

Paweł Blecharz¹, Krzysztof Urbański¹,
Marian Reinfuss²,
Kazimierz Karolewski³,
Tomasz Walasek²

Wznowy loko-regionalne u chorych na niezaawansowanego raka endometrium

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im.
Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział
w Krakowie
Kierownik: prof. zw. dr hab. med.
Krzysztof Urbański

² Zakład Radioterapii Centrum
Onkologii – Instytut im. Marii
Skłodowskiej-Curie, Oddział
w Krakowie
Kierownik: prof. zw. dr hab. med.
Marian Reinfuss

Review article/Artykuł poglądowy

Abstract

We present the literature review regarding treatment outcomes and prognostic factors in patients with non-advanced (FIGO I i II) endometrial cancer primary treated with surgery and adjuvant radiotherapy and recurred locoregionally. We concluded that distant survival rate in these patients does not exceed 20-30% and independent prognostic factors are recurrent free interval and location of relapse.

Key words: Endometrial cancer, locoregional recurrences

Streszczenie

W oparciu o dane piśmiennictwa przedstawiono wyniki leczenia oraz czynniki prognostyczne u chorych na niezaawansowanego (I⁰, II⁰) raka endometrium, pierwotnie leczonych chirurgicznie z pooperacyjnym napromienianiem, u których stwierdzono wznowę lokoregionalną. Wykazano, że długoletnie przeżycia w tej grupie chorych nie przekraczają 20-30%, a niezależnymi czynnikami prognostycznymi są: długość okresu czasu wolnego od wznowy i lokalizacja wznowy.

Słowa kluczowe: rak endometrium, wznowy loko-regionalne

Address for correspondence/

Adres do korespondencji:

Paweł Blecharz

Klinika Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im.
Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział
w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
tel. 501 223 772
e-mail: pawel.blecharz@interia.pl

Received: 14.12.2010

Accepted: 28.12.2010

Published: 30.03.2011

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów 1368/1174

Tables Tabele 0

Figures Ryciny 0

References Piśmiennictwo 31

Endometrial carcinoma (EC) is the most common malignant cancer of feminine reproductive organs [1-10]. The procedure of choice in patients with EC is a surgery involving complete excision of the uterus with the appendages, using the abdominal method (total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo - oophorectomy - TAH-BSO). In patients with high risk factors for recurrence of cancer process (cancer infiltration in more than 1/3 or 1/2 thickness of the uterine muscles, a low degree of differentiation, infiltration of the cervix, vascular space, the fallopian tubes and/or ovaries, the presence of metastases in regional lymph nodes etc.) postoperative radiotherapy is used (tele-and/or brachytherapy, reducing the risk of recurrence of EC in the vagina and pelvis, although its influence on the survival rate is not definitively proven [4, 9, 11-15]. Loco-regional recurrence of EC is present at all stages of cancer according to FIGO [16], and the prognosis in these patients is usually negative [4, 5, 11, 17-19].

The purpose of this study is to analyze, based on the literature, the treatment results and prognostic factors in patients with non-advanced (I⁰, II⁰) EC, who experienced recurrence of cancer in the vagina and/or pelvis, despite combined surgery, TAH-BSO with postoperative radiotherapy.

THE INCIDENCE OF LOCO-REGIONAL RECURRENCE IN PATIENTS WITH EC TREATED SURGICALLY WITH POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY

Frequency of recurrences in the vagina and pelvis in patients with EC treated surgically with postoperative radiotherapy is assessed very differently in the literature [8-10, 17-21]. Creutzberg et al found 3.7% cases (13/354) of such recurrence in patients with EC in the I⁰ advancement stage, Poulsen et al 9.3% (93/1005) in the group of patients in I⁰-IV⁰, Fujimoto et al, and Corn et al 5.1% (18/355) and 7.6% (30/394), respectively, in patients in the group I⁰-III⁰ [8, 17, 18, 20].

In a group of 122 patients with EC in the I⁰ of advancement investigated by Mariani et al, recurrence of cancer in the vagina was found in 1.7% of cases. There was no recurrence in any of the 53 patients treated with vaginal brachytherapy (alone or in combination with teleradiotherapy), while it occurred in 2.9% of patients who underwent only teleradiotherapy [10]. In the group of 292 patients presented by Lanciano et al, recurrence in the pelvis occurred alone or in combination with metastatic EC in 6.9% (20/292) and 3.4% (10/292) of patients, respectively [21]. Creutzberg et al in a group of 354 patients with EC in the I⁰ observed 4% (13/354) cases of loco-regional recurrence, including: 1.5% in the top of the vaginal stump, 0.6% in the remaining part of the vagina and 1.9% in the pelvis [8]. Fujimoto et al showed only 0.6% cases of recurrence in the vagina and as many as 4.2% in the pelvis in the analyzed group [17].

Rak endometrium (endometrial carcinoma – EC) jest najczęstszym nowotworem złośliwym narządu rodowego kobiet [1-10]. Postępowaniem z wyboru u chorych na EC jest leczenie chirurgiczne polegające na całkowitym wycięciu macicy wraz z przydatkami, metodą brzuszna (total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo – oophorectomy – TAH-BSO). U chorych z wysokimi czynnikami ryzyka nawrotu procesu nowotworowego (naciekanie przez raka więcej niż 1/3 lub 1/2 grubości mięśniówki macicy, niski stopień zróżnicowania, naciekanie szyjki macicy, przestrzeni naczyniowych, zajęcie jajowodów i/lub jajników, obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych itp.) stosuje się pooperacyjną radioterapię (tele- i/lub brachyterapię, która zmniejsza ryzyko wznowy EC w terenie pochwy i miednicy, choć jej wpływ na przeżycia odległe nie jest definitywnie udowodniony [4, 9, 11-15]. Wznowy loko-regionalne EC występują we wszystkich stopniach zaawansowania raka wg FIGO [16], a rokowanie w tej grupie chorych jest zazwyczaj niepomyślne [4, 5, 11, 17-19].

Celem prezentowanej pracy jest analiza, w oparciu o dane piśmiennictwa, wyników leczenia oraz czynników prognostycznych u chorych na niezaawansowanego (I⁰, II⁰) EC, u których wystąpiła wznowa procesu nowotworowego w terenie pochwy i/lub miednicy, pomimo skojarzonego leczenia operacyjnego, TAH-BSO z napromienianiem pooperacyjnym.

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA WZŃÓW LOKO-REGIONALNYCH U CHORYCH NA EC LECZONYCH CHIRURGICZNIE Z POOPERACYJNYM NAPROMIENIANIEM

Częstość wznów w terenie pochwy i miednicy u chorych na EC leczonych chirurgicznie z pooperacyjnym napromienianiem jest bardzo różnie oceniana w piśmiennictwie [8-10, 17-21]. Creutzberg i wsp. stwierdzili 3,7% (13/354) takich wznów w grupie chorych na EC w I⁰ zaawansowania, Poulsen i wsp. 9,3% (93/1005) w grupie chorych w I⁰-IV⁰, Fujimoto i wsp. oraz Corn i wsp. odpowiednio 5,1% (18/355) i 7,6% (30/394) w grupie chorych w I⁰-III⁰ [8, 17, 18, 20].

W grupie 122 chorych na EC w I⁰ zaawansowania badanej przez Mariani i wsp. wznowę raka w terenie pochwy stwierdzono w 1,7% przypadków; wznowa taka nie wystąpiła u żadnej z 53 chorych poddanych brachyterapii dopochwowej (samodzielnej lub skojarzonej z teleradioterapią), natomiast wystąpiła u 2,9% chorych poddanych wyłącznie teleradioterapii [10]. W grupie 292 chorych zaprezentowanych przez Lanciano i wsp. wznowa w terenie miednicy wystąpiła samodzielnie lub w połączeniu z przerzutami odległymi EC, odpowiednio u 6,9% (20/292) i 3,4% (10/292) chorych [21]. Creutzberg i wsp. w grupie 354 chorych na EC w I⁰ zaawansowania zaobserwowali 4% (13/354) wznów loko-regionalnych, w tym: 1,5% w szczycie kikutu pochwy, 0,6% w pozostałej części pochwy i 1,9% w miednicy [8]. Fujimoto i wsp. w analizowanej przez siebie grupie

In conclusion, according to the literature, cases of loco-regional recurrence in patients with non-advanced EC (I⁰, II⁰) treated surgically, with following irradiation, are found in 4-7% of patients [8-10, 18, 20].

THE PROGNOSTIC FACTORS AND RESULTS OF LOCO-REGIONAL TREATMENT OF CASES OF RECURRENCE IN PATIENTS WITH EC TREATED SURGICALLY WITH POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY

The literature provides many potential predicting factors of curing loco-regional recurrence in patients with EC treated surgically with postoperative radiation. Examples are: microscopic form and the degree of cancer differentiation, the degree of clinical advancement of the disease, primary treatment, the length of the period free of recurrence, the location and size of recurrence, the dose of radiation from the tele- and brachytherapy, etc. [8, 9, 13-15, 17, 18, 22-27]. Only three of them have been confirmed in several studies and in multivariate analyses, namely: primary treatment, the length of the period free of recurrence and location of the recurrence.

1. Primary treatment

It is generally accepted that patients treated initially with postoperative radiotherapy have a worse prognosis, in the event of a loco-regional recurrence than patients treated initially by surgery only [8, 13, 14, 17, 18, 22, 24, 26, 28]. In the group presented by Podczaski et al 12- and 24-month survival was 37% and 20%, respectively, in patients irradiated postoperatively and 54% and 34% in patients who underwent only surgery [26]. In the material by Curran et al, the long-term survival rate was 16% and 50%, respectively [24]. Aalders et al and Burke et al indicate only 12% and 18% rate of curing of local recurrences in patients previously irradiated postoperatively [15, 22].

In studies by Creutzberg et al 3-year survival after a recurrence (vagina, pelvis, distant organs) was 51% in the group treated only surgically and only 19% - in the group irradiated postoperatively. Additionally, in the former group, full radiotherapy of the recurrence in the vagina led to 65% of 5-year survival, while in the second group - only 43% [8].

In the group of patients treated only surgically, with recurrence in the vagina, radical treatment (surgery or radiation) allows to obtain 80-90% of local recoveries when the recurrence is limited to the mucosa and 60-70% when it is more advanced [8, 10, 11, 19, 28]. In patients initially, postoperatively irradiated, the results are much worse - 10-20% [18, 22, 24].

The observed differences can be explained by the fact that the patients who underwent postoperative radiotherapy belong to a group at high risk of recurrence of cancer process, with adverse prognostic factors at the moment of cancer diagnosis. Moreover, only patients who under-

chorych wykazali tylko 0,6% wznów w terenie pochwy i aż 4,2% w terenie miednicy [17].

Podsumowując, według danych piśmiennictwa, wznovy loko-regionalne u chorych na niezaawansowanego EC (I⁰, II⁰), leczonych operacyjnie, z następowym napromienianiem, stwierdza się u 4-7% chorych [8-10, 18, 20].

CZNNIKI PROGNOSTYCZNE I WYNIKI LECZENIA LOKO-REGIONALNYCH WZNÓW U CHORYCH NA EC, LECZONYCH CHIRURGICZNIE Z POOPERACYJNYM NAPROMIENIANIEM

W piśmiennictwie pojawia się wiele potencjalnych czynników prognostycznych wyleczalności wznów loko-regionalnych, u chorych na EC, leczonych chirurgicznie z pooperacyjnym napromienianiem; należą do nich np. postać mikroskopowa i stopień zróżnicowania raka, stopień klinicznego zaawansowania procesu nowotworowego, leczenie pierwotne, długość okresu czasu wolnego od wznowy, lokalizacja i wielkość wznowy, dawki promieniowania z tele- i brachyterapii itp. [8, 9, 13-15, 17, 18, 22-27]. Jedynie trzy z nich znalazły potwierdzenie w kilku badaniach oraz w analizach wielocechowych, a mianowicie: pierwotne leczenie, długość okresu czasu wolnego od wznowy i lokalizacja wznowy.

1. Leczenie pierwotne

Powszechnie przyjmuje się, że chore u których zastosowano pierwotnie pooperacyjną radioterapię, w przypadku wystąpienia wznowy loko-regionalnej mają gorsze rokowanie, aniżeli chore leczone pierwotnie wyłącznie chirurgicznie [8, 13, 14, 17, 18, 22, 24, 26, 28]. W grupie zaprezentowanej przez Podczaskiego i wsp. 12- i 24-miesięczne przeżycie wyniosło, odpowiednio 37% i 20% w grupie chorych napromienianych pooperacyjnie i 54% oraz 34% w grupie chorych wyłącznie operowanych [26]. W materiale Currana i wsp. wskaźnik długoletnich przeżyć wyniósł odpowiednio 16% i 50% [24]. Aalders i wsp. oraz Burke i wsp. podają tylko 12% i 18% wyleczeń wznów miejscowych u chorych uprzednio napromienianych pooperacyjnie [15, 22].

W badaniach Creutzberga i wsp. 3-letnie przeżycie po wystąpieniu wznowy (pochwa, miednica, odległe narządy) wyniosło 51% w grupie leczonej wyłącznie operacyjnie i tylko 19% - napromienianej pooperacyjnie; dodatkowo w pierwszej z tych grup, pełna radioterapia wznowy w pochwie pozwoliła uzyskać 65% przeżyć 5-letnich, w drugiej - tylko 43% [8].

W grupie chorych wyłącznie operowanych, ze wznową w terenie pochwy, radykalnym leczeniem (operacyjnym lub napromienianiem) udaje się uzyskać 80-90% miejscowych wyleczeń, gdy wznowa ograniczona jest do śluzówki i 60-70% gdy jest bardziej zaawansowana [8, 10, 11, 19, 28]. U chorych pierwotnie, pooperacyjnie napromienianych, wyniki te są znacznie gorsze - 10-20% [18, 22, 24].

Stwierdzone różnice wyjaśnić można faktem, iż chore poddane pooperacyjnej radioterapii należą do grupy

went a surgery are in most cases more aggressively irradiated at the time of recurrence [14].

2. The length of the period of time free of recurrence

A vast majority of studies indicate that the later a loco-regional recurrence appears, the better the prognosis [14, 20, 29-31]. Kuten et al found that 44% of patients with recurrence in the vagina within 3 years after initial treatment, survived five years, compared with 57% of patients with recurrence after this period of time [31]. Sears et al obtained predicted 5-year survival in 40% and 70% of patients, respectively, with recurrence before or after one year from the primary treatment, [23] and Morgan et al obtained 53% and 100%, respectively, in patients with recurrence in the vagina before or after 2 years from the primary treatment [14]. In a study by Mandella et al the period free of recurrence was not an independent prognostic factor [28].

3. Location of the recurrence

There is no doubt that the prognosis in patients with EC with loco-regional recurrence is different, depending on the specific location of the recurrence [8, 10, 13-15, 18, 22, 24, 28]. In the material by Hart et al 54% of patients with recurrence in the vagina were cured, compared to only 31% with recurrence in the pelvis or distant metastases [13]. Mandell et al obtained 82% of 4-year survival in patients with a recurrence of EC in the vagina, and 0% with recurrence exceeding the area of the pelvis [28]. Aalden et al report 24% of asymptomatic long-term survivals in patients with recurrence in the vagina, compared to 0% in patients with recurrence within the pelvis [15]. In the experiment by Curran et al 5-year local cure was achieved in 100% of patients with recurrence limited to the vaginal mucosa, and only 20% of patients with recurrence in the parametrium [24]. Morgan et al observed a better survival in patients with recurrence localized at the top, in comparison with other parts of the vagina [14]. Poulsen et al showed a 10-year survival in 50%, 45% and 24% of patients with recurrence, in the lower 1/3 part of the vagina, the top of the vagina and pelvis, respectively [18]. The same authors found that taking a radical treatment is possible in 66.6% of patients with recurrence in the lower 1/3 of the vagina, 25% in the top of the vagina and 15.8% in the pelvis. In the study by Creutzberg et al 5-year survival of patients with recurrence in the vaginal area was 43%, while 3-year survival with recurrence in the pelvis - only 8% [8].

To conclude, the rate of long-term survival in patients with non-advanced (I⁰, II⁰) EC, treated surgically with postoperative radiotherapy, in whom a loco-regional recurrence was present is relatively low - 20-30%. Much better prognosis is for cases of recurrence limited to the vaginal area (especially the top) than any cases of recurrence in the pelvis.

o wysokim ryzyku nawrotu procesu nowotworowego, z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi w momencie rozpoznania procesu nowotworowego; dodatkowo chore wyłącznie operowane są w większości przypadków agresywniej napromieniane, w momencie wystąpienia wznowy [14].

2. Długość okresu czasu wolnego od wznowy

Zdecydowana większość badań wskazuje, że im później pojawia się wznowa loko-regionalna tym lepsze jest rokowanie [14, 20, 29-31]. Kuten i wsp. stwierdzili, że 44% chorych ze wznową w terenie pochwy, która wystąpiła przed upływem 3 lat od pierwotnego leczenia przeżywało 5 lat, w porównaniu z 57% chorych ze wznową, która wystąpiła po tym okresie czasu [31]; Sears i wsp. uzyskali prognozowane przeżycie 5-letnie u, odpowiednio 40% i 70% chorych, u których wznowa wystąpiła przed lub po roku od pierwotnego leczenia [23], a Morgan i wsp. odpowiednio 53% i 100%, u chorych, u których wznowa w pochwie wystąpiła przed lub po 2 latach od pierwotnego leczenia [14]. W badaniu Mandella i wsp. okres czasu wolnego od wznowy nie był niezależnym czynnikiem prognostycznym [28].

3. Lokalizacja wznowy

Nie ulega wątpliwości, że rokowanie u chorych na EC ze wznową loko-regionalną jest różne, w zależności od szczegółowej lokalizacji tej wznowy [8, 10, 13-15, 18, 22, 24, 28]. W materiale Harta i wsp. wyleczono 54% chorych ze wznową w pochwie i tylko 31% ze wznową w miednicy lub przerzutami odległymi [13]. Mandell i wsp. uzyskali 82% przeżyć 4-letnich u chorych ze wznową EC w pochwie i 0% ze wznową przekraczającą teren miednicy [28]. Aalden i wsp. podają 24% długoletnich przeżyć bezobjawowych u chorych ze wznową w pochwie w porównaniu z 0% u chorych ze wznową w terenie miednicy [15]. W doświadczeniu Currana i wsp. 5-letnie wyleczenie miejscowe uzyskano u 100% chorych ze wznową ograniczoną do śluzówki pochwy i tylko u 20% chorych ze wznową w terenie przymacic [24]. Morgan i wsp. zaobserwowali lepsze, przeżycie u chorych ze wznową zlokalizowaną w szczycie, w porównaniu z innymi częściami pochwy [14]. Poulsen i wsp. wykazali 10-letnie przeżycie u 50%, 45% i 24% chorych ze wznową, odpowiednio w 1/3 dolnej części pochwy, w szczycie pochwy i w miednicy [18]; ci sami autorzy uznali, że podjęcie leczenia radykalnego jest możliwe u 66,6% chorych ze wznową w 1/3 dolnej części pochwy, 25% w szczycie pochwy i 15,8% w miednicy. W badaniu Creutzberga i wsp. 5-letnie przeżycie chorych ze wznową w terenie pochwy wyniosło 43%, 3-letnie przeżycie ze wznową w terenie miednicy tylko 8% [8].

Podsumowując, wskaźnik długoletnich przeżyć u chorych na niezaawansowanego (I⁰, II⁰) EC, leczonych operacyjnie z pooperacyjnym napromienianiem, u których wystąpiła wznowa loko-regionalna jest stosunkowo niski - 20-30%. Zdecydowanie lepiej rokują wznowy ograniczone do terenu pochwy (szczególnie szczycy), aniżeli wznowy w terenie miednicy.

References/Piśmiennictwo:

1. **Jemal A, Siegel R, Ward E i wsp.** Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
2. **Rachtan J, Sokolowski A, Geleta H i wsp.** Nowotwory złośliwe w województwie małopolskim w 2008 roku. Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie. Kraków 2010.
3. **Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W.** Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. *Krajowy Rejestr Nowotworów* Warszawa 2009.
4. **Mountzios G, Bamias A, Voulgaris Z i wsp.** Prognostic factors in patients treated with taxane-based chemotherapy for recurrent or metastatic endometrial cancer: proposal for a new prognostic model. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 130-5.
5. **Pignata S, Scambia G, Pisano C i wsp.** A multicentre phase II study of carboplatin + pegylated liposomal doxorubicin as first-line chemotherapy for patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: the END-1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) group. *Br J Cancer* 2007; 96: 1639-43.
6. **Mariani A, Webb MJ, Keeney GL i wsp.** Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 274-80.
7. **Pectasides D, Pectasides E, Economopoulos T.** Systemic therapy in metastatic or recurrent endometrial cancer. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 177-90.
8. **Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PC i wsp.** Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 201-9.
9. **Jereczek-Fossa B, Badzio A, Jassem J.** Recurrent endometrial cancer after surgery alone: results of salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 405-13.
10. **Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL i wsp.** Predictors of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 820-7.
11. **Pai HH, Souhami L, Clark BG, Roman T.** Isolated vaginal recurrences in endometrial carcinoma: treatment results using high-dose-rate intracavitary brachytherapy and external beam radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 300-7.
12. **Patel S, Portelance L, Gilbert L i wsp.** Analysis of prognostic factors and patterns of recurrence in patients with pathologic stage III endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1438-45.
13. **Hart KB, Han I, Shamsa F i wsp.** Radiation therapy for endometrial cancer in patients treated for postoperative recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 7-11.
14. **Morgan JD, Reddy S, Sarin P i wsp.** Isolated vaginal recurrences of endometrial carcinoma. *Radiology* 1993; 189: 609-13.
15. **Aalders JG, Abeler V, Kolstad P.** Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol* 1984; 17: 85-103.
16. FIGO – stages revision. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 125-7.
17. **Fujimoto T, Nanjyo H, Fukuda J i wsp.** Endometrioid uterine cancer: histopathological risk factors of local and distant recurrence. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 342-7.
18. **Poulsen MG, Roberts SJ.** The salvage of recurrent endometrial carcinoma in the vagina and pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 809-13.
19. **Smith ChJ, Heeren M, Nicklin JL i wsp.** Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 124-9.
20. **Corn BW, Lanciano RM, D'agostino R i wsp.** The relationship of local and distant failure from endometrial cancer: defining a clinical paradigm. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 411-6.
21. **Lanciano BM, Corn BW, Schultz DJ i wsp.** The justification for a surgical staging system in endometrial carcinoma. *Radiation Oncol* 1993; 28: 189-96.
22. **Burke TW, Heller PB, Woodward JE i wsp.** Treatment failure in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 96-101.
23. **Sears JD, Greven KM, Hoen HM, Randall ME.** Prognostic factors and treatment outcome for patients with locally recurrent endometrial cancer. *Cancer* 1994; 74: 1303-8.
24. **Curran WJ Jr, Whittington R, Peters AJ, Fanning J.** Vaginal recurrences of endometrial carcinoma: the prognostic value of staging by a primary vaginal carcinoma system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 803-8.
25. **Wylie J, Irwin C, Pintilie M i wsp.** Results of radical radiotherapy for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 66-72.
26. **Podczaski E, Kaminski P, Gurski K i wsp.** Detection and patterns of treatment failure in 300 consecutive cases of „early” endometrial cancer after primary surgery. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 323-7.
27. **Poulsen MG, Roberts SJ.** Prognostic variables in endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:1043-52.
28. **Mandell LR, Nori D, Hilaris B.** Recurrent stage I endometrial carcinoma: results of treatment and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1103-9.
29. **Brown JM, Dockerty MB, Symmonds RE, Banner EA.** Vaginal recurrence of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100: 544-9.
30. **Reddy S, Lee MS, Hendrickson FR.** Pattern of recurrences in endometrial carcinoma and their management. *Radiology* 1979; 133: 737-40.
31. **Kuten A, Grigsby PW, Perez CA i wsp.** Results of radiotherapy in recurrent endometrial carcinoma: a retrospective analysis of 51 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 29-34.