol.* 2006; 45(6):695-701.
247. Analysis of postoperative complications of radicalhysterectomy for 219 cervical cancer patients. Wu K., Zhang W.H., Zhang R., Li H., Bai P., Li X.G. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2006 Apr; 28(4):316-9.
248. Postoperative surgical complications of lymphadenohysterocolpectomy. Marin F., Pleșca M., Bordea C.I., Voinea S.C., Burlănescu I., Ichim E., Jianu C.G., Nicolăescu R.R., Teodosie M.P., Maher K., Blidaru A. *J Med Life.* 2014 Mar 15; 7(1):60-6. Epub 2014 Mar 25.
249. Vesical dysfunctions after radical hysterectomy for cervical cancer: a critical review. Zullo M.A., Manci N., Angioli R., Muzii L., Panici P.B. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003 Dec; 48(3):287-93.
250. Long term complications after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. Manchana T., Sirisabya N., Lertkhachonsuk R., Worasethsin P., Khemapech N., Sittisomwong T., Vasuratna A., Termrungruanglert W., Tresukosol D. *J Med Assoc Thai.* 2009 Apr; 92(4):451-6.
251. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. Achouri A., Huchon C., Bats A.S. et al. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39(1):81–6.
252. Randomised trial of drains versus no drains following radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group (EORTC-GCG) study in 234 patients. M. Franchi, J. Trimpos, F. Zanaboni, et al. *Eur J Cancer*, 43 (2007), pp. 1265–1268.