

Erik Lajtman, Miloš Mlynček, Mária Zajacová

Received: 10.04.2014

Accepted: 19.05.2014

Published: 29.08.2014

## Znaczenie obserwacji pacjentów z nowotworem ginekologicznym: doświadczenie jednego ośrodka na Słowacji

The value of gynecologic cancer follow-up: single institution experience in Slovakia

Значение наблюдения пациентов с гинекологическим раком:

опыт одного центра в Словакии

Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Szpital Kliniczny w Nitrze, Uniwersytet Konstantyna Filozofa w Nitrze, Słowacja

Adres do korespondencji: Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Szpital Kliniczny w Nitrze, Uniwersytet Konstantyna Filozofa w Nitrze, ul. Špitalska 6, 949 01 Nitra, Słowacja, tel.: +421907612434, e-mail: lajtmanerik@gmail.com

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty Hospital, Constantine the Philosopher University, Nitra, Slovakia. Head of the Department: Miloš Mlynček, MD, PhD

Correspondence to: Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty Hospital, Constantine the Philosopher University, Nitra, Špitalska 6, 949 01 Nitra, Slovakia, tel.: +421907612434, e-mail: lajtmanerik@gmail.com

### Streszczenie

**Wstęp:** Rutynowe badania kontrolne to procedury standardowe u pacjentek leczonych z powodu nowotworów ginekologicznych. Celem obserwacji jest: 1) jak najwcześniejsze wykrycie nawrotu i związana z tym poprawa przeżywalności pacjentek; 2) rozpoznanie powikłań związanych z leczeniem; 3) zapewnienie wsparcia psychologicznego oraz 4) prowadzenie badań naukowych. Celem niniejszej pracy było porównanie przeżywalności u pacjentek z objawami i bez objawów w czasie wznowy choroby nowotworowej. **Metoda:** Retrospektywne badanie kohortowe. **Wyniki:** Do badania retrospektywnego włączono wszystkie kobiety, u których rozpoznano i które leczono z powodu raka sromu, szyjki macicy, endometrium lub jajnika w naszym ośrodku w latach 2003–2012. Raka sromu stwierdzono u 59, raka szyjki macicy u 216, raka błony śluzowej trzonu macicy u 311, a raka jajnika u 177 pacjentek. Odpowiednio dla pacjentek z objawami i bez objawów mediana przeżycia po rozpoznaniu nawrotu wynosiła 22 vs 27 miesięcy ( $p = 0,181$ ) w przypadku raka sromu, 10 vs 13 miesięcy ( $p = 0,123$ ) w przypadku raka szyjki macicy, 19 vs 30 miesięcy ( $p = 0,265$ ) w przypadku raka endometrium oraz 19 vs 18 miesięcy ( $p = 0,861$ ) w przypadku raka jajnika. **Wnioski:** Nie wykazano różnic w przeżywalności między pacjentkami z objawami i bez objawów w czasie wznowy choroby nowotworowej. Obserwacja może być skuteczna, gdy jej procedury dostosowane są do innych celów postępowania rutynowego (np. opieki psychologicznej i monitorowania objawów niepożądanych związanych z leczeniem). Doskonalenie okresu obserwacji jest procesem dynamicznym, szczególnie w świetle ciągłego rozwoju nowych technologii medycznych.

**Słowa kluczowe:** obserwacja, przeżycie, nowotwór, rak błony śluzowej trzonu macicy, rak jajnika, rak szyjki macicy, rak sromu, nawrót

### Summary

**Background:** A routine follow-up is standard medical practice in patients treated for gynecologic cancer. Objectives of the follow-up are: 1) to detect recurrence as soon as possible and therefore improve the survival of patients with recurrence; 2) to diagnose complications related to treatment; 3) to provide psychological support

and 4) to participate in scientific studies. The aim of our study was to compare the survival differences between asymptomatic and symptomatic patients at the time of relapse. **Method:** Retrospective cohort analysis. **Results:** All women diagnosed and treated for vulvar, cervical, endometrial and ovarian cancer at our institution between 2003 and 2012 were included in this retrospective study. We identified 59 patients with vulvar cancer, 216 with cervical cancer, 311 with endometrial cancer and 177 with ovarian cancer. The median survival time after recurrence between symptomatic and asymptomatic patients was in vulvar cancer 22 vs. 27 months ( $p = 0.181$ ), in cervical cancer 10 vs. 13 months ( $p = 0.123$ ), in endometrial cancer 19 vs. 30 months ( $p = 0.265$ ) and in ovarian cancer 19 vs. 18 months ( $p = 0.861$ ). **Conclusions:** There was no survival difference between asymptomatic and symptomatic patients at the time of relapse. Follow-up may become effective if the procedures are adapted to other aims of routine practice (e.g. psychosocial care and monitoring adverse effects of treatment). The development of follow-up care is a dynamic process, especially in the light of the continuous development of new medical technologies.

**Key words:** follow-up, survival, cancer, endometrial, ovarian, cervical, vulvar, recurrence

## Содержание

**Введение:** Плановые контрольные осмотры – это стандартные процедуры у пациенток, лечащихся в связи с гинекологическими новообразованиями. Целью наблюдения является: 1) как можно более раннее обнаружение рецидива и, связанное с ним, повышение выживаемости пациентов; 2) выявление осложнений, связанных с лечением; 3) оказание психологической поддержки и 4) ведение научных исследований. Целью данного исследования было сравнение выживаемости у пациенток с симптомами и без симптомов в момент рецидива рака. **Метод:** Ретроспективное исследование когорты. **Результаты:** В ретроспективное исследование включены все женщины, у которых диагностировали и которые прошли лечение от рака вульвы, шейки матки, эндометрия или рака яичников в нашем институте в 2003–2012 гг. Рак вульвы поставлен 59 больным, рак шейки матки 216 больным, эндометриальный рак 311 больному и рак яичников 177 больным. Соответственно для пациенток с симптомами и без симптомов медиана выживаемости после диагностирования рецидива представляла 22 vs 27 месяцев ( $p = 0,181$ ) в случае рака вульвы, 10 vs 13 месяцев ( $p = 0,123$ ) в случае рака шейки матки, 19 vs 30 месяцев ( $p = 0,265$ ) в случае рака эндометрия и 19 vs 18 месяцев ( $p = 0,861$ ) в случае рака яичников. **Выводы:** Не выявлена разница в выживаемости между пациентками с симптомами и без симптомов во время рецидива рака. Наблюдение может быть эффективным, когда его процедуры адаптированы к другим целям рутинной процедуры (напр. психологической помощи и мониторинга побочных эффектов, связанных с лечением). Совершенствование периода наблюдения является динамическим процессом, особенно в контексте постоянного развития новых медицинских технологий.

**Ключевые слова:** наблюдение, выживание, рак, рак эндометрия, рак яичников, рак шейки матки, рак вульвы, рецидив

## WSTĘP

Pacjentki leczone z powodu nowotworów ginekologicznych są poddawane badaniom kontrolnym w ramach dalszej opieki zdrowotnej. Rutynowe badania prowadzi się w celu wykrycia nawrotu choroby przed pojawieniem się objawów, a także w celu wczesnego leczenia i poprawy przeżywalności pacjentek. Rutynowe badania kontrolne wykonywane po zakończeniu leczenia podstawowego mają dwa cele: 1) rozpoznanie powikłań związanych z leczeniem oraz 2) jak najwcześniejsze wykrycie nawrotu i związaną z tym poprawę przeżywalności pacjentek. Postępowanie takie opiera się na okresowych wizytach lekarskich i różnych badaniach w celu wykrycia możliwego do wyleczenia nawrotu choroby. Na Słowacji nie zostały jeszcze opublikowane lokalne wytyczne dotyczące obserwacji pacjentek z nowotworem ginekologicznym. Jest to głównie spowodowane

## INTRODUCTION

Traditionally, patients who have been treated for gynecologic cancer undergo follow-up in secondary care. The main reason for routine follow-up is the detection of recurrent cancer before symptoms appear, earlier treatment and improved survival rates. Routine follow-up after primary treatment has two objectives: 1) to detect complications related to treatment and 2) to detect recurrence earlier in order to improve the survival of patients with recurrent disease. Routine follow-up is based on periodic visits and examination combined with various tests for detection of treatable recurrent disease.

In Slovakia, we have not yet published any national guidelines on the follow-up of gynecologic cancer patients. This is mainly because the procedures are similar to those conducted in other European countries.

podobieństwem procedur do tych obowiązujących w innych państwach europejskich. Jednak w niektórych opublikowanych wytycznych brak wiedzy opartej na dowodach przejawia się w różnorodności rekomendowanych strategii obserwacji<sup>(1-5)</sup>. W naszym ośrodku pacjentki onkologiczne odbywają badania kontrolne co 3 miesiące przez pierwszy i drugi rok, co 6 miesięcy przez trzeci, czwarty i piąty rok oraz co roku w kolejnych latach.

Pomimo obserwacji pacjentek do wielu nawrotów dochodzi w przerwie między rutynowymi wizytami kontrolnymi. Wiele chorych, nawet tych mających objawy nawrotu, czeka na kolejną wizytę zgodnie z harmonogramem. Z powodu opóźnienia badania sytuacja taka może prowadzić do zaostrzenia się objawów. Nie ma zgody co do efektywnych strategii związanych z koniecznością i długością okresu obserwacji.

Celem niniejszej pracy było porównanie przeżywalności pacjentek onkologicznych leczonych w ośrodku ginekologiczno-onkologicznym na Słowacji, które wykazywały lub nie wykazywały objawów w czasie rozpoznania wznowy.

## MATERIAŁ I METODY

Do analizy retrospektywnej włączono wszystkie pacjentki leczone w naszym ośrodku w okresie od stycznia 2003 do grudnia 2012 roku z powodu raka sromu, szyjki macicy, endometrium i jajnika. Przeanalizowano dane chorych na podstawie naszego komputerowego systemu medycznego i uzyskano informacje dotyczące: wieku pacjentek w czasie rozpoznania, leczenia chirurgicznego, badania histologicznego, stopnia zaawansowania według klasyfikacji FIGO, radioterapii, chemioterapii, terapii hormonalnej i okresu obserwacji, w tym przeżycia wolnego od choroby (*disease free interval*, DFI), całkowitej długości okresu obserwacji oraz przeżycia po rozpoznaniu nawrotu choroby.

Kryteria włączenia pacjentek do badania to nawrót choroby oraz jeden z następujących rodzajów nowotworu: rak płaskonabłonkowy sromu, rak płaskonabłonkowy lub gruczolakorak szyjki macicy, gruczolakorak macicy lub nabłonkowy rak jajnika. Nawrót definiowano jako powtórne pojawienie się nowotworu po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia leczenia podstawowego. Z kolei wznowę definiowano jako nawrót choroby po całkowitej jej remisji. Ocenie podlegał każdy objaw choroby.

W analizie przyjęto, że całkowita remisja to stan, w którym nie obserwuje się objawów, badania ginekologiczne i onkologiczne są negatywne, badania obrazowe nie wykazują obecności zmian, a badania markerów nowotworowych są negatywne (CA-125 <35 IU/ml, SCCA <2,2 ng/ml). Nawrót choroby definiowano jako występowanie objawów lub stan bezobjawowy i wznowa obserwowana w badaniach przedmiotowych i obrazowych (badanie ultrasonograficzne, RTG, TK, RM, PET/TK) lub podwyższony poziom markerów nowotworowych. Wynik oznaczenia CA-125 uznawano za pozytywny, gdy poziom markera w surowicy dwukrotnie przekraczał wartość prawidłową.

However, in some published guidelines, the lack of evidence-based knowledge is reflected in the variations in recommended follow-up strategies<sup>(1-5)</sup>. In our institute, cancer patients are usually followed-up every 3 months in the first and second year, every 6 months in the third to fifth year, and annually thereafter.

Despite the follow-up, many recurrences are diagnosed in the interval between routine follow-up visits. Many patients, even when undergoing recurrent symptoms, have a tendency to wait for the next visit in the follow-up program. This, of course, might aggravate the symptoms, since examination is delayed. There is lack of consensus on effective strategies to address the need and length of follow-up.

The aim of this study is to compare the survival differences between asymptomatic and symptomatic patients at the time of relapse in Slovakian cancer patients in an oncogynecology center.

## MATERIAL AND METHODS

We retrospectively reviewed all patients with vulvar, cervical, endometrial and ovarian cancer, treated in our institute from January 2003 through December 2012. The medical records were reviewed according to our computerized medical system and the following factors were obtained: age at the time of diagnosis, surgical procedure, histology, FIGO stage, grade, radiation therapy, chemotherapy, hormonal therapy and follow-up status, which included the disease-free interval (DFI), overall follow-up and survival after diagnosis of recurrence.

Inclusion criteria for patients in the study were the recurrence of disease, histological type (squamous cell carcinoma of the vulva, squamous cell and adenocarcinoma of the cervix, adenocarcinoma of the uterus and epithelial ovarian cancer). Recurrence was defined as the reappearance of cancer  $\geq 6$  months after the end of treatment. Relapse, on the other hand, was identified if there was a recurrence after complete remission of the disease. Each of the symptoms was reviewed.

We defined complete remission as a status where there was no longer any presence of symptoms, gynecologic and oncologic examinations were negative, imaging methods had not shown any tumor, and tumor markers were negative (CA-125 <35 IU/ml, SCCA <2.2 ng/ml). Recurrence of disease was defined as the appearance of disease symptoms or asymptomatic conditions, and if relapse was demonstrated in one of the clinical examinations, imaging techniques (ultrasound, X-ray, CT, MRI, PET/CT) or elevated levels of tumor markers. CA-125 elevation was considered as positive when it was twice the value of its normal serum levels.

Exclusion criteria were: disease relapse within 6 months after stopping treatment and a living patient relapsed at the end of the study in any type of sarcoma. All recurrences were cytologically or histologically verified.

Pacjentki ze wznową choroby rozpoznaną w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia oraz pacjentki, u których pod koniec okresu badania pojawił się jakiegokolwiek rodzaju mięsak, zostały wykluczone z analizy. Wszystkie przypadki nawrotu choroby zweryfikowano cytologicznie i histologicznie.

Pacjentki podzielono na grupy ze względu na rodzaj nowotworu pierwotnego, a następnie każdą grupę podzielono na dwie podgrupy na podstawie obecności lub braku obecności objawów nawrotu. Stopień zaawansowania nowotworu określano na podstawie klasyfikacji FIGO<sup>(6,7)</sup>.

Czas przeżycia wolny od choroby mierzono od zakończenia leczenia podstawowego do daty nawrotu (pierwszy objaw lub pozytywny wynik badania albo testu laboratoryjnego). Całkowity czas przeżycia mierzono od czasu zabiegu operacyjnego lub radioterapii do daty zgonu.

Wizyty kontrolne odbywały się co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata i co 6 miesięcy w trzecim, czwartym i piątym roku po zakończeniu leczenia podstawowego raka jajnika, endometrium i szyjki macicy. Po upływie 6 lat od leczenia podstawowego badania przeprowadzano raz w roku. Podczas każdej wizyty wykonywano badanie podmiotowe i przedmiotowe/ginekologiczne, w tym przezbrzuszne i przezpochwowe badanie ultrasonograficzne, oraz cytologię. Badania przeprowadzali lekarze ginekolodzy i onkolodzy kliniczni. Monitorowanie poziomu CA-125 w surowicy lub innego markera nowotworowego (CEA, CA-72-4) stanowiło standardowe badanie laboratoryjne u pacjentek z rakiem jajnika, u których notowano podwyższone wartości tych parametrów przed rozpoczęciem leczenia podstawowego. Badania pacjentek po odbytym leczeniu raka szyjki macicy miały na celu określenie poziomu SCCA raz w roku. Wykonywano też badanie radiologiczne klatki piersiowej. Z kolei u pacjentek leczonych z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy raz w roku wykonywano rentgen klatki piersiowej. Badanie poziomu markera CA-125 nie było częścią rutynowych badań kontrolnych. W czasie pierwszych 3 lat po zakończeniu leczenia raka sromu ginekolog onkolog oceniał stan pacjentek co 3 miesiące, a następnie co 6 miesięcy. Poziom SCCA w surowicy badano w czasie każdej wizyty.

Leczenie pierwotne zależało od rozpoznania: w przypadku raka sromu radykalna wulwektomia lub hemiwulwektomia (z marginesem 1 cm) z usunięciem pachwinowych węzłów chłonnych, w przypadku raka szyjki macicy radykalna histerektomia (techniką oszczędzającą unerwienie) z usunięciem węzłów chłonnych miedniczych, w przypadku gruczolakoraka błony śluzowej trzonu macicy histerektomia przezbrzuszną z obustronnym usunięciem przydatków (u pacjentek wysokiego ryzyka usuwano miednicze i okołoaortalne węzły chłonne), w przypadku raka jajnika chirurgiczna ocena stopnia zaawansowania, pełna operacja usunięcia macicy, obustronne wycięcie jajowodu i jajnika, usunięcie sieci większej, wycięcie węzłów chłonnych miedniczych i okołoaortalnych, appendektomia, badanie cytologiczne otrzewnej i/lub pierwotna operacja cytoredukcyjna w zaawansowanym raku jajnika. Radioterapia w raku

Patients were divided into groups according to the type of the primary tumor and then each group into two subgroups according to the presence or absence of disease symptoms on an asymptomatic and symptomatic basis. Staging was determined according to the FIGO<sup>(6,7)</sup>.

Disease-free intervals were measured from the end of primary treatment to the date of recurrence (the first symptom or positive sign of examination or lab tests). Overall survival was measured from the time of surgery or primary radiotherapy to the date of death.

After primary treatment for ovarian, endometrial or cervical cancer, we arranged visits every 3 months for the first 2 years and every 6 months in years 3, 4 and 5. From 6 years after primary treatment, we conducted examinations once a year. Each visit included the patient's history and a physical/gynecologic examination, including abdominal and vaginal ultrasound and a Pap smear. Examinations were carried out by gynecologists and clinical oncologists. Standard tests of patients with ovarian cancer were monitoring for serum CA-125 or another tumor marker (CEA, CA-72-4) in the case of an increased parameter value before primary treatment. The examination of patients after primary treatment for carcinoma of the cervix was carried out to determine the level of SCCA annually and chest X-rays were also performed. The examination of patients after primary treatment for endometrial cancer included the a chest X-ray once a year. Examination of the levels of CA-125 was not part of the routine check up. After primary treatment for carcinoma of the vulva, the oncogynecologist performed check ups on patients every 3 months during the first 3 years and subsequently every 6 months. All visits involved the measurement of SCCA serum levels.

The history of the primary treatment of examined patients: in the case of vulvar cancer it means radical vulvectomy or hemivulvectomy (1 cm margin) with inguinal lymphadenectomy and as for cervical cancer it means abdominal radical hysterectomy (nerve-sparing technique) with pelvic lymphadenectomy. In the case of endometrial adenocarcinoma it means total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy (pelvic and para-aortic lymphadenectomy we performed in high-risk patients). Surgical staging was usually procedure for ovarian cancer, it means total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy, pelvic and para-aortic lymphadenectomy, appendectomy, peritoneal cytologic examination and/or primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. Radiotherapy of vulvar cancer was individualized based on the clinical circumstances. Daily fraction were generally 1.8 Gy to a dose 45–54 Gy in the absence of gross disease, positive margins 54 Gy and gross disease general 60 Gy. The cervical cancer patients (IB an IA) with high-risk pathologic factors (e.g. positive lymphatic nodes) underwent adjuvant radiation therapy with concurrent cisplatin-based chemotherapy 40–50 Gy. The endometrial cancer

sromu zależała od obrazu klinicznego. Frakcja dzienna wynosiła najczęściej 1,8 Gy do dawki całkowitej 45–54 Gy w przypadku braku zmian makroskopowych, w przypadku zajętych marginesów – 54 Gy, a w przypadku obecności choroby makroskopowej – ogólnie 60 Gy. U pacjentek z nowotworem ginekologicznym (IB i IA) z czynnikami wysokiego ryzyka (np. pozytywne węzły chłonne) przeprowadzano radioterapię uzupełniającą (40–50 Gy) z jednoczesną chemioterapią opartą na cisplatinie. Z kolei pacjentki wysokiego ryzyka z rakiem endometrium odbyły pooperacyjną radioterapię (45–50 Gy). W przypadku kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika stosowano operację cytoredukcyjną, a następnie wdrażano sześć cykli chemioterapii opartej na paklitakselu/platinie.

Krzywe przeżycia sporządzono, stosując metodę Kaplana–Meiera. Mediany (czas przeżycia wolny od choroby i czas przeżycia po rozpoznaniu nawrotu) porównano za pomocą testu Wilcoxon dla par. Metod tych użyto w celu określenia znamienych różnic, jeśli takie miały miejsce ( $p < 0,05$ ). Pacjentki wyraziły świadomą zgodę na udział w badaniu, które zostało zatwierdzone przez działającą przy ośrodku komisję bioetyczną.

## WYNIKI

Charakterystykę kliniczną uczestniczek badania przedstawiono w tabeli 1.

### RAK SROMU

Leczenie podstawowe odbyło 59 pacjentek z rakiem sromu. Mediana czasu przeżycia wolnego od choroby (*disease free interval*, DFI) wynosiła 16 miesięcy (zakres 8–44). Mediana DFI pacjentek bez objawów wynosiła 22,5 miesiąca (zakres 10–41 miesięcy), a mediana DFI pacjentek wykazujących objawy – 14,5 miesiąca (zakres 8–44). Nie wykazano istotnych różnic w DFI między pacjentkami z objawami i bez objawów ( $p = 0,126$ ). Mediana przeżycia po stwierdzeniu nawrotu u pacjentek bez objawów wynosiła 22 miesiące (zakres 15–48), a u pacjentek z objawami – 27 miesięcy (zakres 6–36). Jedna chora zmarła 6 miesięcy po stwierdzeniu nawrotu; 19 z 21 (90%) pacjentek przeżyło dłużej niż 12 miesięcy, 11 z 21 (52%) chorych przeżyło dłużej niż 24 miesiące, a 19 z 21 (90%) pacjentek zmarło przed upływem 3 lat od stwierdzenia nawrotu. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między pacjentkami z objawowym i bezobjawowym nawrotem choroby ( $p = 0,181$ ; rys. 1).

### RAK SZYJKI MACICY

Dwieście szesnaście pacjentek z rakiem szyjki macicy odbyło leczenie podstawowe, a u 45 (20,8%) kobiet po zakończeniu leczenia stwierdzono nawrót choroby. Chorobę resztkową ujawniono u 26 z 151 kobiet (17,2%), u których zastosowano pierwotne leczenie chirurgiczne,

high-risk patients underwent postoperative radiotherapy 45–50 Gy. Cytoreductive surgery followed by paclitaxel/platinum-based chemotherapy was standard treatment of advanced ovarian cancer (6 courses).

Survival curves were calculated using the Kaplan–Meier method. Medians (the disease-free interval and survival after detection of recurrence) were compared using the Wilcoxon–Rank test. These were used to determine significant differences wherever found ( $p < 0.05$ ).

Informed content was obtained from participants in the study and the institution's ethics committee approved the study.

## RESULTS

Clinical characteristics of the study participants are reported in table 1.

### VULVAR CANCER

Fifty-nine patients with vulvar cancer underwent primary treatment. The DFI was 16 months (range 8–44). The median DFI of asymptomatic patients was 22.5 months (range 10–41) and the median DFI of symptomatic patients was 14.5 months (range 8–44). There was no significant difference in the DFI of asymptomatic and symptomatic patients ( $p = 0.126$ ). The median survival after detection of recurrence in asymptomatic patients was 22 months (range 15–48 months) and in symptomatic patients 27 months (range 6–36). One patient died 6 months after diagnosis of recurrence, 19 of 21 (90%) patients lived more than 12 months after diagnosis of recurrence, 11 of 21 (52%) patients lived for more than 24 months, and 19 of 21 (90%) patients died before the end of 3 years after diagnosis of recurrence. There were no statistically significant differences between patients with asymptomatic and symptomatic recurrences ( $p = 0.181$ ; fig. 1).

### CERVICAL CANCER

Two hundred sixteen patients with cervical cancer underwent primary treatment, and 45 (20.8%) patients had recurrent disease after the end of treatment. The number of patients with residual disease was 26 of 151 (17.2%) who underwent primary surgical treatment and 19 of 65 (29.2%) who underwent primary radiation therapy. The median DFI was 15 months (range 7–40), with the median DFI of asymptomatic patients at 12 months (range 8–26) and the median DFI of symptomatic patients at 11 months (range 7–40). The median DFI of patients with local recurrences was 11 months (range 7–26) and patients with distant recurrences was 24 months (range 10–40). There was no significant difference in the DFI of asymptomatic and symptomatic patients ( $p = 0.173$ ).

Charakterystyka <i>Characteristics</i>	Rak sromu <i>Vulvar cancer</i>	Rak szyjki macycy <i>Cervical cancer</i>	Rak endometrium <i>Endometrial cancer</i>	Rak jajnika <i>Ovarian cancer</i>
Liczba pacjentek <i>Number of patients</i>	21 (35,5%)	45 (20,8%)	50 (16%)	57 (32,2%)
Wiek (zakres) <i>Age (range)</i>	69 (31–63)	44 (31–63)	62 (40–83)	52 (30–76)
Bez objawów <i>Asymptomatic</i>	8 (38%)	12 (26,6%)	13 (26%)	34 (59,6%)
Z objawami <i>Symptomatic</i>	13 (61,5%)	33 (73,3%)	37 (74%)	23 (40,3%)
<b>Stopień FIGO</b> <i>FIGO stage</i>				
I	3	15	24	3
II	11	21	14	5
III	5	8	9	49
IV	1	0	3	0
<b>Lokalizacja nawrotu (n)</b> <i>Location of recurrence (n)</i>				
Węzły chłonne pachwinowe <i>Inguinal nodes</i>	7		3	1
Srom <i>Vulva</i>	12			
Klatka piersiowa <i>Chest</i>	1	10	6	4
Kości <i>Bone/skeleton</i>	1	4	11	
Miednica <i>Pelvis</i>		16	5	21
Węzły chłonne miednicze <i>Pelvic nodes</i>		5		
Pochwa <i>Vagina</i>		3	5	
Mózg <i>Brain</i>			1	
Wątroba + węzły chłonne <i>Liver + nodes</i>		3	1	8
Węzły chłonne zaotrzewnowe <i>Retroperitoneal nodes</i>		2		10
Otrzewna <i>Peritoneum</i>		2	18	13

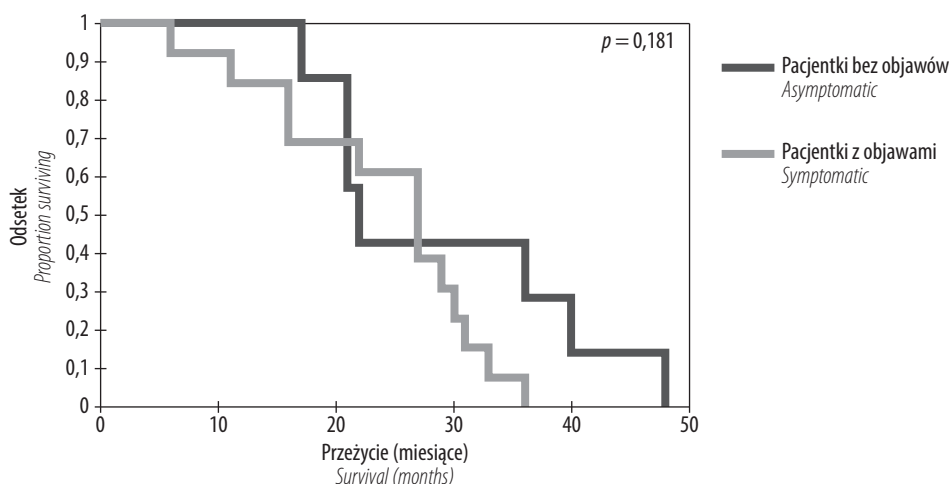
<b>Objawy (n)</b> <i>Symptoms (n)</i>				
Krwawienie <i>Bleeding</i>	2	3	4	
Ból <i>Pain</i>	7	20	27	17
Świąd sromu <i>Vulvar itching</i>	3			
Stan zapalny <i>Inflammation</i>	1			
Kaszel <i>Cough</i>		5	3	2
Krwioplucie <i>Hemoptysis</i>		1		
Niedrożność jelita <i>Ileus</i>		2		3
Niedokrwistość <i>Anemia</i>		1		
Ból + krwawienie <i>Pain + bleeding</i>		1		
Duszność <i>Dyspnea</i>			2	
Zmiany neurologiczne <i>Neurological changes</i>			1	
Żółtaczka <i>Icterus</i>				1
<b>Mediana DFI (miesiące)</b> <i>Median DFI (months)</i>				
Bez objawów (zakres) <i>Asymptomatic (range)</i>	22,5 (10–41)	12 (8–26)	23 (7–48)	13 (6–33)
Z objawami (zakres) <i>Symptomatic (range)</i>	14,5 (8–44)	15 (7–40)	14 (7–36)	14 (6–27)
<i>p</i>	0,126 N.S.	0,173 N.S.	0,092 N.S.	0,855 N.S.
<b>Mediana przeżycia po nawrocie (miesiące)</b> <i>Median SAR (months)</i>				
Bez objawów (zakres) <i>Asymptomatic (range)</i>	22 (15–48)	13 (7–20)	30 (7–62)	18 (3–42)
Z objawami (zakres) <i>Symptomatic (range)</i>	27 (6–36)	10 (2–30)	19 (3–108)	19 (6–39)
<i>p</i>	0,118 N.S.	0,123 N.S.	0,265 N.S.	0,861 N.S.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentek z objawami i bez objawów (DFI – czas przeżycia wolny od choroby)

Table 1. Characteristics of symptomatic and asymptomatic patients (DFI – disease free interval, SAR – survival after recurrent)

oraz 19 z 65 pacjentek (29,2%), które poddano pierwotnej radioterapii. Mediana DFI wynosiła 15 miesięcy (zakres 7–40 miesięcy). Mediana DFI chorych bez objawów wynosiła 12 miesięcy (zakres 8–26), a u pacjentek wykazujących objawy – 11 miesięcy (zakres 7–40). Mediana przeżycia pacjentek z nawrotem miejscowym wynosiła 11 miesięcy (zakres 7–26), a u pacjentek z nawrotem odległym – 24 miesiące (zakres 10–40). Nie wykazano istotnych różnic w DFI między pacjentkami z objawami i bez objawów ( $p = 0,173$ ). Mediana przeżycia pacjentek z nawrotem bezobjawowym wynosiła 12 miesięcy (zakres 7–20), a u pacjentek z nawrotem objawowym – 10 miesięcy (zakres 2–30).

The median survival of patients with asymptomatic recurrences was 12 months (range 7–20) and for patients with symptomatic recurrences 10 months (range 2–30). Thirty-eight (84%) patients with recurrences were alive after 6 months, 33 (73%) patients were alive after 1 year, and 2 (4%) patients were alive after 2 years. In 12 patients with asymptomatic recurrences, recurrent disease was discovered at the time of the routine follow-up consultation, while 26 of 33 (78.7%) symptomatic patients had interval recurrences. There were no statistically significant differences between patients with asymptomatic and symptomatic recurrences ( $p = 0.123$ ; fig. 2).



Rys. 1. Krzywe Kaplana–Meiera ukazujące przeżycie pacjentek z rakiem sromu po stwierdzeniu nawrotu choroby  
 Fig. 1. Kaplan–Meier curves showing survival of patients with vulvar cancer after detection of recurrence

Trzydzieści osiem (84%) pacjentek z nawrotem przeżyło 6 miesięcy, 33 (73%) kobiety przeżyły 1 rok, a 2 (4%) chore – 2 lata. U 12 pacjentek z nawrotem bezobjawowym chorobę rozpoznano podczas rutynowych badań, a u 26 z 33 (78,7%) kobiet z objawami nawrót choroby wykazano w okresie przerwy między wizytami kontrolnymi. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między pacjentkami z objawowym i bezobjawowym nawrotem choroby ( $p = 0,123$ ; rys. 2).

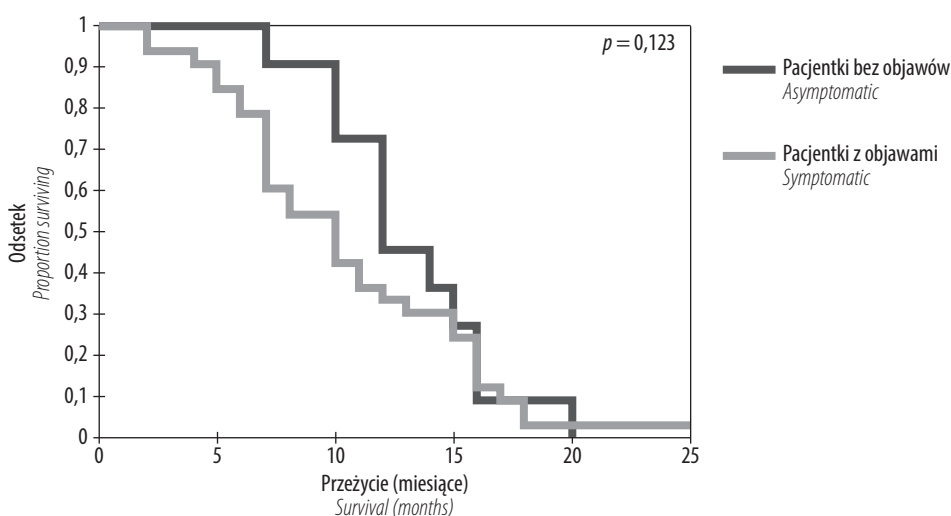
#### RAK BŁONY ŚLIZOWEJ TRZONU MACICY

W czasie trwania badania 311 pacjentek z nowotworem błony śluzowej trzonu macicy odbyło leczenie podstawowe, a nawrót choroby stwierdzono u 50 (16%) kobiet. Mediana DFI wynosiła 15 miesięcy (zakres 7–48). Mediana DFI u pacjentek bez objawów wynosiła

#### ENDOMETRIAL CANCER

During the study period, 311 patients with endometrial cancer underwent primary treatment; 50 (16%) patients had recurrent disease.

The median DFI was 15 months (range 7–48). The median of DFI asymptomatic patients was 23 months (range 7–48), and the median DFI symptomatic patients was 14 months (range 7–36). There were no significant differences in the DFI of asymptomatic and symptomatic patients ( $p = 0,092$ ). The median survival after detection of recurrence of patients with asymptomatic recurrences was 30 months (range 7–62). For patients with symptomatic recurrences, it was 19 months (range 7–108). Forty-five of 50 (90%) patients were alive 6 months after diagnosis of recurrence, 18 of 50 (36%) patients were alive after 2 years, and 7 of 50 (14%) patients were alive



Rys. 2. Krzywe Kaplana–Meiera ukazujące przeżycie pacjentek z rakiem szyjki macicy po stwierdzeniu nawrotu choroby  
 Fig. 2. Kaplan–Meier curves showing survival of patients with cervical cancer after detection of recurrence

23 miesiące (zakres 7–48), a u pacjentek z objawami – 14 miesięcy (zakres 7–36). Nie wykazano istotnych różnic w DFI między pacjentkami z objawami i bez objawów ( $p = 0,092$ ). Mediana przeżycia po stwierdzeniu nawrotu u pacjentek bez objawów wynosiła 30 miesięcy (zakres 7–62), a u pacjentek z nawrotem objawowym – 19 miesięcy (zakres 7–108). Czterdzieści cztery z 50 (90%) pacjentek przeżyło 6 miesięcy po stwierdzeniu nawrotu, 18 z 50 (36%) przeżyło 2 lata, a 7 z 50 (14%) kobiet przeżyło 3 lata. W grupie pacjentek z nawrotem nie zaobserwowano różnic we wskaźniku przeżycia całkowitego między pacjentkami z objawowym i bezobjawowym nawrotem choroby ( $p = 0,265$ ; rys. 3).

### RAK JAJNIKA

Sto siedemdziesiąt siedem pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika odbyło podstawowe leczenie chirurgiczne, a u 57 (32,2%) kobiet po zakończeniu leczenia stwierdzono nawrót choroby. Mediana DFI wynosiła 14 miesięcy (zakres 6–33). Mediana DFI pacjentek z objawami wynosiła 14 miesięcy (zakres 6–27), a mediana DFI pacjentek niewykazujących objawów – 13 miesięcy (zakres 6–33). Nie wykazano istotnych różnic w DFI między pacjentkami z objawami i bez objawów ( $p = 0,855$ ). Mediana przeżycia po stwierdzeniu nawrotu u pacjentek bez objawów wynosiła 18 miesięcy (zakres 6–42), a u pacjentek z objawami – 19 miesięcy (zakres 6–39). Czterdzieści cztery z 57 (94,7%) pacjentek przeżyło 6 miesięcy, 44 z 54 (81,4%) – 12 miesięcy, a 12 z 51 (23,5%) – 2 lata po stwierdzeniu nawrotu. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w długości całkowitego przeżycia między pacjentkami z objawowym i bezobjawowym nawrotem choroby ( $p = 0,861$ ; rys. 4).

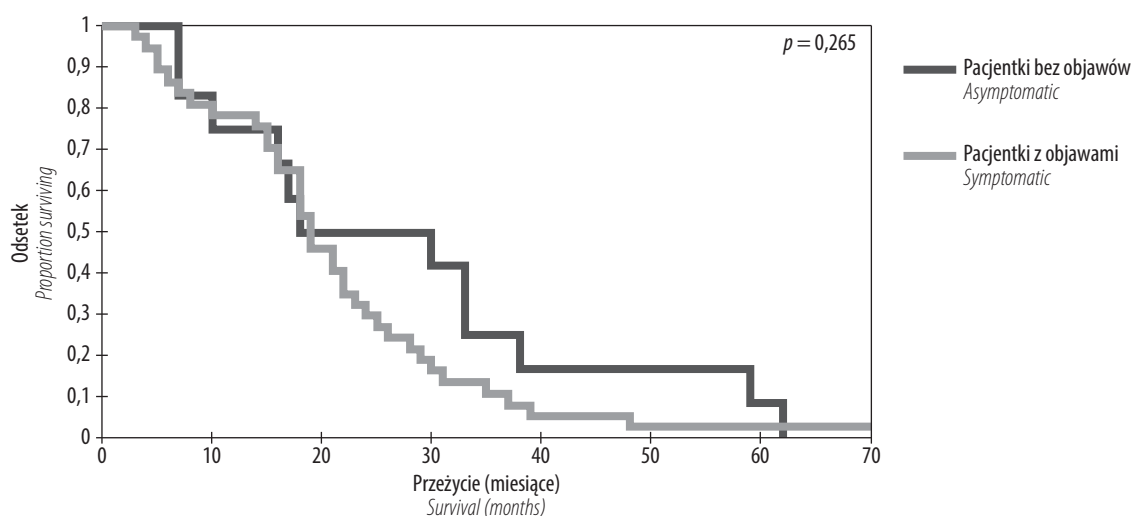
after 3 years. Among patients with recurrence, there were no differences in the overall survival rates between patients with asymptomatic and those with symptomatic recurrences ( $p = 0.265$ ; fig. 3).

### OVARIAN CANCER

One hundred seventy-seven patients with epithelial ovarian cancer underwent primary surgical treatment, and 57 (32.2%) patients had recurrent disease after the end of treatment. The median DFI was 14 months (range 6–33). The median DFI of symptomatic patients was 14 months (range 6–27) and the DFI of asymptomatic patients was 13 months (range 6–33). There was no significant difference in the DFI of asymptomatic and symptomatic patients ( $p = 0.855$ ). The median of survival after detection of recurrence of patients with asymptomatic recurrences was 18 months (range 6–42) and of patients with symptomatic recurrences was 19 months (range 6–39). Fifty-four of 57 (94.7%) patients were alive after 6 months, 44 of 54 (81.4%) patients were alive after 12 months and 12 of 51 (23.5%) patients were alive 2 years after diagnosis of recurrence. There were no any statistically significant differences in overall survival between patients with asymptomatic and symptomatic recurrences ( $p = 0.861$ ; fig. 4).

### DISCUSSION

The data presented in our article shows that there was no statistical difference in survival rates between the group with recurrences detected during a routine follow-up and those whose recurrence were detected when they developed symptoms. However, our retrospective analysis suffers from incomplete data collection and is subject to allocation and exclusion bias as well as



Rys. 3. Krzywe Kaplana–Meiera ukazujące przeżycie pacjentek z rakiem błony śluzowej trzonu macicy po stwierdzeniu nawrotu choroby  
Fig. 3. Kaplan–Meier curves showing survival of patients with endometrial cancer after detection of recurrence



## OMÓWIENIE

Z danych przedstawionych powyżej wynika, że nie ma znamiennych różnic w długości przeżycia między grupą pacjentek, u których nawrót wykryto w czasie rutynowej wizyty kontrolnej, a grupą kobiet, u których nawrót stwierdzono po rozwinięciu się objawów. Jednak dane wykorzystane w powyższej retrospektywnej analizie mogą być niekompletne i obciążone błędami dotyczącymi alokacji i wykluczenia pacjentek oraz błędami systematycznymi z tytułu czasu rozpoznania choroby (*lead-time bias*) oraz długości jej trwania (*length-time bias*). Uznajemy, że błąd z tytułu długości czasu trwania choroby można wyeliminować jedynie w analizie prospektywnej.

## RAK SROMU

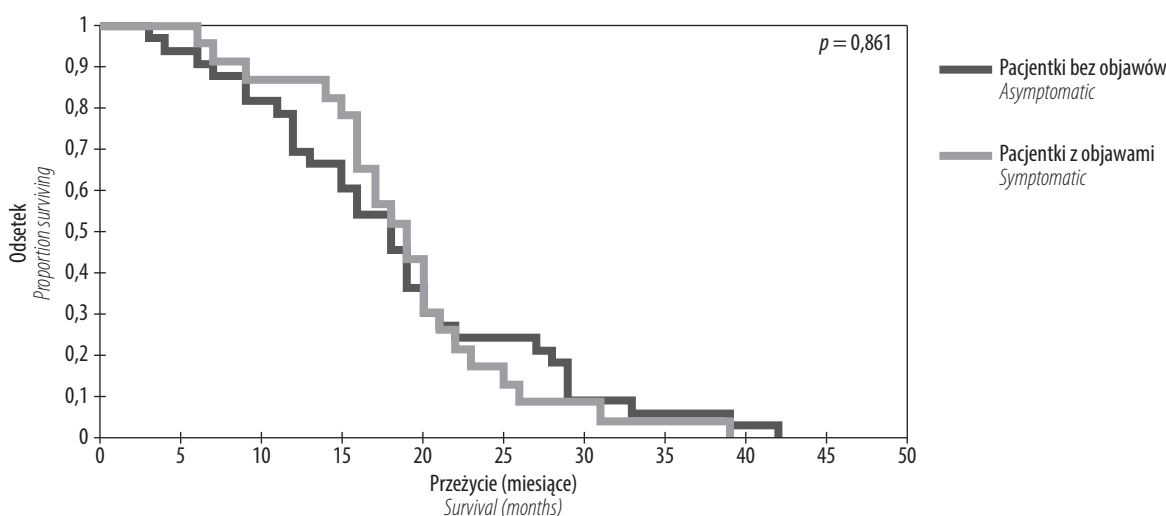
Nawrót raka sromu w naszych badaniach obserwowano w 35,5% przypadków. Nawrót miejscowy stanowił 57,1%, w węzłach pachwinowych – 33,3%, a nawrót odległy – 9,5%. Podobne wartości dotyczące nawrotu miejscowego podają Cheng i wsp. oraz Maggino i wsp., ale w naszym badaniu liczba nawrotów w węzłach pachwinowych była dwukrotnie wyższa niż we wspomnianych badaniach<sup>(8,9)</sup>. Cheng i wsp. pięcio- i dziesięcioletni okres przeżycia wolny od choroby obserwowali odpowiednio u 66,5% i 45,2% pacjentek<sup>(9)</sup>. Z kolei w badaniach Rhodes i wsp. oraz Woolderink i wsp. rak sromu nawracał odpowiednio u 30% i 35% chorych<sup>(10,11)</sup>. W badaniu Woolderink nawrót miejscowy obserwowano u 23% pacjentek, nawrót w węzłach pachwinowych – u 9%, a nawrót odległy – u 3% chorych. Po nawrocie miejscowym 72% pacjentek doświadcza kolejnego miejscowego nawrotu. Takie pacjentki należą do grupy wysokiego ryzyka i wymagają ścisłej obserwacji<sup>(10)</sup>. Uzyskane przez nas wyniki są bardzo podobne, choć w naszym badaniu

length-time and lead-time bias. We recognize that the length-time bias can only be eliminated by a prospective analysis.

## VULVAR CANCER

The recurrences of vulvar cancer in our series were 35.5%; local recurrences were 57.1%, inguinal 33.3% and distant 9.5%. A similar count of local recurrences was indicated in the findings of Cheng *et al.* and Maggino *et al.*, although the number of inguinal recurrences in our study is two-fold, respectively compared with the mentioned studies<sup>(8,9)</sup>. According Cheng *et al.*, the 5- and 10-year disease-free survival rates were 66.5% and 45.2%, respectively<sup>(9)</sup>. Rhodes *et al.* as well as Woolderink *et al.* found the recurrence rate of cancer of the vulva to be 30% and 35%, respectively<sup>(10,11)</sup>. Woolderink's paper showed a 23% incidence of local recurrence, a 9% incidence of inguinal recurrences and a 3% incidence of distant recurrences; after a local recurrence, 72% of patients developed a second local recurrence. These patients are at high risk and need a close follow-up<sup>(10)</sup>. Our results are very similar, although we followed four-times fewer the number of patients. We had no "bridge" metastases.

Nordin *et al.* pointed out that the routine monitoring of patients after primary treatment for vulvar cancer in the early stages is not effective, and that patient education, with symptom-triggered rapid clinic access, may be more effective<sup>(12)</sup>. However, a comparison with our patients is not appropriate due to many variable factors. In our case, they are followed up by a gynecologist or oncogynecologist. At the same time, there is free access to a specialist in case any specific medical attention is needed. The frequency of follow-up in our study is higher than those mentioned in the studies above, with asymptomatic



Rys. 4. Krzywe Kaplana–Meiera ukazujące przeżycie pacjentek z rakiem jajnika po stwierdzeniu nawrotu choroby  
Fig. 4. Kaplan–Meier curves showing survival of patients with ovarian cancer after detection of recurrence

wzięło udział cztery razy mniej kobiet. Nie zaobserwaliśmy przerzutów do mostków.

Nordin i wsp. sugerują, że rutynowe monitorowanie pacjentek po odbytym leczeniu podstawowym raka sromu we wczesnych stadiach zaawansowania nie jest efektywne i że lepsze rezultaty daje edukacja pacjentek i szybki dostęp do badań diagnostycznych po wystąpieniu objawów<sup>(12)</sup>. Jednak porównanie z naszymi pacjentkami nie jest zasadne z wielu względów. Nasze pacjentki badane są przez lekarzy ginekologów lub ginekologów onkologów. W razie konieczności specjalistycznej porady czy badania pacjentki mają swobodny dostęp do lekarza specjalisty. Częstość odbywania wizyt kontrolnych w naszym badaniu była wyższa niż w badaniach wspomnianych powyżej, a odsetek pacjentek bez objawów wynosił 38%. Krótsze przerwy między badaniami kontrolnymi stanowiły główny czynnik wpływający na wczesne wykrycie wznowy. Jednak twierdzenia, że taka strategia poprawia przeżycie, są dyskusyjne.

Groenen i wsp. obserwowali 93 pacjentki, które przebyły leczenie chirurgiczne raka sromu – 21% z nich doświadczyło nawrotu miejscowego<sup>(13)</sup>. W naszych badaniach nawroty raka stwierdzono w 38% przypadków.

W badaniu przeprowadzonym przez Maggina i wsp. nawrót miejscowy stwierdzono u 25% pacjentek po 4 latach od zakończenia leczenia podstawowego<sup>(8)</sup>. Z kolejnych prac wynika, że około 50% nawrotów miejscowych rozwija się między drugim a trzecim rokiem obserwacji<sup>(14,15)</sup>. Stehman i wsp. sugerują, że obserwacja dłuższa niż 36 miesięcy po włączeniu do badania może nie być konieczna, aby ocenić wpływ nowych metod leczenia<sup>(15)</sup>. W naszych badaniach mediana DFI w przypadku nawrotu miejscowego wynosiła 18,5 miesiąca. Pomimo kilku opublikowanych prac na ten temat nadal nie wiadomo, czy wczesne wykrycie choroby u pacjentów bez objawów przedłuża przeżycie. Głównym ograniczeniem wniosków Maggina i wsp. jest możliwość leczenia przerzutów. Jest to także powód zalecania badań obrazowych tylko w przypadkach nawrotów objawowych<sup>(8)</sup>.

Grupa pacjentek z rakiem sromu składa się głównie z osób starszych z chorobami towarzyszącymi i zazwyczaj wymaga otwartego podejścia, jeśli chodzi o konsultacje. Obserwacja i porady udzielane w tej grupie pacjentek będą skupiać się głównie na udzielaniu wsparcia psychologicznego oraz wykryciu i leczeniu powikłań związanych z przebytą terapią. Postępowanie takie może także pomóc w zbieraniu danych do celów badań naukowych.

Wartość wyników badań dotyczących nawrotów choroby w okolicy sromu jest ograniczona do stosunkowo niewielkiej liczby pacjentek w bazie danych. Biorąc pod uwagę wiek i choroby towarzyszące, trudno jest stwierdzić wpływ choroby zasadniczej na przeżycie.

### RAK SZYJKI MACICY

Nawrót raka szyjki macicy obserwowano w naszej grupie w 20,8% przypadków. Monk i Tewari wskazują, że jedna

pacjentka reprezentująca 38%. Shorter interval checks were found to be a major factor in early detection of relapse. However, any inference that this confirms survival is questionable.

Groenen *et al.* tracked 93 patients who had undergone surgical treatment for carcinoma of the vulva, and local recurrence occurred in 21% of cases<sup>(13)</sup>. Our studies also identified recurrences in 38% of cases.

Maggino *et al.* pointed out that a 25% local recurrence was detected after 4 years from the completion of primary treatment<sup>(8)</sup>. Further work indicated that about 50% of local recurrence occurs between the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> year of follow-up<sup>(14,15)</sup>. Stehman *et al.* pointed out that follow-up for >36 months after study entry may not be necessary in order to evaluate the impact of new treatments<sup>(15)</sup>. In our series, the median DFI of local recurrence was 18.5 months. Despite several published articles on this topic, it is unclear whether early detection of asymptomatic recurrence prolongs survival. The reasoning of Maggino *et al.* is mainly limited by the possibility of therapy for metastatic disease. This is also the reason why imaging is indicated only in cases of symptomatic recurrences<sup>(8)</sup>.

The group of patients with carcinoma of the vulva consists of specific older age patients with a comorbidity and typically requires an open approach to consultation. Overseeing and guidance that can be provided for this group will mainly focus on psychological support, detection and management of complications of treatment. It may also assist in data collection for the purpose of further studies.

The value of the results of studies on recurrence in of the vulva is limited to a relatively small number of patients in the files. Given the age and comorbidity of the patients, it is complicated to impact the assessment of underlying disease on the survival of patients.

### CERVICAL CANCER

Recurrence of cervical cancer in our group was found in 20.8% cases. Monk and Tewari indicate that one in three patients with invasive cervical cancer progresses to tumor relapse<sup>(16)</sup>. According to Morice *et al.* follow-up of patients treated for cervical cancer based on routine Pap smears and systematic radiography does not permit earlier detection of recurrence and does not increase survival<sup>(17)</sup>. The relative incidence of relapses in the various studies referred to is in the range of 13–17%, while the majority of these patients are in stage I and II of the disease according to FIGO<sup>(17–20)</sup>. The results of these works indicate that while the incidence of relapse in stage IB–IIA is 10–20% in the lymph nodes, it increases at a later stage to a value of 70% respectively<sup>(19,21,22)</sup>.

Our results confirm the assumption that most patients at the time of recurrence of cervical cancer are symptomatic. Similar results are also published by Bodurka-Beyers

na trzy pacjentki z inwazyjnym rakiem szyjki macicy doświadczają wznowy guza<sup>(16)</sup>. Według Morice'a i wsp. obserwacja pacjentek leczonych z powodu raka szyjki macicy oparta na rutynowych badaniach cytologicznych i systematycznej kontroli radiograficznej nie umożliwia wcześniejszego wykrycia nawrotu i nie przedłuża przeżycia<sup>(17)</sup>. Względna częstość występowania wznów w różnych badaniach waha się w granicach 13–17%, a większość takich pacjentek jest w stadium zaawansowania I lub II według klasyfikacji FIGO<sup>(17–20)</sup>. Wyniki tych prac wskazują, że częstość występowania wznowy guzów IB–IIA w węzłach chłonnych wynosi 10–20% i odsetek ten wzrasta wraz z wyższym stopniem zaawansowania choroby – do wartości 70%<sup>(19,21,22)</sup>.

Nasze badania potwierdzają założenie, że większość pacjentek z nawrotem raka szyjki macicy wykazuje objawy. Podobne wyniki uzyskiwali Bodurka-Bevers i wsp.<sup>(18)</sup> Z kolei w badaniu Duyn i wsp. odsetek nawrotów choroby wynosił 45%, a powtórna choroba rozpoznawano w czasie umówionych wizyt kontrolnych jedynie w 32% przypadków. W przypadku powtórnej choroby DFI był czynnikiem prognostycznym przeżycia<sup>(19)</sup>.

Bodurka-Bevers i wsp. sugerują, że obserwacja po zakończeniu leczenia onkologicznego jest kierowana do pacjentek bez objawów, u których wczesne wykrycie nawrotu może wpłynąć na długość przeżycia, a dane z ich badań wskazują, że część kobiet może odnieść korzyści z takich kontroli<sup>(18)</sup>.

Z kolei według Ansink i wsp. rutynowe badania kontrolne są nieskuteczne w wykrywaniu nawrotów raka szyjki macicy<sup>(20)</sup>.

W naszym badaniu nawroty choroby w przerwie między badaniami kontrolnymi obserwowano w 57% przypadków, podczas gdy Zola i wsp. zgłaszają 29,7%<sup>(23)</sup>. Jedną z przyczyn tak wysokiego odsetka stwierdzanych wznów może być dobra edukacja pacjentek, ale także częstsze występowanie nawrotów nowotworów agresywnych, które w krótkim czasie dają objawy.

W niewielkich badaniach spotykamy się z wieloma pacjentkami niewykazującymi objawów nawrotu, ale tylko jedno z tych badań wskazuje, że wykrycie bezobjawowego nawrotu choroby wiąże się z dłuższym przeżyciem całkowitym oraz z dłuższym przeżyciem po wykryciu nawrotu w porównaniu z nawrotami objawowymi. Prawdopodobną przyczyną była powoli rozwijająca się wznowa<sup>(23)</sup>. Jednak Mabuchi i wsp. wykazali, że pacjentki, u których stwierdzono nieprawidłowości w badaniach (cytologia, badania TK), cechowały się znamienne dłuższym przeżyciem niż chore, u których pojawiły się objawy. Oznacza to, że badania kontrolne z wykorzystaniem tych procedur diagnostycznych mogą być dla chorych korzystne<sup>(24)</sup>.

W 2007 roku Zola i wsp. opublikowali wyniki badania, w którym zaobserwowali, że jedynie 50,1% pacjentek doświadczają bezobjawowego nawrotu raka szyjki macicy<sup>(23)</sup>. Z kolei Ansink i wsp. zaobserwowali nawrót bezobjawowy u 13%, a Bodurka-Bevers i wsp.

*et al.*<sup>(18)</sup> Duyn *et al.* found that the abundance ratio of recurrence is 45% for patients in the whole group, recurrence was detected during a scheduled follow-up visit in only 32% of all cases. In recurrent disease, the DFI was a prognostic factor for survival<sup>(19)</sup>.

Bodurka-Bevers *et al.* pointed that post-therapy surveillance programs are directed toward asymptomatic patients in whom early detection of recurrence may impact survival, and data from their study indicate that a subset of women may benefit from such surveillance<sup>(18)</sup>.

According to Ansink *et al.*, routine follow-up surveillance is ineffective in detecting recurrent cervical carcinoma<sup>(20)</sup>.

The incidence of the interval of recurrence in our series was 57%, respectively, while Zola *et al.* found 29.7%<sup>(23)</sup>. One reason for the higher number of relapses diagnosed in these patients might be the good education of the patients themselves, while on the other hand, a higher incidence of recurrence of aggressive types of carcinoma that produce symptoms in a short period of time could be cause.

While there are a number of asymptomatic patients, in small studies, only one of these studies pointed out that detecting asymptomatic recurrence is associated with longer overall survival as well as with longer survival following the detection of recurrence in patients in comparison with those with a symptomatic relapse. The probable cause was indolent ongoing relapse<sup>(23)</sup>. Mabuchi *et al.* showed that the patients who were first diagnosed with abnormal physical findings (Pap smear, CT scan) had a significantly better survival rate than those who first presented with symptoms. This indicates that patients may benefit from a routine follow-up using these diagnostic procedures for detecting asymptomatic recurrence<sup>(24)</sup>.

Zola *et al.* in 2007 published a study in which they found that only 50.1% of patients had asymptomatic recurrence of cervical cancer<sup>(23)</sup>. Ansink *et al.* found 13% representation of patients with asymptomatic recurrence and Bodurka-Bevers *et al.* 14%<sup>(18,20)</sup>. Duyn *et al.* found 13% of patients had asymptomatic recurrence<sup>(19)</sup>. The numbers of patients with asymptomatic recurrences represented 26.6% in our series.

We observed 37.7% of recurrences in the pelvis, 53.3% as distant recurrences and in 8.8% of patients had a combination of distant and local recurrence. Zola *et al.* indicate a 71.6% incidence of local recurrence, 24.2% distant recurrence and 4.3% distant and local recurrence combined<sup>(23)</sup>. Bodurka-Bevers *et al.* ascertained the level of recurrences as 51% pelvic, 37% and 11.5% from multiple. The data in the study by FIGO stage IB was obtained only from recurrence after radical treatment<sup>(18)</sup>.

In our groups of patients there were no statistically significant differences in the survival rates between the two groups. Similar conclusions have also been published by other authors<sup>(17–20)</sup>. Only one retrospective analysis, published by Zola *et al.*, found a statistically significant

u 14% chorych<sup>(18,20)</sup>. W końcu Duyn i wsp. podają, że odsetek pacjentek z bezobjawowym nawrotem wynosił również 13%<sup>(19)</sup>. W naszym badaniu odsetek ten kształtował się na poziomie 26,6%.

Zaobserwowaliśmy 37,7% nawrotów w okolicy miednicy, 53,3% nawrotów odległych oraz 8,8% nawrotów złożonych (miejscowych i odległych). Zola i wsp. wskazują, że 71,6% pacjentek doświadcza nawrotu miejscowego, 24,2% – nawrotu odległego, a 4,3% – nawrotu złożonego<sup>(23)</sup>. Z kolei Bodurka-Bevers i wsp. podają, że odsetek nawrotów w okolicy miednicy wynosi 51%, a 37% i 11,5% w innych miejscach. Dane z badania, do którego włączono kobiety z nowotworem stopnia IB według klasyfikacji FIGO, zostały zebrane dopiero po pojawieniu się nawrotu po przeprowadzeniu leczenia radykalnego<sup>(18)</sup>.

W naszych grupach pacjentek nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w długości przeżycia pomiędzy badanymi grupami. Inni autorzy wyciągnęli podobne wnioski<sup>(17–20)</sup>. Tylko w jednym badaniu retrospektywnym, opublikowanym przez Zolę i wsp., wykazano statystycznie istotną różnicę w czasie przeżycia pacjentek z nawrotem bezobjawowym, ale sami autorzy stwierdzają potrzebę weryfikacji tych obserwacji w badaniu prospektywnym<sup>(23)</sup>.

### RAK BŁONY ŚLIZOWEJ TRZONU MACICY

Nie udowodniono, że u pacjentek z rakiem endometrium badania kontrolne wiążą się z dłuższym przeżyciem. W naszym badaniu również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w długości przeżycia pacjentek po stwierdzeniu nawrotu choroby.

W badaniach Reddoch i wsp. odsetek nawrotu wynosił 11%, z czego 41% stanowiły pacjentki z objawami, a 59% pacjentki bez objawów. Według autorów dalsze badania zwiększyłyby koszt obserwacji bez korzystnego wpływu na przeżycie, ponieważ 56–70% nawrotów diagnozowano w podstawowym badaniu ginekologicznym<sup>(25)</sup>.

Berchuck i wsp. wykazali, że częstość występowania nawrotu wynosi 12%. W czasie 10 lat obserwacji 510 pacjentek stwierdzono 44 przypadki nawrotu w następujących lokalizacjach: 27% w pochwie i szyjce macicy, 27% w miednicy lub pochwie i jamie brzusznej, 10% w płucach, 29% w jamie miednicy i jamie brzusznej, a także nawrót odległy oraz 7% w innych lokalizacjach. Według tego badania niski wskaźnik nawrotu raka błony śluzowej macicy stopnia I/II według klasyfikacji FIGO oraz brak odpowiednio skutecznego leczenia drugiej linii, cytologicznych badań kontrolnych i badań radiologicznych klatki piersiowej wydają się mieć niewielki wpływ na przeżycie<sup>(26)</sup>. W naszym badaniu zaobserwowano inne lokalizacje nawrotowego nowotworu, ponieważ do badania włączyliśmy pacjentki we wszystkich stopniach zaawansowania choroby według FIGO, a nie tylko ze stopniem I i II. Autorzy wskazują, że obserwacja pacjentek wiązała się z dużą ilością badań przeprowadzanych w celu wykrycia pięciu potencjalnie wyleczalnych nawrotów bezobjawowych. Całkowity czas przeżycia

difference in survival for patients with asymptomatic recurrence of the disease, although the authors consider it necessary to verify these findings in a prospective study<sup>(23)</sup>.

### ENDOMETRIAL CANCER

In patients with endometrial cancer, it has not been proven whether follow-up is associated with survival benefits. Accordingly, in our study there were no statistically significant differences in the survival of patients after detection of disease recurrence.

Reddoch *et al.* found an 11% recurrence rate, where 41% of patients were symptomatic and 59% were asymptomatic. According to these authors, further investigation methods would increase the cost of tracking with no positive impact on survival, as 56–70% of recurrences were apparently detected in a basic gynecologic examination<sup>(25)</sup>.

Berchuck *et al.* showed a 12% incidence of recurrence. During a 10-year period in which 510 patients were followed, 44 cases of localized recurrence were estimated in the following locations: 27% – vagina and cervix, 27% – pelvis or vagina and abdominal cavity, 10% – lungs, 29% – pelvis/abdominal cavity and distant recurrence, and 7% – other. According to this study the low recurrence rate of FIGO stage I/II endometrial cancer and the paucity of effective second-line treatment, surveillance Pap smears and chest radiographs appear to have little impact on survival<sup>(26)</sup>. In our study, we found a different localization of recurrences, probably because we processed a set of patients in all stages by FIGO and not just those in stage I and II. The authors pointed out that the monitoring was associated with a large number of examinations in order to detect potentially curable five asymptomatic recurrences. Overall survival in the whole group was only 1.2%. This generally indicates that in the case of detection of recurrence of endometrial cancer, the subsequent treatment is successful in only 10–20% of patients<sup>(26)</sup>. In our series, we found two asymptomatic recurrences in the vagina. One patient died after 7 months and the other after 33 months.

Owen and Duncan published a study in which they found 16.6% recurrences of endometrial cancer. Of the 17 patients with the relapsed disease, 79% were symptomatic at the time of the recurrence. There were no statistically significant differences in survival between symptomatic and asymptomatic patients<sup>(27)</sup>. Several patients in our study had longer survival. Comparison of survival is problematic, however, which we have discovered because in our study we worked with a three-fold greater number of patients.

Salvesen *et al.* indicate 18.8% incidence of recurrence of endometrial cancer. In low-risk patients at stage IA and IB according to FIGO they did not find even one asymptomatic recurrence, and low risk women should

w całej grupie badanej wynosił jedynie 1,2%. Dane te wskazują, że w przypadku stwierdzenia nawrotu raka endometrium dalsze leczenie jest skuteczne jedynie w 10–20% przypadków<sup>(26)</sup>. W naszym badaniu zaobserwowaliśmy dwa bezobjawowe nawroty w pochwie. Jedna z pacjentek zmarła po 7, a druga po 33 miesiącach.

Owen i Duncan opublikowali wyniki badania, w którym stwierdzili 16,6% nawrotów raka endometrium. Z 17 pacjentek 79% wykazywało objawy w czasie pojawienia się nawrotu. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w długości przeżycia między pacjentkami z objawami i bez objawów<sup>(27)</sup>. W naszym badaniu u kilku pacjentek przeżycie było dłuższe. Porównywanie długości przeżycia jest jednak problematyczne, o czym przekonaliśmy się, analizując trzy razy większą grupę pacjentek. W badaniu Salvesen i wsp. częstość nawracania raka endometrium wynosiła 18,8%. U pacjentek niskiego ryzyka w stopniu zaawansowania IA i IB według klasyfikacji FIGO nie wykryto ani jednego przypadku nawrotu bezobjawowego. W tej grupie kobiet powinno się rozważyć prowadzenie badań kontrolnych z mniejszą częstotliwością. W grupie wysokiego ryzyka konieczne było przeprowadzenie 653 rutynowych badań, aby wykryć jeden bezobjawowy nawrót<sup>(28)</sup>.

Agboola i wsp. zaobserwowali 11,57% nawrotów i nie stwierdzili statystycznie istotnych różnic w przeżyciu pacjentek z objawowym i bezobjawowym nawrotem raka błony śluzowej trzonu macicy. Intensywna obserwacja nie poprawia przeżycia pacjentek, ale może przyczynić się do obniżenia chorobowości i poprawy jakości życia<sup>(29)</sup>.

Shumsky i wsp. przeprowadzili badanie podobne do naszego pod względem liczebności grupy badanej. Obserwowali oni 317 pacjentek po zakończeniu leczenia podstawowego i stwierdzili wznowę choroby u 53 osób (16,7%), z których 75% wykazywało objawy. Siedemdziesiąt procent nawrotów wykryto w czasie pierwszych 3 lat obserwacji. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic we wskaźnikach przeżycia między pacjentkami wykazującymi objawy choroby a pacjentkami, u których wznowę wykryto w czasie rutynowego badania<sup>(30)</sup>. Rezultaty tego badania się prawie identyczne z naszymi wynikami.

Tjalma i wsp. podają, że odsetek pacjentek z nawrotem wyniósł 13%, a 83% stanowiły nawroty objawowe. Autorzy podsumowują, że długość przeżycia pacjentek jest różna i nie zależy od obecności czy braku objawów w czasie nawrotu<sup>(31)</sup>.

Lajer i wsp. wskazują, że w czasie pierwszych 3 lat po zakończeniu leczenia podstawowego diagnozuje się 70–95% przypadków nawrotu raka endometrium. Częstość względna nawrotu wynosi 8–19%<sup>(32)</sup>.

Ryzyko nawrotu u pacjentek w grupie niskiego ryzyka szacuje się na 1–3%, a w grupie wysokiego ryzyka – na 5–16%. W naszym badaniu w obu grupach częstość występowania wznów była prawie dwa razy wyższa. Może to wynikać z kwalifikacji pacjentek do grup ryzyka na podstawie różnych kryteriów<sup>(25,26,29,33–35)</sup>.

be considered for an alternative, less frequent follow-up. The high-risk group needed 653 regular examinations to detect one asymptomatic recurrence<sup>(28)</sup>.

Agboola *et al.* found an 11.57% recurrences and stated that there was no statistically significant difference in the survival of patients with symptomatic and asymptomatic recurrence of endometrial cancer. Intensive monitoring does not improve survival of patients, although it may contribute to reducing morbidity and improving quality of life<sup>(29)</sup>.

Shumsky *et al.* conducted a study similar to our range, which followed 317 patients after primary treatment and found 53 patients with relapsed disease (16.7%), 75% of whom were symptomatic. Seventy percent of the recurrences were detected within the first 3 years of follow-up. There were no statistically significant differences in the survival rates of patients with symptoms of the disease and patients whose relapse was detected during a routine examination<sup>(30)</sup>. The results of this study are almost identical with the results of our study.

Tjalma *et al.* found 13% recurrence, 83% of which were symptomatic. The discussion concludes that regardless of the presence or absence of symptoms of recurrence, the survival of patients is different<sup>(31)</sup>.

Lajer *et al.* indicated that during the first 3 years after primary treatment, they found a 70–95% recurrence of endometrial cancer. The relative incidence of recurrence is 8–19%<sup>(32)</sup>.

The risk of recurrence in the “low-risk” group is from 1 to 3%, and the risk of recurrence in the “high-risk” group is from 5 to 16%. The representation of relapses in both of these risk groups nearly doubled in our study. The reason was probably the classification of patients into risk groups, with different working groups subjected to different criteria<sup>(25,26,29,33–35)</sup>.

Gadducci *et al.* pointed out that an intensive surveillance protocol seems to have no significant impact on the outcome of patients with clinical stage I endometrial cancer. Simplified follow-up programs tailored for patient subsets with different recurrence risk are required<sup>(33)</sup>.

Fung-Kee-Fung *et al.* evaluated the benefit-risk monitoring for both groups of patients. Only 2 out of 1000 patients from low-risk groups show at benefit from follow-up. On the other hand, only 7 out of 1000 patients from high-risk groups benefit from early detection of disease recurrence. Given the percentage of high-risk groups and the number of relapses, it is necessary to perform a large number of tests to detect a small number of recurrences in the low risk group. Counseling on the potential symptoms of recurrence is extremely important because the majority of patients with recurrences were symptomatic<sup>(36)</sup>.

Carrara *et al.* showed that women with asymptomatic recurrence showed a better clinical outcome compared with those with symptomatic relapse. This was a multi-center retrospective analysis conducted in eight Italian institutions<sup>(37)</sup>.

Gadducci i wsp. stwierdzili, że intensywne obserwacje wydaje się nie mieć znamiennej wpływu na długość przeżycia pacjentek z rakiem błony śluzowej trzonicy w I stopniu. Potrzebne są więc programy obserwacji dostosowane do podgrup pacjentów na podstawie ryzyka nawrotu<sup>(33)</sup>.

Fung-Kee-Fung i wsp. ocenili stosunek korzyści obserwacji w połączeniu z ryzykiem w obu grupach pacjentek. Tylko 2 na 1000 osób z grupy niskiego ryzyka wykazują korzyści z badań kontrolnych. Z drugiej strony tylko 7 na 1000 osób z grupy wysokiego ryzyka wykazuje korzyści związane z wcześniejszym wykryciem nawrotu. Biorąc pod uwagę odsetek grup wysokiego ryzyka i ilość nawrotów, konieczne jest wykonanie wielu badań w celu wykrycia niewielkiej liczby nawrotów w grupie niskiego ryzyka. Edukacja pacjentek na temat możliwych objawów nawrotu choroby jest niezwykle ważna, ponieważ większość z nich doświadcza nawrotu objawowego<sup>(36)</sup>.

Carrara i wsp. zaobserwowali, że kobiety z nawrotem bezobjawowym wykazywały lepszy ogólny wynik kliniczny w porównaniu z chorymi ze wznową dającą objawy. Było to wielośrodkowe badanie retrospektywne prowadzone w 8 ośrodkach we Włoszech<sup>(37)</sup>.

### RAK JAJNIKA

Przeanalizowaliśmy czas przeżycia pacjentek po leczeniu podstawowym raka jajnika i zaobserwowaliśmy, że nawrót choroby wystąpił w 32,2% przypadków. We wcześniejszych stadiach choroby (IA–IIA według klasyfikacji FIGO) nawrót odnotowano w 19% przypadków, a w stadiach bardziej zaawansowanych (IIB–IV według FIGO) – u 67% pacjentek. Gadducci i wsp. twierdzą, że ryzyko nawrotu we wczesnych stadiach zaawansowania choroby wynosi 20–30%, a w stadiach zaawansowanych – 50–75%<sup>(38)</sup>, z kolei badacze z Czech podają, że ryzyko nawrotu we wczesnych stadiach zaawansowania choroby wynosi 10–20%, a w stadiach zaawansowanych – 60–85%<sup>(39)</sup>.

Gadducci i wsp. zaobserwowali, że obecność objawów w czasie wznowy nie była istotnym czynnikiem prognostycznym. Podsumowując, nie ma różnicy w długości przeżycia między pacjentkami wykazującymi i niewykazującymi objawów w czasie nawrotu raka jajnika<sup>(40)</sup>.

Chan i wsp. przetestowali różne schematy obserwacji pacjentek onkologicznych, z których 45% nie miało objawów, a 55% miało objawy w czasie nawrotu choroby. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w długości przeżycia pomiędzy badanymi grupami, kwestionując w ten sposób rolę rutynowych badań kontrolnych. Rola rutynowego badania fizykalnego okazała się ograniczona. Niewykluczone więc, że można pominąć tę część badania w rutynowej kontroli pacjentek<sup>(41)</sup>. Nasze badanie wykazało również zróżnicowane wskaźniki przeżycia w obu grupach pacjentek. Z kolei badania prowadzone przez Tannera i wsp. stanowiły wyjątek, gdyż wykazały poprawę długości przeżycia u pacjentek z nawrotem stwierdzonym, gdy choroba nie

### OVARIAN CANCER

We analyzed the survival of patients after primary treatment for ovarian cancer and found recurrence in 32.2% of cases. In the early stages of the disease (IA–IIA according to FIGO) we found recurrence in 19% and in the advanced stages (IIB–IV according to FIGO), we found recurrence in 67% of patients. Gadducci *et al.* presented the abundance ratio in the early stages of recurrence as 20–30%, and in the advanced stages as 50–75%<sup>(38)</sup> while Czech authors indicate the risk of recurrence in the early stages as 10–20% and in advanced stages as 60–85%<sup>(39)</sup>.

Gadducci *et al.* observed that the presence of symptoms at the time was found to be a prognostically irrelevant factor. In conclusion, there are no difference in the survival of patients with symptomatic and asymptomatic recurrence of ovarian cancer<sup>(40)</sup>.

Chan *et al.* tested different ways of follow-up, and 45% of patients had asymptomatic recurrence and 55% symptomatic recurrence of the disease. There were no statistically significant differences in the survival of these two groups of patients, questioning the role of routine surveillance of patients. Routine physical examination had a very limited additional role and could be possibly omitted as part of the routine follow-up strategy<sup>(41)</sup>. In our study we found equally distinct survival rates in these two groups of patients.

Tanner *et al.* formed an exception and showed improved survival duration in patients with their recurrence detected in the asymptomatic phase as compared with patients with a symptomatic recurrence. This difference can be explained by the length-time bias<sup>(42)</sup>. The results of the mentioned study are in contrast to those we observed in our work.

Geurts *et al.* published their paper in 2012 and concluded that routine follow-up in ovarian cancer patients is not expected to improve life expectancy. The timing of detection of recurrent ovarian cancer is immaterial until markedly improved treatment options become available<sup>(43)</sup>.

Patients with relapsed ovarian cancer have a very poor prognosis. Median overall survival is less than 2 years and the 5-year overall survival rate is less than 10%<sup>(44,45)</sup>.

Von Georgi *et al.* pointed out in their study that there is no evidence of intensive follow-up offering higher chances of survival. However, more intensive surveillance after a period of 2 years may prove beneficial<sup>(45)</sup>. Recurrence of the disease for most patients is infaust. Geurts *et al.* examined the effectiveness of monitoring and found that five published studies did not confirm the assumption of a positive impact of monitoring on survival<sup>(43)</sup>.

Rustin *et al.* in a study of early treatment of relapse of the disease on the basis of CA-125 elevation emphasized that long treatment period reduced quality of life caused by the long treatment period<sup>(46)</sup>. In both studies it was predicted that no impact on survival would be observed in patients who were not monitored at all. This was because such a practice of not following up is considered to be unethical<sup>(47)</sup>.

dawała objawów, w porównaniu z pacjentkami z nawrotem objawowym. Różnicę tę można wyjaśnić jako błąd systematyczny z tytułu długości trwania choroby (*length-time bias*)<sup>(42)</sup>. Wyniki tego badania nie zgadzają się z naszymi obserwacjami.

Geurts i wsp. w pracy opublikowanej w 2012 roku stwierdzili, iż rutynowe badania kontrolne u pacjentek z rakiem jajnika nie mają na celu przedłużenia życia. Czas wykrycia nawracającego nowotworu będzie kwestią nieistotną do czasu, aż dostępne będą wyraźnie lepsze metody leczenia<sup>(43)</sup>. Niestety, w przypadku pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika rokowanie nie jest dobre. Mediana przeżycia całkowitego wynosi mniej niż 2 lata, a wskaźnik 5-letniego przeżycia kształtuje się na poziomie niższym niż 10%<sup>(44,45)</sup>. Von Georgi i wsp. wskazują, że nie ma dowodów na to, że intensywne obserwacje pacjentek przyczynia się do lepszego przeżycia. Jednak wzmożona obserwacja po upływie 2 lat może okazać się korzystna<sup>(45)</sup>. Nawrót choroby jest dla większości chorych bardzo niefortunny. Geurts i wsp. zbadali skuteczność obserwacji pacjentek i zaobserwowali, że pięć opublikowanych badań nie potwierdziło korzystnego wpływu obserwacji na długość przeżycia<sup>(43)</sup>. W badaniu dotyczącym wczesnego leczenia wznowy choroby rozpoznawanej na podstawie podwyższonego poziomu markera CA-125 Rustin i wsp. podkreślają, że długi okres leczenia pogarsza jakość życia<sup>(46)</sup>. W obu badaniach zakładano, że u pacjentek niemonitorowanych w ogóle nie będzie się obserwować żadnego wpływu na przeżycie. Powodem takiego założenia był fakt, że taka praktyka jest uznana za nieetyczną<sup>(47)</sup>.

Regularne monitorowanie poziomu CA-125 w surowicy wiąże się z pogorszeniem jakości życia. Zazwyczaj możliwe jest przeprowadzenie dalszych procedur terapeutycznych, gdy poziom tego markera jest podwyższony<sup>(46)</sup>. Monitorowanie poziomu CA-125 powinno się przeprowadzać zgodnie z opublikowanymi wytycznymi<sup>(48)</sup>.

Według naszych danych nie można oczekiwać, że intensywne procedury kontrolne będą lepsze niż wykonanie badań na życzenie. Ponieważ nie wiadomo, jaka strategia prowadzenia obserwacji jest optymalna, nie da się jej zdefiniować w oparciu o podstawowe procedury terapeutyczne ze względu na dużą różnorodność pacjentek chorujących na nowotwór ginekologiczny.

Potencjalnym źródłem problemów są pacjentki, dla których skuteczne leczenie nie jest dostępne. Wczesne wykrycie nawrotu może prowadzić do zmiany jakości życia pacjentek. W przypadku raka jajnika mediana czasu od stwierdzenia podwyższenia poziomu CA-125 do pojawienia się objawów klinicznych to 3–5 miesięcy<sup>(49)</sup>. Pozostaje pytanie: czy niepokój i stres pacjentek jest akceptowalną ceną za badanie kontrolne?

## WNIOSKI

Wyniki naszego badania stanowią odzwierciedlenie opieki onkologicznej w danym czasie. Przeżycie pacjentek

The regular monitoring of serum levels of CA-125 is associated with a reduction in the quality of life. It is usually possible that with an indication of elevation, the programming of other therapeutic procedures can be conducted<sup>(46)</sup>. Monitoring of CA-125 should be carried out according to published recommendations<sup>(48)</sup>.

According to our data, we cannot expect intensive follow-up procedures to be better than surveillance on demand. As the optimal follow-up schedule is unknown, we cannot define the optimal follow-up program because gynecology cancer patients are very different, depending on initial therapeutic procedures.

A potential source of problems is patients for whom effective treatment is not actually available. Early detection of recurrence may lead to changing the patient's quality of life. In ovarian cancer for instance, the median lead time between elevated CA-125 levels and clinical evidence of recurrence is 3–5 months<sup>(49)</sup>. The question is whether anxiety or stress is an acceptable trade-off for a follow-up.

## CONCLUSIONS

The results of our study are a reflection of oncologic care in a certain time period. Survival of patients depends primarily on the perfect primary therapy, especially surgical treatment.

Regular routine follow-up visits and technical examinations carry a financial burden. They cannot be justified if there is no benefit. However, patient-initiated follow-up or surveillance on demand can to be considered as an alternative follow-up.

Since so far there is no clear evidence of the positive impact of surveillance on patient survival, it is necessary to focus on other aspects of care, particularly to improve the quality of life of patients. Psychological support and treatment of side-effects improves the quality of life of patients. It is possible that the biological nature of the tumor and knowledge about cancer stem cells will determine the next mode of follow-up.

## PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Vistad I., Moy B.W., Salvesen H.B., Liavaag A.H.: Follow-up routines in gynecological cancer – time for a change? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011; 90: 707–718.
2. Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (Italy). 2012. Adres: [www.sigo.it](http://www.sigo.it).
3. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (Denmark). 2012. Adres: [www.dgc.eu.com/fundanemt/files/filer/DGC\\_retningsslinier\\_for\\_cervix\\_revideret20jan2007.pdf](http://www.dgc.eu.com/fundanemt/files/filer/DGC_retningsslinier_for_cervix_revideret20jan2007.pdf).
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Germany) – AWMF online – Leitlinien – FRAME-Version 2010. Adres: [www.awmf.org/orgleitlinien/detail/II/032-034.html](http://www.awmf.org/orgleitlinien/detail/II/032-034.html).
5. ESMO (European Society for Medical Oncology) 2011 – Guidelines. 2012. Adres: [www.annonc.oxfordjournals.org/content/20/suppl.4/iv29.full](http://www.annonc.oxfordjournals.org/content/20/suppl.4/iv29.full).

zależy głównie od skuteczności leczenia podstawowego, w szczególności chirurgicznego.

Regularne, rutynowe wizyty i badania kontrolne są istotnym obciążeniem finansowym. Praktyki takie nie są uzasadnione, jeśli nie przynoszą korzyści. Można jednak uznać, że badania kontrolne lub obserwacja pacjenta na jego życzenie stanowią alternatywną formę kontroli.

Skoro do tej pory nie przedstawiono wyraźnych dowodów na pozytywny wpływ obserwacji na długość przeżycia pacjentek, należy skupić się na innych aspektach opieki, szczególnie tych, które przyczyniają się do poprawy jakości życia pacjentek. Wsparcie psychologiczne i leczenie działań niepożądanych poprawiają jakość życia. Możliwe, że biologiczna natura guza i wiedza na temat rakowych komórek macierzystych określi w przyszłości nowy sposób obserwacji pacjentów.

6. Benedet J.L., Bender H., Jones H. 3<sup>rd</sup> i wsp.: FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2000; 70: 209–262.
7. Pecorelli S.: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009; 105: 103–104.
8. Maggino T., Landoni F., Sartori E. i wsp.: Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer* 2000; 89: 116–122.
9. Cheng X., Zang R., Wu X. i wsp.: Recurrence patterns and prognostic factors in Chinese patients with squamous cell carcinoma of the vulva treated with primary surgery. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 158–162.
10. Woolderink J.M., de Bock G.H., de Hullu J.A. i wsp.: Patterns and frequency of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 293–299.
11. Rhodes C.A., Cummins C., Shafi M.I.: The management of squamous cell vulval cancer: a population based retrospective study of 411 cases. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105: 200–205.
12. Nordin A., Mohammed K.A., Naik R. i wsp.: Does long-term follow-up have a role for node negative squamous carcinoma of the vulva? The Gateshead experience. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2001; 22: 36–39.
13. Mlynček M.: Sledování po léčbě. W: Cibula D., Petruželka L. i wsp.: *Onkogynekologie*. Grada Publishing, Praha 2009: 370.
14. de Hullu J.A., Hollema H., Lolkema S. i wsp.: Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002; 95: 2331–2338.
15. Stehman F.B., Bundy B.N., Ball H., Clarke-Pearson D.L.: Sites of failure and times to failure in carcinoma of the vulva treated conservatively: a Gynecologic Oncology Group study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174: 1128–1132.
16. Monk B.J., Tewari K.S.: Invasive cervical cancer. W: DiSaia P.J., Creasman W.T. (red.): *Clinical Gynecologic Oncology*. Wyd. 7, Mosby, St. Louis (MO) 2002: 54–124.
17. Morice P., Deyrolle C., Rey A. i wsp.: Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 218–223.
18. Bodurka-Bevers D., Morris M., Eifel P.J. i wsp.: Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol. Oncol.* 2000; 78: 187–193.
19. Duyen A., Van Eijkeren M., Kenter G. i wsp.: Recurrent cervical cancer: detection and prognosis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2002; 81: 351–355.
20. Ansink A., de Barros Lopes A., Naik R., Monaghan J.M.: Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996; 103: 1156–1158.
21. Stehman F.B., Bundy B.N., DiSaia P.J. i wsp.: Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991; 67: 2776–2785.
22. Burghardt E. (red.): *Surgical Gynecologic Oncology*. Thieme Medical Publishers Inc., New York 1993: 185–222.
23. Zola P., Fuso L., Mazzola S. i wsp.: Follow-up strategies in gynecological oncology: searching appropriateness. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2007; 17: 1186–1193.
24. Mabuchi S., Isohashi F., Maruoka S. i wsp.: Post-treatment follow-up procedures in cervical cancer patients previously treated with radiotherapy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 286: 179–185.
25. Reddoch J.M., Burke T.W., Morris M. i wsp.: Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol. Oncol.* 1995; 59: 221–225.
26. Berchuck A., Anspach C., Evans A.C. i wsp.: Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1995; 59: 20–24.
27. Owen P., Duncan I.D.: Is there any value in the long term follow up of women treated for endometrial cancer? *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996; 103: 710–713.
28. Salvesen H.B., Akslen L.A., Iversen T., Iversen O.E.: Recurrence of endometrial carcinoma and the value of routine follow up. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104: 1302–1307.
29. Agboola O.O., Grunfeld E., Coyle D., Perry G.A.: Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ* 1997; 157: 879–886.
30. Shumsky A.G., Stuart G.C., Brasher P.M. i wsp.: An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1994; 55: 229–233.
31. Tjalma W.A., van Dam P.A., Makar A.P., Cruickshank D.J.: The clinical value and the cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2004; 14: 931–937.
32. Lajer H., Jensen M.B., Kilsmark J. i wsp.: The value of gynecologic cancer follow-up: evidence-based ignorance? *Int. J. Gynecol. Cancer* 2010; 20: 1307–1320.
33. Gadducci A., Cosio S., Fanucchi A. i wsp.: An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2000; 20: 1977–1984.
34. Morice P., Levy-Piedbois C., Ajaj S. i wsp.: Value and cost evaluation of routine follow-up for patients with clinical stage I/II endometrial cancer. *Eur. J. Cancer* 2001; 37: 985–990.
35. Smith C.J., Heeren M., Nicklin J.L. i wsp.: Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecol. Oncol.* 2007; 107: 124–129.
36. Fung-Kee-Fung M., Dodge J., Elit L. i wsp.: Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group: Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101: 520–529.
37. Carrara L., Gadducci A., Landoni F. i wsp.: Could different follow-up modalities play a role in the diagnosis of asymptomatic endometrial cancer relapses? An Italian multicentric retrospective analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2012; 22: 1013–1019.
38. Gadducci A., Cosio S., Zola P. i wsp.: Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2007; 17: 21–31.
39. Petruželka L., Fischerová D., Novotný J.: *Chemoterapie*. W: Cibula D., Petruželka L. i wsp.: *Onkogynekologie*. Grada Publishing, Praha 2009: 544–554.
40. Gadducci A., Fuso L., Cosio S. i wsp.: Are surveillance procedures of clinical benefit for patients treated for ovarian cancer? A retrospective Italian multicentric study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 367–374.



41. Chan K.K., Tam K.F., Tse K.Y., Ngan H.Y.: The role of regular physical examination in the detection of ovarian cancer recurrence. *Gynecol. Oncol.* 2008; 110: 158–161.
42. Tanner E.J., Chi D.S., Eisenhauer E.L. i wsp.: Surveillance for the detection of recurrent ovarian cancer: survival impact or lead-time bias? *Gynecol. Oncol.* 2010; 117: 336–340.
43. Geurts S.M., de Vegt F., van Altena A.M. i wsp.: Impact of routine follow-up examinations on life expectancy in ovarian cancer patients: a simulation study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2012; 22: 1150–1157.
44. Gadducci A., Cosio S., Conte P.F., Genazzani A.R.: Consolidation and maintenance treatments for patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after first-line chemotherapy: a review of the literature. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2005; 55: 153–166.
45. von Georgi R., Schubert K., Grant P., Münstedt K.: Post-therapy surveillance and after-care in ovarian cancer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 114: 228–233.
46. Rustin G.J.S., van der Burg M.E.L., Griffin C.L. i wsp.; MRC OV05; EORTC 55955 investigators: Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1155–1163.
47. Geurts S.M.E., van Altena A.M., de Vegt F. i wsp.: No supportive evidence for clinical benefit of routine follow-up in ovarian cancer: a Dutch multicenter study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 647–653.
48. Verheijen R.H.M., Cibula D., Zola P., Reed N.; Council of the European Society of Gynaecologic Oncology: Cancer antigen 125: lost to follow-up? A European Society of Gynaecological Oncology consensus statement. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2012; 22: 170–174.
49. Geurts S.M.E., de Vegt F., van Altena A.M. i wsp.: Considering early detection of relapsed ovarian cancer: a review of the literature. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 837–845.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 40 euro.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
  - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
  - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
  - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.pl.
  - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie [www.ginekologia.pl/gazeta](http://www.ginekologia.pl/gazeta).
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

## Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN (10 EUR). The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 40 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
  - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
  - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 For foreign subscribers: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
  - By e-mail: [redakcja@ginekologia.pl](mailto:redakcja@ginekologia.pl).
  - By phone or by fax: phone: +48 22 651 97 83, fax: +48 22 842 53 63.
  - Filling-in a subscription form, which may be found on the page [www.ginekologia.pl/gazeta](http://www.ginekologia.pl/gazeta).
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.