

## АПСТРАКТ

---

## ВОВЕД

Познавањето на проширеноста на неоплазмата во моментот на дијагнозата е основа за точно одредување на прогнозата и планирање на терапијата кај пациентите со инвазивен цервикален карцином. При хистопатолошката анализа на оперативниот материјал има можност не само точно да се одреди проширеноста на болеста, туку и да се откријат некои хистолошки карактеристики на неоплазмата, кои значајно влијаат на појавата на релапси и преживувањето на пациентите со цервикален карцином во рани стадиуми на болеста.

## ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА

Основна цел на оваа проспективно-ретроспективна студија е да се одреди прогностичкото значење на повеќе клинички (возраст, клинички FIGO стадиум) и хистопатолошки параметри (лимфонодален статус и негови параметри: број на зафатени лимфни јазли и зафатени групи, дистрибуција и локализација на зафатените јазли/групи; потоа туморски статус, процентуална, минимална и максимална туморска површина, туморски дијаметар, длабочина на стромална инвазија, ендocerвикално зафаќање, пропорционално ендocerвикално зафаќање, најмала дебелина на незафатена цервикална строма /параметријално зафаќање, најмала оддалеченост од форникси/ зафаќање на вагинална лигавица, зафаќање на хируршките рабови, хистолошки тип, степен на хистолошка диференцијација, инвазија во лимфо-васкуларните простори, обемност на инфламаторниот инфилтрат, HPV статус) кај цервикалниот карцином во рани стадиуми на болеста, со евалуација на нивното влијание на појавата на релапси и преживувањето на пациентите.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Предмет на испитување на оваа студија е релативно хомогена серија од 237 пациенти со инвазивен цервикален карцином кои примарно хируршки се лекувани со абдоминална радикална хистеректомија и регионална пелвична лимфаденектомија во периодот од ноември 1988 до крајот на јуни 1997 година. Нивните оперативни материјали се униформно хистопатолошки анализирани во Лабораторијата за хистопатологија и клиничка цитологија при Институтот за радиотерапија и онкологија во Скопје. За група од 195 пациенти со методот на *in situ* хибридизација е одредувано присуството на *Human Papilloma* вирусната (HPV) DNA во неоплазмата, при што се употребени мешани проби за идентификација на HPV тип 6/11, 16/18 и 31/33/51 (Enzo Diagnostics, New York).

## РЕЗУЛТАТИ

За сите пациенти е одреден постоперативниот стадиум врз основа на критериумите на постоперативната TNM-класификација на UICC (1997). Притоа неоплазмата е ограничена на грлото на матката кај 101 (42.6%) пациент, додека

локално проширување и зафаќање на вагиналната лигавица и параметриумите е присутно кај 14 (5.9%), односно 50 (21.1%) пациенти. Зафаќање на регионалните лимфни јазли е најдено кај 72 (30.4%) пациенти. Сите испитувани параметри освен хистолошкиот тип, имаат значајно прогностичко влијание на појавата на пелвични лимфонодални метастази.

Во тек на клиничкото следење (просек 57, распон 18-124 месеци), појава на релапс е дијагностицирана кај 50 пациенти од кои 39 починале од болеста. Очекуваното општо преживување е 80.8%, додека процентот на 5 и 10-годишно преживување без релапс изнесува 76.8%, односно 75.5%. Според резултатите од униваријантната анализа, значајни предиктивни индикатори за појава на релапси се: лимфонодалниот статус и од неговите параметри само зафаќањето на заедничките илијачни лимфни јазли, повеќето морфометриски (освен зафаќањето на хируршките рабови), морфохистолошки (освен степенот на хистолошка диференцијација) и клинички параметри (*FIGO* стадиумот, но не возраста), како и присуството на *HPV DNA* во неоплазмата. Исто така, повеќето испитувани карактеристики, освен параметрите на лимфонодалниот статус, зафаќањето на вагиналната лигавица, зафаќањето на хируршките рабови, степенот на хистолошка диференцијација и возраста се важни прогностички параметри за општото преживување на пациентите.

Од сите нив, при мултиваријантната анализа, како најзначајни независни прогностички параметри во однос на *disease-free* и општото преживување се селектирани: инвазијата во крвни садови, лимфонодалниот статус, туморскиот дијаметар, обемот на инфламаторниот инфилтрат во зоната на инвазивниот фронт на неоплазмата и дебелината на незафатена цервикална строма, односно параметријалното зафаќање. Според вредноста на прогностичкиот индекс (*PI*), пресметан врз основа на *Cox*-овиот регресионен модел, пациентите се поделени во три ризични групи, меѓу кои постојат статистички значајни разлики во процентот на *disease-free* и општото преживување. Со оглед на поголемата предиктивна вредност на овие наоди во споредба со дистрибуцијата според постоперативниот стадиум, предложена е модификација на постојната постоперативна *TNM*-класификација за цервикалниот карцином, со промени во критериумите за категоризација во раните стадиуми на болеста.

## ЗАКЛУЧОЦИ

Резултатите укажуваат дека кај примарно хируршки третираните пациенти со цервикален карцином во рани стадиуми на болеста, за попрецизно одредување на прогнозата, би требало да се применат наодите на мултиваријантната анализа, односно критериумите на предложената модифицирана постоперативна *TNM*-класификација. Прогностичкиот индекс (*PI*), како индикатор за местото на пациентите во прогностичкиот спектар е солидна основа за соодветно планирање на последователната терапија кај примарно хируршки третираните пациенти. Со негова примена е можно полесно да се идентификуваат пациентите со цервикален карцином кај кои е потребна примена на модифициран терапевтски пристап.

**КЛУЧНИ ЗБОРОВИ:** цервикален карцином, прогностички фактори, *pTNM*-класификација, *disease-free* преживување, општо преживување, прогностички индекс, ризични групи.



UNIVERSITY "ST. CYRIL AND METHODIUS" - SKOPJE

- SCHOOL OF MEDICINE -

*Neli Basheska*

**EVALUATION OF THE  
PROGNOSTIC FACTORS IN  
EARLY STAGE CERVICAL  
CARCINOMA**

*Ph.D. Thesis*  
*- SUMMARY -*

● SKOPJE, 1999 ●

# SUMMARY

---

## BACKGROUND

The exact knowledge of the tumor spread is a prerequisite basis for an accurately determined prognosis, and for a correctly planned therapeutical approach in every patient with cervical carcinoma. Histopathological analysis of the surgical specimens allows not only exact determination of the tumor extension, but also identification of various histological features that significantly influence recurrence rate and survival in patients with early stage cervical carcinoma.

## OBJECTIVE

The objective of this retrospective and prospective study was to assess the prognostic significance of 23 various clinical (patient age, clinical FIGO stage) and histopathological variables (pelvic lymph node metastases, other parameters of the nodal status such as: number of positive lymph nodes, number of positive lymph node groups, unilateral or bilateral involvement and the level of the highest involved node, as well as tumor extent, tumor-cervix area quotient, minimum and maximum tumor area equivalent, tumor diameter, maximum depth of invasion, longitudinal tumor diameter/endocervical involvement, proportional endocervical involvement, minimum thickness of uninvolved cervical stroma/parametrial extension, minimal distance from fornix/vaginal invasion, surgical margin involvement, histologic cell type, grade of differentiation, lymph-vascular space invasion, degree of inflammatory infiltrate, HPV status) in relation to disease free and overall survival in patients with early stage cervical carcinomas.

## MATERIALS AND METHODS

The study group consisted of a fairly homogenous population of 237 patients with cervical carcinoma who underwent abdominal hysterectomy with pelvic lymphadenectomy as a primary therapy, between November 1988 and June 1997, followed by postoperative adjuvant pelvic radiotherapy. Their operative specimens were subjected to uniform histopathological workup at the Department of Histopathology and Clinical Cytology, at the Institute of Radiotherapy and Oncology, in Skopje. The presence of human papillomavirus (HPV) DNA was determined by in situ hybridization technique, using mixed biotinylated probes to identify HPV types 6/11, 16/18 and 31/33/51 (Enzo Diagnostics, New York) in routinely processed formalin-fixed, paraffin-embedded, surgical specimens of a group of 195 patients with cervical carcinoma.

## **RESULTS**

All the patients were staged according to the postoperative TNM classification of UICC (1997) guidelines. In our case series the tumor was limited to cervix in 101 (42.6%) patients, while local extension to vagina and parametrial tissues was found in 14 (5.9%) and 50 (21.1%) patients, respectively. Pelvic lymph node involvement was found in 72 (30.4%) patients. All the variables except the histologic cell type of the neoplasm were predictive of pelvic lymph node metastases.

During the follow up period (range, 18-124, mean, 57 months), recurrences were observed in 50 patients, 39 of whom died. The 5 and 10-year survival rate was 80.8%, while disease-free interval rates at 5 and 10 years were 76.8% and 75.5%, respectively. Important predictive indicators of recurrence in the univariate analysis were pelvic lymph node involvement, metastases to the common iliac nodes (but not other parameters of lymph node status), most of the morphometric (except surgical margin involvement), morphohistologic (except grade), and clinical parameters (FIGO stage, but not patient age), as well as HPV DNA presence. Univariate analysis also revealed that all the variables except the parameters of lymph node status, vaginal invasion, surgical margin involvement, grade of differentiation, and patient age, were significant in overall survival.

Among these variables, however, tumor invasion into blood vessels, pelvic lymph node metastases, tumor diameter, the degree of inflammatory cell infiltrate at the invasion front, and minimum thickness of uninvolved cervical stroma/parametrial extension were identified as independent and significant prognostic factors for disease free interval and survival by multivariate analysis using Cox regression models.

The prognostic index (PI), defined by the model, was able to categorize the patients into three distinct risk groups. Differences in disease free and overall survival rates between the low, intermediate, and high-risk groups were statistically significant. These prognostic findings could predict the prognosis more precisely than that of postoperative TNM classification staging system. Therefore, a modified subclassification for early stage cervical carcinoma incorporating the most important independent prognostic factors into the currently employed postoperative TNM classification staging system has been proposed.

## **CONCLUSIONS**

All these data indicate that for patients with early stage cervical carcinoma undergoing radical hysterectomy, a modified postoperative TNM staging system, based on the results of the multivariate analysis of histopathologic variables, could be used for a more precise determination of the prognosis. The prognostic index (PI), as an indicator of the patient's place in the prognostic spectrum, could be a sound basis for an appropriate planning of the following therapeutical strategy of the surgically treated patients with cervical carcinoma. Its application should facilitate the recognition of those patients with early carcinomas that require modified treatment approach.

**KEY WORDS:** cervical carcinoma, prognostic factors, pTNM classification, disease free survival, overall survival, prognostic index, risk groups.





## КРАТЕНКИ И КОНВЕНЦИОНАЛНИ ТЕРМИНИ КОРИСТЕНИ ВО ТЕКСТОТ

---

**HPV - Human Papilloma вирус**

**DNA (deoxyribonucleic acid) - деоксирибонуклеинска киселина**

**CIN (cervical intraepithelial neoplasia) - цервикална интраепителна неоплазма**

**SIL (squamous intraepithelial lesion) - сквамозна интраепителна лезија**

**FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) - Интернационална федерација за гинекологија и акушерство**

**pTNM класификација - постоперативна (хистопатолошка) TNM класификација**

**UICC (International Union Against Cancer) - Интернационална унија против канцер**

**pT (tumor) - туморски статус (постоперативен, хистопатолошки)**

**pN (node) - нодален статус (постоперативен, хистопатолошки)**

**pM (metastasis) - отсуство или присуство на оддалечени метастази**

**G (grade) - степен на хистолошка диференцијација**

**P вредност - статистичка веројатност**

**RR (relative risk) - релативен ризик**

**PI (prognostic index) - прогностички индекс**