

J. Starzewski^{1,2}, J. Sygut³, M. Malmur¹, M. Klonowski¹, J. Plutecki¹,
A. Chil¹, M. Misiak¹, L. Smorağ¹, A. Wrona-Cyranowska¹, K. Detka¹,
J. Krawczyk¹, P. Kędzierawski⁴, A. Bąk-Dzierżyński¹, T. Postuła¹

Received: 12.11.2007

Accepted: 12.11.2007

Published: 30.11.2007

Recurrence after surgical excision and radiotherapy in cervical cancer stage IB/IIA

Nawroty po leczeniu chirurgicznym i skojarzonym u kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniu IB/IIA wg FIGO

Рецидивы заболевания после хирургического и комбинированного лечения женщин страдающих раком шейки матки в первой B и второй A степени согласно ФИГО

¹ Dział Ginekologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii. Dyrektor ŚCO: dr n. med. S. Gózdź, kierownik Działu: dr hab. n. med. J. Starzewski

² Akademia Świętokrzyska im. Jana Kochanowskiego w Kielcach, Wydział Nauk o Zdrowiu, Zakład Onkologii i Pielęgniarstwa Onkologicznego. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Stanisław Biń

³ Dział Patologii Nowotworów ŚCO. Kierownik Działu: dr n. med. J. Sygut

⁴ Dział Radioterapii ŚCO. Kierownik Działu: dr n. med. P. Kędzierawski

Correspondence to: Świętokrzyskie Centrum Onkologii, ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce, tel.: 041 367 43 57, 367 41 30, e-mail: mmisiak1@gmail.com

Source of financing: Department own sources

Summary

Aim of paper: Analysis of clinical course of tumour recurrence in patients undergoing surgical excision and radiotherapy for FIGO stage IB/IIA cervical cancer and retrospective evaluation of selected clinical-pathological tumour features in the group of patients, who developed a recurrence, with particular emphasis on recurrence-associated risk factors based on the GOG (Gynaecologic Oncology Group) scale. **Material and method:** Retrospective analysis encompassed 107 women treated at the Świętokrzyskie Centrum Onkologii (Holycross Cancer Centre) since 2000 thru 2004. **Results:** Three-year symptom-free survival was obtained in 92 out of 107 women (85%). Recurrence occurred in 16 out of 107 patients (15%), thereof 9 out of 84 women (10%) originally had no lymph-node metastases and 7 out of 23 women (21%) had confirmed lymph node involvement. Recurrences were associated with lateral metastases (5 cases), distant metastases (7 cases) and lateral and distant metastases (4 cases). Recurrence-associated mortality rate was 81% (13 out of 16 patients). Currently, 3 women are alive, 2 thereof having signs of recurrence. Mean recurrence-free survival was 19.6 months and mean symptom-free survival was 8.5 months. Retrospective analysis based on the GOG scale predicted high risk of recurrence (over GOG score 120) in 14 out of 16 women (88%), who did recur and a moderate risk (GOG score 70-120) in the remaining 2 patients (12%). **Conclusions:** High risk of recurrence predicted by the GOG score has been confirmed in the group of women with cervical cancer FIGO stage IB/IIA undergoing combined treatment (surgery and radiotherapy) independent of invasion of regional lymph nodes. An essential risk factor for tumour recurrence is presence of tumour cells in pericervical and perivaginal tissues.

Key words: cervical cancer, surgical treatment, recurrence, recurrence risk evaluation based on GOG score, clinical course

Streszczenie

Cel pracy: Omówienie przebiegu klinicznego wznów po leczeniu chirurgicznym i uzupełniającym raka szyjki macicy w stopniu IB/IIA według FIGO oraz retrospektywna ocena wybranych cech kliniczno-patologicznych guza w grupie kobiet z nawrotem, ze szczególnym uwzględnieniem czynników ryzyka nawrotu według punktacji GOG (Gynaecologic Oncology Group Study). **Materiał i metoda:** Retrospektywnej analizie poddano 107 kobiet leczonych w Świętokrzyskim Centrum Onkologii (SCO) w latach 2000-2004. **Wyniki:** Trzyletnie przeżycie bez objawów nawrotu stwierdzono u 92/107 (85%) pacjentek. Wznowa pojawiła się u 16/107 (15%) chorych, w tym u 9/84 (10%) kobiet, u których nie stwierdzono przerzutów w węzłach regionalnych oraz u 7/23 (21%) kobiet z potwierdzonymi przerzutami do węzłów. Odnotowano 5 wznów bocznych, 7 odległych i 4 wznowy boczne z przerzutami odległymi. Zmarło z powodu wznowy 13/16 (81%) pacjentek. Żyją 3 kobiety, w tym dwie z objawami wznowy. Średni czas wolny od wznowy wyniósł 19,6 miesiąca, a średni czas przeżycia od wykrycia wznowy – 8,5 miesiąca. U 14/16 (88%) chorych ze wznową stwierdzono retrospektywnie wysokie ryzyko wznowy (>120 punktów według GOG), a u 2/16 (12%) średnie ryzyko wznowy (70-120 punktów według GOG). **Wnioski:** Wysokie ryzyko wznowy według punktacji GOG potwierdziło się w grupie kobiet z nawrotem raka szyjki macicy w stopniu IB/IIA według FIGO po leczeniu chirurgicznym i skojarzonym, bez względu na zajęcie regionalnych węzłów chłonnych. Istotnym czynnikiem ryzyka wznowy jest obecność komórek nowotworowych w tkankach otaczających szyjkę macicy i pochwę.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, leczenie chirurgiczne, nawroty po leczeniu, ocena ryzyka wznowy wg punktacji GOG, przebieg kliniczny

Содержание

Цель работы: рассмотрение клинического процесса рецидивов после хирургического и дополнительного лечения рака шейки матки в первой Б и второй А степени согласно ФИГО, а также ретроспективная оценка отдельных клинических и патологических признаков опухолей у женщин с рецидивами, при обращении особенного внимания на факторы риска рецидива согласно классификации ГОГ (сокращенное название на английском языке: Группа изучения гинекологической онкологии). **Материал и метод:** Ретроспективный анализ включал данные 107 женщин, которые лечились в Свентокшиском Центре Онкологии в течение 2000-2004 гг. **Результаты:** Сохранение жизни в течение трех лет было отмечено у 92 на 107 женщин (85%). Возобновление болезни появилось у 16 женщин (15%), в том числе у 9 на 84 пациенток (10%), у которых не было отмечено появления метастаз в региональных узлах и у 7 на 23 женщин (21%), у которых были отмечены метастазы в узлах. Обнаружено появление 5 боковых возобновлений, 7 отдельных и 4 боковых возобновлений с отдаленными метастазами. Умерло в связи с возобновлениями 13 на 16 пациенток (81%). Живут три женщины, в том числе две с симптомами рецидива. Среднее время свободное от возобновления болезни составляло 19,6 месяца, а среднее время продолжения жизни после обнаружения рецидива – 8,5 месяца. У 14 на 16 пациенток (88%) с возобновлением заболевания ретроспективно констатировано большой риск рецидива (>120 пунктов согласно ГОГ) и у 2 на 16 (12%) средний риск рецидива (70-120 пунктов согласно ГОГ). **Выводы:** Большой риск рецидива согласно пунктации ГОГ подтвердился в группе женщин с возобновлением рака шейки матки при первой Б и второй А степени согласно ФИГО после хирургического и комбинированного лечения независимо от распространения на региональные лимфатические узлы. Существенным фактором риска возобновления является наличие клеток новообразований в тканях окружающих шейку матки и влагалище.

Ключевые слова: рак шейки матки, хирургическое лечение, рецидивы после лечения, оценка риска рецидива согласно ГОГ, клинический процесс

INTRODUCTION

Surgical treatment is a generally accepted therapeutic modality in early-stage cervical cancer (FIGO IB/IIA)⁽¹⁻³⁾. In spite of precisely defined standards of surgical technique and in spite of the fact that about 1/3 of women operated receive adjuvant radiotherapy due to an elevated recurrence risk, the reported rate of recurrence is fairly constant at 10-20%⁽⁴⁻⁸⁾. Eval-

WSTEP

Leczenie chirurgiczne jest ogólnie przyjętą metodą postępowania we wczesnych rakach szyjki macicy w stopniu IB/IIA wg FIGO⁽¹⁻³⁾. Pomimo dokładnie określonego standardu postępowania chirurgicznego i faktu, że mniej więcej 1/3 leczonych chirurgicznie kobiet poddawana jest uzupełniającemu napromienianiu z uwagi na zwiększone ryzyko nawro-

Clinical stage (FIGO classification) Zaawansowanie wg FIGO	IA2	IB1	IB2	IIA	Total Suma
Number of patients Liczba kobiet	7	77	15	8	107

Table 1. Clinical stage of cervical cancer according to FIGO classification in the group of 107 women undergoing surgical treatment

Tabela 1. Zaawansowanie kliniczne raka szyjki macicy wg FIGO w grupie 107 kobiet poddanych leczeniu chirurgicznemu

uation of risk of recurrence after surgical treatment of cervical cancer is the subject of several clinical studies devoted to clinical-pathological correlations between tumour features and recurrence of neoplastic disease⁽⁹⁻¹⁵⁾. The aim of the present paper is to review the clinical course of recurrences after surgical treatment of FIGO stage IB/IIA cervical cancer and a retrospective analysis of role of selected clinical-pathological features in this patient population.

MATERIAL AND METHOD

Since 2000 thru 2004, in total 153 women with cervical cancer FIGO stage IB/IIA were treated at the Świętokrzyskie Centrum Onkologii (Holycross Cancer Center). These patients underwent standard surgical treatment i.e. extended hysterectomy Piver's grade II and III⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ with bilateral excision of ilio-obturator lymph nodes. Of this group, 107 women were included in a retrospective analysis, providing satisfactory data. Clinical stage of tumour in this group of women according to FIGO staging system is presented in table 1. Women, who at surgery proved to have GOG-defined risk factors for recurrence (lymph invasion, large tumour size, tumour cells in perimetrial tissues, involvement of perivascular spaces, positive resection margins, G feature) underwent adjuvant external beam irradiation (50-60 Gy in 25-30 fractions) usually combined with chemotherapy (cisplatin, 40 mg/m² QW). Upon completion of teleradiotherapy, patients were received brachytherapy (20-30 Gy in 2-3 fractions).

tu, odsetek wznów utrzymuje się na stałym poziomie 10-20%⁽⁴⁻⁸⁾. Ocena ryzyka wznowy po leczeniu chirurgicznym raka szyjki macicy jest przedmiotem wielu obserwacji klinicznych dotyczących relacji między cechami kliniczno-patologicznymi guza a pojawieniem się nawrotu procesu nowotworowego⁽⁹⁻¹⁵⁾.

Celem pracy jest omówienie przebiegu klinicznego wznów po leczeniu chirurgicznym raka szyjki macicy w stopniu IB/IIA oraz retrospektywna ocena wybranych cech kliniczno-patologicznych w tej grupie kobiet.

MATERIAŁ I METODA

W latach 2000-2004 leczono chirurgicznie w Świętokrzyskim Centrum Onkologii 153 kobiety z rakiem szyjki macicy w stopniu IB/IIA wg FIGO. Przeprowadzono u nich standardowe leczenie chirurgiczne w postaci rozszerzonego usunięcia macicy w stopniu II i III wg Pivera⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ z obustronnym usunięciem węzłów biodrowo-zasłonowych. W grupie tej retrospektywnej ocenie poddano 107 pacjentek, u których uzyskano satysfakcjonujące dane. Zaawansowanie kliniczne nowotworu wg FIGO przedstawiono w tabeli 1.

Kobiety, u których po zabiegu stwierdzono występowanie czynników ryzyka nawrotu (zajęcie węzłów, duży rozmiar guza, obecność komórek nowotworowych w przymaciczych, zajęcie przestrzeni naczyniowych, dodatni margines odcięcia, cecha G) wg kwalifikacji GOG, poddane były uzupełniającemu leczeniu napromienianiem wiązką zewnętrzną (50-60 Gy w 25-30 frakcjach), najczęściej w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna 1/tydzień 40 mg/m²). Po zakończeniu teleradioterapii

	Lymph node metastases absent Węzły (-)	Lymph node metastases present Węzły (+)	Total Suma
Number of women treated Liczba leczonych kobiet	84/107 (78%)	23/107 (22%)	107 (100%)
Survivors Żyje	78/84 (92%)	16/23 (69%)	94/107 (86%)

Table 2. Three-year survival rate in women after combined treatment of cervical cancer FIGO stage IB/IIA, depending on presence or absence of lymph node invasion

Tabela 2. Trzyletnie przeżycia kobiet po leczeniu chirurgicznym i uzupełniającym raka szyjki macicy w stopniu IB/IIA wg FIGO w zależności od zajęcia węzłów chłonnych

	No lymph node invasion Węzły chłonne (-)	Lymph node invasion Węzły chłonne (+)	Total Suma
Number of women treated <i>Liczba leczonych kobiet</i>	84	23	107
Number of women with a recurrence <i>Liczba kobiet ze wznową</i>	9 (10%)	7 (31%)	16 (15%)
Recurrence-related deaths <i>Zmarło z powodu wznowy</i>	6 (7%)	7 (31%)	13 (12%)
Survived with a recurrence <i>Żyje ze wznową</i>	2 (2%)	–	2 (1.4%)
Survived recurrence-free <i>Żyje bez wznowy</i>	1 (1%)	–	1 (0.6%)

Table 3. Three-year recurrence rate after combined treatment of women with cervical cancer FIGO stage IB/IIA depending on lymph node invasion

Tabela 3. Liczba wznów w okresie 3 lat po leczeniu chirurgicznym i uzupełniającym u kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniu IB/IIA wg FIGO w zależności od zajęcia węzłów chłonnych

RESULTS

Invasion of regional lymph node invasion was present in 23 out of 107 patients (22%), thereof 6 patients had over 2 lymph nodes involved. In this subgroup, 3-year survival rate was 86% (94 out of 107). In subgroups with

chore były poddane brachyterapii w dawce 20-30 Gy w 2-3 frakcjach.

WYNIKI

U 23/107 (22%) kobiet stwierdzono zajęcie regionalnych węzłów chłonnych; 6 z nich miało zajęte >2 węzły. Trzy-

Initials <i>Inicjały</i>	Recurrence-free survival <i>Okres wolny od wznowy</i>	Location of recurrence <i>Lokalizacja wznowy</i>	RTG-TH	CHTH	Palliative treatment <i>Leczenie paliatywne</i>	Duration of postoperative survival <i>Czas przeżycia od daty operacji</i>	Died <i>Zgon</i>
R.M.	8 months <i>8 miesięcy</i>	Lateral + distant metastases (liver, lungs) <i>Boczna + przerzuty odległe (wątroba, płuca)</i>	+		CHTH	2 years <i>2 lata</i>	+
O.M.	9 months <i>9 miesięcy</i>	Lateral + abdominal dissemination, invasion of sigmoid colon, rectum and iliofemoral muscle <i>Boczna z rozsiewem w jamie brzusznej i naciek esicy, odbytnicy i mięśnia biodrowo-udowego</i>			Haemorrhage from common iliac artery, arteriography, creation of ileostomy <i>Krwotok z tętnicy biodrowej wspólnej, szycie tętnicy, wylonienie stomii</i>	1 year <i>1 rok</i>	+
P.B.	8 months <i>8 miesięcy</i>	Distant recurrence, dissemination within abdominal cavity, infiltration of peritoneum, abdominal wall, pelvis free <i>Wznowa odległa, rozsiew w jamie brzusznej z naciekiem otrzewnej, powłok brzucha, miednica wolna</i>			Ileus, decompressive anastomosis, ileostomy, resection of part of small bowel with hemicolectomy <i>Ileus, zespolenie omijające, przetoka, usunięcie części jelita cienkiego z hemikolektomią</i>	10 months <i>10 miesięcy</i>	+
B.A.	6 months <i>6 miesięcy</i>	Distant recurrence, tumour dissemination with no pelvic recurrence <i>Wznowa odległa, rozsiew nowotworowy bez wznowy w miednicy małej</i>			Symptomatic treatment <i>Objawowe</i>	9 months <i>9 miesięcy</i>	+
G.D.	43 months <i>43 miesiące</i>	Distant recurrence (lumbar paravertebral region), pelvis free, tumour dissemination <i>Wznowa odległa, okolica lędźwiowa przykręgosłupowa, miednica mała wolna, rozsiew nowotworowy</i>			Nephrostomy <i>Nefrostomia</i>	45 months <i>45 miesięcy</i>	+

Table 4. Location, recurrence-free survival, mode of treatment and overall survival in women with recurrent FIGO stage IB/IIA cervical cancer after combined treatment

Tabela 4. Lokalizacja, okres wolny od wznowy, leczenie i czas przeżycia kobiet z nawrotem po leczeniu chirurgicznym i uzupełniającym raka szyjki macicy w stopniu IB/IIA wg FIGO

and without lymph node invasion, 3-year survival was 69% (16/23) and 92% (78/84), respectively (table 2). During 3 years of follow-up, recurrence was noticed in 16 out of 107 patients (15%), including 9 cases among 84 women without lymph node metastases (10%) and 7 cases among 23 women with lymph node involvement (31%) (tables 2 and 3). Recurrence-related mortality rate was 81% (13 out of 16). Consequently, 3 out of 16 patients are still alive (19%), although 2 of them present signs of a recurrence. Recurrence-free 3-year survival was obtained in 92 out of 107 patients (85%) (table 3). Diagnosis of recurrence was based on physical examination and computed tomography. Individual data con-

letnie przeżycia w omawianej grupie uzyskano u 94/107 (86%) pacjentek, w tym u 78/84 (92%), u których nie potwierdzono zajęcia węzłów i u 16/23 (69%), u których stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych (tabela 2). Podczas trzyletniej obserwacji wznowa wystąpiła u 16/107 (15%) chorych, w tym u 9/84 (10%) pacjentek bez zajętych węzłów i u 7/23 (31%) z zajętymi węzłami (tabela 2 i 3). Zmarło z powodu wznowy 13/16 (81%) kobiet. Żyją nadal 3/16 (19%) kobiety, w tym 2 z objawami wznowy. Trzyletnie przeżycie bez objawów wznowy odnotowano u 92/107 (85%) pacjentek (tabela 3). Wznowę rozpoznano na podstawie badania klinicznego i tomografii komputerowej. Indywidualne dane do-

Initials <i>Inicjały</i>	Recurrence-free survival <i>Okres wolny od wznowy</i>	Location of recurrence <i>Lokalizacja wznowy</i>	RTG-TH	CHTH	Palliative treatment <i>Leczenie paliatywne</i>	Duration of postoperative survival <i>Czas przeżycia od daty operacji</i>	Died <i>Zgon</i>
B.K.	36 months <i>36 miesięcy</i>	Distant recurrence, metastases to the liver, vertebrae, bilateral hydronephrosis <i>Wznowa odległa, przerzuty do wątroby, kręgosłupa, obustronne wodonercze</i>			RTG-TH on lumbar area, nephrostomy <i>RTG-TH na obszar kręgosłupa lędźwiowego, nefrostomia</i>	Lack of precise data <i>Brak dokładnych danych</i>	+
P.D.	24 months <i>24 miesiące</i>	Distant recurrence, vertebral metastasis resulting in pathological fracture <i>Wznowa odległa, przerzut do kręgosłupa ze złamaniem patologicznym</i>			RTG-TH on involved areas of spine, orthopedic stabilization of fractured vertebra <i>RTG-TH na odcinek uszkodzonego kręgosłupa, ortopedyczna stabilizacja uszkodzonego kręgu</i>	Lack of precise data <i>Brak dokładnych danych</i>	+
T.J.	22 months <i>22 miesiące</i>	Lateral recurrence <i>Wznowa boczna</i>			CHTH, nephrostomy <i>CHTH, nefrostomia</i>	36 months <i>36 miesięcy</i>	+
B.P.E.	24 months <i>24 miesiące</i>	Lateral recurrence <i>Wznowa boczna</i>	+		Ileus, excision of part of jejunum and ileum with subsequent anastomosis, parenteral nutrition <i>Niedrożność, resekcja części jelita krętego i czczego z anastomozą, wspomagające żywienie pozajelitowe</i>	66 months with no signs of recurrence <i>66 miesięcy bez objawów wznowy</i>	Alive <i>Żyje</i>
P.E.	36 months <i>36 miesięcy</i>	Distant recurrence, lungs, liver (2006) <i>Wznowa odległa, płuca, wątroba (2006)</i>		+	Excision of lung metastasis (2007) <i>Usunięcie przerzutu z płuca (2007)</i>	60 months <i>60 miesięcy</i>	Alive <i>Żyje</i>
L.I.	24 months <i>24 miesiące</i>	Lateral recurrence, hydronephrosis <i>Wznowa boczna, wodonercze</i>		+	Stabilization, symptomatic treatment <i>Stabilizacja, leczenie objawowe</i>	36 months <i>36 miesięcy</i>	Alive <i>Żyje</i>
Z.K.	15 months <i>15 miesięcy</i>	Lateral recurrence, hydronephrosis <i>Wznowa boczna, wodonercze</i>			RTG-TH, CHTH, nephrostomy <i>RTG-TH, CHTH, nefrostomia</i>	28 months <i>28 miesięcy</i>	+
P.D.	12 months <i>12 miesięcy</i>	Lateral recurrence, tumour dissemination (lungs, liver) <i>Wznowa boczna, rozsiew nowotworowy (płuca, wątroba)</i>			RTG-TH <i>RTG-TH</i>	24 months <i>24 miesiące</i>	+
P.E.	10 months <i>10 miesięcy</i>	Lateral recurrence <i>Wznowa boczna</i>			Symptomatic treatment <i>Objawowe</i>	Lack of precise data <i>Brak dokładnych danych</i>	+
T.A.	18 months <i>18 miesięcy</i>	Distant recurrence (liver, lungs) <i>Wznowa odległa (wątroba, płuca)</i>			Symptomatic <i>Objawowe</i>	24 months <i>24 miesiące</i>	+
E.I.	8 months <i>8 miesięcy</i>	Lateral recurrence with distant metastases <i>Wznowa boczna z przerzutami odległymi</i>			Symptomatic <i>Objawowe</i>	12 months <i>12 miesięcy</i>	+

Table 4. Location, recurrence-free survival, mode of treatment and overall survival in women with recurrent FIGO stage IB/IIA cervical cancer after combined treatment (cont.)

Tabela 4. Lokalizacja, okres wolny od wznowy, leczenie i czas przeżycia kobiet z nawrotem po leczeniu chirurgicznym i uzupełniającym raka szyjki macicy w stopniu IB/IIA wg FIGO (cd.)

Mean age of women with a metastasis <i>Średni wiek kobiet ze wznową</i>	Location of metastasis <i>Lokalizacja wznowy</i>			
	Central <i>Centralna</i>	Lateral <i>Boczna</i>	Distant <i>Odległa</i>	Lateral with distant metastases <i>Boczna z przerzutami odległymi</i>
42.7	–	5	7	4

Table 5. Location of recurrence in the group of women undergoing combined treatment of cervical cancer
Tabela 5. Lokalizacja wznowy w grupie kobiet leczonych chirurgicznie i uzupełniająco z powodu raka szyjki macicy

cerning recurrence features in particular patients are presented in table 4. Histological confirmation of recurrence was obtained in patients subjected to palliative surgery. Mean age of patients at the moment of detection of recurrence was 42.7 years. The following types of recurrence were seen: 5 lateral (31%), 7 distant (44%) and 4 lateral with distant metastases (25%) (table 5). Among the 16 patients who recurred, 11 received adjuvant radiochemotherapy, palliative surgery and/or palliative radiotherapy and chemotherapy. Two patients who did not receive radiotherapy as primary therapy, or received an incomplete dose, were irradiated and 3 women received symptomatic treatment only (table 6). Mean recurrence-free survival was 19.6 months; overall survival in patients who died was 23.2 months and mean symptom-free survival was 8.5 months (table 7). Assessment of selected clinical-pathological features, their parametric values and relative risk of recurrence estimated according to the GOG scoring system^(10,12) in this patient population is presented in tables 8 and 9. Risk of recurrence, according to the GOG scoring model, is a product of relative risk calculated for each one of the three independent risk factors for recurrence, i.e. tumour size, invasion of perivascular spaces and depth of infiltration taking into account its relation to cervix width. According with this scoring system, the risk of recurrence may be estimated as high, moderate or low with scores over 120, 120-40 and under 40, respectively. In 14 out of 16 patients (88%), the estimated risk

tyczące wznowy u każdej z chorych przedstawiono w tabeli 4.

Potwierdzenie histopatologiczne wznowy uzyskano u kobiet poddanych paliatywnemu leczeniu chirurgicznemu. Średni wiek pacjentek ze wznową wynosił 42,7 roku. Odnotowano 5 (31%) wznów bocznych, 7 (44%) odległych i 4 (25%) wznowy boczne z przerzutami odległymi (tabela 5).

W grupie 16 kobiet ze wznową u 11 z nich, poddanych pierwotnie uzupełniającej radiochemioterapii, zastosowano paliatywne leczenie chirurgiczne lub/i paliatywną radioterapię oraz chemioterapię; 2 pacjentki, które nie otrzymały uzupełniającej radioterapii lub otrzymały niepełną jej dawkę, poddano tej terapii, a trzy chore leczono objawowo (tabela 6).

Średni czas wolny od wznowy wynosił 19,6 miesiąca, czas przeżycia kobiet, które zmarły – 23,2 miesiąca, a średni czas przeżycia od momentu wykrycia wznowy – 8,5 miesiąca (tabela 7).

Ocenę wybranych cech kliniczno-patologicznych wraz ze średnimi ich wartościami oraz względne ryzyko wznowy wg punktacji GOG^(10,12) w badanej grupie kobiet przedstawiono w tabelach 8 i 9. Ryzyko wznowy (wg modelu punktacji GOG) oblicza się jako iloczyn ryzyka względnego uzyskanego dla każdego z trzech niezależnych czynników ryzyka wznowy, czyli wielkości guza, zajęcia przestrzeni naczyniowych i głębokości nacieku z uwzględnieniem jego stosunku do grubości szyjki. Zgodnie z tą punktacją ryzyko wznowy oce-

Radical radiochemotherapy <i>Radykalna radiochemioterapia</i>	Palliative surgery <i>Paliatywne leczenie chirurgiczne</i>	Palliative irradiation and palliative chemotherapy <i>Paliatywne napromienianie i paliatywna chemioterapia</i>	Symptomatic treatment <i>Leczenie objawowe</i>
2	Stomies and bowel resections – 3 <i>Stomie i resekcje jelit</i> Stabilization of fractured vertebra – 1 <i>Stabilizacja uszkodzonego kręgu</i> Excision of lung metastasis – 1 <i>Resekcja przerzutu płuca</i> Nephrostomy – 4 <i>Nefrostomia</i>	6	3

Table 6. Treatment modalities implemented in the group of 16 women with metastases
Tabela 6. Rodzaje leczenia zastosowanego w grupie 16 kobiet ze wznową

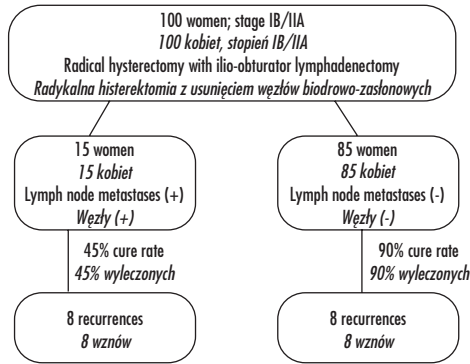


Fig. 1. Usual incidence of lymph node metastases and absolute number of recurrences in women undergoing surgical treatment of cervical cancer FIGO stage IB/IIA (acc. to Thomas G.M., Stehman F.B.)⁽¹⁹⁾

Rys. 1. Typowa częstość przerzutów do węzłów chłonnych i bezwzględna liczba wznów u kobiet po leczeniu chirurgicznym raka szyjki macicy w stopniu IB/IIA (wg Thomas G.M., Stehman F.B.)⁽¹⁹⁾

of recurrence was high and in 2 out of 16 (12%) – moderate. Women scoring over 120 have a 40% risk of recurrence within the next 3 years⁽¹²⁾.

The incidence of tumour cells in perimetrial tissues in women who developed a recurrence was higher than in the entire study population: 11/16 (69%) vs. 17/107 (16%) (table 10). Women with lymph node invasion had more frequent distant metastases without associated pelvic lesions, while women with tumour cells in perimetrial tissues more often presented with local recurrence (table 11).

nia się na wysokie (>120 pkt), średnie (pomiędzy 40 a 120 pkt) lub niskie (<40 pkt). U 14/16 (88%) kobiet stwierdzono wysokie zagrożenie nawrotem choroby, u 2/16 (12%) zagrożenie to oceniono jako średnie. Chore ze wskaźnikiem >120 punktów obarczone są 40% ryzykiem wznowy w ciągu 3 lat⁽¹²⁾.

W grupie kobiet ze wznową częściej obserwowano komórki nowotworowe w przymaciczach (11/16; 69%) w porównaniu z całą grupą kobiet (17/107; 16%) (tabela 10). U pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi częściej występowały wznowy odległe bez zmian w miednicy, natomiast u kobiet z obecnością komórek nowotworowych w przymaciczach częstsze były wznowy miejscowe (tabela 11).

OMÓWIENIE

Algorytm występowania i lokalizacji wznów po chirurgicznym leczeniu płaskonabłonkowego raka szyjki macicy w stopniu IB/IIA w zależności od zajęcia węzłów chłonnych jest dość dokładnie określony i sprawdza się klinicznie^(5,19) (rys. 1-3).

Wznovy te rozpoznawane są u 10-20% operowanych chorych, przy czym u około 30-50% kobiet z zajęтыми węzłami i u 10% kobiet, u których nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych. Częstość wznów w badanej grupie pacjentek mieści się w tych granicach i wynosi odpowiednio 31% i 10% (tabela 3), co odpowiada publikowanym wcześniej przez nasz ośrodek wynikom leczenia chirurgicznego raka szyjki macicy^(20,21). Wznovy znacznie częściej dotyczą raka drobnokomórkowego⁽²²⁾ i postaci gruczołowej raka szyjki macicy, szczególnie w przypadkach zajęcia węzłów chłonnych^(4,23).

<p>Mean recurrence-free survival <i>Sredni czas wolny od wznowy</i></p> <p>Mean overall survival in women, who died <i>Sredni czas przezywania kobiet, które zmarły</i></p> <p>Mean survival in women, who are alive <i>Czas przezywania kobiet, które żyją:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • with signs of recurrence • z objawami wznowy • no signs of recurrence • bez objawów wznowy <p>Mean survival in women who died with a recurrence since the moment of detection of recurrence <i>Średni czas przezywania kobiet, które zmarły ze wznową, od momentu wykrycia wznowy</i></p>	<p>19,6 months (6-43 months) <i>19,6 miesiąca (6-43 miesięcy)</i></p> <p>(13/16, i.e. 81%) 23.2 months (6-45 months) <i>(13/16, tj. 81%) 23,2 miesiąca (6-45 miesięcy)</i></p> <p>3/16, i.e. 19%, including 2 with signs of recurrence (12.5%) <i>3/16, tj. 19%, w tym 2 z objawami wznowy (12,5%)</i></p> <p>12 months with signs of recurrence – 60 months since surgery (lungs, liver) <i>12 miesięcy z objawami wznowy – 60 miesięcy od daty zabiegu (płuca, wątroba)</i></p> <p>10 months with signs of recurrence, 36 months since surgery (hydronephrosis, lateral recurrence) <i>10 miesięcy z objawami wznowy, 36 miesięcy od daty zabiegu (wodonercze, wznowa boczna)</i></p> <p>1/16 (6.25%) – 66 months – supportive parenteral nutrition <i>1/16 (6,25%) – 66 miesięcy – wspomagające żywienie pozajelitowe</i></p> <p>8.5 months <i>8,5 miesiąca</i></p>
---	---

Table 7. Recurrence-free survival and overall survival in women with recurrence after combined treatment of FIGO stage IB/IIA cervical cancer (since the date of surgery)

Tabela 7. Okres wolny od wznowy oraz czas przezywania kobiet ze wznową po leczeniu chirurgicznym i uzupełniającym raka szyjki macicy w stopniu IB/IIA wg FIGO (od daty zabiegu)

Patient's initials Inicjały pacjentki	Patient's age Wiek pacjentki	Size of tumour (cm) Rozmiar guza (cm)	Invasion of perivascular space Zajęcie przestrzeni naczyniowych	Depth of invasion (mm) Głębokość inwazji (mm)	Invasion of cervix perimeter Zajęcie obszaru szyjki	Lymph node invasion Zajęcie węzłów chłonnych	Vaginal margin under 5 mm Margines pochwy poniżej 5 mm	Histological type Typ histologiczny	G feature Cecha G	Tumour cells or lymph node invasion in perimetrial or perivaginal tissue Obecność ognisk nowotworowych lub zajętych węzłów chłonnych w tkankach przymacicy i przypochwia	Adjuvant treatment Leczenie uzupełniające	Relative risk of recurrence according to GOG score Względne ryzyko wznowy wg punktacji GOG
R.M.	42	2 cm	-	20 mm	3/3	-	-	Microcellulare neuroendocrinum	-	-	Chemotherapy Chemioterapia	102
O.M.	40	3 cm	+	25 mm	3/3	-	-	Planoepitheliale	G1	+	Radiotherapy Radioterapia	220
P.B.	48	4 cm	+	30 mm	3/3	+(2/18)	+	Planoepitheliale	G2	+	Radiotherapy Radioterapia	266
B.A.	45	5.2 cm	+	20 mm	3/3	+(6/15) bilateral, + periaortal lymph node (1/1) +(6/15) obustronnie, + węzeł okołoortalny (1/1)	+	Planoepitheliale	G2	+	Radiotherapy Radioterapia	403
G.D.	46	5 cm	+	25 mm	3/3	+(10/19), + periaortal lymph nodes +(10/19), + węzły okołoortalne	+	Planoepitheliale	G2	+	Radiotherapy Radioterapia	403
B.K.	43	4 cm	+	20 mm	3/3	+(2/14) bilateral +(2/14) obustronnie	-	Planoepitheliale	G2	Invasion of isthmus and corpus uteri Naciek cieśni i trzonu macicy	Radiotherapy Radioterapia	266
P.D.	42	3 cm	+	25 mm	3/3	+(3/17) bilateral +(3/17) obustronnie)	-	Planoepitheliale	G2	+ invasion of isthmus + naciek cieśni	Radiotherapy Radioterapia	220
T.J.	43	4 cm	+	18 mm	3/3	-	-	Planoepitheliale	G2	+ invasion of isthmus and entire width of corpus uteri + naciek cieśni i całej grubości trzonu	Radiotherapy Radioterapia	266
B.P.E.	45	2.5 cm	-	13 mm	2/3	-	-	Planoepitheliale	G2	-	Brachytherapy Brachyterapia	98
P.E.	45	3 cm	+	17 mm	2/3	-	-	Planoepitheliale	G2	-	Brachytherapy Brachyterapia	199
L.I.	36	4 cm	+	20 mm	3/3	-	-	Planoepitheliale	G1	+	Did not present for treatment Nie zgłosiła się	266

Table 8. Risk factors for recurrence in the group of women with recurrence after surgical and adjuvant treatment of FIGO stage IB/IIA cervical cancer

Tabela 8. Czynniki ryzyka wznowy w grupie kobiet z nawrotem po leczeniu chirurgicznym z uwzględnieniem leczenia uzupełniającego raka szyjki macicy w stopniu IB/IIA wg FIGO

DISCUSSION

The pattern of development and location of recurrences after surgical treatment of stage IB/IIA planoepithelial cervical cancer depending on invasion of regional lymph nodes is relatively well defined and has been verified by clinical practice^(5,19) (fig. 1-3).

Such recurrences develop in 10-20% of women subjected to surgical treatment; whereby the risk is 30-50% in patients with lymph node metastases and about 10% in those without lymph node invasion. The rate of recurrences seen in this patient population is concordant with these data, being 31% and 10%, respectively (table 3), confirming previously published results of surgical treatment of cervical cancer at our centre^(20,21). Recurrences are much more frequent in the case of small-cell-⁽²²⁾ and adenomatous forms of cervical cancer, particularly if regional lymph nodes are invaded^(4,23).

Nearly 80% of recurrences develop within the first 2 years and the mean survival time of women with recurrence

Około 80% wznów odnotowuje się w pierwszych dwóch latach, a średni czas przeżycia kobiet ze wznową ocenia się na 8 miesięcy⁽⁴⁻⁸⁾, co potwierdzają również nasze obserwacje. Pomimo prób leczenia odsetek pięcioletnich przeżyć po pojawieniu się wznowy jest bardzo niski i oceniany na 2 do 9% kobiet, a tylko u około 5% z nich obserwuje się całkowite cofnięcie objawów⁽⁴⁻⁸⁾, co zgadza się również z naszymi obserwacjami. Tylko 3/16 (19%) kobiety ze wznową przeżyły 3 lata i tylko u 1/16 (6%) stwierdzono całkowitą remisję (tabela 3).

Na uwagę zasługuje potwierdzona w szeregu pracach^(19,24) obserwacja, że liczba wznów w grupach kobiet bez zajętych węzłów jest stosunkowo wysoka (10%) (tabela 3). Wskazuje to na fakt, że ryzyko nawrotu w tej grupie pacjentek nie zależy wyłącznie od stanu węzłów chłonnych. Uważa się, że jest ono związane przede wszystkim z niekorzystnymi cechami kliniczno-patologicznymi samego guza nowotworowego, które jednocześnie są czynnikami ryzyka zajęcia regionalnych węzłów chłonnych^(12,23).

Patient's initials Inicjały pacjentki	Patient's age Wiek pacjentki	Size of tumour (cm) Rozmiar guza (cm)	Invasion of perivascular space Zajęcie przestrzeni naczyniowych	Depth of invasion (mm) Głębokość inwazji (mm)	Invasion of cervix perimeter Zajęcie obszaru szyjki	Lymph node invasion Zajęcie węzłów chłonnych	Vaginal margin under 5 mm Margines pochwy poniżej 5 mm	Histological type Typ histologiczny	G feature Cecha G	Tumour cells or lymph node invasion in perimetrial or perivaginal tissue Obecność ognisk nowotworowych lub zajętych węzłów chłonnych w tkankach przymocza i przypochwia	Adjuvant treatment Leczenie uzupełniające	Relative risk of recurrence according to GOG score Względne ryzyko wznowy wg punktacji GOG
Z.K.	44	4.5 cm	-	20 mm	3/3	-	+	Planoepitheliale	G3	+ isthmus invasion + naciek cieśni	Did not complete treatment Nie ukończyła	237
P.D.	45	5 cm	-	22 mm	3/3	+ >2 nodes + >2 węzły	-	Planoepitheliale	G3	+	Did not consent Nie wyraziła zgody	237
P.E.	37	5 cm	-	19 mm	3/3	-	-	Planoepitheliale	G2	+	Radiotherapy Radioterapia	237
T.A.	40	IIA, status post BRTH, 2 cm	+	Infiltratio dispersa	3/3	+ >2 nodes + >2 węzły	-	Planoepitheliale	-	+	Radiotherapy Radioterapia	-
F.I.	62	4.5 cm	-	25 mm	3/3	-	-	Planoepitheliale	G1	Invasion of inferior part of uterus Naciek dolnej części macicy	Radiotherapy Radioterapia	156

Table 8. Risk factors for recurrence in the group of women with recurrence after surgical and adjuvant treatment of FIGO stage IB/IIA cervical cancer (cont.)

Tabela 8. Czynniki ryzyka wznowy w grupie kobiet z nawrotem po leczeniu chirurgicznym z uwzględnieniem leczenia uzupełniającego raka szyjki macicy w stopniu IB/IIA wg FIGO (cd.)

is 8 months⁽⁴⁻⁸⁾, what is also confirmed by our observations. In spite of aggressive therapy, 5-year survival after development of a recurrence is obtained in 2-9% of women only and only 5% of the patients become entirely symptom-free⁽⁴⁻⁸⁾. This is also confirmed by our data. Only 3 out of 16 women with a recurrence (19%) survived 3 years and only 1 out of 16 (6%) obtained complete remission (table 3).

Noteworthy is a relatively high recurrence rate in women without lymph node invasion (10%), which is confirmed by several authors^(19,24) (table 3). This may indicate, that the risk of recurrence in this group of women does not depend solely on the condition of their lymph nodes. In general opinion, this is associated mainly with unfavourable clinical-pathological features of the tumour itself, which also constitute important risk factors for invasion of regional lymph nodes^(12,23).

Clinical-pathological parameters of the tumour, which constitute generally recognised risk factors for a recurrence include: tumour size, depth of infiltration in relation to cervical width, invasion of perivascular spaces, invasion of the cervical region, lymph node metastases, presence of tumour cells in the perimetrial tissues, direct

Do parametrów kliniczno-patologicznych guza nowotworowego będących zarazem uznanymi czynnikami ryzyka nawrotu zalicza się najczęściej wielkość guza, głębokość nacieku z uwzględnieniem stosunku do grubości szyjki, zajęcie przestrzeni naczyniowej, zajęcie obszaru szyjki, zajęcie węzłów chłonnych, obecność komórek nowotworowych w przymaciczach, bezpośredni lub zbyt bliski kontakt z guzem marginesu usuwanych tkanek, typ histologiczny guza i jego dojrzałość⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Obszerne prospektywne badania GOG^(11,12) zdefiniowały wśród nich tylko trzy niezależne czynniki prognostyczne wpływające na trzyletni okres wolny od wznowy, tj. średnicę guza, głębokość naciekania z uwzględnieniem stosunku do grubości szyjki oraz zajęcie przestrzeni naczyniowych. Pozwoliło to na stworzenie opisanego powyżej modelu punktacji względnego ryzyka wznowy w okresie 3 lat, dzieląc je na wysokie, średnie i niskie. Model ten sprawdza się w praktyce klinicznej^(14,25). U 14/16 (87%) kobiet ze wznową stwierdzono wysokie ryzyko nawrotu (powyżej 120 pkt) sięgające 40% w ciągu 3 lat. U 2/16 (13%) kobiet ryzyko to oceniono jako średnie (tabela 9).

Określenie ryzyka wznowy ma istotne znaczenie w grupie chorych z ujemnymi węzłami, ponieważ grupa ta

Risk factors for recurrence Czynniki ryzyka wznowy	Mean values Wartości średnie
Size of tumour Rozmiar guza	mean diameter 3.74 cm średnio 3,74 cm
Invasion of perivascular spaces Zajęcie przestrzeni naczyniowych	10/16, i.e. 62% 10/16, tj. 62%
Depth of invasion Głębokość inwazji	mean 18.5 mm (13-25 mm) średnio 18,5 mm (13-25 mm)
Invasion of pericervical tissues Zajęcie obszaru szyjki	14/16 (87%) – infiltration 3/3 of cervix 2/16 (13%) – infiltration 2/3 of cervix 14/16 (87%) – naciek 3/3 szyjki 2/16 (13%) – naciek 2/3 szyjki
Lymph node invasion Zajęcie węzłów chłonnych	7/16 (43%) – involvement of over 2 nodes 7/16 (43%) – zajęcie powyżej 2 węzłów
Vaginal margin under 5 mm Margines pochwy poniżej 5 mm	4/16 (25%)
Presence of tumour foci or lymph node metastases in perimetrial and perivaginal tissues Obecność ognisk nowotworowych lub zajętych węzłów chłonnych w tkankach przymacicza i przy pochwie	11/16 (69%)
Feature G Cecha G	G2, G3 11/16 (69%)
Histological type – small-cell cancer Typ histologiczny, rak drobnokomórkowy	1/16 (6%)
Relative risk of recurrence (score) Względne ryzyko wznowy w punktach	70-120 2/16 (13%) >120 14/16 (87%)

Table 9. Mean values of risk factors for recurrence and probability of recurrence based on GOG score in women with recurrent FIGO stage IB/IIA cervical cancer undergoing combined treatment. Risk of recurrence within the next 3 years: low – score 7.5-40, moderate – score 40-120, high – score over 120

Tabela 9. Średnie wartości czynników ryzyka wznowy oraz prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy wg punktacji GOG u kobiet z nawrotem raka szyjki macicy po leczeniu chirurgicznym i uzupełniającym w stopniu IB/IIA wg FIGO. Ryzyko wznowy w okresie 3 lat: niskie – 7,5-40 punktów, średnie – 40-120 punktów, wysokie – powyżej 120 punktów

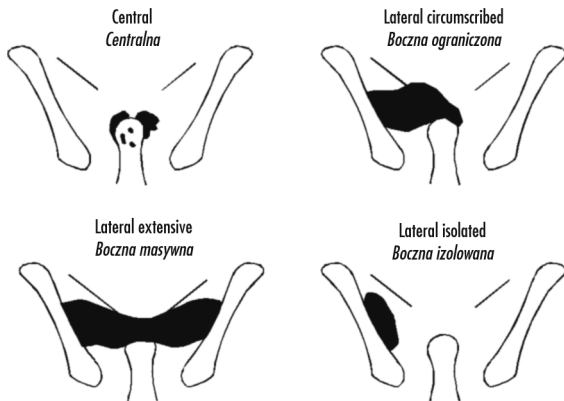


Fig. 2. Location of local recurrences after surgical treatment of patients with cervical cancer FIGO stage IB/IIA (acc. to Ciatto S., Pirtoli P., Cionini L.)⁽⁵⁾

Rys. 2. Lokalizacja wznów miejscowych po leczeniu chirurgicznym u kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniu IB/IIA (wzorowane na Ciatto S., Pirtoli P., Cionini L.)⁽⁵⁾

or close contact of resection margin with tumour border, histological type of tumour and its maturity grade⁽¹⁰⁻¹²⁾. Large-scale prospective trials performed by the GOG^(11,12) allowed to define only 3 independent prognostic factors influencing 3-year recurrence-free survival, i.e. tumour diameter, depth of infiltration in relation to cervical width and invasion of perivascular spaces. This enabled the development of the above described scoring model for estimation of high, moderate or low relative risk of recurrence within the next 3 years of follow-up. This model proved valuable in clinical practice^(14,25). In 14 out of 16 women who developed a recurrence (87%), estimated recurrence risk was high (score over 120), indicating a 40% risk of recurrence within the next 3 years. In 2 out of 16 women (13%), the estimated recurrence risk was moderate (table 9).

Determination of recurrence risk is an important issue in women without lymph node metastases, who constitute about 85% of the entire population of patients undergoing surgical treatment. It is estimated, that about 30% of women of this group present risk factors for recurrence and, according to GOG guidelines, these patients

obejmuje 85% pacjentek po leczeniu chirurgicznym. Ocenia się, że u około 30% kobiet z tej grupy obecne są czynniki ryzyka wznowy i według zaleceń GOG chore te powinny być zakwalifikowane do leczenia uzupełniającego pomimo braku zajęcia węzłów chłonnych⁽¹²⁾. Zmniejsza to istotnie ilość wznów w tej grupie w porównaniu z grupą pacjentek nieleczonych uzupełniająco a charakteryzujących się czynnikami ryzyka nawrotu⁽²⁶⁾. Ma to istotne znaczenie, ponieważ stosowanie uzupełniającej radioterapii powoduje nałożenie się urazu popromiennego na pooperacyjny, co znacznie zwiększa ilość powikłań, szczególnie ze strony układu moczowego i pokarmowego (przetoki). Ich częstość po samej radioterapii szacowana jest na około 5%⁽²⁷⁾.

Rola leczenia uzupełniającego jest różnie oceniana^(13,28-30), ale wydaje się, że nie ma ona istotnego wpływu na ogólne przeżycia, zwłaszcza przy zajęciu >3 węzłów⁽²⁸⁾, natomiast wydłuża czas wolny od wznowy i zmniejsza ilość wznów miejscowych⁽³⁰⁾. Potwierdzają to nasze wyniki, gdyż w grupie kobiet z zajęciami węzłami występowały głównie wznowy odległe bez zmian w miednicy, a 3 pacjentki spośród 9 chorych ze wznową boczną nie otrzymały leczenia uzupełniającego.

Miednicy dotyczyło 2/3 wznów, które obecne były częściej w grupie tych kobiet, u których zaobserwowano komórki nowotworowe w przymaciczach (tabela 11). Natomiast wznowy odległe, bez zmian w miednicy, obserwowano u chorych z przerzutami do węzłów (tabela 11), co potwierdzają wyniki innych autorów^(30,31). U żadnej pacjentki nie stwierdzono wznowy centralnej. Obecność komórek nowotworowych lub zajętych drobnych węzłów chłonnych w tkankach przymacicz obserwuje się u 12-20% kobiet leczonych chirurgicznie z powodu raka szyjki macicy w stopniu IB/IIA^(32,33). U 11/16 (69%) pacjentek ze wznową, przy 17/107 (16%) w całej grupie, stwierdzono obecność komórek nowotworowych w przymaciczach (tabela 10). Potwierdza to istotne znaczenie tego parametru jako czynnika ryzyka wznowy, szczególnie u chorych bez zajętych węzłów chłonnych, co podkreślone jest również przez innych autorów^(23,34,35). Zgodnie z obserwacjami GOG^(10,12) optymalne do leczenia chirurgicznego są chore z guzami o średnicy <3 cm, wśród których odsetek 5-letnich przeżyć waha

	Perimetrial tissues free Przymacicza (-)	Perimetrial tissues invaded Przymacicza (+)
Entire study population (107) Cała grupa	90	17 (16%)
Patients with metastasis (16) Grupa z nawrotem	5	11 (69%)

Table 10. Comparison of presence of tumour foci in perimetrial tissues or lymph node metastases in the entire study population and in the group of women with tumour recurrence

Tabela 10. Porównanie obecności ognisk nowotworowych lub zajętych węzłów chłonnych w tkankach przymacicza w całej grupie leczonych kobiet i w grupie z nawrotem

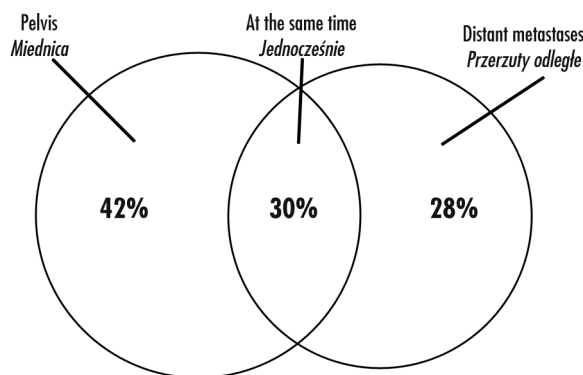


Fig. 3. Incidence of local and distant recurrences after surgical treatment in women with FIGO stage IB/IIA (acc. to Thomas G.M., Stehman F.B.)⁽¹⁹⁾

Rys. 3. Częstość występowania wznów miejscowych i odległych po leczeniu chirurgicznym u kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniu IB/IIA (wg Thomas G.M., Stehman F.B.)⁽¹⁹⁾

should undergo adjuvant treatment in spite of lack of lymph node invasion⁽¹²⁾. This might reduce significantly the rate of recurrence in this group compared with women presenting risk factors for recurrence not undergoing surgical treatment⁽²⁶⁾. This is of paramount importance, because implementation of adjuvant radiotherapy results in summation of surgery- and radiation-induced trauma, significantly increasing complication rate, particularly within the urinary and digestive systems (fistulas). The incidence of these complications after radiotherapy only is estimated at 5%⁽²⁷⁾.

The value of adjuvant treatment is debatable^(13,28-30), but it does not appear to have any significant influence on overall survival, particularly when over 3 lymph nodes are involved⁽²⁸⁾, while it does prolong recurrence-free survival and reduces local recurrence rate⁽³⁰⁾. This is also confirmed by our findings, as women with lymph node metastases developed mainly distant recurrences without pelvic lesions, while among 9 women with lateral recurrence 3 did not receive adjuvant treatment.

się od 84 do 90%, a odsetek zajęcia węzłów chłonnych wynosi około 15% chorych. Kobiety z guzami powyżej 4 cm średnicy mają znacznie gorsze 5-letnie przeżycia (66%). Odsetek (n+) wynosi w tej grupie >20%. Jednak przy średnim i niskim ryzyku nawrotu wg punktacji GOG mają podobne 3-letnie okresy wolne od wznowy⁽³⁶⁻³⁹⁾. Usunięcie powiększonych klinicznie węzłów chłonnych, które stwierdza się u połowy kobiet z zajęciami węzłami w stopniu IB/IIA, zwiększa przeżycia w tej grupie kobiet do poziomu przeżycia kobiet z mikroskopowymi przerzutami do węzłów⁽⁴⁰⁾.

Przy niepowiększonych klinicznie węzłach miednicy w stopniu IB/IIA ryzyko zajęcia węzłów przyaortalnych jest niewielkie i stąd w takich sytuacjach na ogół rezygnuje się z biopsji lub ich usuwania⁽⁴¹⁾.

Należy jednak podkreślić, że rak szyjki macicy, który w palpacyjnym badaniu przedoperacyjnym określany jest >4 cm, wiąże się z 5-krotnym zwiększeniem ryzyka zajęcia węzłów regionalnym, 10-krotnym zwiększeniem ryzyka nawrotu i 50% zmniejszeniem 5-letniego przeżycia⁽⁴²⁾. Wznowa w miednicy zawsze budzi podejrzenie niekompletnej chirurgicznej resekcji guza, ponieważ w istocie pojawia się i rozwija z pozostawionych żywych komórek nowotworowych w trakcie zabiegu operacyjnego⁽⁴³⁾. Wznovy pojawiają się jednak przy zachowanym standardzie zakresu leczenia chirurgicznego i przy braku obecności czynników ryzyka wznowy, co powoduje, że około 50% nawrotów jest nie do przewidzenia ani na podstawie oceny węzłów chłonnych, ani nieprawidłowych marginesów usuwanych tkanek. Świadczy o tym stały procent wznów u chorych z zajęciami węzłami chłonnymi, bez względu na radykalność zabiegu i liczbę usuniętych węzłów⁽⁴⁴⁾. Prawdopodobnie jest to związane z obecnością komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i limfatycznych już w trakcie zabiegu chirurgicznego. Przeżycie tych komórek bez względu na leczenie uzupełniające jest indywidualne i może zależeć od agresywności guza i immunologicznych mechanizmów obronnych chorej^(23,45).

Zabiegi egzenteracyjne oraz próby rozległych resekcji wznów bocznych w miednicy stwarzają szanse usunię-

Location of recurrence <i>Lokalizacja wznowy</i>	Lymph node metastases + (7) <i>Węzły + (7)</i>	Perimetrial tissues + (11) <i>Przymacicza + (11)</i>
Central recurrence <i>Wznowa centralna</i>	–	–
Lateral recurrence <i>Boczna</i>	–	4
Distant recurrence <i>Odległa</i>	6	5
Lateral recurrence with distant metastases <i>Boczna z przerzutami odległymi</i>	1	2

Table 11. Location of recurrence depending on invasion of regional lymph nodes and perimetrial tissues

Tabela 11. Lokalizacja wznowy w zależności od zajęcia regionalnych węzłów chłonnych i tkanek przymacicza

Pelvic recurrences developed in 2/3 of the patients, mostly in women with tumour cells in perimetrial tissues (table 11). On the other hand, distant recurrences without pelvic lesions, were seen mostly in women with lymph node metastases (table 11), this being confirmed by findings of other authors^(30,31). None of the patients developed a central recurrence.

Presence of tumour cells or invasion of small lymph nodes in perimetrial tissues is seen in 12-20% of women undergoing surgical treatment for stage IB/IIA cervical cancer^(32,33). Tumour cells were present in perimetrial tissues in 11 out of 16 women who developed a recurrence (69%) vs. 17 out of 107 in the entire group (16%) (table 10). This confirms the importance of this parameter as a risk factor for recurrence, particularly in women without lymph node involvement. This is confirmed by other authors too^(23,34,35).

According to GOG observations^(10,12), optimal candidates for surgical treatment are women harboring tumours of less than 3 cm in diameter, where 5-year survival rates are 84-90% and proportion of lymph node involvement is about 15%. Women with tumours exceeding 4 cm in diameter have much worse 5-year survival rate (66%). The (n+) proportion in this group exceeds 20%. However, with moderate and low risk of recurrence estimated based on GOG scores, these patients have similar 3-year recurrence-free survival rates⁽³⁶⁻³⁹⁾. Excision of enlarged lymph nodes, which are detected in about half of the women with stage IB/IIA nodal involvement, improves survival rates in this patient population, making them similar to those seen in women with microscopic nodal metastases⁽⁴⁰⁾.

When pelvic lymph nodes are not enlarged (stage IB/IIA), the risk of involvement of periaortal lymph nodes is negligible and in such cases biopsy or excision of these nodes is usually not performed⁽⁴¹⁾.

Nevertheless, noteworthy is that cervical cancer exceeding 4 cm in diameter at preoperative palpation, is associated with a 5-fold greater risk of regional lymph node invasion, a 10-fold greater risk of recurrence and a 50% reduction of 5-year survival rate⁽⁴²⁾.

Pelvic recurrence always rises concerns about incomplete surgical excision, as in fact it develops from viable tumour cells, remaining *in situ* after surgical intervention⁽⁴³⁾. However, recurrences do develop also when standards of surgical treatment are adhered to and in the absence of detectable risk factors for recurrence, resulting in about 50% rate of unexpected recurrences, both based on evaluation of lymph nodes and positive margins of surgical excision. This is confirmed by a constant recurrence rate in women with lymph node invasion, independent on radicality of surgical resection and number of lymph nodes removed⁽⁴⁴⁾. This is probably associated with the presence of tumour cells in blood and lymphatic vessels already during surgical procedure. Survival of these cells is individual, independent

cia nieprzekraczającej 5 cm wznowy, ale tylko w wąskiej, wybranej grupie pacjentek i w wyspecjalizowanych ośrodkach^(46,47). Pięcioletnie przeżycia po tych zabiegach szacowane są na 40% leczonych kobiet przy 10% śmiertelności okołooperacyjnej. Czynnione próby stosowania agresywnej brachyterapii we wznowach bocznych (CORT) oraz śródoperacyjnego napromieniania (IORT) mogą okazać się przydatne w sytuacji braku innych skutecznych form leczenia⁽⁴⁸⁾.

Ponieważ o powodzeniu leczenia wznowy decyduje przede wszystkim jej wielkość, a w mniejszym stopniu lokalizacja, istotna jest regularna kontrola pooperacyjna, co miesiąc w ciągu pierwszego roku i co dwa miesiące w następnych dwóch latach, jak również obowiązkowe wykonanie szeregu badań obrazowych (TK jamy brzusznej, miednicy małej, urografia) w przypadkach pojawienia się takich objawów, jak bóle pleców, biodra kończyny dolnych.

WNIOSKI

1. Wysokie ryzyko wznowy wg punktacji GOG potwierdziło się w grupie kobiet z nawrotem raka szyjki macicy w stopniu IB/IIA po leczeniu chirurgicznym i skojarzonym, bez względu na zajęcie regionalnych węzłów chłonnych.
2. Niestwierdzenie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych nie zmniejsza ryzyka nawrotu przy istnieniu wysokiego ryzyka wznowy wg punktacji GOG.
3. Istotnym czynnikiem ryzyka wznowy jest obecność komórek nowotworowych w tkankach otaczających szyjkę macicy i pochwę.

BIBLIOGRAPHY: PIŚMIENNICTWO:

1. Averette H.E., Nguyen H.N., Donato D.M. i wsp.: Radical hysterectomy for invasive cervical cancer. *Cancer* 1993; 71: 1422-1437.
2. Hoskins W.J., Ford J., Averette H.: Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for the management of early invasive cancer of the cervix. *Gynecol. Oncol.* 1976; 4: 278-290.
3. Di Saia P.J.: Surgical aspects of cervical carcinoma. *Cancer* 1981; 48: 548-559.
4. Burke T.W., Hoskins W.J., Heller P.B. i wsp.: Clinical patterns of tumour recurrence after radical hysterectomy in stage IB cervical carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1987; 69: 382-385.
5. Ciatto S., Pirtoli P., Cionini L.: Radiotherapy for post-operative failures of carcinoma of the cervix uteri. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1980; 151: 621-624.
6. Krebs H.B., Helmkamp B.F., Sevin B.U. i wsp.: Recurrent cancer of the cervix following radical hysterectomy and pelvic node dissection. *Obstet. Gynecol.* 1982; 59: 422.
7. Ijaz T., Eifel P.J., Burke T., Oswald M.J.: Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1998; 70: 241-246.

on adjuvant treatment instituted and may depend on tumour aggressiveness and competence of the patient's immune system^(23,45).

Exenteration procedures and attempts at extensive resections of lateral recurrences within the pelvis create an opportunity of excision of recurrences of under 5 cm in diameter, but only in a small, selected group of patients treated in highly specialized centres^(46,47). After such procedures 5-year survival rate is estimated at 40% with 10% perioperative mortality. Attempts at an aggressive brachytherapy in cases of lateral recurrence (CORT) and intraoperative irradiation (IORT) may be a viable option in view of a lack of other more effective therapeutic modalities⁽⁴⁸⁾.

Successful management of recurrence depends mainly on its size and much less on its location, so regular postoperative follow-up is essential – at monthly intervals during the first year and every two months during the next two years, as well as obligatory imaging studies (abdominal and pelvic computed tomography, urography) in the case of such symptoms as pain of lumbosacral area, hip and/or lower extremities.

CONCLUSIONS

1. High risk of recurrence based on the GOG scoring system was confirmed in a group of women with stage IB/IIA recurrent cervical cancer after surgery and adjuvant radiochemotherapy independent of invasion of regional lymph nodes.
2. Non-detection of metastases in regional lymph nodes does not reduce the risk of recurrence if GOG score indicates high risk of recurrence.
3. An important risk factor for recurrence is presence of tumour cells in tissues adjacent to uterine cervix and vagina.

8. Adcock L.L., Potish R.A., Julian T.M. i wsp.: Carcinoma of the cervix, FIGO stage IB: treatment failures. *Gynecol. Oncol.* 1984; 18: 218-225.
9. Hopkins M.P., Morley G.W.: Stage IB squamous cell cancer of the cervix: clinicopathologic features related to survival. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164: 1520-1529.
10. Delgado G., Bundy B.N., Fowler W.C. i wsp.: A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynaecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 1989; 35: 314-320.
11. Zaino R.J., Ward S., Delgado G. i wsp.: Histopathologic predictors of the behaviour of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynaecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1992; 69: 1750-1758.
12. Delgado G., Bundy B., Zaino R. i wsp.: Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynaecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 1990; 38: 352-357.

13. Shimada M., Kigawa J., Takahashi M. i wsp.: Stromal invasion of the cervix can be excluded from criteria for using adjuvant radiotherapy following radical surgery for patients with cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 628-631.
14. Sevin B.U., Lu Y., Bloch D.A. i wsp.: Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer* 1996; 78: 1438-1446.
15. Ho C.M., Chien T.Y., Huang S.H. i wsp.: Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 458-464.
16. Piver M.S., Rutledge F., Smith J.P.: Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet. Gynecol.* 1974; 44: 265-272.
17. Photopoulos G.J., Zwaag R.V.: Class II radical hysterectomy shows less morbidity and good treatment efficacy compared to class III. *Gynecol. Oncol.* 1991; 40: 21-24.
18. Magrina J.F., Goodrich M.A., Weaver A.L., Podratz K.C.: Modified radical hysterectomy: morbidity and mortality. *Gynecol. Oncol.* 1995; 59: 277-282.
19. Thomas G.M., Stehman F.B.: Early invasive disease: risk assessment and management. *Semin. Oncol.* 1994; 21: 17-24.
20. Miecznikowski A., Starzewski J., Niespodziański K.: Wyniki chirurgicznego leczenia inwazyjnego raka szyjki macicy. *Przegl. Lek.* 1988; 45: 562-565.
21. Starzewski J., Urbański K., Miecznikowski A. i wsp.: Wyniki chirurgicznego i skojarzonego leczenia wczesnych postaci raka szyjki macicy. *Nowotwory* 1998; 48: 220-228.
22. Sevin B.U., Method M.W., Nadji M., Averette H.A.: Efficacy of radical hysterectomy as treatment for patients with small cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1996; 77: 1489-1493.
23. Samlal R.A., van der Velden J., Ten Kate F.J. i wsp.: Surgical pathologic factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with negative pelvic lymph nodes. *Cancer* 1997; 80: 1234-1240.
24. Fuller A., Elliot N., Kosloff C. i wsp.: Lymph node metastases from carcinoma of the cervix, stages IB and IIA: implications for prognosis and treatment. *Gynecol. Oncol.* 1982; 26: 69-84.
25. Van de Putte G., Lie A.K., Vach W. i wsp.: Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99: 106-112.
26. Sedlis A., Bundy B.N., Rotman M.Z. i wsp.: A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynaecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 1999; 73: 177-183.
27. Kridelka F.J., Berg D.O., Neumann M. i wsp.: Adjuvant small field pelvic radiation for patients with high risk, stage IB lymph node dissection. *Cancer* 1999; 86: 2059-2065.
28. Morrow C.P.: Panel report: is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of stage IB squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastases treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy? *Gynecol. Oncol.* 1980; 10: 105-110.
29. Larson D., Allen S.C., Copeland L.J. i wsp.: Stage IB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: role of adjuvant radiotherapy. *Obstet. Gynecol.* 1987; 69: 378-391.
30. Thomas G.M., Dembo A.J.: Is there a role for adjuvant pelvic radiotherapy after radical hysterectomy in early stage cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1991; 36: 180-186.

31. Cosin J.A., Fowler J.M., Chen M.D. i wsp.: Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma. The case of lymph node debulking. *Cancer* 1998; 82: 2241-2248.
32. Girardi F., Lichtenegger W., Tamussino K., Haas J.: The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 1989; 34: 206-211.
33. Benedetti-Panici P., Maneschi F., Scambia G. i wsp.: Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol. Oncol.* 1996; 62: 19-24.
34. Inoue T., Okumura M.: Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. A study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy with or without post-operative irradiation. *Cancer* 1984; 54: 1714-1719.
35. Samlal R.A., van der Velden J., Shilthuis M.S. i wsp.: Identification of high-risk groups among node-positive patients with stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1997; 64: 463-467.
36. Finan M.A., DeCesare S., Fiorica J.V. i wsp.: Radical hysterectomy for stage IB1 vs IB2 carcinoma of the cervix: does the new staging system predict morbidity and survival? *Gynecol. Oncol.* 1996; 62: 139-147.
37. Havrilesky L.J., Leath C.A., Huh W. i wsp.: Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB2 cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 429-434.
38. Kamelle S.A., Rutledge T.L., Tillmanns T.D. i wsp.: Surgical-pathological predictors of disease-free survival and risk groupings for IB2 cervical cancer: do the traditional models still apply? *Gynecol. Oncol.* 2004; 94: 249-255.
39. Alvarez R.D., Potter M.E., Soong S.J. i wsp.: Rationale for using pathologic tumour dimensions and nodal status to subclassify surgically treated stage IB cervical cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 1991; 43: 108-112.
40. Kinney W.K., Hodge D.O., Egorshin E.V. i wsp.: Surgical treatment of patients with stages IB and IIA carcinoma of the cervix and palpably positive pelvic lymph nodes. *Gynecol. Oncol.* 1995; 57: 145-149.
41. Hackett T.E., Olt G., Sorosky J.I. i wsp.: Surgical predictors of para-aortic metastases in early-stage cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1995; 59: 15-19.
42. Chung C.K., Nahhas W.A., Stryker J.A. i wsp.: Analysis of factors contributing to treatment failures in stages IB and IIA carcinoma of the cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980; 138: 550-556.
43. Munnell E.W., Booney W.A.: Critical points of failure in the therapy of cancer of the cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1961; 81: 821.
44. Kjørstad K.E., Kolbenstvedt A., Strickert T.: The value of complete lymphadenectomy in radical treatment of cancer of the cervix, stage IB. *Cancer* 1984; 54: 2215-2219.
45. van Nagell J.R. Jr, Donaldson E.S., Wood E.G., Parker J.C. Jr: The significance of vascular invasion and lymphocytic infiltration in invasive cervical cancer. *Cancer* 1978; 41: 228-234.
46. Berek J.S., Howe C., Lagasse L.D., Hacker N.F.: Pelvic exenteration for recurrent gynaecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99: 153-159.
47. Höckel M.: Laterally extended endopelvic resection: surgical treatment of infrailiac pelvic wall recurrences of gynaecologic malignancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 180: 306-312.
48. Höckel M., Bausmann E., Margarete M., Knapstein P.G.: Are pelvic side-wall recurrences of cervical cancer biologically different from central relapses? *Cancer* 1994; 74: 648-655.

Dear Subscribers,

We kindly remind you, that according to the decree of the Minister of Health dated from the 2nd October 2004 and concerning obligatory postgraduate professional improvement of doctors and dentists, subscription to the journal "Ginekologia Onkologiczna", indexed in the Index Copernicus, grants 5 additional educational points to the evidence of professional improvement. The basis for verification is subscription bill or certificate issued by the Editor.

Szanowni Prenumeratory,

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 2 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów prenumerata czasopisma „Ginekologia Onkologiczna” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.