

# Rokownicze znaczenie utkania histopatologicznego u chorych na raka szyjki macicy

## Prognostic value of histopathology in cervical cancer patients

Jońska-Gmyrek Joanna<sup>1</sup>, Gmyrek Leszek<sup>2</sup>, Lindner Bogusław<sup>1</sup>, Krynicki Ryszard<sup>2</sup>, Staniaszek Jagna<sup>1</sup>, Bidziński Mariusz<sup>2</sup>, Żółciak-Siwińska Agnieszka<sup>3</sup>, Bujko Krzysztof<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Teleradioterapii. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup> Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>3</sup> Zakład Brachyterapii. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

### Streszczenie

Rak szyjki macicy stanowi szóstą przyczynę zachorowań i siódmą przyczynę zgonów na nowotwory złośliwe wśród kobiet w Polsce. Jak wynika z danych epidemiologicznych, w ostatnim czasie obserwuje się stopniowy wzrost częstości zachorowań na raka gruczołowego i spadek zachorowań na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy. Wielu autorów zwraca uwagę na mniej korzystne przeżycia chorych na raka gruczołowego w porównaniu z chorymi na raka płaskonabłonkowego.

**Cel:** Ocena wpływu utkania histopatologicznego na przeżycia chorych na raka szyjki macicy.

**Materiał i metoda:** Materiał kliniczny stanowiła grupa 142 chorych na raka gruczołowego oraz 242 chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy, leczonych w okresie od stycznia 1989 do grudnia 1999 roku, w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. U wszystkich chorych badanie kliniczne potwierdzono rozpoznaniem histopatologicznym. Przeprowadzono leczenie z zastosowaniem chirurgii i/lub radioterapii. Metody te były stosowane standardowo w analizowanym okresie. Przeprowadzono analizę przeżycia całkowitego i wolnego od nawrotu choroby, w zależności od wybranych czynników kliniczno-patologicznych.

**Wyniki:** Pięcioletnie przeżycie ogólne chorych na raka gruczołowego wyniosło 45,0%, chorych na raka płaskonabłonkowego, 62,5%. Różnica

w przeżyciach wykazała istotność statystyczną ( $p=0,05$ ). Pomimo wyższego odsetka przypadków, wykrytych w stopniu wczesnym, wśród chorych na raka gruczołowego, przeżycia dla całej grupy o tym utkaniu histopatologicznym okazały się niższe, w porównaniu do chorych na raka płaskonabłonkowego

**Wnioski:** Niezależnie od innych czynników kliniczno-patologicznych, gruczołowa postać raka szyjki macicy rokuje statystycznie gorzej, w porównaniu z rakiem płaskonabłonkowym. Rozważenie identyfikacji grup ryzyka rozwoju raka gruczołowego i odmiennych metod leczenia w obu typach nowotworu, powinny być przedmiotem dalszych badań.

### Adres do korespondencji:

Joanna Jońska-Gmyrek

Zakład Teleradioterapii, Oddział Radioterapii, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

02-781 Warszawa, ul. Roentgena 5

Tel. 508122331, e-mail: jonska@wp.pl

Otrzymano: 10.05.2010

Zaakceptowano do druku: 01.09.2010

Słowa kluczowe: **rak gruczolowy szyjki macicy / rak płaskonabłonkowy szyjki macicy / utkanie histopatologiczne / wyniki leczenia /**

## Summary

*Cervical cancer is the sixth cause of cancer morbidity and the seventh cause of cancer death among women in Poland. The rising tendency of cervical adenocarcinoma morbidity and the decrease of cervical squamous cell carcinoma have been observed. Many authors emphasize the worse outcome of cervical adenocarcinoma patients, when compared with the squamous cell cancer.*

**Objectives:** *The assessment of prognostic value of histopathology in cervical cancer patients.*

**Material and methods:** *The retrospective analysis of 142 cervical adenocarcinoma and 242 squamous cell cancer patients, treated between January 1989 and December 1999, at Gynecological Oncology Department of Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center in Warsaw, has been performed. In each case, the clinical diagnosis was histologically confirmed. All patients were treated with surgery and/or radiotherapy. The above methods were used as the routine therapeutic modalities, during the analyzed period. The analysis of the overall survival (OS) and the disease-free survival (DFS), in dependence on the selected clinico - pathological factors, was performed.*

**Results:** *The percentage of the 5-year OS for cervical adenocarcinoma patients amounted to 45.0%, whereas for squamous cell cancer to 62.5%. The difference was statistically significant ( $p=0.05$ ). In spite of higher percentage of cervical adenocarcinoma, diagnosed at early stage, when compared with squamous cell cancer, the outcome of the whole adenocarcinoma group was worse.*

**Conclusions:** *Regardless of the other clinico-pathological factors, adenocarcinoma was associated with poorer survival. Identification of women who are at risk and different treatment modalities for both types of tumor should be the subject of future studies.*

Key words: **cervical adenocarcinoma / cervical squamous cell cancer / histopathology / treatment results /**

## Wstęp

Według Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2005 roku na raka szyjki macicy zachorowało 3263 kobiet w Polsce, stanowiło to 5,3% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet. Zachorowalność na raka szyjki macicy zajmuje szóstą pozycję po raku piersi (21,7%), jelita grubego (10,3%), płuca (7,8%), trzonu macicy (6,8%) i jajnika (5,4%). W tym samym czasie, z powodu raka szyjki macicy, zmarło 1796 kobiet, co stanowiło 4,56% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet [1].

Jak wynika z obserwacji epidemiologicznych, w ostatnim czasie obserwuje się wzrost częstości zachorowań na raka gruczolowego i spadek zachorowań na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy [2, 3, 4, 5]. Fakt ten ma, według wielu autorów, związek z przeprowadzanymi na coraz szerszą skalę, badaniami przesiewowymi, pozwalającymi wykryć raka płaskonabłonkowego we wczesnych stadiach rozwoju [6]. Według niektórych badaczy, badania przesiewowe charakteryzują się mniejszą czułością w odniesieniu do raka gruczolowego szyjki macicy [7, 8]. W przypadku potwierdzenia nieprawidłowych komórek gruczolowych, ze względu na częste umiejscowienie śródkanałowej zmiany i jej wieloogniskowość, badanie kolposkopowe ma ograniczone możliwości w tym nowotworze [4]. Autorzy zwracają również uwagę na wzrastający odsetek zachorowań na raka gruczolowego szyjki macicy w coraz niższych grupach wiekowych, wskazując na prawdopodobieństwo istnienia grup ryzyka. Czynniki ryzyka raka gruczolowego i płaskonabłonkowego, poza ekspozycją na dym tytoniowy są podobne. Badacze coraz częściej wskazują jednak na bardzo istotny czynnik ryzyka zachorowania na raka gruczolowego szyjki macicy, jakim jest infekcja wirusem

HPV, szczególnie 16 i 18, zdecydowanie częściej wykrywana w tym typie nowotworu. Nadzieję na poprawę struktury zachorowalności, wiąże z zastosowaniem szczepień profilaktycznych przeciwko HPV [4, 5]. Większość nowotworów szyjki macicy stanowią raki płaskonabłonkowe (około 80,0%), jednak dokładne rozpoznanie może być utrudnione ze względu na występowanie licznych zmian przedrakowych i nienowotworowych w szyjce macicy. Spośród raków szyjki macicy, w około

5-20,0% występuje rak gruczolowy, pozostały, niewielki odsetek (1-2%) stanowią: *adenosquamous carcinoma, adenoid cystic carcinoma, clear cell carcinoma, glassy cell carcinoma, small cell carcinoma* i inne [9].

## Cel badania

Ocena wpływu utkania histopatologicznego na przeżycia chorych na raka szyjki macicy.

## Materiał i metoda

Materiał kliniczny stanowiła grupa 142 chorych na raka gruczolowego szyjki macicy, oraz 242 chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy, leczonych w okresie od stycznia 1989 do grudnia 1999 roku w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

U wszystkich chorych rozpoznanie kliniczne zostało potwierdzone badaniem histopatologicznym materiału pooperacyjnego lub wycinków z tarczy części pochwowej. Chore, u których stwierdzono niepełne dane, dotyczące analizowanych czynników, zostały wykluczone (16 chorych na raka gruczolowego i 25 chorych na raka płaskonabłonkowego).

Przedmiot dalszej analizy stanowi więc grupa 126 chorych na raka gruczołowego i 217 chorych na raka płaskonabłonkowego. Średnia wieku chorych na raka gruczołowego i płaskonabłonkowego wynosiła odpowiednio: 54,9 (30-85) i 54,1 (25-81). Stopień zaawansowania klinicznego, według FIGO, wśród chorych na raka gruczołowego, kształtował się następująco: I – 68 (48,0%), II A – 5 (3,5%), II B – 38 (26,5%), III A – 1 (1,0%), III B – 25 (17,5%), IV A – 5 (3,5%).

Wśród chorych na raka płaskonabłonkowego, odpowiednio: I – 43 (18,0%), II A – 8 (3,0%), II B – 81 (34,0%), III A – 6 (2,5%), III B – 96 (40,0%), IV A – 6 (2,5%). (Tabela I).

U chorych poddanych analizie, zastosowano następujące metody terapeutyczne: leczenie chirurgicznie z następową radioterapią, lub samodzielną radioterapię.

W analizowanym okresie, radiochemioterapia nie była stosowana, jako metoda postępowania rutynowego. Wydaje się to nie mieć wpływu na wynik analizy, będącej przedmiotem obecnej pracy, ponieważ w obu grupach histopatologicznych zastosowano jednakową metodę leczenia.

Leczenie chirurgiczne przeprowadzono w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobietych w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, jak również w innych szpitalach. Spośród kobiet, które zgłosiły się do leczenia, zabieg chirurgiczny przeprowadzono u 75 (53,0%) chorych na raka gruczołowego i 56 (23,0%) chorych na raka płaskonabłonkowego.

W obu grupach operację sposobem Wertheima-Meigsa wykonano u 57 (43,5%), proste usunięcie macicy u 57 (43,5%), inną (usunięcie przydatków, zmniejszenie masy guza) u 17 (13,0%) kobiet.

Po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym, chore, u których stwierdzono czynniki ryzyka nawrotu procesu nowotworowego, były kwalifikowane do uzupełniającej radioterapii. Stosowano napromienianie z pól zewnętrznych i/lub brachyterapię z użyciem izotopu cezu (Cs-137), lub irydu (Ir-192).

W analizowanej grupie, napromienianie z pól zewnętrznych przeprowadzono u 123 (87,0%) chorych na raka gruczołowego i u 217 (90,0%) chorych na raka płaskonabłonkowego. Leczenie z zastosowaniem brachyterapii, przeprowadzono odpowiednio, u 104 (73,0%) i 153 (63,0%) chorych. U 57 (46,0%) chorych na raka gruczołowego przeprowadzono leczenie z zastosowaniem samodzielnej radioterapii. U 44 (42,0%) chorych przeprowadzono brachyterapię z teleradioterapią, w pozostałych przypadkach, ze względu na brak warunków technicznych do przeprowadzenia brachyterapii, tylko napromienianie z pól zewnętrznych. Wśród chorych na raka płaskonabłonkowego, samodzielna radioterapia przeprowadzona była u 172 (79,3%) chorych, w tym u 132 (87,0%) teleradioterapia wraz z brachyterapią, natomiast u 40 (19,0%), wyłączna teleradioterapia.

U chorych, po wykonanym zabiegu operacyjnym, z rozpoznaniem rakiem gruczołowym, teleradioterapia uzupełniająca, z lub bez brachyterapii, przeprowadzona była u 56 (46,0%) chorych, brachyterapia z lub bez teleradioterapii, u 54 (52,0%) chorych.

U chorych na raka płaskonabłonkowego, po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym, teleradioterapia uzupełniająca z lub bez brachyterapii, zastosowana była u 31 (14,2%) chorych, brachyterapia uzupełniająca z lub bez teleradioterapii, u 19 (12,0%) chorych.

Tabela I. Charakterystyka kliniczna chorych poddanych analizie.

	Gruczołowe N=142	Płaskonabłonkowe N=242
Wiek (min, max)		
Średnia (dolny, górny kwartyl)	54,9 (30-85)	54,1 (25-81)
Stopień zaawansowania według FIGO		
I	68(48%)	43(17,8%)
IIA	5(3,5%)	8(3,3%)
IIB	38(26,5%)	81(33,4%)
IIIA	1(1%)	6(2,5%)
IIIB	25(17,5%)	96(39,7%)
IVA	5(3,5%)	6(2,5%)
Brak danych	0	2(0,8%)
Stopień sprawności według WHO		
0	73(51,4%)	183(75,6%)
1	56(39,4%)	45(18,6%)
>1	13(9,2%)	15(5,8%)
Poziom hemoglobiny (min, max)	(6,16)	(4,1,16)
średnia (odch, std.)	12,2 (2,0)	12,1 (2,2)
Brak danych	0	2
Stopień zróżnicowania guza		
G1	21 (17%)	9 (9%)
G2	57 (46%)	57 (60%)
G3	45 (37%)	29 (31%)
Brak danych	19	147
Wielkość nacieku szyjki		
< 3cm	62(49,0%)	86(40,0%)
>3 cm	64(51,0%)	131(60,0%)
Brak danych	16	25
Leczenie hormonalne	14 (10%)	9 (4%)
Brak danych	0	3
Czas leczenia hormonalnego (min, max)	N=14 (1, 84)	N=9 (1, 35)
Mediana (25%, 75%)	12 (1, 48)	9 (1,5, 12)
Brak danych	0	1
Leczenie chirurgiczne	75 (53%)	56 (23%)
Rodzaj operacji	N=75	N=56
Wertheim-Meigs	34 (45%)	23 (41%)
Proste usunięcie macicy	37 (49,5%)	20 (36%)
Inna ( <i>adnexectomy</i> , zmniejszenie masy guza)	4 (5,5%)	13 (23%)
Teleteradioterapia	123 (87%)	217 (90%)
Brachyterapia	104 (73%)	153 (63%)

Przeprowadzono analizę przeżycia całkowitego (OS) i czasu wolnego od nawrotu choroby (DFS), w zależności od następujących czynników: wiek chorych, ilość porodów oraz poronień, czas trwania objawów klinicznych przed rozpoczęciem leczenia, choroby współistniejące, stan ogólny chorych przed leczeniem (WHO), leczenie hormonalne przed rozpoznaniem choroby, średnica nacieku części pochwowej przed leczeniem, poziom hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia, stopień zaawansowania choroby, według FIGO, typ histopatologiczny guza, stopień zróżnicowania histopatologicznego nowotworu.

Wpływ wybranych czynników na czas przeżycia całkowitego oraz czas wolny od nawrotu choroby, zbadano przy pomocy wieloczynnikowego modelu proporcjonalnego ryzyka. W modelach metodą krokowej eliminacji usunięto czynniki nieistotne na poziomie 0,1. Jako poziom istotności statystycznej przyjęto 0,05. Krzywe przeżycia wykreślono, stosując metodę Kaplana Meyera, porównano je przy użyciu testu *log rank*.

Czas przeżycia mierzono od zakończenia leczenia do zgonu, lub ostatniej informacji o tym, że pacjent żyje (informacja telefoniczna, Biuro Ewidencji Ludności). Czas wolny od nawrotu choroby, mierzono od zakończenia leczenia do daty stwierdzenia pierwszego niepowodzenia, lub ostatniej obserwacji klinicznej.

## Wyniki

Mediana okresu obserwacji dla żyjących chorych (N=65) na raka gruczołowego wyniosła 81 miesięcy (40,5 – 174), dla żyjących chorych na raka płaskonabłonkowego (N=145), 50 miesięcy (8,7 – 62).

Mediana czasu trwania obserwacji dla chorych żyjących w obu grupach (N=210) wyniosła 52 miesiące (8,7 – 174).

Pięcioletnie przeżycie ogólne wśród chorych na raka gruczołowego wyniosło 45%. Mediana przeżycia całkowitego tych chorych wyniosła 51,5 miesiąca.

Pięcioletnie przeżycie ogólne w grupie chorych na raka płaskonabłonkowego wyniosło 62,5%, wobec czego, mediana przeżycia całkowitego tych chorych, nie została osiągnięta.

Odsetek przeżyć 5-letnich, chorych na raka gruczołowego, w poszczególnych stopniach zaawansowania, według FIGO, przedstawiał się następująco: IB – 63%, II – 48%, III – 18%, natomiast chorych na raka płaskonabłonkowego, odpowiednio: IB - 87%, II – 67%, III – 47%. W wyniku porównania krzywych przeżycia, przy użyciu testu *log rank*, okazało się, że różnice w przeżyciach całkowitych dla całej grupy ( $p=0,05$ ), jak i dla poszczególnych stopni zaawansowania, za wyjątkiem stopnia FIGO II, wykazały istotność statystyczną, odpowiednio:  $p=0,01$ ,  $p=0,075$ ,  $p=0,005$ . (Rycina 1, 2, 3).

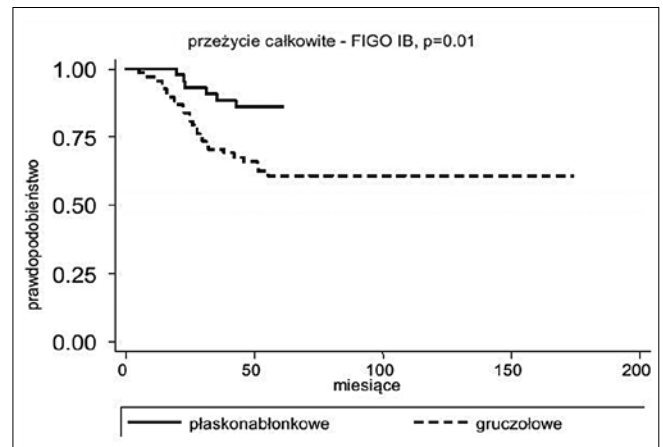
W wyniku porównania krzywych, charakteryzujących czas wolny od nawrotu choroby, krzywe przeżycia dla całej grupy ( $p=0,001$ ) i poszczególnych stopni zaawansowania, za wyjątkiem FIGO II, wykazały istotność statystyczną, odpowiednio:  $p=0,02$ ,  $p=0,22$ ,  $p=0,006$ . (Rycina 5, 6, 7).

W wyniku analizy wielowariantowej, okazało się, że niezależnie od innych wybranych czynników rokowniczych, typ histopatologiczny raka szyjki macicy, ma wpływ na długość czasu przeżycia bezobjawowego oraz przeżycie całkowite:

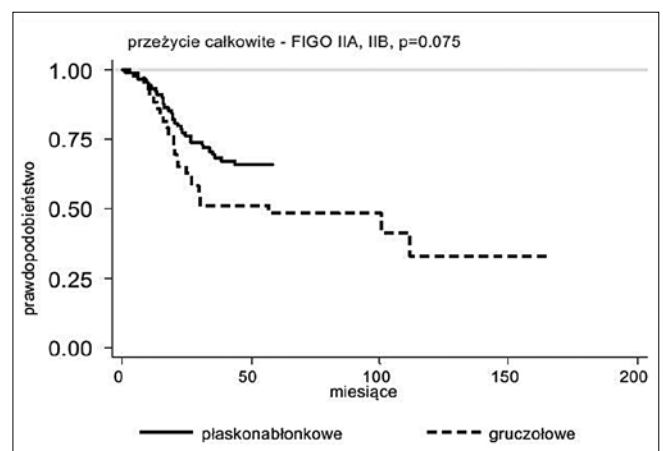
1. Chore na raka gruczołowego mają istotnie większe ryzyko zgonu niż chore na raka płaskonabłonkowego, współczynnik ryzyka (HR) = 1,85, ( $p=0,001$ ).
2. Chore na raka gruczołowego mają istotnie większe ryzyko wystąpienia nawrotu choroby, niż chore na raka płaskonabłonkowego, HR=1,65, ( $p=0,005$ ).

## Dyskusja

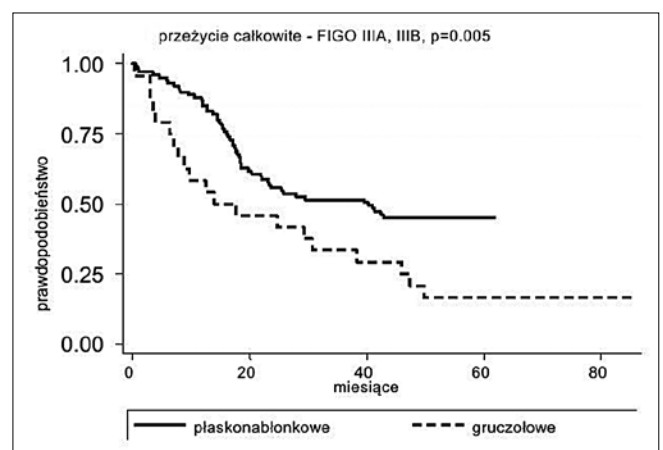
Rak gruczołowy stanowi obecnie około 5,0-25,0% wszystkich zachorowań na raka szyjki macicy. Pomimo, że zachorowalność na raka szyjki macicy w skali globalnej uległa obniżeniu to, jak wynika z obserwacji, w ciągu ostatniego 20-30-lecia, występuje tendencja wzrostowa zachorowalności na postać gruczołową tego nowotworu [10].



Rycina 1.



Rycina 2.



Rycina 3.

W tym okresie, według różnych źródeł, zachorowalność na raka gruczołowego szyjki macicy, wzrosła od około 5,0 do 20,0-25,0% [10, 11]. Tendencja wzrostowa zachorowalności, obserwowana jest, szczególnie wśród kobiet w wieku poniżej 35 roku życia, u których zachorowalność, w okresie pomiędzy 1970 i 1985, wzrosła ponad dwukrotnie.

Duży materiał kliniczny, jakim dysponuje Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, pozwolił na zgromadzenie danych, niezbędnych do przeprowadzenia analizy czynników, mogących mieć wpływ na rokowanie, w tym typie nowotworu. Pozwolił również na przeprowadzenie próby odpowiedzi na pytanie, czy typ histopatologiczny może mieć wpływ na wyniki leczenia raka szyjki macicy. Poddane analizie grupy chorych, były leczone z zastosowaniem chirurgii i /lub radioterapii, zgodnie z ówczesnie obowiązującym standardem. Obecny standard postępowania u chorych na raka szyjki macicy jest chirurgia i /lub radiochemioterapia, jednak w ocenie autora nie obniża to wartości analizy, której przedmiotem było porównanie przeżyć dwu grup chorych pod względem typu histopatologicznego, przy zastosowaniu jednakowych metod leczenia.

Biorąc pod uwagę znaczne rozbieżności, dotyczące wyników leczenia w raku gruczołowym szyjki macicy, w porównaniu z rakiem płaskonabłonkowym, w obecnie analizowanym materiale, przeprowadzono analizę kilkustopniową. Na wstępie przeprowadzono analizę wielowariantową z uwzględnieniem wybranych czynników kliniczno-patologicznych. W wyniku analizy okazało się, że utkanie histopatologiczne raka szyjki macicy jest istotne statystycznie. Rak gruczołowy rokuje statystycznie gorzej zarówno w aspekcie przeżycia ogólnego ( $p = 0,001$ ), HR = 1,85, jak i w aspekcie czasu wolnego od nawrotu choroby ( $p = 0,005$ ), HR = 1,65. Następnie przeprowadzono analizę porównawczą przeżyć dla każdego stopnia zaawansowania oddzielnie. Okazało się, że w każdym stopniu zaawansowania rak gruczołowy rokował mniej korzystnie, jednak w II stopniu według FIGO różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

W I stopniu zaawansowania, według FIGO, 5-letnie przeżycie całkowite w raku gruczołowym wyniosło 60,0%, w raku płaskonabłonkowym, 87,0%, różnica okazała się istotna statystycznie ( $p = 0,01$ ). Różnica w czasie wolnym od nawrotu choroby, również osiągnęła istotność statystyczną ( $p = 0,02$ ).

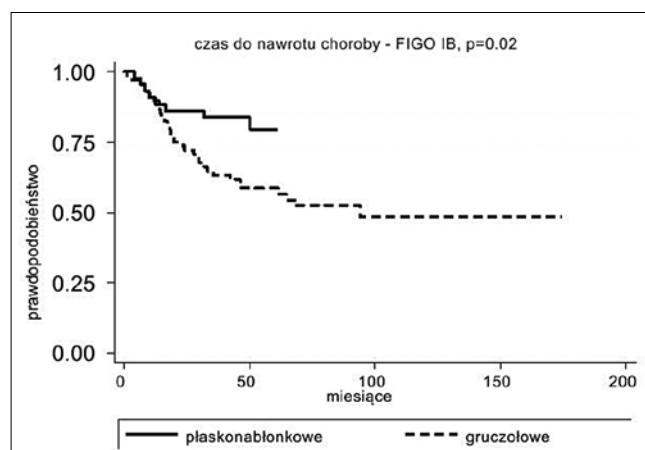
W II stopniu klinicznego zaawansowania, 5-letnie przeżycie całkowite chorych na raka gruczołowego, wyniosło 48,0%, na raka płaskonabłonkowego, 67,0%. Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, jednak była bliska jej granicy ( $p = 0,075$ ). Różnica, w aspekcie czasu wolnego od nawrotu choroby w tym stopniu zaawansowania, nie osiągnęła istotności statystycznej ( $p = 0,22$ ).

W III stopniu klinicznego zaawansowania, według FIGO, odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych chorych na raka gruczołowego wyniósł 18,0%, natomiast na raka płaskonabłonkowego, 47,0%. Różnica wykazała istotność statystyczną, ( $p=0,005$ ). Mediana przeżycia dla chorych na raka gruczołowego wyniosła 13,9 miesiąca, na raka płaskonabłonkowego 40,2 miesiąca.

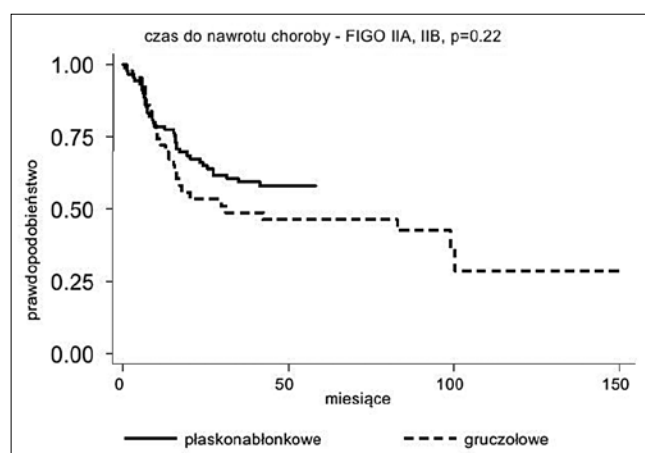
W aspekcie czasu do nawrotu choroby, różnica również okazała się istotna statystycznie ( $p = 0,006$ ). Mediana przeżycia bez nawrotu choroby, chorych na raka gruczołowego wyniosła 9,4 miesiąca, na raka płaskonabłonkowego 19,2 miesiąca.

Pięcioletnie przeżycie ogólne w materiale własnym, chorych na raka gruczołowego i płaskonabłonkowego, wyniosło odpowiednio: 45,0% i 62,5%.

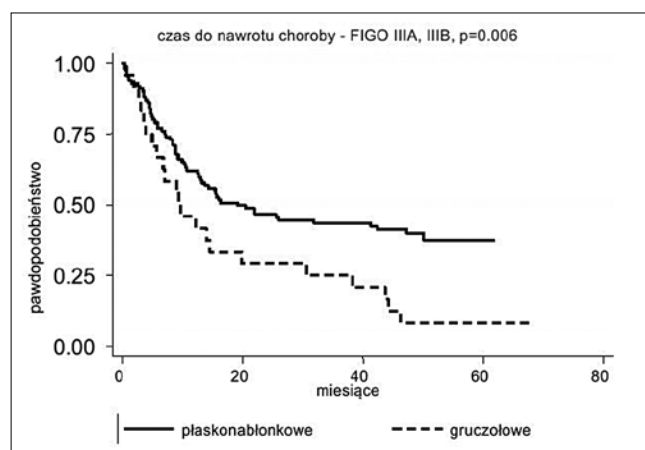
W analizowanym materiale, mediana czasu wolnego od nawrotu choroby, chorych na raka gruczołowego, w całej grupie, wyniosła 32,8 miesiąca, na raka płaskonabłonkowego, 72 miesiące. Mediana przeżycia całkowitego chorych na raka gruczołowego, wyniosła 51,5 miesiąca, natomiast chorych na



Rycina 4.



Rycina 5.



Rycina 6.

raka płaskonabłonkowego, nie została osiągnięta, ponieważ w analizowanym okresie, odsetek przeżycia 5-letniego tych chorych przekroczył 50%.

Wynik analizy własnej jest zgodny z prezentowanym przez Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego [4].

Wyniki leczenia raka gruczołowego szyjki macicy przedstawiane w piśmiennictwie, różnią się między sobą [3, 11]. Niektórzy badacze wskazują na podobne przeżycia chorych na raka gruczołowego i płaskonabłonkowego we wszystkich stopniach klinicznego zaawansowania [12], inni wykazują znaczące różnice w obu typach histopatologicznych raka [3, 8, 11], a jeszcze inni przedstawiają wyniki analizy, wskazujące na podobne wyniki leczenia we wczesnym stopniu zaawansowania, w obu typach histopatologicznych, natomiast różne w bardziej zaawansowanej chorobie, na niekorzyść raka gruczołowego. Część opracowań nie zawiera analizy przypadków w zaawansowanych stadiach choroby [3].

Baalbergen A i wsp. zaprezentowali wyniki analizy 305 chorych na raka gruczołowego szyjki macicy, leczonych w okresie pomiędzy rokiem 1989 a 1999, a więc w tym samym czasie, co obecnie analizowany materiał. Mediana obserwacji dla chorych żyjących wynosiła 61 miesięcy. Pięcioletnie przeżycie dla całej grupy wyniosło 60% [11].

Martel P i wsp. w analizie 49 chorych na raka gruczołowego i 98 na raka płaskonabłonkowego, wykazali gorsze przeżycie chorych na raka gruczołowego. Pięcioletnie przeżycie całkowite tych chorych wyniosło 52,0%, natomiast chorych na raka płaskonabłonkowego, 63,7%. Nie wykazano różnicy w przeżyciach wolnych od nawrotu choroby. Również w I stopniu zaawansowania wykazano różnicę w długości przeżycia całkowitego (5-letnie przeżycie 58,7% w gruczołowym raku szyjki macicy vs 88,5% w raku płaskonabłonkowym) [14].

Podobnie Eifel i wsp. na podstawie wyników badań sformułowali wniosek, że wyniki leczenia raka gruczołowego są niższe o około 15% w stopniu klinicznego zaawansowania IB, w porównaniu z wynikami leczenia raka płaskonabłonkowego, natomiast w wyższych stopniach zaawansowania, różnica ta sięga nawet 25% [15].

Według niektórych badaczy, wyniki leczenia raka szyjki macicy, są zbliżone w obu typach histopatologicznych.

Ayhan A i wsp. w wyniku analizy 521 przypadków chorych na raka szyjki macicy w IB stopniu zaawansowania wg FIGO, leczonych chirurgicznie, nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżyć całkowitych chorych na raka gruczołowego i płaskonabłonkowego (odpowiednio 84,0% vs 87,7%), jak również czasu wolnego od nawrotu choroby (odpowiednio 83,1% vs 86,4%) [3].

Podobne wyniki uzyskał Horn LC i wsp. [16].

Grisaru D i wsp. w wyniku badania 880 chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania FIGO I, nie wykazali różnicy w przeżyciach chorych w obu typach histopatologicznych raka, leczonych chirurgicznie [17].

Ishikawa H i wsp. analizując 193 chore na raka gruczołowego szyjki macicy we wszystkich stopniach zaawansowania, nie potwierdzili wpływu utkania histopatologicznego na przeżycie [18].

W wyniku obszernej analizy, bo obejmującej 1218 chorych na raka szyjki macicy we wczesnym stopniu zaawansowania, Park i wsp. wykazali prognostyczne znaczenie utkania histopatologicznego [19]. Rokowanie chorych na raka gruczołowego, okazało się mniej korzystne, zarówno w zakresie czasu wolnego od nawrotu choroby, jak i czasu przeżycia całkowitego, odpowiednio:  $p = 0,001$ ,  $HR=2,07$ ,  $p < 0,001$ ,  $HR=2,56$ .

Na podstawie wyników analizy, autorzy sugerują zastosowanie bardziej efektywnego leczenia systemowego u chorych na raka gruczołowego.

## Wnioski

W wyniku analizy materiału własnego, sformułowano następujące wnioski:

1. Niezależnie od innych czynników kliniczno-patologicznych, gruczołowa postać raka szyjki macicy rokuje statystycznie gorzej, w porównaniu z rakiem płaskonabłonkowym.
2. Rozważenie identyfikacji grup ryzyka rozwoju raka gruczołowego i odmiennych metod leczenia w obu typach nowotworu, powinny być przedmiotem dalszych badań.

## Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2005 roku. Zachorowania na nowotwory złośliwe. *Zgony na nowotwory złośliwe*. 2007, 2-9, 22-100.
2. Alfsen G, Thoresen S, Kristensen G, [et al.]. Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinoma reveals increasing incidence rates of endometrioid tumors in all age groups: a population based study with review of all nonsquamous cervical carcinomas in Norway from 1966 to 1970, 1976 to 1980, and 1986 to 1990. *Cancer*. 2000, 89, 1291-1299.
3. Ayhan A, Al R, Baykal C, [et al.]. A comparison of prognoses of FIGO stage IB adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2004, 14, 279-285.
4. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat profilaktyki raka gruczołowego szyjki macicy. *Array. Ginekol Pol.* 2008, 79, 710-714.
5. Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, [et al.]. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC Cancer*. 2007, 7, 164.
6. Chan P, Sung H, Sawaya G. Changes in cervical cancer incidence after three decades of screening US women less than 30 years old. *Obstet Gynecol*. 2003, 102, 765-773.
7. Andersson S, Larsson B, Hjerpe A, [et al.]. Adenocarcinoma of the uterine cervix: the presence of human papillomavirus and the method of detection. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003, 82, 960-965.
8. Bulk S, Visser O, Rozendaal L, [et al.]. Incidence and survival rate of women with cervical cancer in the Greater Amsterdam area. *Br J Cancer*. 2003, 89, 834-839.
9. Silverberg S, Loffe O. Pathology of cervical cancer. *Cancer J*. 2003, 9, 335-347.
10. Smith H, Tiffany M, Qualls C, [et al.]. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol*. 2000, 78, 97-105.
11. Baalbergen A, Ewing-Graham P, Hop W, [et al.]. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2004, 92, 262-267.
12. Leminen A, Paavonen J, Forss M, [et al.]. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1990, 1, 53-59.
13. Miller B, Flax S, Arheart K, [et al.]. The presentation of adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1993, 72, 1281-1285.
14. Martel P, Connan L, Bonnet F, [et al.]. Cervical adenocarcinomas: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects in a 49 case-control study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2000, 29, 48-54. French.
15. Eifel P, Moris M, Oswald M, [et al.]. Adenocarcinoma of the uterine cervix, Prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer*. 1990, 65, 2507-2514.
16. Horn L, Fisher U, Bilek K. Histopathological prognostic factors in primary surgically treated cervix carcinoma. *Zentralbl Gynakol*. 2001, 123, 266-274. German.
17. Grisaru D, Covens A, Chapman B, [et al.]. Does histology influence prognosis in patients with early-stage cervical carcinoma? *Cancer*. 2001, 92, 2999-3004.
18. Ishikawa H, Nakanishi T, Inoue T, [et al.]. Prognostic factors of adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 1999, 73, 42-46.
19. Park J, Kim D, Kim J, [et al.]. Outcomes after radical hysterectomy in patients with early stage adenocarcinoma of uterine cervix. *Br J Cancer*. 2010, 102, 1692-1698.