

## Analiza niepowodzeń leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy w stopniu IB–IIA po leczeniu operacyjnym

### Analysis of treatment failures in stage IB–IIA squamous cell carcinoma of the uterine cervix following surgery

Oddział Kliniczny Brachyterapii, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy, Bydgoszcz, Polska  
Adres do korespondencji: Joanna Terlikiewicz, Oddział Kliniczny Brachyterapii, ul. Romanowskiej 2, 85–796 Bydgoszcz, e-mail: j.terlikiewicz@icloud.com

Department of Brachytherapy, Prof. Franciszek Łukaszczyk Oncology Center, Bydgoszcz, Poland  
Correspondence: Joanna Terlikiewicz, Department of Brachytherapy, Romanowskiej 2, 85–796 Bydgoszcz, Poland, e-mail: j.terlikiewicz@icloud.com

#### Streszczenie

Wyniki leczenia chorych na raka szyjki macicy są ściśle związane z takimi czynnikami prognostycznymi, jak wielkość guza, obecność przerzutów w węzłach chłonnych miednicy, naciekanie przymacicz i stopień zróżnicowania nowotworowego. Celem pracy była analiza wyników leczenia 338 pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu FIGO IB–IIA leczonych operacyjnie w Centrum Onkologii w Bydgoszczy w latach 2002–2015. Odnotowano znaczące statystycznie różnice w przeżyciach całkowitych w zależności od wielkości guza szyjki macicy i stopnia FIGO oraz w przeżyciach wolnych od wznowy w zależności od obecności przerzutów w węzłach chłonnych miednicy. U 29,3% chorych wystąpiło niepowodzenie leczenia. U 54,5% pacjentek z tej grupy była to wznowa węzłowa, a u 26,3% – wznowa centralna. Mediana czasu wystąpienia wznowy węzłowej wynosiła 14 miesięcy, wznowy miejscowej – 13 miesięcy. Wyniki przeprowadzonej analizy potwierdzają zależność rokowania chorych na raka szyjki macicy od stanu węzłów chłonnych miednicy i wielkości guza pierwotnego.

**Słowa kluczowe:** rak płaskonabłonkowy szyjki macicy, histerektomia radykalna, wznowa raka szyjki macicy, wyniki leczenia raka szyjki macicy w stopniu I–IIA

#### Abstract

The outcomes of cervical cancer treatment are strictly associated with such prognostic factors as tumor size, the presence of metastases in pelvic lymph nodes, parametrial invasion and tumor differentiation grade. The aim of the study was to analyze the outcomes of 338 patients with FIGO stage IB–IIA cervical cancer treated with surgery at the Oncology Center in Bydgoszcz, Poland, in 2002–2015. Statistically significant differences in the overall survival rates depending on the size of cervical tumor and FIGO stage as well as in recurrence-free survival rates depending on the presence of pelvic lymph node metastases were observed. In 29.3% of patients treatment failure occurred. In 54.5% of patients from this group nodal recurrence was found and in 26.3% of patients central recurrence was observed. Median time to nodal recurrence was 14 months and median time to local recurrence was 13 months. The results of the analysis confirm the impact of the status of pelvic lymph nodes and the size of the primary tumor on the prognosis for cervical cancer patients.

**Keywords:** squamous cell carcinoma of the uterine cervix, radical hysterectomy, cervical cancer recurrence, stage I–IIA cervical cancer treatment outcomes

## WSTĘP

**R**ak szyjki macicy stanowi drugi pod względem częstości występowania nowotwór złośliwy w krajach rozwijających się, podczas gdy w krajach wysoko rozwiniętych zajmuje jedenaste miejsce. W Polsce, według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2010 roku, jest szóstym co do częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet – po raku piersi, jelita grubego, płuca oraz nowotworach złośliwych trzonu macicy i jajnika<sup>(1,2)</sup>.

Na przestrzeni ostatnich 10 lat zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce stopniowo spada. Nadal jednak utrzymuje się wysoki standaryzowany współczynnik umieralności, co wiąże się z rozpoznawaniem w naszym kraju dużej liczby nowotworów złośliwych szyjki macicy w wysokich stopniach zaawansowania klinicznego.

Odsetek 5-letnich przeżyć względnych chorych na raka szyjki macicy wynosi w Europie 67%, a w Polsce – zaledwie 54%<sup>(3–5)</sup>. Zastosowanie radykalnej histerektomii wraz z limfadenektomią miedniczną i okołoaortalną jest powszechnie przyjętą metodą leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu IB–IIA. W ocenie rokowania bierze się pod uwagę takie czynniki prognostyczne, jak wielkość guza, obecność przerzutów w węzłach chłonnych, stopień zróżnicowania nowotworu, naciekanie podścieliska, naciekanie przestrzeni naczyniowo-limfatycznych i naciekanie przymaciczy.

Jeśli na podstawie materiału pooperacyjnego zostanie stwierdzona obecność czynników ryzyka nawrotu nowotworu, w celu poprawy wyników leczenia stosowana jest uzupełniająca radioterapia lub radiochemioterapia<sup>(3,4,6–8)</sup>.

W grupie chorych, u których stwierdza się w materiale pooperacyjnym przerzuty w węzłach chłonnych miednicy, przeżycia całkowite spadają o około 20–30% w porównaniu z grupą chorych, u których w materiale pooperacyjnym nie stwierdzono występowania rozsiewu w węzłach chłonnych<sup>(5–8)</sup>. Mimo stosowania leczenia radykalnego odsetek wznów po leczeniu chirurgicznym z uzupełniająca radiochemioterapią utrzymuje się na stałym poziomie i wynosi około 10–20%<sup>(6,7,9,10)</sup>.

## CEL PRACY

Celem pracy była analiza wyników leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu IB–IIA leczonych chirurgicznie z następową radiochemioterapią.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniem retrospektywnym objęto 338 chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy leczonych na Oddziale Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii w Bydgoszczy od marca 2002 do września 2015 roku.

W celu oceny stopnia zaawansowania choroby nowotworowej pacjentki były poddawane badaniu ginekologicznemu

## INTRODUCTION

**C**ervical cancer is the second most common malignant neoplasm in the developing countries, while in the developed countries it is the eleventh most frequent one. In Poland, according to the National Cancer Registry data of 2010, cervical cancer is the sixth most common malignant neoplasm in women, following breast cancer, colon cancer, lung cancer, endometrial and ovarian cancer<sup>(1,2)</sup>.

Over the last 10 years the incidence of cervical cancer in Poland has been gradually decreasing. However, the standardized mortality ratio has still been high, which is associated with the diagnosis of a large number of cases of advanced-stage cervical cancer in Poland.

The 5-year relative survival rate of cervical cancer patients is 67% in Europe and only 54% in Poland<sup>(3–5)</sup>. The use of radical hysterectomy with pelvic and paraaortic lymphadenectomy is a widely accepted method of treatment in stage IB–IIA cervical cancer. The assessment of prognosis takes into account such factors as tumor size, the presence of metastases in the lymph nodes, tumor differentiation grade as well as stromal, lymphovascular and parametrial invasion.

If the analysis of postoperative material reveals the presence of recurrence risk factors, adjuvant radiotherapy or radiochemotherapy is used to improve treatment outcomes<sup>(3,4,6–8)</sup>.

In patients with pelvic lymph node metastases found in postoperative material the overall survival rates fall by approximately 20–30% compared to patients for whom no nodal spread is found in postoperative material<sup>(5–8)</sup>. Despite the use of radical treatment the recurrence rate following surgery with adjuvant radiochemotherapy has been constant – approximately 10–20%<sup>(6,7,9,10)</sup>.

## AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to analyze the treatment outcomes of stage IB–IIA cervical cancer patients treated with surgery and subsequent radiochemotherapy.

## MATERIAL AND METHODS

Three hundred and thirty-eight patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated at the Department of Gynecologic Oncology of the Oncology Center in Bydgoszcz, Poland, from March 2002 to September 2015 were included in this retrospective study.

For the purpose of cancer stage assessment the patients underwent gynecologic examination and/or computed tomography scan, and/or magnetic resonance imaging scan, chest X-ray examination and abdominal ultrasound scan.

Radical hysterectomy with the excision of the parametria and pelvic lymph nodes was used in all the patients. In 94 (27.8%) patients treated in 2011–2015 paraaortic lymphadenectomy was additionally performed. Adjuvant radiochemotherapy

i/lub tomografii komputerowej, i/lub badaniu rezonansem magnetycznym, badaniu radiologicznemu klatki piersiowej oraz ultrasonograficznemu jamy brzusznej.

U wszystkich pacjentek zastosowano radykalne wycięcie macicy z przymaciczymi i węzłami chłonnymi miednicy. U 94 (27,8%) chorych leczonych w latach 2011–2015 przeprowadzono dodatkowo limfadenektomię okołoaortalną. Radiochemioterapia uzupełniająca była stosowana u pacjentek, u których stwierdzono czynniki wysokiego ryzyka nawrotu, takie jak wielkość guza >4 cm, przerzuty w węzłach chłonnych miedniczych i/lub okołoaortalnych. Teleradioterapię w dawce 45–50,4 Gy w 25–28 frakcjach prowadzono przy użyciu wiązek promieniowania X o energii 15 MV i kojarzono z brachyterapią HDR w dawce 15 Gy w dwóch frakcjach. Chemioterapia, oparta na cisplatinie, była stosowana raz w tygodniu podczas całego kursu napromieniania w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>.

Wznowa miejscowa została w każdym przypadku potwierdzona badaniem obrazowym i/lub histopatologicznym. Przerzuty odległe oraz wznovy węzłowe potwierdzono w każdym przypadku badaniem obrazowym.

Czas całkowitego przeżycia był mierzony od daty rozpoznania choroby nowotworowej do daty zgonu. Czas wolny od choroby zdefiniowano jako czas od rozpoznania choroby nowotworowej do wystąpienia niepowodzenia leczenia.

Całkowity czas przeżycia i czas wolny od choroby prognozowano, posługując się metodą Kaplana–Meiera. Różnice między krzywymi określono za pomocą testu log-rank.

## WYNIKI

Nowotwór złośliwy (rak płaskonabłonkowy) został potwierdzony histologicznie u wszystkich pacjentek. Średni wiek chorych wyniósł 58 lat (22–83), a mediana czasu obserwacji – 60 miesięcy (11–119). Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) stopień IB2 i IIA stwierdzono odpowiednio u 183 (54,2%) i 155 (45,8%) osób. U 149 (44,1%) chorych guz był mniejszy niż 4 cm, podczas gdy u 189 (55,9%) – większy niż 4 cm. U 238 (70,4%) pacjentek stwierdzono średni stopień zróżnicowania nowotworu, a niski i wysoki stopień zróżnicowania odnotowano odpowiednio u 39 (11,5%) i 61 (18,1%) badanych. U 52 spośród 338 (15,4%) chorych stwierdzono występowanie przerzutów w węzłach chłonnych miedniczych. Rozsiew do węzłów okołoaortalnych rozpoznano u 11 spośród 94 (11,7%) pacjentek. Charakterystykę kliniczną badanej grupy przedstawiono w tab. 1.

Całkowite 5-letnie przeżycie chorych na raka szyjki macicy w stopniu FIGO IB i IIA wynosiło odpowiednio 87% i 70%. Z kolei całkowite 10-letnie przeżycie wynosiło w stopniu FIGO IB 82%, a w stopniu IIA – 70%. Różnice te były znamienne statystycznie (test log-rank:  $p = 0,0022$ ) (ryc. 1).

was used in patients with high recurrence risk factors such as tumor size of >4 cm and pelvic and/or paraaortic lymph node metastases. Teleradiotherapy dosed at 45–50.4 Gy in 25–28 fractions was applied using X-radiation of 15 MV and was combined with HDR brachytherapy dosed at 15 Gy in 2 fractions. Cisplatin-based chemotherapy was used once a week during the whole course of radiation and was dosed at 40 mg/m<sup>2</sup>.

Local recurrence was confirmed with imaging and/or histopathological examination in every case. Distant metastases and nodal recurrences were confirmed with imaging in every case.

Overall survival was measured from the date of cancer diagnosis to the date of death. Disease-free interval was defined as the time from cancer diagnosis to treatment failure.

Overall survival and disease-free interval was predicted using the Kaplan–Meier method. Differences between the curves were described using the log-rank test.

## RESULTS

Cancer (squamous cell carcinoma) was confirmed histologically in all patients. The mean age of the patients was 58 years (22–83) and median follow-up lasted 60 months (11–119). Based on the International Federation of Gynecology and

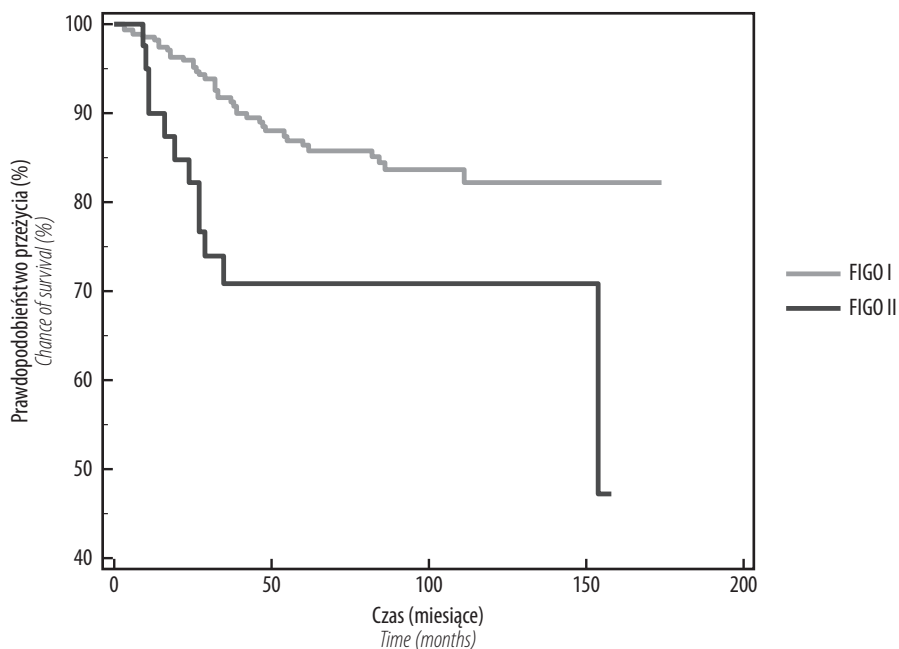
<b>Wiek</b> <i>Age</i>	
Zakres <i>Range</i>	22–83 lat
Średnia <i>Mean</i>	58 lat
<b>Wielkość guza</b> <i>Tumor size</i>	
<4 cm	149 (44,1%)
>4 cm	189 (55,9%)
<b>FIGO</b>	
IB2	183 (54,2%)
IIA	155 (45,8%)
<b>Stopień zróżnicowania</b> <i>Differentiation grade</i>	
G1	39 (11,5%)
G2	238 (70,4%)
G3	61 (18,1%)
<b>Typ histologiczny</b> <i>Histological type</i>	
<i>Ca planoepitheliale</i>	338 (100%)
Limfadenektomia miedniczna – 338 (100%) <i>Pelvic lymphadenectomy – 338 (100%)</i>	
Przerzuty w węzłach miedniczych <i>Pelvic lymph node metastases</i>	52 (15,4%)
Limfadenektomia okołoaortalna – 94 (100%) <i>Paraortic lymphadenectomy – 94 (100%)</i>	
Przerzuty w węzłach okołoaortalnych <i>Paraortic lymph node metastases</i>	11 (11,7%)

Tab. 1. Charakterystyka kliniczna grupy badanej  
Tab. 1. Clinical characteristics of the studied group

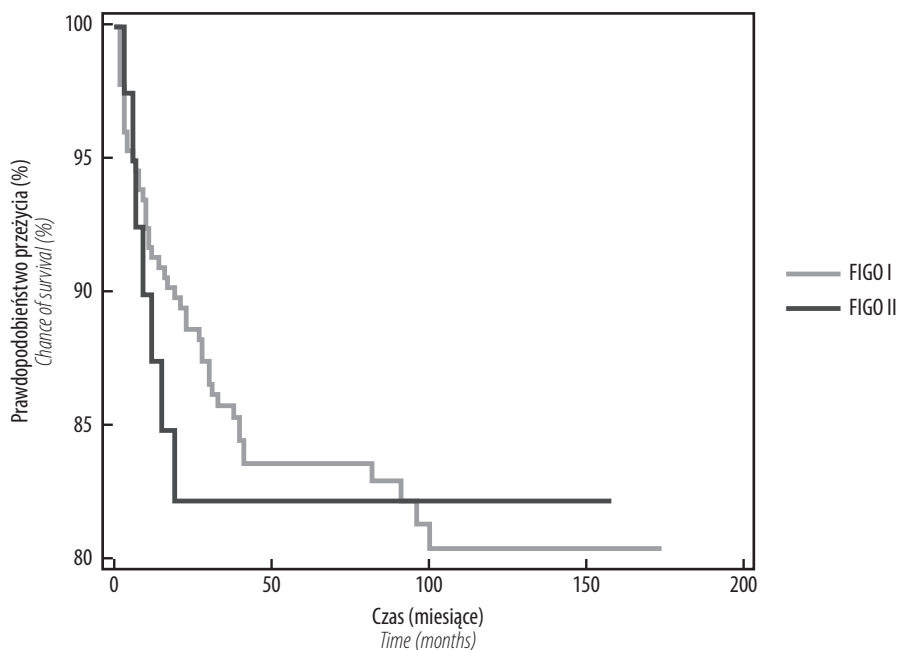
Prawdopodobieństwo 5- i 10-letniego przeżycia wolnego od wznowy choroby w zależności od stopnia FIGO wynosiło odpowiednio dla stopnia FIGO IB 83,5% i 81%, a dla stopnia IIA – 82% i 82%. Różnice te nie były istotne statystycznie (test log-rank:  $p = 0,8086$ ) (ryc. 2).

Prawdopodobieństwo 5- i 10-letniego przeżycia w grupie chorych, u których nie stwierdzono przerzutów w węzłach chłonnych miednicznych, wynosiło odpowiednio 84% i 83%, podczas gdy w grupie chorych z rozsiewem

Obstetrics (FIGO) classification, stage IB2 and IIA disease was diagnosed in 183 (54.2%) and 155 (45.8%) individuals, respectively. In 149 (44.1%) patients the tumor was smaller than 4 cm, while in 189 (55.9%) patients it was larger than 4 cm. In 238 (70.4%) patients intermediate-grade tumor was found and low- and high-grade tumor was observed in 39 (11.5%) and 61 (18.1%) patients, respectively. In 52 out of 338 (15.4%) patients pelvic lymph node metastases were found. Paraaortic lymph node spread was diagnosed



Ryc. 1. Czas całkowitego przeżycia w badanej grupie chorych w zależności od stopnia zaawansowania FIGO  
Fig. 1. Overall survival in the studied group of patients depending on the FIGO stage



Ryc. 2. Czas przeżycia wolnego od wznowy w badanej grupie chorych w zależności od stopnia zaawansowania FIGO  
Fig. 2. Recurrence-free survival in the studied group of patients depending on the FIGO stage

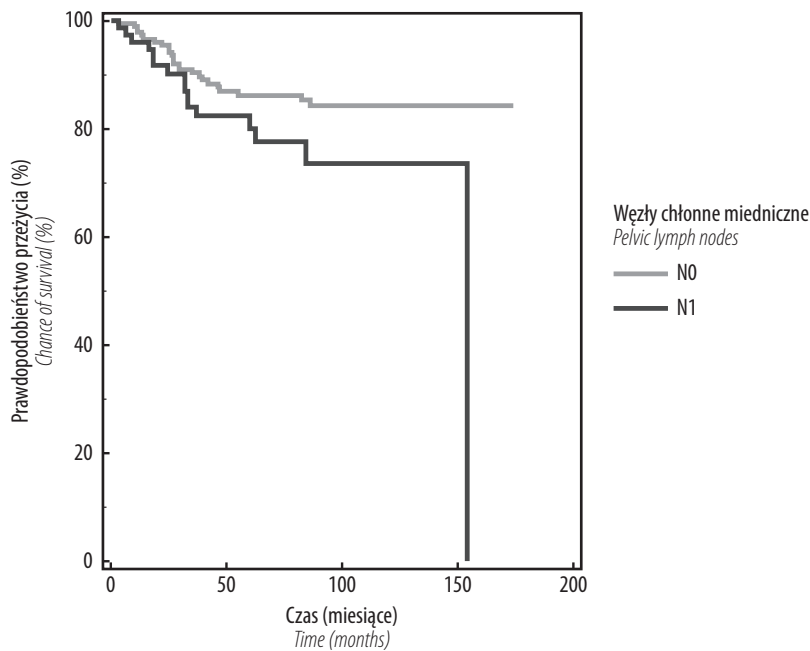
w węzłach chłonnych miedniczych – 81% i 75%. Różnice te nie były znamienne statystycznie (test log-rank:  $p = 0,0622$ ) (ryc. 3).

Przeżycia 5- i 10-letnie wolne od wznowy choroby wynosiły w grupie pacjentek bez przerzutów w węzłach chłonnych miedniczych odpowiednio 86% i 82%, a w grupie pacjentek z przerzutami w węzłach chłonnych miednicy – 70% i 70%. Różnice te były znamienne statystycznie (test log-rank:  $p = 0,0049$ ) (ryc. 4).

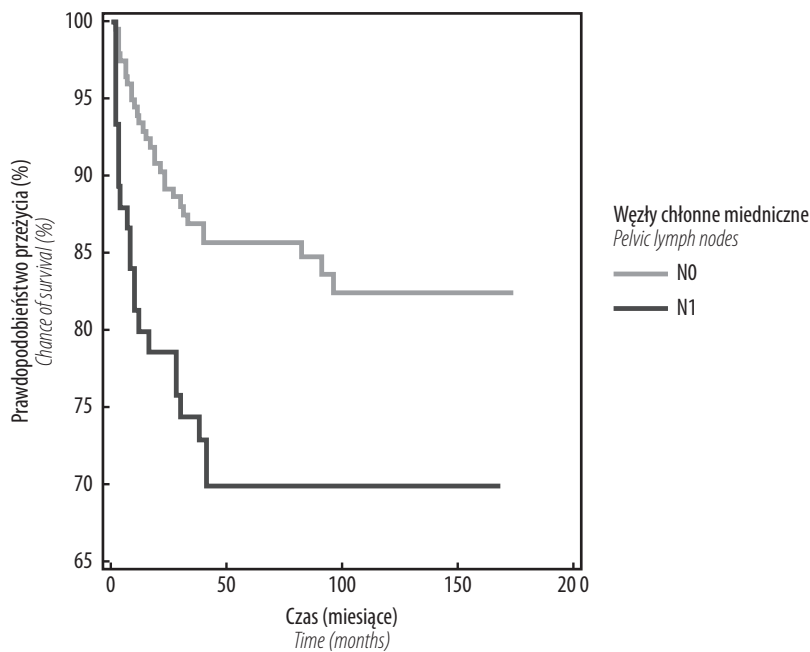
in 11 out of 94 (11.7%) patients. Clinical characteristics of the studied group are presented in Tab. 1.

The 5-year overall survival rate of patients with FIGO stage IB and IIA cervical cancer was 87% and 70%, respectively. The 10-year overall survival rate for FIGO stage IB cancer was 82% and 70% for stage IIA. These differences were statistically significant (log-rank test:  $p = 0.0022$ ) (Fig. 1).

The chance of 5- and 10-year recurrence-free survival depending on FIGO stage was 83.5% and 81%, respectively,



Ryc. 3. Czas przeżycia całkowitego w badanej grupie chorych w zależności od stanu węzłów chłonnych miedniczych  
 Fig. 3. Overall survival in the studied group of patients depending on the status of pelvic lymph nodes

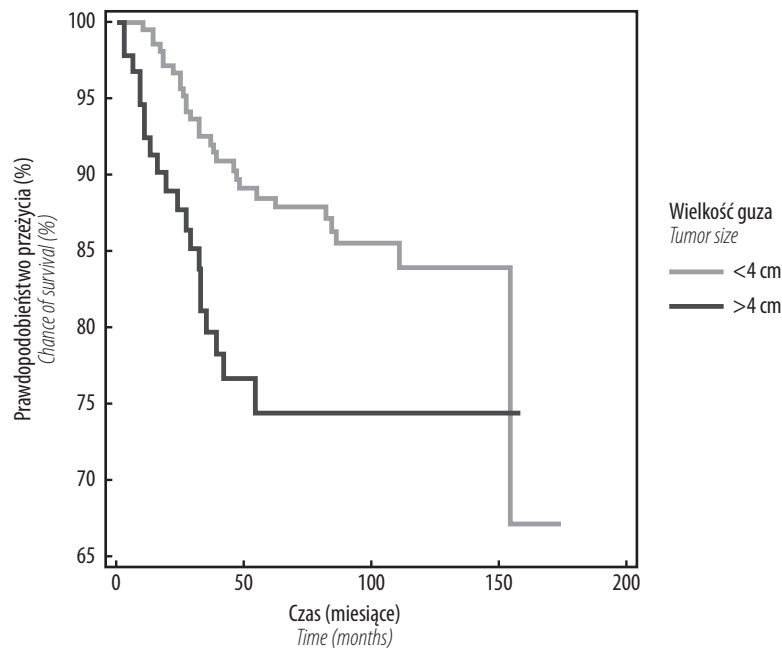


Ryc. 4. Czas przeżycia wolnego od wznowy nowotworu w badanej grupie chorych w zależności od stanu węzłów chłonnych miedniczych  
 Fig. 4. Recurrence-free survival in the studied group of patients depending on the status of pelvic lymph nodes

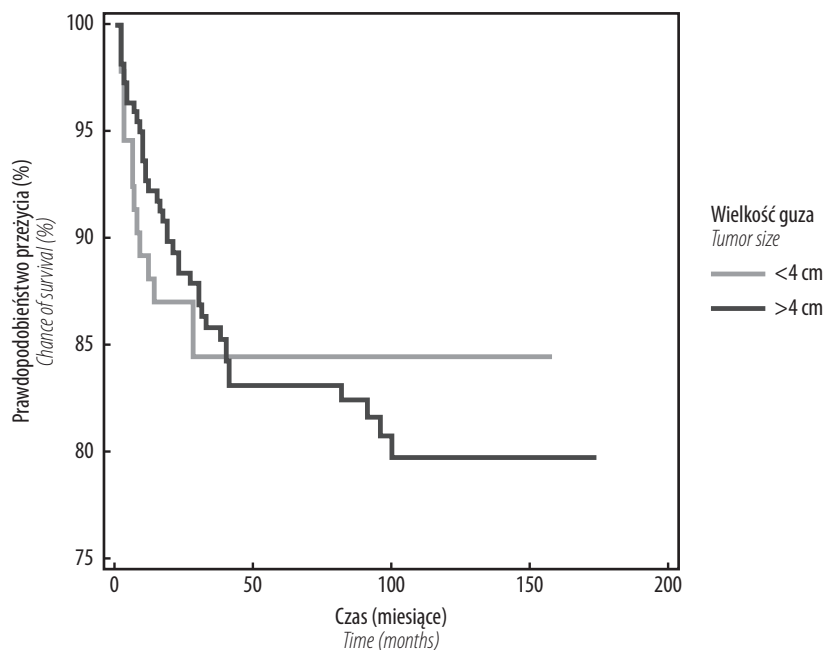
Prawdopodobieństwo 5- i 10-letniego całkowitego przeżycia w grupie chorych z guzem <4 cm wynosiło odpowiednio 87,5% i 84,5%. Z kolei w grupie chorych z guzem >4 cm prawdopodobieństwo 5- i 10-letniego całkowitego przeżycia wynosiło odpowiednio 74,5% i 74,5%. Różnice te były znamienne statystycznie (test log-rank:  $p = 0,0064$ ) (ryc. 5). Prawdopodobieństwo 5- i 10-letniego czasu wolnego od wznowy choroby wynosiło w grupie chorych z guzem <4 cm 84,5% i 84,5%, podczas gdy w grupie chorych

for FIGO stage IB disease and 82% and 82% for stage IIA disease. These differences were not statistically significant (log-rank test:  $p = 0.8086$ ) (Fig. 2).

The chance of 5- and 10-year survival in the group of patients in whom no pelvic lymph node metastases were found was 84% and 83%, respectively, while in the group of patients with pelvic lymph node spread the figures were 81% and 75%. These differences were not statistically significant (log-rank test:  $p = 0.0622$ ) (Fig. 3).



Ryc. 5. Czas przeżycia całkowitego w badanej grupie chorych w zależności od wielkości guza  
Fig. 5. Overall survival in the studied group of patients depending on the tumor size



Ryc. 6. Czas przeżycia wolnego od wznowy nowotworu w badanej grupie chorych w zależności od wielkości guza  
Fig. 6. Recurrence-free survival in the studied group of patients depending on the tumor size

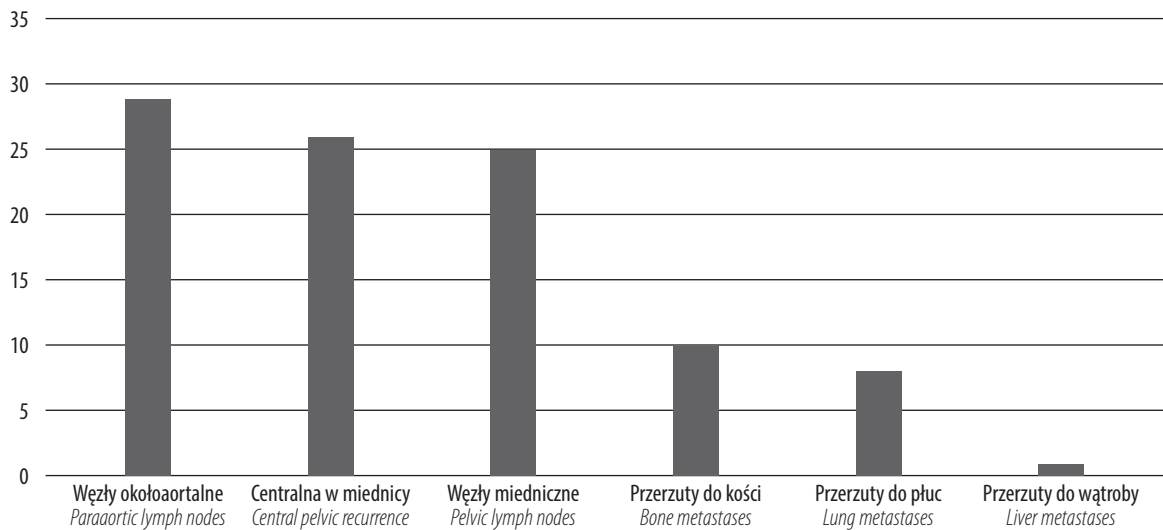
z guzem >4 cm – 83,8% i 79,9%. Różnice między badanymi grupami nie były znamienne statystycznie (test log-rank:  $p = 0,8707$ ) (ryc. 6).

U 99 spośród 338 (29,3%) pacjentek odnotowano niepowodzenie leczenia. U 54/99 (54,5%) chorych z niepowodzeniem leczenia rozpoznano wznowę węzłową. U 29/99 (29,2%) badanych wznowa ta wystąpiła w węzłach okołoaortalnych, a u 25/99 (25,3%) dotyczyła węzłów miednicznych. U 26/99 (26,3%) pacjentek stwierdzono wznowę miejscową w miednicy (ryc. 7). Mediana czasu wystąpienia wznowy węzłowej wynosiła 14 miesięcy (wznowa okołoaortalna – zakres 6–102 miesiące, wznowa w węzłach miednicznych – zakres 5–97 miesięcy). Mediana czasu wystąpienia wznowy centralnej wynosiła 13 miesięcy (zakres 6–100 miesięcy) (ryc. 8).

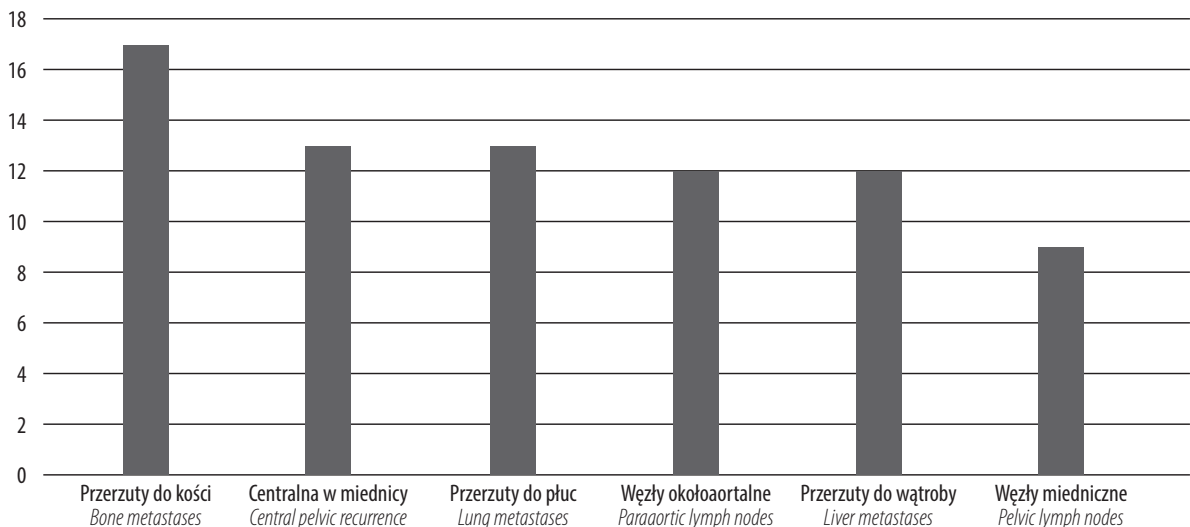
Five- and 10-year recurrence-free survival rates in the group of patients with no pelvic lymph node metastases were 86% and 82%, respectively, while in the group of patients with pelvic lymph node metastases the figures were 70% and 70%. These differences were statistically significant (log-rank test:  $p = 0.0049$ ) (Fig. 4).

The chance of 5- and 10-year overall survival in the group of patients with a tumor of <4 cm was 87.5% and 84.5%, respectively. In the group of patients with a tumor of >4 cm the chance of 5- and 10-year overall survival was 74.5% and 74.5%, respectively. These differences were statistically significant (log-rank test:  $p = 0.0064$ ) (Fig. 5).

The chance of 5- and 10-year recurrence-free survival in the group of patients with a tumor of <4 cm was 84.5% and 84.5%, while in the group of patients with a tumor of



Ryc. 7. Lokalizacja niepowodzeń leczenia w badanej grupie 388 chorych  
Fig. 7. Location of treatment failure in the studied group of 388 patients



Ryc. 8. Mediana czasu wystąpienia niepowodzeń leczenia w badanej grupie chorych (w miesiącach)  
Fig. 8. Median time to treatment failure in the studied group of patients (months)



Przerzuty odległe stwierdzono u 19/99 (26,3%) chorych. Przerzuty te lokalizowały się w 10 przypadkach w kościach, w 8 przypadkach – w płucach, a w 1 przypadku – w wątrobie (ryc. 7).

Mediana czasu wystąpienia przerzutów odległych wynosiła 21 miesięcy. Zakres czasu wystąpienia przerzutów w kościach to 3–110 miesięcy, przerzutów do płuc – 9–122 miesiące, a przerzut do wątroby wystąpił po 48 miesiącach od zakończenia leczenia (ryc. 8).

U 10/338 (2,9%) pacjentek stwierdzono występowanie drugiego nowotworu w czasie 8–78 miesięcy od zakończenia leczenia raka szyjki macicy (ryc. 9).

## OMÓWIENIE

Mediana czasu obserwacji chorych na raka szyjki macicy w stopniu FIGO I–II po leczeniu operacyjnym podawana w piśmiennictwie waha się od 29 do 101 miesięcy<sup>(5,11–15)</sup>.

W badanej grupie mediana obserwacji wynosiła 60 miesięcy i była zbliżona do wyników przedstawianych przez innych autorów<sup>(5,11–15)</sup>.

Jak wynika z danych z piśmiennictwa, całkowite 5-letnie przeżycie chorych na raka szyjki macicy wynosi – dla wszystkich stopni zaawansowania – około 70%<sup>(6,7)</sup>.

Z kolei całkowite 5-letnie przeżycie chorych na raka szyjki macicy w zależności od stopnia zaawansowania FIGO różni się w pracach różnych autorów. W stopniu FIGO I wynosi 55–95%, w stopniu II – 40–85%, w III – 15–60%, a w IV – 0–19%<sup>(5–7,16–18)</sup>.

W badanej grupie całkowite 5-letnie przeżycie wynosiło w stopniu FIGO IB i IIA odpowiednio 87% i 70% i było zbliżone do danych z piśmiennictwa<sup>(5–7)</sup>.

Wielu autorów zaznacza, że przeżycia całkowite i wolne od choroby u pacjentek z rakiem szyjki macicy po radykalnej histerektomii zależą od stanu węzłów chłonnych<sup>(3–5,19–23)</sup>.

>4 cm the figures were 83.8% and 79.9%. The differences between the studied groups were not statistically significant (log-rank test:  $p = 0.8707$ ) (Fig. 6).

In 99 out of 338 (29.3%) patients treatment failure was observed. In 54/99 (54.5%) patients with treatment failure nodal recurrence was diagnosed. In 29/99 (29.2%) subjects the recurrence was found in paraaortic lymph nodes and in 25/99 (25.3%) the recurrence was found in pelvic lymph nodes. In 26/99 (26.3%) patients local pelvic recurrence was diagnosed (Fig. 7). Median time to nodal recurrence was 14 months (paraaortic recurrence – range of 6–102 months, pelvic lymph node recurrence – range of 5–97 months). Median time to central recurrence was 13 months (range of 6–100 months) (Fig. 8).

Distant metastases were found in 19/99 (26.3%) patients. These metastases were located in 10 cases in the bones, in 8 cases in the lungs and in 1 case in the liver (Fig. 7).

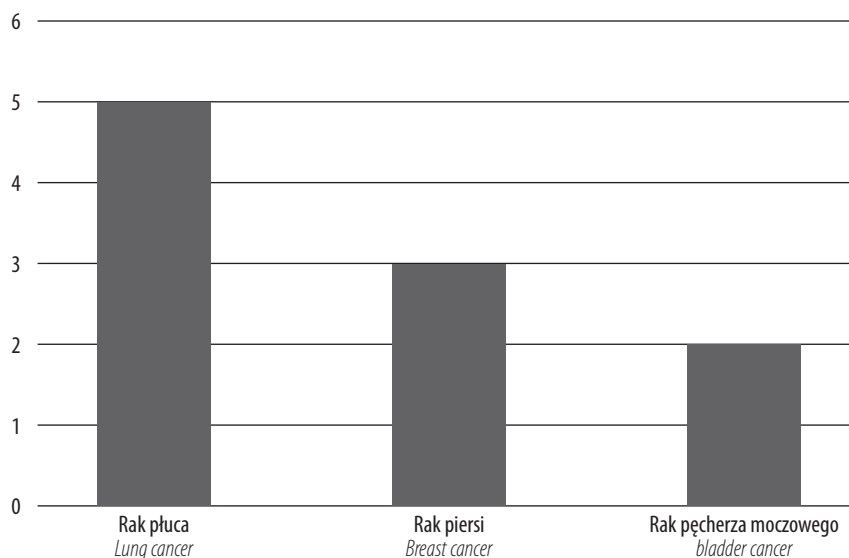
Median time to distant metastases was 21 months. The range of time to bone metastases was 3–110 months, for lung metastases it was 9–122 months and for liver metastasis it was 48 months from treatment completion (Fig. 8).

In 10/338 (2.9%) patients second cancer was found 8–78 months after the completion of cervical cancer treatment (Fig. 9).

## DISCUSSION

Median follow-up of patients with FIGO stage I–II cervical cancer following surgery reported in the literature ranges from 29 to 101 months<sup>(5,11–15)</sup>.

Median follow-up in the studied group lasted 60 months and was close to the results presented by other authors<sup>(5,11–15)</sup>. According to the literature, the 5-year overall survival rate of cervical cancer patients is, for all stages, 70%<sup>(6,7)</sup>.



Ryc. 9. Drugi nowotwór złośliwy w grupie 338 chorych na raka szyjki macicy  
Fig. 9. Second cancer in the group of 338 cervical cancer patients



Macdonald i wsp. poddali analizie grupę 4559 chorych z rakiem płaskonabłonkowym i gruczolowym szyjki macicy po leczeniu operacyjnym. Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych u pacjentek z przerzutami do węzłów chłonnych miednicznych wyniósł 67%<sup>(24)</sup>.

Prawdopodobieństwo 5- i 10-letniego przeżycia całkowitego w badanej grupie chorych poddanych limfadenektomii miednicznej bez przerzutów i z przerzutami do węzłów chłonnych wynosiło odpowiednio 84% i 83% oraz 81% i 75%. Przeżycia 5- i 10-letnie wolne od wznowy choroby w grupie pacjentek bez przerzutów i z przerzutami do węzłów chłonnych miednicznych to odpowiednio 86% i 82% oraz 70% i 70%.

Zbliżone wyniki podają inni autorzy. W badaniu Liu i wsp. odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych w grupie chorych na raka szyjki macicy w stopniu FIGO IA–IIB leczonych operacyjnie wynosił 87%; w grupie pacjentek bez przerzutów do węzłów chłonnych było to 91%, a w grupie pacjentek z przerzutami w węzłach chłonnych miednicy – 67%<sup>(25)</sup>. Morice i wsp. przedstawili wyniki badania prospektywnego, w którym poddali analizie wyniki leczenia chorych na raka szyjki macicy w stopniu IB–IIB po leczeniu chirurgicznym i następnej radiochemioterapii. Odsetki 3- i 5-letnich przeżyć całkowitych wyniosły 84% i 78%. U pacjentek bez przerzutów i z przerzutami do węzłów chłonnych miednicy autorzy odnotowali odsetki 3-letnich przeżyć całkowitych na poziomie 94% i 64%; odsetki 3-letnich przeżyć wolnych od progresji to odpowiednio 89% i 62%<sup>(12)</sup>.

Również Denschlag i wsp. w swojej pracy potwierdzają znaczące pogorszenie wyników leczenia u chorych z rozsiewem do węzłów chłonnych miednicy i dużym zaawansowaniem miejscowym guza. U pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu IA–IIA (grupa A) po leczeniu operacyjnym i radiochemioterapii oraz u pacjentek w stopniu IIB–IVA (grupa B) po radiochemioterapii 5-letnie przeżycia całkowite wynosiły odpowiednio 76% i 50%. Z kolei 5-letnie przeżycie całkowite w grupie chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych miednicznych wynosiło 83%, a w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych miednicznych – 48%. Odsetki 5-letniego czasu wolnego od progresji nowotworu wynosiły dla grupy FIGO I–IIA 48,8%, a dla FIGO IIB–IVA – 39,8%<sup>(15)</sup>.

Takekuma i wsp. analizowali wyniki leczenia operacyjnego z następną chemioterapią lub radiochemioterapią w grupie 393 chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu FIGO IB1–IIB. Odsetek 4-letniego czasu wolnego od progresji wynosił 71,7% w grupie pacjentek poddanych uzupełniającej chemioterapii oraz 82,7% w grupie pacjentek poddanych uzupełniającej radiochemioterapii<sup>(26)</sup>. Rudtanusudjatam i wsp. oszacowali wyniki leczenia 499 chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu IA–IIA poddanych radykalnej histerektomii i limfadenektomii miednicznej z uzupełniającą radioterapią. Odsetki 5-letnich przeżyć wolnych od wznowy i 5-letnich przeżyć całkowitych wynosiły odpowiednio 90,2% i 91,2%. Autorzy nie

However, 5-year overall survival rate of cervical cancer patients depending on the FIGO stage is different in the papers by different authors. For FIGO stage I the figure is 55–95%, for stage II 40–85%, for stage III 15–60% and for stage IV 0–19%<sup>(5–7,16–18)</sup>.

In the studied group 5-year overall survival rate for FIGO stage IB and IIA disease was 87% and 70%, respectively, and was close to the literature data<sup>(5–7)</sup>.

Many authors emphasize the fact that the overall and disease-free survival rates in cervical cancer patients who underwent radical hysterectomy depend on the status of lymph nodes<sup>(3–5,19–23)</sup>. Macdonald *et al.* analyzed a group of 4,559 patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix who underwent surgical treatment. The 5-year overall survival rate in patients with pelvic lymph node metastases was 67%<sup>(24)</sup>.

The chance of 5- and 10-year overall survival in the studied group of patients who underwent pelvic lymphadenectomy without and with lymph node metastases was 84% and 83%, and 81% and 75%, respectively. The 5- and 10-year recurrence-free survival rates in the group of patients without and with pelvic lymph node metastases were 86% and 82%, and 70% and 70%, respectively.

Other authors report similar results. In a study by Liu *et al.* the 5-year overall survival rate in a group of patients with FIGO stage IA–IIB cervical cancer treated with surgery was 87%; in the group of patients without lymph node metastases the figure was 91% and in the group of patients with pelvic lymph node metastases it was 67%<sup>(25)</sup>. Morice *et al.* presented the results of a prospective study in which the treatment outcomes of stage IB–IIB cervical cancer patients who underwent surgical treatment and subsequent radiochemotherapy were analyzed. The 3- and 5-year survival rates were 84% and 78%. In patients without and with pelvic lymph node metastases the authors recorded 3-year overall survival rates of 94% and 64%; the 3-year progression-free survival rates were 89% and 62%, respectively<sup>(12)</sup>.

Denschlag *et al.* confirm substantial deterioration of treatment outcomes in patients with pelvic lymph node spread and a locally advanced tumor in their study. In patients with stage IA–IIA cervical cancer (group A) who underwent surgery and radiochemotherapy and in patients with stage IIB–IVA disease (group B) who underwent radiochemotherapy the 5-year overall survival rates were 76% and 50%, respectively. The 5-year overall survival rate in the group of patients without pelvic lymph node metastases was 83% and the figure was 48% in the group of patients with pelvic lymph node metastases. The 5-year progression-free interval was 48.8% for FIGO stage I–IIA disease and 39.8% for FIGO stage IIB–IVA disease<sup>(15)</sup>.

Takekuma *et al.* analyzed the outcomes of surgical treatment with subsequent chemotherapy or radiochemotherapy in a group of 393 patients with FIGO stage IB1–IIB cervical cancer. The 4-year progression-free interval rate was 71.7% in the group of patients who underwent

odnotowali znaczących różnic w przeżyciach całkowitych i wolnych od wznowy w zależności od typu histopatologicznego<sup>(27)</sup>.

Z kolei Park i wsp. oszacowali wyniki leczenia 1828 pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu IA2–IIA poddanych radykalnej histerektomii z usunięciem węzłów chłonnych miednicznych i/lub okołoaortalnych. U chorych, u których stwierdzono obecność przerzutów w węzłach chłonnych, stosowano uzupełniającą radiochemioterapię. Pacjentki zostały podzielone na trzy grupy – niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka – w zależności od typu nowotworu (rak płaskonabłonkowy lub gruczolowy), wielkości guza (<4 cm lub >4 cm) i zajęcia przymacicza. Prawdopodobieństwo 5- i 10-letniego całkowitego przeżycia wynosiło odpowiednio 80% i 70%. Odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych w grupie niskiego, średniego i wysokiego ryzyka wynosiły odpowiednio 88%, 79% i 44%, podczas gdy odsetki 10-letnich całkowitych przeżyć w poszczególnych grupach – 84%, 65% i 22%. Prawdopodobieństwo 5- i 10-letniego czasu wolnego od wznowy wynosiło odpowiednio 76% i 68%, a w grupach niskiego, średniego i wysokiego ryzyka – 89%, 73% i 18% oraz 86%, 63% i 0%. U pacjentek z grupy niskiego ryzyka większość wznów była zlokalizowana w odległych miejscach, podczas gdy w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka większość wznów występowała w miednicy mniejszej oraz częściej stwierdzano przerzuty odległe. Autorzy zwracają uwagę, że przypisywanie chorych do grup ryzyka pozwala określić rokowanie i wybrać typ leczenia w zależności od występujących czynników ryzyka wznowy miejscowej<sup>(28)</sup>.

Wymiar guza szyjki macicy, który w przedoperacyjnym badaniu palpacyjnym jest określany jako >4 cm, wiąże się z 5-krotnym zwiększeniem ryzyka zajęcia węzłów chłonnych regionalnych, 10-krotnym zwiększeniem ryzyka nawrotu i 50-procentowym spadkiem 5-letniego przeżycia<sup>(29)</sup>.

Prawdopodobieństwo 5- i 10-letniego całkowitego przeżycia w badanej grupie chorych z guzem <4 cm wynosiło odpowiednio 87,5% i 84,5%, podczas gdy w grupie chorych z guzem >4 cm – 74,5% i 74,5%. Z kolei prawdopodobieństwo 5- i 10-letniego czasu wolnego od wznowy choroby wynosiło w grupie pacjentek z guzem <4 cm 84,5% i 84,5%, a w grupie pacjentek z guzem >4 cm – 83,8% i 79,9%.

Ocenę wyników leczenia w zależności od wielkości guza, obecności przerzutów w węzłach chłonnych i nacieku na przymacicza przedstawiają Van de Putte i wsp. Autorzy analizowali wyniki leczenia 221 pacjentek z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy w stopniu IB poddanych radykalnej histerektomii i limfadenektomii miednicznej z uzupełniającą radiochemioterapię. Chore zostały podzielone na trzy grupy ryzyka. Pacjentki kwalifikowano do poszczególnych grup po ocenie następujących danych: wielkość guza (<2 cm lub >2 cm), zajmowanie <1/3 lub >1/3 grubości ściany szyjki macicy, naciekanie naczyń limfatycznych (obecne lub nie), inwazja podścieliska (głęboka, pośrednia, powierzchowna). Odsetek 3-letnich przeżyć

adjuwant chemoterapii i 82.7% w grupie pacjentów, którzy przeszli adjuwant radiochemioterapię<sup>(26)</sup>. Rud-tanasudjatam *et al.* oszacowali wyniki leczenia 499 pacjentów z rakiem szyjki macicy w stopniu IA–IIA, którzy przeszli radykalną histerektomię i pelwiczną limfadenektomię z adjuwant radiochemioterapię. Stwierdzono, że 5-letnia wolna od nawrotów przetrwanie i 5-letnia ogólna przetrwanie wynosiły odpowiednio 90.2% i 91.2%, odpowiednio. Autorzy nie stwierdzili żadnych istotnych różnic w ogólnym przeżyciu i wolności od nawrotów w zależności od typu histopatologicznego raka<sup>(27)</sup>.

Park *et al.* oszacowali wyniki leczenia 1,828 pacjentów z rakiem szyjki macicy w stopniu IA2–IIA, którzy przeszli radykalną histerektomię z pelwiczną i/lub paraortalną limfadenektomię. W grupie pacjentów z przerzutami w węzłach chłonnych adjuwant radiochemioterapię była stosowana. Pacjenci byli podzieleni na trzy grupy: niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka, w zależności od typu raka (rak płaskonabłonkowy lub adenokarcynoma), wielkości guza (<4 cm lub >4 cm) i parametrycznej inwazji. Szansa na 5- i 10-letnie ogólnopracujące przeżycie wynosiła odpowiednio 80% i 70%. Stwierdzono, że 5-letnie ogólnopracujące przeżycie w grupach niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka wynosiło odpowiednio 88%, 79% i 44%, natomiast 10-letnie ogólnopracujące przeżycie wynosiło odpowiednio 84%, 65% i 22%. Szansa na 5- i 10-letnie wolne od nawrotów przeżycie wynosiła odpowiednio 76% i 68%, natomiast w grupach niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka wynosiła odpowiednio 89%, 73% i 18%, oraz 86%, 63% i 0%. W grupie niskiego ryzyka większość nawrotów była zlokalizowana w odległych miejscach, natomiast w grupach pośredniego i wysokiego ryzyka większość nawrotów występowała w miednicy mniejszej oraz częściej stwierdzano przerzuty odległe. Autorzy zauważają, że przypisywanie pacjentów do grup ryzyka umożliwia ocenę rokowania i wybór leczenia w zależności od występujących czynników ryzyka nawrotów miejscowych<sup>(28)</sup>.

Wielkość guza szyjki macicy określona przedoperacyjnie jako >4 cm jest związana z 5-krotnym zwiększeniem ryzyka zajęcia węzłów chłonnych regionalnych, 10-krotnym zwiększeniem ryzyka nawrotów i 50-procentowym spadkiem 5-letniego przeżycia<sup>(29)</sup>.

Wielkość guza szyjki macicy, który w przedoperacyjnym badaniu palpacyjnym jest określany jako >4 cm, wiąże się z 5-krotnym zwiększeniem ryzyka zajęcia węzłów chłonnych regionalnych, 10-krotnym zwiększeniem ryzyka nawrotów i 50-procentowym spadkiem 5-letniego przeżycia<sup>(29)</sup>. Szansa na 5- i 10-letnie ogólnopracujące przeżycie w grupie pacjentów z guzem <4 cm wynosiła odpowiednio 87.5% i 84.5%, natomiast w grupie pacjentów z guzem >4 cm wynosiła odpowiednio 74.5% i 74.5%. Szansa na 5- i 10-letnie wolne od nawrotów przeżycie w grupie pacjentów z guzem <4 cm wynosiła odpowiednio 84.5% i 84.5%, natomiast w grupie pacjentów z guzem >4 cm wynosiła odpowiednio 83.8% i 79.9%.

Ocenę wyników leczenia w zależności od wielkości guza, obecności przerzutów w węzłach chłonnych i nacieku na przymacicza przedstawiają Van de Putte *et al.* Autorzy analizowali wyniki leczenia 221 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy w stopniu IB, którzy przeszli radykalną histerektomię i pelwiczną limfadenektomię z adjuwant radiochemioterapię. Pacjenci byli podzieleni na trzy grupy ryzyka. Pacjenci kwalifikowano do poszczególnych grup po ocenie następujących danych: wielkość guza (<2 cm lub >2 cm), zajmowanie <1/3 lub >1/3 grubości ściany szyjki macicy, naciekanie naczyń limfatycznych (obecne lub nie), inwazja podścieliska (głęboka, pośrednia, powierzchowna). Odsetek 3-letnich przeżyć

wolnych od wznowy w grupie niskiego ryzyka wynosił 100%, wysokiego ryzyka – 57%, pośredniego ryzyka – 80–90%. W przypadku guzów >2 cm odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby wynosił 56%, a w przypadku guzów <2 cm – 93%<sup>(30)</sup>.

Huang i wsp., których badanie obejmowało 318 chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu IB–IIB leczonych radykalną histerektomią z uzupełniającą radio- lub radiochemioterapią, dokonali klasyfikacji pacjentek do grupy wysokiego ryzyka (obecność naciekania przymaciczy) i grupy pośredniego ryzyka (dodatni margines chirurgiczny, przerzuty w węzłach chłonnych). Autorzy ocenili wyniki leczenia w grupie chorych na raka płaskonabłonkowego oraz raka gruczołowego. Prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia wynosiło w badanej grupie 79,8%, a w zależności od rozpoznania histopatologicznego – 84,7% (rak płaskonabłonkowy) i 70,8% (rak gruczołowy). Odsetki 5-letnich przeżyć wolnych od wznowy wynosiły w poszczególnych grupach (rak płaskonabłonkowy vs gruczołowy) 83,4% i 66,5%. Różnica ta była znamienna statystycznie<sup>(31)</sup>.

Częstość występowania wznów po leczeniu operacyjnym u chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy w stopniu IB–IIA waha się od 10 do 20%<sup>(9,10,32–34)</sup>. Najwięcej niepowodzeń leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy stwierdza się w ciągu 2 lat od rozpoznania, a 50–60% chorych doświadcza wznowy poza miednicą. Wznowy te stwierdza się u około 10% pacjentek, u których nie odnotowano przerzutów w węzłach chłonnych miednicy, oraz u około 30–50% chorych z przerzutami do węzłów chłonnych miednicy<sup>(9,10,29,35)</sup>.

W analizowanej grupie niepowodzenia leczenia odnotowano u 29,3% pacjentek. U 26,3% chorych stwierdzono wznowę miejscową, u 54,5% – wznowy węzłowe, a u 26,3% – przerzuty odległe.

Wyższy odsetek niepowodzeń leczenia podają Rotman i wsp. Autorzy analizowali grupę 267 pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu IB, u których przeprowadzono radykalną histerektomię i limfadenektomię miedniczną. U 137 chorych zastosowano uzupełniającą radioterapię na obszar miednicy, a 140 pacjentek zakwalifikowano do obserwacji. W badanej grupie odnotowano 37,4% wznów. Wśród chorych poddanych radioterapii wznowa wystąpiła w 17,5% przypadków, a wśród tych poddanych obserwacji – w 30,7% przypadków<sup>(36)</sup>. Odsetek wznów przedstawiony przez autorów wydaje się stosunkowo wysoki, biorąc pod uwagę niski stopień zaawansowania choroby w analizowanej grupie.

Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa, większość autorów odnotowała mniejsze odsetki niepowodzeń w porównaniu z grupą badaną.

Takeshima i wsp. w grupie pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu IB–IIA poddanych radykalnej histerektomii, limfadenektomii miedniczej i chemioterapii stwierdzili wznowy lokoregionalne u 6,1%, podczas gdy przerzuty odległe dotyczyły 4,1% chorych<sup>(11)</sup>. Z kolei nieco wyższe

risk groups. These patients were assigned to the different groups based on the following data: tumor size (<2 cm or >2 cm), invasion of <1/3 or >1/3 of the depth of the cervical wall, lymphovascular invasion (present or not), stromal invasion (deep, intermediate, superficial). The 3-year recurrence-free survival rate was 100% in the low-risk group, 57% in the high-risk group and 80–90% in the intermediate-risk group. For tumors of >2 cm the 5-year disease-free survival rate was 56% and for tumors of <2 cm the figure was 93%<sup>(30)</sup>.

Huang *et al.*, whose study included 318 patients with stage IB–IIB cervical cancer treated with radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy or radiochemotherapy, classified the patients into the high-risk group (parametrial invasion) and intermediate-risk group (positive surgical margin, lymph node metastases). The authors evaluated the treatment outcomes in a group of patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. The chance of 5-year overall survival in the studied group was 79.8% and, depending on the histopathological diagnosis, 84.7% (squamous cell carcinoma) and 70.8% (adenocarcinoma). The 5-year recurrence-free survival rates were 83.4% and 66.5% in the different groups (squamous cell carcinoma vs. adenocarcinoma). This difference was statistically significant<sup>(31)</sup>.

The rate of recurrence following surgical treatment in stage IB–IIA squamous cell carcinoma of the uterine cervix ranges between 10 and 20%<sup>(9,10,32–34)</sup>. The highest number of treatment failures in patients with cervical cancer are found within 2 years of the diagnosis and 50–60% of patients experience extrapelvic recurrence. These recurrences are found in approximately 10% of patients in whom no pelvic lymph node metastases are found and in approximately 30–50% of patients with pelvic lymph node metastases<sup>(9,10,29,35)</sup>.

In the analyzed group treatment failure was found in 29.3% of patients. In 26.3% of patients local recurrence, in 54.5% nodal recurrence and in 26.3% distant metastases were found.

Rotman *et al.* report a higher failure rate. The authors analyzed a group of 267 patients with stage IB cervical cancer who underwent radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. In 137 patients adjuvant pelvic radiotherapy was used and for 140 patients were subjected to follow-up. The recurrence rate in the studied group was 37.4%. Among the patients who underwent radiotherapy recurrence was found in 17.5% of cases. For patients in follow-up the figure was 30.7% of cases<sup>(36)</sup>. The rate of recurrence presented by the authors seems to be relatively high, considering the low stage of the disease in the analyzed group.

Based on literature review, the majority of authors recorded lower failure rates compared with the studied group.

In a group of patients with stage IB–IIA cervical cancer who underwent radical hysterectomy, pelvic lymphadenectomy and chemotherapy Takeshima *et al.* found locoregional

odsetki wznów podają Van de Putte i wsp. w grupie chorych na raka szyjki macicy w stopniu IB poddanych radykalnej histerektomii i limfadenektomii miednicznej z uzupełniającą radiochemioterapią. Niepowodzenia leczenia odnotowali oni u 19,9% pacjentek: u 13,5% były to niepowodzenia miejscowe, u 11,3% – przerzuty odległe, a u 4,9% – zarówno przerzuty odległe, jak i wznowa miejscowa<sup>(30)</sup>. Huang i wsp., analizując niepowodzenia leczenia w grupie 202 chorych z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy w stopniu IB–IIB leczonych radykalną histerektomią z uzupełniającą radio- lub radiochemioterapią, odnotowali występowanie wznów miejscowych i przerzutów odległych u 19,3% pacjentek. Niepowodzenia leczenia (wznowy miejscowe i przerzuty odległe) w tej grupie były znacząco rzadsze niż wśród 116 chorych z rakiem gruczołowym (33,6%). U pacjentek z rakiem gruczołowym częściej obserwowano przerzuty w płucach, podczas gdy u chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy częściej występowały przerzuty w węzłach okołoaortalnych i nadobojczykowych<sup>(31)</sup>. Ryu i wsp. przedstawili wyniki badania wieloośrodkowego obejmującego 2158 pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu IB–IIA i pośrednimi czynnikami ryzyka poddanych radykalnej histerektomii z limfadenektomią miedniczną i/lub okołoaortalną z następującą radioterapią. Autorzy ocenili typ niepowodzenia w trzech grupach chorych – bez leczenia uzupełniającego, z uzupełniającą radio- lub radiochemioterapią oraz z uzupełniającą chemioterapią. Wznowy odnotowano w 8,1% przypadków. Wznowy miejscowe wystąpiły u 3,1% chorych, przerzuty odległe – u 3,9%, a mieszane – u 1,1%. W grupie pacjentek niepoddanych leczeniu uzupełniającemu i w grupie z uzupełniającą radiochemioterapią wznowy stwierdzano równie często (8,1% i 8,2%). Autorzy nie zaobserwowali wznów w grupie chorych po uzupełniającej chemioterapii<sup>(23)</sup>. Podobnie niski odsetek wznów (8,7%) odnotowali Rudtanasudjatam i wsp. w grupie 355 pacjentek z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy w stopniu IA–IIA. Autorzy zauważają równie częstą obecność wznowy miejscowej i przerzutów odległych (36,7% i 43,3%), podczas gdy występowanie zarówno wznowy miednicznej, jak i przerzutów odległych dotyczyło 20% chorych ze wznową. Rudtanasudjatam i wsp. zwracają uwagę na częstsze występowanie wznowy miejscowej u chorych na raka gruczołowego szyjki macicy i częstszą obecność przerzutów odległych u chorych na raka gruczołowego z metaplastją płaskonabłonkową, jednak różnice te nie były znamienne statystycznie<sup>(27)</sup>. Ryu i wsp. przedstawili wyniki leczenia 735 pacjentek poddanych radykalnemu leczeniu operacyjnemu z powodu raka szyjki macicy w stopniu IB–IIA. Spośród 172 chorych, u których stwierdzono obecność czynników ryzyka nawrotu, stosowano radiochemioterapię. W 6,4% przypadków odnotowano niepowodzenia leczenia – u 3,2% pacjentek wznowa była zlokalizowana w miednicy, a u 3,2% pojawiły się przerzuty odległe<sup>(13)</sup>. Podobny odsetek niepowodzeń leczenia przedstawiają w swojej pracy Lee i wsp., którzy poddali analizie wyniki

recurrence in 6.1% of cases and distant metastasis in 4.1% cases<sup>(11)</sup>. Slightly higher recurrence rates are reported by Van de Putte *et al.* for a group of patients with stage IB cervical cancer who underwent radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy with adjuvant radiochemotherapy. They recorded treatment failure in 19.9% of patients: local failures in 13.5% of cases, distant metastases in 11.3% of cases and both distant metastases and local recurrence in 4.9% of cases<sup>(30)</sup>. Huang *et al.* analyzed treatment failures in a group of 202 patients with stage IB–IIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy or radiochemotherapy and recorded local recurrences and distant metastases in 19.3% of patients. Treatment failures (local recurrences and distant metastases) in this group were much rarer than in 116 patients with adenocarcinoma (33.6%). In patients with adenocarcinoma lung metastases were more frequently seen, while in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix paraaortic and supraclavicular lymph node metastases were more common<sup>(31)</sup>.

Ryu *et al.* presented the results of a multicenter trial that included 2,158 patients with stage IB–IIA cervical cancer and indirect risk factors treated with radical hysterectomy and pelvic and/or paraaortic lymphadenectomy with subsequent radiotherapy. The authors assessed the type of failure in three groups of patients: with no adjuvant treatment, with adjuvant radiotherapy or radiochemotherapy and with adjuvant chemotherapy. Recurrence was observed in 8.1% of cases. Local recurrences were found in 3.1% of patients, distant metastases in 3.9% and mixed failures in 1.1%. In the group of patients with no adjuvant treatment and in the group with adjuvant radiochemotherapy recurrences were observed equally frequently (8.1% and 8.2%). The authors did not observe any recurrence in the group of patients who underwent adjuvant chemotherapy<sup>(23)</sup>.

An equally low recurrence rate (8.7%) was noted by Rudtanasudjatam *et al.* in a group of 355 patients with stage IA–IIA squamous cell carcinoma of the uterine cervix. The authors notice equally frequent local recurrences and distant metastases (36.7% and 43.3%), while in 20% of patients with recurrence both pelvic recurrence and distant metastases were found. Rudtanasudjatam *et al.* note a higher rate of local recurrence in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix and a more common presence of distant metastases in patients with adenocarcinoma with squamous cell metaplasia; however, these differences were not statistically significant<sup>(27)</sup>.

Ryu *et al.* presented the treatment outcomes of 735 patients who underwent radical surgical treatment for stage IB–IIA cervical cancer. Among 172 patients with recurrence risk factors radiochemotherapy was used. In 6.4% of cases treatment failures were recorded: in 3.2% of patients recurrence was located in the pelvis and in 3.2% of patients distant metastases occurred<sup>(13)</sup>.

A similar rate of treatment failure is presented in the study by Lee *et al.* who analyzed the treatment outcomes of stage



leczenia chorych na raka szyjki macicy w stopniu IA–IIA po radykalnej histerektomii i usunięciu węzłów miedniczych z uzupełniającą radioterapią. W grupie 636 pacjentek z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy odnotowali oni 5,7% niepowodzeń leczenia. Wznowa lokoregionalna wystąpiła u 27,8% chorych, wznowa węzłowa – u 50%, a przerzuty odległe (w płucach, wątrobie, innych narządach) – u 22,2%<sup>(37)</sup>. Uwagę zwraca fakt, że chociaż odsetek wznów podany przez Lee i wsp. jest znacząco niższy niż w grupie badanej, to procentowe rozkłady niepowodzeń w obu pracach są zbliżone.

W analizowanej grupie chorych mediana czasu wystąpienia wznowy węzłowej wynosiła 14 miesięcy, wznowy centralnej – 13 miesięcy, a przerzutów odległych – 21 miesięcy. W pracy Rotmana i wsp. 82% wszystkich wznów odnotowano w ciągu 3 lat od zakończenia leczenia, podczas gdy 94% wznów – w ciągu 5 lat. W grupie pacjentek poddanych uzupełniającej radioterapii 66,6% wznów pojawiło się w pierwszych 15 miesiącach, kolejne 16,6% wystąpiło w czasie 4 lat, pozostałe zaś – po 4 latach od zakończenia leczenia. Postać zmiany lokoregionalnej miało 79% wznów, a poza miednicą było zlokalizowanych 16,6%<sup>(36)</sup>.

## WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy potwierdzają wpływ stopnia zaawansowania według FIGO i wielkości guza na czas całkowitego przeżycia pacjentek z rakiem szyjki macicy oraz wpływ stanu węzłów chłonnych miednicy na czas przeżycia wolny od wznowy nowotworu w tej grupie chorych.

### Konflikt interesów

*Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo / References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al.: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–E386.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Warszawa 2013. Available from: [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/COI\\_Nowotwory2013\\_web.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/COI_Nowotwory2013_web.pdf).
3. Samlal RA, van der Velden J, Schilthuis MS et al.: Identification of high-risk groups among node-positive patients with stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 463–467.
4. Kodama J, Seki N, Ojima Y et al.: Prognostic factors in node-positive patients with stage IB–IIB cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 93: 130–135.
5. Kim SM, Choi HS, Byun JS: Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 305–312.
6. Viswanathan AN: Uterine cervix. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA et al.: *Perez and Brady's Principles and Practice*

of Radiation Oncology. 6<sup>th</sup> ed., Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2013: 1355–1425.

7. Eifel PJ, Berek JS, Markman MA: Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds.): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2011: 1311–1344.

8. Viswanathan AN, Dizon DS, Gien LT et al.: Cervical cancer. In: Gunderson LL, Tepper JE (eds.): *Clinical Radiation Oncology*, 4<sup>th</sup> ed., Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia 2016: 1173–1202.

9. Burke TW, Hoskins WJ, Heller PB et al.: Clinical patterns of tumor recurrence after radical hysterectomy in stage IB cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 382–385.

10. Ciatto S, Pirtoli L, Cionini L: Radiotherapy for postoperative failures of carcinoma of the cervix uteri. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 621–624.

11. Takeshima N, Umayahara K, Fujiwara K et al.: Treatment results of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for intermediate- and high-risk stage IB–IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 618–622.

12. Morice P, Castaigne D, Pautier P et al.: Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 106–110.

IA–IIA cervical cancer patients who underwent radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection with adjuvant radiotherapy. In a group of 636 patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix the authors recorded a 5.7% treatment failure rate. Locoregional recurrence was observed in 27.8% of patients, nodal recurrence in 50% and distant metastases (in the lungs, liver, other organs) in 22.2%<sup>(37)</sup>. Please note that although the recurrence rate reported by Lee *et al.* is significantly lower than in the studied group, the percentage distribution of failures are similar in both studies.

In the analyzed group of patients median time to nodal recurrence was 14 months, time to central recurrence was 13 months and time to distant metastases was 21 months. In the study by Rotman *et al.* 82% of all recurrences were observed within 3 years of treatment completion, while 94% of recurrences were found within 5 years. In the group of patients who underwent adjuvant radiotherapy, 66.6% of recurrences appeared within the first 15 months, further 16.6% occurred within 4 years and the remaining recurrences appeared after 4 years from the completion of treatment. In 79% of recurrences a locoregional lesion occurred and 16.6% of recurrences were located beyond the pelvis<sup>(36)</sup>.

## CONCLUSIONS

The results of the analysis confirm the influence of FIGO stage and tumor size on the overall survival of patients with cervical cancer and the influence of pelvic lymph node status on the recurrence-free survival in this group of patients.

### Conflict of interest

*The author does not report any financial or personal affiliations to persons or organizations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.*

13. Ryu SY, Park SI, Nam BH *et al.*: Is adjuvant chemoradiotherapy overtreatment in cervical cancer patients with intermediate risk factors? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 794–799.
14. Park JY, Kim DY, Kim JH *et al.*: Outcomes after radical hysterectomy in patients with early-stage adenocarcinoma of uterine cervix. *Br J Cancer* 2010; 102: 1692–1698.
15. Denschlag D, Gabriel B, Mueller-Lantzsch C *et al.*: Evaluation of patients after extraperitoneal lymph node dissection for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 658–664.
16. Rhee ED, Lee JH, Lee KH *et al.*: Surgical treatment in 561 cases and study on 15,092 cases of carcinoma of the uterine cervix – review of 20 years experience, from 1963 to 1983. *Korean J Obstet Gynecol* 1984; 27: 1153–1170.
17. Lee HP, Park JW, Seo DS *et al.*: Clinical profile and 5-year survival rate of uterine cervical cancer. *Korean J Obstet Gynecol* 1993; 36: 854–862.
18. Soisson AP, Soper JT, Clarke-Pearson DL *et al.*: Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with stage IB and IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 390–395.
19. Girardi F, Pickel H, Winter R: Pelvic and parametrial lymph nodes in the quality control of the surgical treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 330–333.
20. Delgado G, Bundy B, Zaino R *et al.*: Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 352–357.
21. Sevin BU, Lu Y, Bloch DA *et al.*: Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer* 1996; 78: 1438–1446.
22. Oaknin A, Rubio MJ, Redondo A *et al.*: SEOM guidelines for cervical cancer. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 1036–1042.
23. Ryu SY, Kim MH, Nam BH *et al.*: Intermediate-risk grouping of cervical cancer patients treated with radical hysterectomy: a Korean Gynecologic Oncology Group study. *Br J Cancer* 2014; 110: 278–285.
24. Macdonald OK, Chen J, Dodson M *et al.*: Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 2009; 32: 411–416.
25. Liu Y, Zhao LJ, Li MZ *et al.*: The number of positive pelvic lymph nodes and multiple groups of pelvic lymph node metastasis influence prognosis in stage IA–IIB cervical squamous cell carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 2084–2089.
26. Takekuma M, Kasamatsu Y, Kado N *et al.*: Adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for high-risk cervical cancer after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 741–747.
27. Rudtanasudjatam K, Charoenkwan K, Khunamornpong S *et al.*: Impact of histology on prognosis of patients with early-stage cervical cancer treated with radical surgery. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 115: 183–187.
28. Park JY, Kim DY, Kim JH *et al.*: Further stratification of risk groups in patients with lymph node metastasis after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 53–58.
29. Starzewski J, Sygut J, Malmur M *et al.*: Recurrence after surgical excision and radiotherapy in cervical cancer stage IB/IIA. *Gin Onkol* 2007; 5: 125–139.
30. Van de Putte G, Lie AK, Vach W *et al.*: Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 106–112.
31. Huang YT, Wang CC, Tsai CS *et al.*: Clinical behaviors and outcomes for adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma of cervix treated by radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 420–427.
32. Krebs HB, Helmkamp BF, Sevin BU *et al.*: Recurrent cancer of the cervix following radical hysterectomy and pelvic node dissection. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 422–427.
33. Ijaz T, Eifel PJ, Burke T *et al.*: Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 241–246.
34. Adcock LL, Potish RA, Julian TM *et al.*: Carcinoma of the cervix, FIGO Stage IB: treatment failures. *Gynecol Oncol* 1984; 18: 218–225.
35. Peters WA 3<sup>rd</sup>, Liu PY, Barrett RJ 2<sup>nd</sup> *et al.*: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606–1613.
36. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR *et al.*: A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 169–176.
37. Lee YY, Choi CH, Kim TJ *et al.*: A comparison of pure adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix after radical hysterectomy in stage IB–IIA. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 439–443.