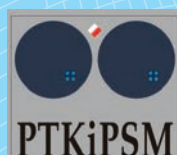
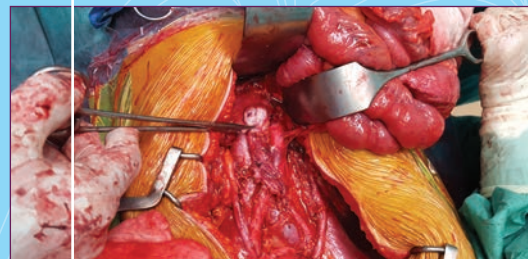
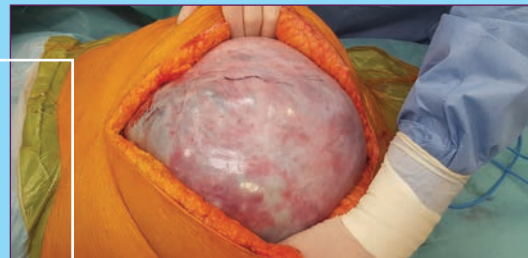


Current Gynecologic Oncology

Official publication of Polish Gynecological Oncology Society / Organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Journal affiliated by Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology / Pismo afiliowane przy Polskim Towarzystwie Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy

- s. 5 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika
- s. 24 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy
- s. 34 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium
- s. 45 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka sromu
- s. 54 Analiza niepowodzeń leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy w stopniu IB–IIA po leczeniu operacyjnym
- s. 68 Gruzołowy rak szyjki macicy leczony operacyjnie – czynniki prognostyczne i wyniki leczenia
- s. 78 Antiangiogenic therapy in ovarian cancer – for whom and when?
- s. 87 Current guidelines on the diagnosis and management of lobular carcinoma *in situ*



Current Gynecologic Oncology

Official publication of Polish Gynecological Oncology Society / Organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Journal affiliated by Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology / Pismo afiliowane przy Polskim Towarzystwie Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy

Publisher:

Małgorzata Pachecka

Redakcja/Wydawnictwo:

Editorial office:

Medical Communications

ul. Powsińska 34

02-903 Warszawa

tel.: 22 651 97 83

e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl

www.ginekologia.com.pl

Chief of Editorial Staff:

Małgorzata Pachecka

501 507 055

Editorial Secretary:

Marcin Mruwczynski

501 235 577

marcin.mruwczynski@medical.pl

Subscription:

Irena Pachecka

501 235 588

Advertising:

Elżbieta Tkaczyk-Iwanicka

501 507 044

Composition and setting:

Renata Sufczyńska

Translation:

Biuro Tłumaczeń Lingua Line

Proofreading:

Marta Durczyńska,

Marcin Mruwczynski

The Editors are not responsible
for the contents of advertisements,
publications and notices.

Redaktor Naczelny

Editor-in-Chief

Antoni Basta

Kraków

Zastępca Redaktora Naczelnego

Vice Editor-in-Chief

Kazimierz Pityński

Kraków

Sekretarz Redaktora

Secretary of the Editor

Inga Ludwin

Kraków

Zespół Redakcyjny

Editorial Staff

Jan Bahrycz

Tomasz Banaś

Artur Ludwin

Jan Skupień

Komitet Honorowy

Honorary Committee

Jörg Baltzer

Niemcy

Janusz Emerich

Gdańsk

Jan Kornafel

Wrocław

Joseph G. Schenker

Jerozolima

Jerzy Stelmachów

Warszawa

Krzysztof Urbański

Kraków

Komitet Naukowy

Editorial Board

Nadeem Abu-Rastum

Nowy Jork

Paweł Basta

Kraków

Mariusz Bidziński

Warszawa

Andrzej Bieńkiewicz

Łódź

Paweł Blecharz

Kraków

Lubomir Bodnar

Warszawa

Marek Budner

Berlin

Tenqiz Charkviani

Tbilisi

Piotr Chłosta

Kraków

Gerald Gitsch

Fryburg

Robert Jach

Kraków

Kazimierz Karolewski

Kraków

Vesna Kesić

Belgrad

Paweł Knapp

Białystok

Zbigniew Kojs

Kraków

Jan Kotarski

Lublin

Jolanta Kupryjańczyk

Warszawa

Maria Marchetti

Padwa

Janusz Marcickiewicz

Göteborg

Anna Markowska

Poznań

Janina Markowska

Poznań

Radosław Mądry

Poznań

Raj Naik

Londyn

Anita Olejek

Bytom

Ryszard Poręba

Tychy

Denis Querleu

Tuluza

Piotr Richter

Kraków

Andrzej Roszak

Poznań

Hüseyin Sahinbas

Bochum

Stefan Sajdak

Poznań

Włodzimierz Sawicki

Warszawa

Jalid Sehouli

Berlin

Jan Stencel

Bratysława

Jacek Sznurkowski

Gdańsk

Beata Śpiewankiewicz

Warszawa

Laszlo Ungar

Gynor

Rene Verheijen

Utrecht

Ludmyla Vorobyeva

Kijów

Holger Wehner

Wilhelmshaven

Łukasz Wicherek

Bydgoszcz

Spis treści

Table of contents

Czasopismo jest indeksowane
w bazach: BASE – Bielefeld
Academic Search Engine,
EBSCO, EMBASE, Exeley,
Google Scholar,
Index Copernicus,
Journal TOCs,
MNIŚW, POL-index,
Polish Scientific
Journals Database,
Polskiej Bibliografii Lekarskiej,
Scopus i WorldCat.

Zasady
prenumeraty
na stronie 85

Copyright 2017
by Medical
Communications

„Current Gynecologic Oncology”
jest czasopismem otwartym (*open journal*),
dostępnym w postaci elektronicznej
bez opłat i innych barier na licencji
Creative Commons Uznanie autorstwa
– Użycie niekomercyjne
– Bez utworów zależnych
– CC BY-NC-ND
(pewne prawa zastrzeżone
na rzecz wydawcy i autorów).

Zdjęcia na okładce wykorzystano
dzięki uprzejmości i za zgodą
Dra hab. n. med. Jacka Sznurkowskiego.

ZALECENIA PTGO

RECOMMENDATIONS OF THE PTGO 5

**Antoni Basta, Mariusz Bidziński, Andrzej Bienkiewicz,
Paweł Blecharz, Lubomir Bodnar, Robert Jach,
Paweł Knapp, Zbigniew Kojs, Jan Kotarski,
Janina Markowska, Marcin Misiek,
Jacek Jan Sznurkowski, Łukasz Wicherek,
Włodzimierz Sawicki, Agnieszka Timorek-Lemieszczuk,
Jan Bahyrycz, Radosław Mądry**

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii
Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia
raka jajnika
*Recommendations of the Polish Gynecological
Oncology Society for the diagnosis and treatment
of ovarian cancer* 5

**Robert Jach, Jacek Jan Sznurkowski, Mariusz Bidziński,
Marcin Misiek, Paweł Knapp, Lubomir Bodnar,
Andrzej Bienkiewicz, Paweł Blecharz, Zbigniew Kojs,
Jan Kotarski, Janina Markowska, Radosław Mądry,
Włodzimierz Sawicki, Łukasz Wicherek, Antoni Basta**

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii
Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia
raka szyjki macicy
*Recommendations of the Polish Gynecological
Oncology Society for the diagnosis and treatment
of cervical cancer* 24

**Jacek Jan Sznurkowski, Paweł Knapp, Lubomir Bodnar,
Mariusz Bidziński, Robert Jach, Marcin Misiek,
Andrzej Bienkiewicz, Paweł Blecharz, Zbigniew Kojs,
Jan Kotarski, Janina Markowska, Radosław Mądry,
Włodzimierz Sawicki, Łukasz Wicherek, Antoni Basta**

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii
Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia
raka endometrium
*Recommendations of the Polish Gynecological
Oncology Society for the diagnosis and treatment
of endometrial cancer* 34

**Jacek Jan Sznurkowski, Lubomir Bodnar,
Mariusz Bidziński, Andrzej Bienkiewicz,
Paweł Blecharz, Robert Jach, Paweł Knapp,
Zbigniew Kojs, Jan Kotarski, Janina Markowska,
Radosław Mądry, Marcin Misiek, Włodzimierz Sawicki,
Łukasz Wicherek, Antoni Basta**

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii
Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka sromu
*Recommendations of the Polish Gynecological
Oncology Society for the diagnosis and treatment
of vulvar cancer* 45

PRACE ORYGINALNE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS 54

Joanna Terlikiewicz

Analiza niepowodzeń leczenia chorych
na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy
w stopniu IB–IIA po leczeniu operacyjnym
*Analysis of treatment failures in stage IB–IIA
squamous cell carcinoma of the uterine cervix
following surgery* 54

**Maciej Bodzek, Wiktor Szatkowski, Marek Jasiówka,
Kazimierz Karolewski, Małgorzata Klimek,
Paweł Blecharz**

Gruzołowy rak szyjki macicy leczony operacyjnie –
czynniki prognostyczne i wyniki leczenia
*Cervical adenocarcinoma managed with surgery –
prognostic factors and treatment outcomes* 68

PRACE POGŁĄDOWE

REVIEWS 78

Irem Bilgetekin, Bulent Cetin, Ahmet Ozet

Antiangiogenic therapy in ovarian cancer –
for whom and when?
*Terapia antyangiogenowa w raku jajnika –
dla kogo i kiedy?* 78

**Ewa Śrutek, Tomasz Nowikiewicz,
Wojciech Zegarski**

Current guidelines on the diagnosis and management
of lobular carcinoma *in situ*
*Aktualne zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia chorych
z rozpoznaniem raka zrazikowego piersi in situ* 87

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 92



Dalacin® C w chirurgii i ortopedii¹

- *Gwarancja oryginalności, gwarancja jakości²*
- *20 lat obecności w Polsce³*
- *Najczęściej stosowana klindamycyna w Polsce⁴*



*Oryginalna
klindamycyna
w przystępnej
dla pacjenta cenie*

10,33 zł⁵

Referencje:

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dalacin® C 300 mg, kapsułki.
2. Certificate of GMP compliance of a manufacturer, no HPF/FR/254/2014, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
3. Świadczenie rejestracyjne dla produktu Dalacin® C dawka 300 mg, opak. 16 tabl. Nr 5858 wydane w dniu 16 maja 1994 r. przez Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej.
4. Dane ims sell-in YTD/03/2015 – sprzedaż liczona w opakowaniach. Rynek definiowany – klasa J01F0 (molekuła: klindamycyna).
5. Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia – Lista leków refundowanych, znajduje się pod linkiem: <http://www.mz.gov.pl>.

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel.: +48 (22) 335 61 00
fax: +48 (22) 335 61 11



Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika

Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of ovarian cancer

Wersja 2017.1 / Version 2017.1

Adres do korespondencji / Correspondence: Radosław Mądry, e-mail: radoslaw.madry@oncology.am.poznan.pl

ETIOLOGIA

Ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika ma pochodzenie nabłonkowe.

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* (dotyczy do 16–20% wszystkich przypadków raka jajnika);
- zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lynch – niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, długotrwała stymulacja owulacji, nieskuteczne próby IVF (*in vitro fertilisation* – zapłodnienie pozaustrojowe, zapłodnienie *in vitro*);
- hormonalna terapia zastępcza.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika zmniejszają: stosowanie antykoncepcji hormonalnej, okluzja jajowodów, wycięcie jajników i jajowodów, wycięcie macicy i karmienie piersią⁽¹⁾.

SKRYNING

Obecnie nie mają zastosowania przesiewowe badania w kierunku raka jajnika⁽²⁾, co dotyczy również chorych pozostających pod kontrolą ze względu na rozpoznaną mutację w genach *BRCA*⁽³⁾.

Nadal wykrycie raka jajnika we wczesnych postaciach dotyczy niewielkiego odsetka kobiet (20–30%). W pozostałej grupie (około 70%) nowotwór rozpoznaje się w wyższych stopniach zaawansowania (III i IV).

ETIOLOGY

Over 95% of ovarian malignancies arise from the epithelium.

The major risk factors for ovarian cancer include:

- hereditary mutation of *BRCA1* and *BRCA2* genes (16–20% of all ovarian cancers);
- hereditary breast and ovarian cancer syndrome;
- familial history of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) (Lynch syndrome – nonpolyposis colorectal cancer, endometrial cancer, cancer of the upper gastrointestinal tract, ureteral cancer);
- infertility, long-term stimulation of ovulation, unsuccessful IVF (*in vitro fertilisation*) attempts;
- hormone replacement therapy.

Factors that decrease the risk for ovarian cancer include oral contraceptive use, tubal ligation, salpingo-oophorectomy, hysterectomy and breastfeeding⁽¹⁾.

SCREENING

No screening tests for ovarian cancer are currently available⁽²⁾. This concerns also patients monitored on a permanent basis due to a diagnosis of *BRCA* gene mutation⁽³⁾.

Early-stage ovarian cancer is diagnosed rarely (20–30% of all ovarian cancers). In the remaining group of women (approximately 70%), ovarian cancer is diagnosed at more advanced stages (III and IV).

PREVENTION

Due to the significant risk for ovarian cancer in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutation, bilateral salpingo-oophorectomy is recommended after the patient has completed

PROFILAKTYKA

Ze względu na znaczne ryzyko zachorowania na raka jajnika u nosicielek mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* zaleca się obustronne wycięcie przydatków po zakończeniu planów rozrodczych⁽⁴⁾ (zabiegi redukującej ryzyko adnektomii nie znajdują się w koszyku świadczeń gwarantowanych w Polsce). Z uwagi na szereg danych wskazujących, że znaczna część raków jajnika bierze swój początek w strzępkach jajowodu, należy rozważyć prewencyjne usunięcie jajowodów także u kobiet z grupy niskiego ryzyka raka jajnika, operowanych z powodów nieonkologicznych, po zrealizowaniu celów macierzyńskich i po menopauzie⁽⁵⁻⁷⁾.

DIAGNOSTYKA

W raku jajnika nie ma objawów patognomicznych, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne⁽⁸⁾.

We wczesnych stopniach zaawansowania (25–30% przypadków) stwierdza się obecność guza w przydatkach.

U chorych z zaawansowanym nowotworem (około 70% chorych) oprócz obecności guza w przydatku/przydatkach występuje płyn w jamie brzusznej i/lub opłucnej, a także stwierdza się podwyższone stężenie antygenu CA-125. U części chorych jajniki mogą być prawidłowej wielkości lub jedynie nieznacznie powiększone, mimo rozsiewu raka w jamie brzusznej.

We wszystkich przypadkach guzów jajników rekomendujemy w zależności od dostępności i technicznych możliwości obliczenie indeksu RMI (*risk of malignancy index*; załącznik 1) lub zastosowanie testu ROMA bądź IOTA ADNEX (dostępne w sieci: http://romatools.he4test.com/calculator_row_en.html, <http://www.iotagroup.org/adnexmodel/site%20iota.html> oraz w aplikacjach na smartfony). W przypadku RMI >200 pkt lub gdy wartość testu ROMA bądź IOTA ADNEX wskazuje na przynależność do grupy wysokiego ryzyka, rekomenduje się skierowanie pacjentki do jednostki specjalistycznej posiadającej doświadczenie w leczeniu raka jajnika^(9,10).

Rozpoznanie

Diagnozę raka jajnika stawia się na podstawie patomorfologicznej oceny materiału uzyskanego w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego. W wyjątkowych sytuacjach możliwe jest ustalenie rozpoznania na podstawie materiału uzyskanego drogą biopsji płynu z jamy otrzewnej lub opłucnej, węzłów chłonnych lub przerzutu w wątrobie.

W każdym przypadku należy dążyć do określenia:

- typu histologicznego;
- zróżnicowania histologicznego (grading – G1, G2 lub G3).

W chwili obecnej zasadny wydaje się podział najczęstszego typu surowiczego raka jajnika na *high grade* i *low grade*⁽¹¹⁾.

childbearing⁽⁴⁾ (in Poland, risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO, is currently not included in medical services reimbursed by the National Health Fund). Since a substantial body of evidence material suggests the fimbriated ends of fallopian tubes as the site of origin of many ovarian tumors, preventive salpingectomy should be considered also in women from the low-risk group operated for non-oncology related reasons who are past childbearing and menopause⁽⁵⁻⁷⁾.

DIAGNOSTICS

Ovarian cancer is typically asymptomatic, yet the majority of patients experience non-specific, vague “dyspepsia” symptoms for over a year preceding diagnosis⁽⁸⁾.

In early stages (25–30%), tumors are confined to adnexes. Advanced ovarian cancer (approximately 70%) additionally presents with peritoneal/pleural ascites and an elevated CA-125 level. In some patients, ovaries may have a normal size or can be only slightly enlarged despite the presence of intra-abdominal metastases.

In all ovarian cancer cases, the risk of malignancy index (RMI; Appendix 1) should be calculated, or ROMA or IOTA ADNEX tests should be used (available at http://romatools.he4test.com/calculator_row_en.html, <http://www.iotagroup.org/adnexmodel/site%20iota.html> or as mobile apps), depending on the availability and technical feasibility. If RMI >200 points or ROMA or IOTA ADNEX score indicates a high risk, the patient should be referred to a tertiary center specializing in ovary cancer treatment^(9,10).

Diagnosis

Ovarian cancer diagnosis is based on histopathological analysis of material collected at primary surgery. In some situations, diagnosis is based on biopsy of fluid collected from the peritoneal or pleural cavity, lymph nodes or liver metastases.

In every case, it is necessary to determine:

- histological type;
- histological differentiation (grading – G1, G2, or G3).

At present, the most common serous ovarian cancer is classified as two distinct diseases, that is high grade and low grade serous carcinoma⁽¹¹⁾.

Testing for the presence of predisposing mutations correlated with an increased risk of ovarian cancer

Due to its prophylactic and therapeutic significance, all ovarian cancer patients should be referred for genetic counseling, and tested for the presence *BRCA1/2* mutation. The exact protocol of the diagnostic procedure has not been clearly delineated so far. Examination of tumor tissue first, followed by confirmatory testing of blood or

Ocena występowania mutacji predisponujących do występowania zwiększonego ryzyka raka

Z uwagi na istotną rolę w profilaktyce oraz w leczeniu wszystkie chore z rakiem jajnika powinny mieć przeprowadzoną konsultację genetyczną oraz wykonane badanie oceniające występowanie mutacji w genie *BRCA1/2*. Schemat diagnostyki prowadzący do oceny występowania mutacji w obecnej chwili nie został definitywnie określony. Celowe wydaje się oznaczanie mutacji z pierwotnego guza, z następową weryfikacją z krwi lub śliny. Pozwala to wykrywać zarówno mutacje somatyczne, jak i germinalne. Stwierdzenie u chorej mutacji w tych genach ma znaczenie prognostyczne, predykcyjne oraz wskazuje na wysokie ryzyko raka piersi i pozwala na objęcie zdrowych nosicielek z jej rodziny odpowiednią opieką i działaniami zmniejszającymi ryzyko wystąpienia raków piersi i jajnika⁽¹²⁾.

Ocena stopnia zaawansowania

Zaawansowanie w nowotworach jajnika określa się w stopniach chirurgiczno-patomorfologicznych (dotyczy to nowotworów nabłonkowych i nienabłonkowych). Aktualna klasyfikacja Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) raków jajnika została wprowadzona w 2014 roku⁽¹³⁾ (załącznik 2).

LECZENIE

Podstawą terapii raka jajnika jest postępowanie skojarzone, które obejmuje leczenie chirurgiczne oraz chemioterapię.

Leczenie chirurgiczne

Celem pierwotnego leczenia chirurgicznego jest:

- potwierdzenie rozpoznania raka jajnika;
- określenie stopnia zaawansowania;
- całkowita, ewentualnie optymalna cytoredukcja nowotworu.

Zakres zabiegu operacyjnego oraz terapia uzupełniająca zależą głównie od zaawansowania klinicznego.

Nowotwór ograniczony makroskopowo do narządu rodnego

Po inspekcji jamy brzusznej, wykluczającej obecność makroskopowych zmian poza miednicą, leczenie chirurgiczne obejmuje:

- pobranie płynu i popłuczyn do badania cytologicznego (przed rozpoczęciem procedur chirurgicznych);
- obustronne usunięcie przydatków;
- całkowite wycięcie macicy;
- wycięcie sieci większej;
- pobranie rozmazów oraz losowe pobranie wycinków z otrzewnej;

saliva sample is recommended, as this approach allows to identify both somatic and germline mutations. A diagnosis of a *BRCA* mutation in a patient has a prognostic and predictive value. It indicates a high risk of breast cancer, and allows to provide medical care aimed at reducing the risk of breast and ovarian cancer occurrence to the patient's healthy female family members who are also carriers of the mutation⁽¹²⁾.

Staging

Ovarian cancer advancement is determined in surgical and histopathological stages (for epithelial and non-epithelial cancers). The current International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification of ovarian cancers was introduced in 2014⁽¹³⁾ (Appendix 2).

TREATMENT

Combination therapy comprising surgery and chemotherapy is the cornerstone of ovarian cancer management.

Surgical treatment

Primary surgical treatment is aimed at:

- confirming ovary cancer diagnosis;
- identifying the stage of the disease;
- complete or, when not possible, optimal tumor cytoreduction.

The extent of surgery and adjuvant therapy in ovarian cancer mostly depend on its clinical stage.

Cancer macroscopically confined to the reproductive organs

After careful examination of the abdominal cavity to exclude macroscopic lesions outside the pelvis, the surgical procedure includes:

- collection of fluid and washing samples for cytology (prior to surgical procedure);
- bilateral salpingo-oophorectomy;
- total hysterectomy;
- omentectomy;
- peritoneal cytology and multiple peritoneal biopsies;
- pelvic and aortic lymphadenectomy;
- appendectomy is indicated only if macroscopic lesions are found within the appendix^(14,15).

In young women who wish to preserve fertility, the uterus and the opposite ovary may be spared, if the lesion is G1 or G2 disease confined to one ovary without capsule infiltration and intraperitoneal adhesions^(16,17).

Advanced ovarian cancer

The primary goal of surgery is complete cytoreduction (debulking), i.e. leaving no macroscopic residual disease. If it is not possible, optimal cytoreduction should be attempted (residual disease <1 cm in greatest diameter) (Tab. 1).

- wykonanie limfadenektomii miednicznej i aortalnej;
- usunięcie wyrostka robaczkowego wskazane jest jedynie w przypadku makroskopowych zmian w jego obrębie^(14,15). U młodych kobiet, które chcą zachować płodność, w przypadku zmiany ograniczonej do jednego jajnika bez nacieku torebki i zrostów wewnątrztrzewnowych przy stopniu histologicznego zróżnicowania G1 i G2 można pozostawić macicę i drugi jajnik^(16,17).

Zaawansowany rak jajnika

Pierwszorzędownym celem zabiegu jest całkowita cytoredukcja – brak makroskopowych resztek choroby. Celem zabiegu jest usunięcie wszystkich widocznych zmian nowotworowych. W przypadku niemożności osiągnięcia tego celu należy dążyć do cytoredukcji optymalnej (pozostawienia resztek <1 cm średnicy) (tab. 1).

Ważna jest identyfikacja pacjentek, które nie rokują uzyskania co najmniej optymalnej cytoredukcji z uwagi na zaawansowanie choroby. Głównym powodem uniemożliwiającym uzyskanie całkowitej cytoredukcji u chorych w stopniu III są zajęcie krezki jelita cienkiego oraz zmiany we wnęce wątroby. Również nierekcyjne ogniska >1 cm w klatce piersiowej powinny być podobnie klinicznie traktowane.

Podczas kwalifikacji do zabiegu badania obrazowe (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) powinny pozwolić na wykluczenie obecności zmian powodujących pozostawienie resztek >1 cm. Szereg danych wskazuje, że zastosowanie kryteriów Fagotti⁽¹⁸⁾ (laparoskopowa ocena resekcyjności) może być efektywną metodą selekcji chorych. W przypadku wykonania laparotomii przy braku możliwości uzyskania cytoredukcji optymalnej należy dążyć do ograniczenia zakresu zabiegu w celu zredukowania możliwych powikłań okołoperacyjnych i możliwie szybkiego skierowania chorej do chemioterapii.

Pacjentki, u których w trakcie kwalifikacji do zabiegu lub w trakcie oceny resekcyjności (laparoskopowej lub za pomocą laparotomii) stwierdza się brak możliwości uzyskania co najmniej optymalnej cytoredukcji, są kandydatkami do chemioterapii neoadiuwantowej.

It is important to identify patients with no prognosis of achieving at least optimal cytoreduction due to the extent of disease. The main factors preventing complete cytoreduction in stage III ovarian cancer patients include small intestine mesentery involvement and metastatic hepatic lesions situated in the hilum. Similar clinical criteria are applied to non-resectable cancerous foci >1 cm found in the chest.

Imaging tests conducted in the course of preoperative assessment, such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging, typically allow to rule out the presence of lesions that would lead to residual disease >1 cm. There is compelling evidence suggesting that Fagotti⁽¹⁸⁾ laparoscopic score of resectability may be an effective method of patient selection for surgical treatment.

If optimal cytoreduction cannot be achieved on laparotomy, the surgery should be limited to reduce potential perioperative complications, and facilitate prompt chemotherapy.

If preoperative or intraoperative resectability assessment (on laparoscopy or laparotomy) indicates that at least optimal cytoreduction is unachievable, the patient is a candidate for neoadjuvant chemotherapy.

As suboptimal cytoreduction has a significant detrimental effect on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), special care should be taken to document properly the reason for not achieving complete/optimal cytoreduction in every case⁽¹⁹⁾.

Debulking treatment of advanced ovarian cancer comprises hysterectomy, salpingo-oophorectomy, omentectomy, and resection of all other involved organs, e.g. splenectomy, or stripping of the diaphragm or pelvis (pelvic or diaphragm peritonectomy). Complete bowel resection should be avoided, as it can decrease quality of life and limit the possibility of further systemic therapy.

Additionally, cytoreductive procedures include the excision of enlarged retroperitoneal lymph nodes.

Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with advanced ovarian cancer FIGO IIB–IV

Typ peritonektomii <i>Peritonectomy</i>	Zakres resekcji <i>Extent of resection</i>
Wycięcie otrzewnej miednicy <i>Pelvic peritonectomy</i>	Macica, jajniki, esica <i>Uterus, ovaries, sigmoid colon</i>
Wycięcie otrzewnej lewego górnego kwadrantu jamy brzusznej <i>Left upper quadrant peritonectomy</i>	Sieć większa i śledziona <i>Greater omentum and spleen</i>
Wycięcie otrzewnej prawego górnego kwadrantu jamy brzusznej <i>Right upper quadrant peritonectomy</i>	Guz naciekający torebkę Glissona wątroby <i>Tumor infiltrating Glisson's capsule</i>
Wycięcie otrzewnej przedniej ściany jamy brzusznej <i>Anterior parietal peritonectomy</i>	Stare blizny brzuszne, pępek i poduszka tłuszczowa w nadbrzuszu <i>Old abdominal scars, navel, epigastric fat pad</i>
Wycięcie otrzewnej pokrywającej torbę sieciową <i>Omental bursectomy</i>	Pęcherzyk żółciowy, sieć mniejsza <i>Gall bladder, lesser omentum</i>

Tab. 1. Zakres resekcji w trakcie pierwotnego leczenia cytoredukcyjnego
Tab. 1. Extent of resection at initial cytoreductive surgery

Nieoptymalne zabiegi w istotny sposób skracają czas do wystąpienia progresji oraz całkowity czas przeżycia, dlatego szczególnie dokładnie należy udokumentować powód nieuzyskania całkowitej/optymalnej cytoredukcji⁽¹⁹⁾.

Leczenie cytoredukcyjne zaawansowanego raka jajnika obejmuje swoim zakresem usunięcie macicy z przydatkami i siecią wraz z resekcjami narządów zajętych przez nowotwór – śledziony, otrzewnej pokrywającej przeponę, otrzewnej pokrywającej miednicę. Należy unikać przeprowadzania zabiegów okaleczających, takich jak całkowite resekcje jelita grubego, co ogranicza możliwość późniejszego leczenia systemowego.

Dodatkowo w skład zabiegów cytoredukcyjnych wchodzi usuwanie powiększonych węzłów chłonnych zaotrzewnowych.

W badaniu LION przedstawionym na ASCO 2017 wykazano, iż systemowa limfadenektomia miedniczna i okołoaortalna niezmiennych węzłów chłonnych w przypadku chorych w stopniu IIB–IV, u których uzyskano całkowitą cytoredukcję w obrębie jamie brzusznej, nie ma wpływu na czas przeżycia. Pomimo że obecność mikroskopowych przerzutów do węzłów chłonnych stwierdzono u 56% pacjentek w ramieniu poddanym limfadenektomii, mediana czasu przeżycia nie różniła się w sposób statystycznie istotny (w ramieniu bez limfadenektomii 69 miesięcy, w ramieniu z limfadenektomią 66 miesięcy). Mediana czasu do progresji w obu ramionach wynosiła 26 miesięcy. Przeprowadzenie limfadenektomii istotnie częściej wydłużało czas zabiegu, zwiększało utratę krwi oraz konieczność przetaczania preparatów krwiopochodnych. Istotnie częściej występowały powikłania pooperacyjne, ponowne przyjęcia do szpitala oraz zgony w czasie 60 dni po operacji (odpowiednio 12,1% i 5,9%, 8,0% i 3,1%, 3,1% i 0,9%). Systemowa limfadenektomia u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, u których nie stwierdzano powiększonych węzłów chłonnych oraz w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego udało się uzyskać całkowitą cytoredukcję, nie poprawia wyników leczenia i nie powinna być stosowana⁽²⁰⁾.

W trakcie zabiegów cytoredukcyjnych z powodu zaawansowanego raka jajnika wykonywanie procedur określających stopień zaawansowania (pobranie płynu, biopsje otrzewnej, rozmazy) jest bezzasadne.

IDS (*interval debulking surgery*)

W przypadku niemożności uzyskania optymalnej cytoredukcji należy u części chorych rozważyć przeprowadzenie operacji odroczonej (*interval debulking surgery/interval cytoreductive surgery*, IDS) po 3 lub 4 kursach chemioterapii, a następnie kontynuować chemioterapię (do zaplanowanej liczby podań). Postępowanie takie zaleca się w sytuacji uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie chemiczne⁽²¹⁾.

Wtórne operacje cytoredukcyjne

Skuteczność wtórnej operacji cytoredukcyjnej (*secondary cytoreductive surgery*), wykonywanej po zakończeniu

with both intra-abdominal macroscopic complete resection and pre- and intraoperatively clinical negative lymph nodes neither improve OS (66 vs. 69 months) nor PFS (26 months in both arms) despite detecting (and removing) subclinical retroperitoneal lymph node metastases in 56% of the patients (LION study). Surgery in the pelvic and para-aortic lymphadenectomy arm was longer, resulted in a higher median blood loss and a higher transfusion rate. Furthermore, serious postoperative complications occurred more frequently in this group (e.g. rate of re-laparotomies 12.1% vs. 5.9%, hospital readmittance rate 8.0% vs. 3.1% and deaths within 60 days after surgery 3.1 vs. 0.9%). Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with advanced ovarian cancer with both intra-abdominal complete resection and clinically negative lymph nodes and complete resection should be avoided to reduce postoperative morbidity and mortality⁽²⁰⁾.

There is no indication for staging procedures such as collection of fluid material, peritoneal biopsy and cytology to be performed in the course of cytoreductive surgery of advanced ovarian cancer.

IDS (*interval debulking surgery*)

If optimal cytoreduction is impossible to achieve, interval debulking/cytoreductive surgery (IDS) performed after 3 or 4 chemotherapy cycles and followed by further chemotherapy (up to a planned number of cycles) should be considered. This strategy is recommended if response to chemotherapy has been obtained⁽²¹⁾.

Secondary cytoreductive surgery

The efficiency of secondary cytoreductive surgery performed after first-line chemotherapy has been completed and disease progression is observed has not been confirmed in randomized clinical studies, with relevant data available only from few non-randomized studies⁽²²⁾.

Second-look surgery

Second-look operations performed to determine the response to treatment do not prolong OS, and is not recommended in daily clinical practice.

Chemotherapy

Most ovarian cancer patients have indications to receive systemic chemotherapy. Only a small group of patients with FIGO stage IA or IB grade 1 or grade 2 disease (good-prognosis group) may forgo adjuvant chemotherapy, after thorough surgical staging (accompanied by pelvic and para-aortic lymphadenectomy). In other patients with stage I ovarian cancer, the corner stone of first-line chemotherapy is a combination of a platinum compound (carboplatin or cisplatin) and a taxane (paclitaxel) administered intravenously on a 21-day schedule. The treatment should comprise 3 or 6 cycles.

pierwszej linii chemioterapii, w sytuacji progresji choroby nowotworowej, nie została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych, a dostępne dane pochodzą z pojedynczych badań nierandomizowanych⁽²²⁾.

Operacje *second-look*

Wykonywanie operacji weryfikujących uzyskanie odpowiedzi na leczenie (*second-look operations*) nie wpływa na wydłużenia czasu przeżycia i nie jest obecnie zalecane w codziennej praktyce klinicznej.

Chemioterapia

Większość chorych z rakiem jajnika ma wskazania do leczenia systemowego. Odstąpienie od pooperacyjnej chemioterapii jest możliwe jedynie w nielicznej grupie chorych w stopniu IA lub IB (wg FIGO) G1, G2 (grupa dobrego rokowania) po pełnej chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania (wykonana limfadenektomia miedniczna i okołoaortalna). U pozostałych chorych w stopniu I podstawą leczenia I rzutu jest skojarzenie pochodnych platyny (karboplatyna lub cisplatyna) i taksoidu (paklitaksel), podawanych dożylnie w schemacie co 21 dni. Leczenie powinno składać się z 3 lub 6 cykli. Oba wymienione schematy chemioterapii mają identyczną skuteczność. Za stosowaniem karboplatyny przemawiają lepsza tolerancja oraz wygoda podawania. Stosowanie paklitakselu wymaga premedykacji za pomocą sterydów, blokerów receptora H2 oraz leków antyhistaminowych. U chorych w wyższych stopniach zaawansowania raka jajnika (IIB–IV wg FIGO) chemioterapia pooperacyjna składa się rutynowo z 6 cykli. Nie ma danych potwierdzających, że zastosowanie więcej niż 6 kursów leczenia skojarzonego w pierwszej linii chemioterapii poprawia wyniki leczenia⁽²³⁾.

Standardem powinno być wykonanie tomografii komputerowej przed kwalifikacją do chemioterapii, co pozwala obiektywnie oceniać wyniki leczenia oraz kwalifikować do stosowania bevacizumabu.

Standardowym schematem jest paklitaksel w dawce 175 mg/m² w 3-godzinny wlew oraz karboplatyna w dawce według AUC 6 (5–7) we wlewie 30-minutowym⁽²⁴⁾. W przypadku zastosowania schematu z cisplatiną cykl leczenia jest dłuższy z uwagi na 24-godzinne podawanie paklitakselu oraz konieczność nawadniania przed i po podaniu cisplatyny w dobie jej podawania i następnej⁽²⁵⁾.

W grupie pacjentek w stopniu II–IV, z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami <1 cm średnicy terapią z wyboru jest leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym w dawkach jak w badaniu GOG 172⁽²⁶⁾. Redukcja dawki cisplatyny w schematach chemioterapii dootrzewnowej oraz dołączenie do niej bevacizumabu nie poprawia wyników leczenia⁽²⁷⁾.

Chemioterapia z paklitakselem podawanym co 7 dni w dawce 80 mg/m² jest alternatywą dla terapii stosowanej

The efficiency for both listed regimens is the same. Carboplatin is better-tolerated and more convenient to administer. Paclitaxel therapy requires premedication with steroids, H2 receptor blockers and antihistamine agents. In patients with higher FIGO stage (IIB–IV) ovarian cancer, the standard of adjuvant chemotherapy is 6 cycles. There is no compelling evidence as to the benefits of use of more than 6 cycles of first-line combination chemotherapy⁽²³⁾.

A CT scan should be routinely taken before referring the patient for chemotherapy to facilitate adequate evaluation of treatment results and determine the patient's eligibility for bevacizumab therapy.

A standard regimen includes paclitaxel 175 mg/m² continuous IV infusion over a period of 3 hours + carboplatin AUC 6 (5–7) administered over a period of 30 minutes⁽²⁴⁾. Cycles are longer in the cisplatin-based regimen, as paclitaxel is administered over a 24-hour period, and prior to and after receiving each cycle of cisplatin, adequate amounts of IV fluids need to be administered on day 1 and 2⁽²⁵⁾.

In the group of patients with stage II–IV ovarian cancer with residual disease <1 cm, the treatment of choice is intraperitoneal therapy in combination with systemic treatment administered in doses suggested in the GOG 172 study⁽²⁶⁾. A cisplatin dose reduction in IP chemotherapy protocols and addition of bevacizumab does not improve outcomes⁽²⁷⁾.

A dose-dense weekly schedule of paclitaxel 80 mg/m² is an alternative for the 21-day schedule. This schedule is associated with a high risk for adverse hematologic events, and in many patients (37%) growth stimulation factors (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) are required⁽²⁸⁾.

The phase III MITO-7 study showed a lower toxicity at comparable efficacy in the dose-dense weekly schedule of paclitaxel 60 mg/m² and carboplatin AUC 2 compared to standard chemotherapy. The protocol with weekly paclitaxel and weekly carboplatin should be considered as an alternative especially for elderly patients and patients with overall poor performance status⁽²⁹⁾.

In the group of patients with stage IV ovarian cancer, stage III ovarian cancer with residual disease >1 cm, and patients not treated surgically, bevacizumab 7.5 mg/kg in combination with standard chemotherapy (paclitaxel 175 mg/m² and carboplatin AUC 5–7.5) with subsequent maintenance therapy (bevacizumab monotherapy) (up to 18 cycles) significantly improves PFS and OS time⁽³⁰⁾.

This regimen is now covered by a reimbursable treatment program in Poland (Tab. 2). Under the program, in stage III ovarian cancer residual disease volume measured in centimeters must be documented in the surgical report, and secondary cytoreduction may be performed once bevacizumab therapy is in progress.

If hypersensitivity to paclitaxel occurs, it may be replaced with docetaxel⁽³¹⁾.

co 21 dni. Ryzyko powikłań hematologicznych jest w tym schemacie wysokie i w znacznym odsetku chorych (37%) wymaga stosowania czynników wzrostu⁽²⁸⁾.

Z kolei w badaniu III fazy MITO-7 połączenie paklitakselu w dawce 60 mg/m² z karboplatiną w dawce AUC 2 podawanych w rytmie co tydzień wykazywało mniejszą toksyczność przy porównywalnej skuteczności – wydaje się, iż należy je rozważyć szczególnie u starszych pacjentek bądź w gorszym stanie ogólnym⁽²⁹⁾.

W grupie chorych w IV stopniu zaawansowania, w III stopniu zaawansowania z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy >1 cm oraz u chorych nieoperowanych leczenie bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c. w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (paklitaksel w dawce 175 mg/m² i karboplatyna AUC 5–7,5) z następowym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) (w sumie do 18 podań) istotnie wydłuża czas do nawrotu (*progression-free survival*, PFS) i czas przeżycia (*overall survival*, OS)⁽³⁰⁾.

W chwili obecnej w Polsce chore w stopniu IV, chore w stopniu III z pozostawioną masą resztkową >1 cm oraz chore nieoperowane, u których możemy udowodnić stopień IV i III, objęte są programem lekowym (tab. 2). Polski program zakłada konieczność udokumentowania u chorych w stopniu III wielkości pozostawionych zmian resztkowych mierzonych w centymetrach w protokole z zabiegu operacyjnego oraz zakłada możliwość przeprowadzenia wtórnego zabiegu w trakcie leczenia bewacyzumabem.

Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel jest wskazaniem do rozważenia zastosowania w jego miejsce docetakselu⁽³¹⁾.

Chemioterapia neoadiuwantowa (*neoadjuvant chemotherapy*, NACT)

W przypadku, gdy przeprowadzenie pierwotnego zabiegu operacyjnego umożliwiające uzyskanie całkowitej lub optymalnej cytoredukcji u pacjentek w III i IV stopniu wg FIGO jest niemożliwe, zasadne jest stosowanie wstępnej – neoadiuwantowej chemioterapii wg typowego schematu z paklitakselem i karboplatiną wraz z bewacyzumabem (jeżeli będą spełnione kryteria do udziału w programie). Do leczenia można kwalifikować chore z histologicznie potwierdzonym rakiem jajnika, obecnością guza w przydatkach oraz stosunkiem CA-125 do CEA 25:1 (w 20% u chorych z klinicznymi objawami raka jajnika występuje inny nowotwór – układu pokarmowego lub piersi). Uzyskiwane wyniki leczenia są podobne jak w grupie poddanej pierwotnej nieoptymalnej resekcji, natomiast umieralność okołoperacyjna jest istotnie mniejsza. Po 3 lub 4 kursach chemioterapii należy rozważyć w tej grupie pacjentek przeprowadzenie IDS.

Nie ma podstaw, aby stosować NACT w innych sytuacjach klinicznych^(33,34).

Wyniki badania fazy II (ANTHALYA) wskazują, że uzupełnienie chemioterapii NACT o bewacyzumab zwiększa odsetek resekcyjności⁽³⁵⁾.

Neoadjuvant chemotherapy (NACT)

If upfront complete or optimal cytoreduction in patients with FIGO stage III and IV is not achievable, patients should receive neoadjuvant chemotherapy according to the standard paclitaxel and carboplatin regimen with added bevacizumab (if the patient meets the eligibility criteria for bevacizumab therapy). NACT eligibility criteria include a histological confirmation of ovarian cancer, presence of an adnexal mass and CA-125/CEA ratio of 25:1 (20% of patients with clinical symptoms of ovarian cancer have another malignancy, such as GI tract or breast cancer). Treatment outcomes are similar to those in patients who undergo upfront suboptimal debulking surgery, but perioperative mortality is significantly lower. IDS should be considered after 3–4 courses of chemotherapy.

There are no indications for NACT in other clinical circumstances^(33,34).

The results of a phase II clinical trial called ANTHALYA suggest that adding bevacizumab NACT helps achieve optimal debulking measured by complete resection rate (CRR) at interval debulking surgery⁽³⁵⁾.

Consolidation therapy

Systemic consolidation therapy in patients with a complete response to first-line chemotherapy does not result in improvement in survival⁽³⁶⁾.

Evaluation of treatment response

After first-line chemotherapy, in week 4 from completing therapy, clinical outcomes should be evaluated. The evaluation should comprise:

- patient interview and physical examination;
- rectovaginal and speculum exam;
- transvaginal and abdominal ultrasound;
- urinalysis (UA) and routine blood tests;
- measurements of antigen level;
- chest X-ray or chest CT;
- pelvic and abdominal CT.

Imaging-based tumor treatment response evaluation should be based on RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; Appendix 3).

FOLLOW-UP

Patients with complete clinical remission must be followed up. Check-ups should be performed every 3 months up to 2 years following treatment, then every 6 months up to 5 years following treatment, and then on an annual basis. Follow-up appointments should comprise patient interview and a clinical examination.

Routine CA-125 measurements in the follow-up period should be discussed with the patient. Treatment of relapsed ovarian cancer based solely on clinical signs

FIGO FIGO stage		Schemat chemioterapii Chemotherapy regimens
I	A/B G1 A/B grade 1	Obserwacja* Surveillance*
I	A/B G2 i G3/C A/B grade 2 and grade 3/C	Paklitaksel 175 mg/m ² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 3–6 podań ^(24,32) Paclitaxel 175 mg/m ² IV (infusion over 3 hours) on day 1 + carboplatin AUC 5–7.5 IV (infusion over 1 hour) on day 1, every 21 days – 3–6 cycles ^(24,32)
II–IV – standard II–IV – standard		Paklitaksel 175 mg/m ² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań ⁽²⁴⁾ Paclitaxel 175 mg/m ² IV (infusion over 3 hours) on day 1 + carboplatin AUC 5–7.5 IV (infusion over 1 hour) on day 1, every 21 days – 6 cycles ⁽²⁴⁾
II–IV – alternatywy II–IV – alternatives		Paklitaksel 135 mg/m ² i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75 mg/m ² i.v. w dniu 2. ⁽²⁵⁾ Paclitaxel 135 mg/m ² IV (infusion over 24 hours) on day 1 + cisplatin 75 mg/m ² IV on day 2 ⁽²⁵⁾ lub or Paklitaksel 80 mg/m ² i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., 8. i 15. + karboplatyna AUC 6 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań ⁽²⁸⁾ Paclitaxel 80 mg/m ² IV (infusion over 1 hour) on day 1, 8 and 15 + carboplatin AUC 6 IV (infusion over 1 hour) on day 1, every 21 days – 6 cycles ⁽²⁸⁾ lub or Paklitaksel 60 mg/m ² i.v. (wlew 1-godzinny) + karboplatyna AUC 2 i.v. (wlew 30-minutowy) co 7 dni – 18 podań ⁽²⁹⁾ Paclitaxel 60 mg/m ² IV (infusion over 1 hour) + carboplatin AUC 2 IV (infusion over 30 minutes) every 7 days – 18 cycles ⁽²⁹⁾ lub or Docetaksel 60–75 mg/m ² i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna i.v. AUC 5–6 (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań ⁽³¹⁾ Docetaxel 60–75 mg/m ² IV (infusion over 1 hour) on day 1 + carboplatin IV AUC 5–6 (infusion over 1 hour) on day 1, every 21 days – 6 cycles ⁽³¹⁾
II–IV z wielkością zmian resztkowych o średnicy <1 cm II–IV with residual disease <1 cm		Paklitaksel 135 mg/m ² i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75–100 mg/m ² i.p. w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m ² i.p. w dniu 8. co 21 dni – 6 podań ⁽²⁶⁾ Paclitaxel 135 mg/m ² IV (infusion over 24 hours) on day 1 + cisplatin 75–100 mg/m ² IP on day 2 + paclitaxel 60 mg/m ² IP on day 8 every 21 days – 6 cycles ⁽²⁶⁾
III z wielkością zmian resztkowych o średnicy >1 cm, IV oraz chore nieoperowane III with residual disease >1 cm, stage IV, and patients not treated surgically		Paklitaksel 175 mg/m ² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni + bevacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. co 21 dni od 1. lub 2. chemioterapii (w sumie 18 podań)** ⁽³⁰⁾ Paclitaxel 175 mg/m ² IV (infusion over 3 hours) on day 1 + carboplatin AUC 5–7.5 IV (infusion over 1 hour) on day 1, every 21 days + bevacizumab 7.5 mg/kg every 21 days starting on day 1 or 2 of chemotherapy (a total of 18 cycles)** ⁽³⁰⁾
<p>* Możliwa jedynie w przypadku prawidłowo przeprowadzonej chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania; typ jasnokomórkowy jest uznawany za G3. * Possible only if adequate surgical staging has been performed. Clear-cell carcinoma is considered grade 3. ** Polski program leczenia bevacyzumabem wymaga wykazania wielkości pozostawionej masy resztkowej w protokole operacyjnym oraz wykonania tomografii komputerowej po zabiegu operacyjnym celem kwalifikacji. ** Under the reimbursable bevacizumab therapy program, the residual disease volume must be documented in the surgical report and a CT scan taken after surgery to determine the patient's eligibility.</p>		

Tab. 2. Opcje chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania
Tab. 2. First-line chemotherapy regimens according to ovarian cancer stage

Leczenie konsolidujące

Systemowe leczenie konsolidujące u chorych z całkowitą remisją po pierwszej linii chemioterapii nie wpływa na poprawę wyników leczenia⁽³⁶⁾.

Ocena wyników leczenia

Po pierwszej linii chemioterapii w 4. tygodniu po zakończeniu leczenia należy przeprowadzić ocenę wyników leczenia. Należy wykonać:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe;
- badanie ginekologiczne *per vaginam* i *per rectum* wraz z badaniem przy użyciu wzorników pochwojących;

does not negatively affect treatment outcomes expressed as OS⁽³⁷⁾. Initiating second-line chemotherapy based on elevated CA-125 level alone is not indicated, as it does not prolong OS, whilst adversely affecting its quality. Imaging tests are performed only if there is a suspicion of recurrence.

MANAGEMENT OF RECURRENT OVARIAN CANCER (SALVAGE THERAPY)

Nowadays surgery and chemotherapy have made ovarian cancer a chronic disease for the majority of patients. Time from diagnosis to relapse is now shorter than time from relapse to death. For most of ovarian cancer patients, the

- badanie ultrasonograficzne przezpochwowe i jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- oznaczenia stężeń antygenów nowotworowych;
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej lub tomografię komputerową klatki piersiowej;
- tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy.

Obrazową ocenę wyniku leczenia należy oprzeć na kryteriach RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; załącznik 3).

OBSERWACJA PO LECZENIU

Chore, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną, powinny podlegać kontroli. Badania kontrolne należy wykonywać co 3 miesiące do 2 lat od zakończenia leczenia I rzutu, a następnie co 6 miesięcy do 5 lat i później co 12 miesięcy. Badanie kontrolne powinno obejmować wywiad oraz badanie kliniczne.

Rutynowe oznaczanie CA-125 w trakcie obserwacji należy przedyskutować z pacjentką. Podjęcie leczenia wznowy jedynie na podstawie objawów klinicznych nie pogarsza wyników leczenia ocenianych jako całkowity czas przeżycia⁽³⁷⁾. Nieuzasadnione jest rozpoczynanie chemioterapii drugiej linii jedynie w sytuacji wzrostu CA-125 – nie wydłuża to czasu przeżycia, natomiast pogarsza jego jakość. Badania obrazowe wykonuje się jedynie w przypadku podejrzenia wznowy.

LECZENIE NAWROTÓW

W dobie obecnej chirurgii i chemioterapii rak jajnika stał się dla większości pacjentek chorobą przewlekłą. Czas od rozpoznania do wznowy jest dziś krótszy niż czas od wznowy do zgonu. Dla większości chorych z rakiem jajnika schorzenie to staje się cyklem następujących po sobie okresów nawrotów i coraz krótszych okresów wolnych od objawów, aż do etapu braku odpowiedzi na leczenie cytostatykami. Nieuleczalność większości przypadków wznowy powoduje zmianę strategii leczenia. Celem leczenia staje się:

- zwalczanie objawów;
- poprawa jakości życia;
- opóźnienie wystąpienia objawowej progresji nowotworu;
- wydłużenie czasu przeżycia.

Uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie jest celem priorytetowym.

Zasadniczą metodą leczenia nawrotów jest paliatywna chemioterapia, ale w określonych przypadkach należy rozważyć zabieg resekcji, który w istotny sposób wydłuża czas do progresji⁽³⁸⁾.

Leczenie operacyjne w przypadku nawrotów

Badanie DESKTOP III wykazało, że wtórny zabieg cytor redukcyjny u chorych z rakiem jajnika z pierwszą platinowrażliwą wznową, wyselekcjonowanych za pomocą

disease becomes a cycle of subsequent relapses and progressively shorter remission periods, until there is no response to cytostatic treatment.

The non-treatability of the majority of relapsed ovarian cancers leads to a shift in management strategy. Its objectives include:

- symptom relief;
- improving quality of life;
- delaying symptomatic cancer progression;
- prolonging OS.

Achieving tumor response to treatment is no longer a priority.

Palliative chemotherapy is the cornerstone of relapsed ovarian cancer management, but in some cases secondary cytoreductive surgery, which significantly increases PFS, should be considered⁽³⁸⁾.

Role of surgical treatment in recurrent ovarian cancer

Surgery in patients with first relapse of ovarian cancer after a TFIp (platin-free interval) of 6+ months (platinum-sensitive) and selected by a positive AGO-Score (PS ECOG 0, ascites ≤ 500 mL, and complete resection at initial surgery) resulted in a clinically meaningful increase of PFS (19.6 vs. 14 months) with acceptable treatment burden (DESKTOP III trial).

The most important for PFS was complete resection (67% patients). In this group of patients, PFS was 21 months compared to 13.7 in the suboptimal resection group. Until final OS data definitively define the role of secondary cytoreductive surgery, it should at least be considered as a valuable option in patients with a positive AGO-Score⁽³⁸⁾.

Second-line chemotherapy

Second-line chemotherapy regimen is selected depending on the tumor's sensitivity to platinum compounds, a factor that is of prognostic value. Patients are classified according to the tumor's response to first-line treatment and PFS⁽³⁹⁾:

- platinum-refractory – disease progression during first-line treatment (3.5% of patients);
- platinum-resistant – disease recurrence within 6 months from completing first-line treatment (17.2% of patients);
- partially platinum-sensitive – recurrence within 6–12 months from completing first-line treatment (22.7% of patients);
- platinum-sensitive – recurrence more than 12 months from completing first-line treatment (33.5% of patients)⁽⁴⁰⁾.

In 3.7% of cases, patients relapse 60–120 months after completing first-line treatment.

współczynnika AGO, w sposób klinicznie istotny wydłuża czas do progresji (odpowiednio 19,6 i 14 miesięcy).

Na pojęcie AGO-Score składają się:

- dobry stan ogólny (stopień 0 wg Eastern Cooperative Oncology Group);
- całkowita resekcja w trakcie pierwotnego zabiegu;
- brak płynu w jamie brzusznej.

Istotne dla wydłużenia czasu do progresji były jedynie zabiegi prowadzące do uzyskania całkowitej cytoredukcji – 67% pacjentów (PFS 21,2 miesiąca w porównaniu z 13,7 miesiąca u chorych z pozostawionymi resztkami)⁽³⁸⁾. Do czasu uzyskania danych o jego wpływie na całkowity czas przeżycia wtórny zabieg cytoredukcyjny powinien być rozważany jako istotna opcja w leczeniu chorych z rakiem jajnika⁽³⁸⁾.

Chemioterapia w przypadku nawrotów

Podstawą wyboru schematu chemioterapii drugiej linii jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. Efekt leczenia pierwszego rzutu i czas, jaki upłynął od zakończenia pierwszej linii leczenia, wyznaczają kategorię chorych⁽³⁹⁾:

- platynow niewrażliwość – progresja nowotworu podczas pierwszej linii leczenia (5,3% pacjentek);
- platynoooporność – nawrót do 6 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia (17,2% pacjentek);
- częściowa platynowrażliwość – nawrót w okresie 6–12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia (22,7% pacjentek);
- platynowrażliwość – nawrót po 12 miesiącach od zakończenia pierwszej linii leczenia (33,5% pacjentek)⁽⁴⁰⁾.

U 3,7% wznowa występuje 60–120 miesięcy po zakończeniu leczenia I rzutu.

Chemioterapia w przypadku nawrotów platynooopornych

Rokowanie u chorych opornych na leczenie pochodnymi platyny jest złe. Częstość odpowiedzi na chemioterapię drugiej linii zwykle nie przekracza 10–15%, a średni czas do progresji wynosi mniej więcej 3 miesiące. W tej grupie nie wykazano większej skuteczności chemioterapii wielolekowej niż monoterapii (tab. 3). Pacjentki takie powinny być zachęcane do udziału w badaniach klinicznych.

Kojarzenie leczenia cytostatycznego z podawaniem bewacyzumabu w tej grupie w istotny sposób wydłuża czas do progresji (PFS jest 2 razy większy niż w grupie nieleczonej bewacyzumabem) (w Polsce obecnie bez publicznego źródła finansowania). Leczenie należy prowadzić u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych przetrwałych powikłań, z motywacją do leczenia.

Nosiciele mutacji *BRCA1/2* w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 2 lub więcej liniach chemioterapii mogą być poddani leczeniu za pomocą rucaparybu w monoterapii⁽⁴¹⁾ lub po 3 lub więcej liniach olaparybem w monoterapii⁽⁴²⁾ (rejestracja w chwili obecnej jedynie w USA).

Chemotherapy of platinum-resistant recurrent ovarian cancer

Patients with platinum-resistant ovarian cancer have poor prognosis. The response to salvage chemotherapy typically has a rate of ≤ 10 –15%, with average time to progression being 3 months. In this group, no advantage of multi-drug regimens over monotherapy has been demonstrated (Tab. 3). Patients from this group should be encouraged to consider participation in clinical trials.

Combination of cytostatic treatment with bevacizumab in this group of patients significantly prolongs time progression, with PFS twice as long as in the group not medicated with bevacizumab (in Poland currently not reimbursable). Treatment may be attempted in selected patients with a good performance status and no persistent adverse effects, well-motivated for treatment.

Carriers of *BRCA1/2* mutation with no response to treatment after 2 or more cycles may be switched to rucaparib monotherapy⁽⁴¹⁾, or after 3 or more cycles – olaparib monotherapy⁽⁴²⁾ (currently licensed only in the USA).

Chemotherapy of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer

In platinum-sensitive recurrence, reinduction of multi-drug regimens based on platinum compounds (regimen should be selected taking into account the expected toxicity) is more effective than monotherapy with a platinum analogue. The response rate is positively correlated with PFS, and amounts to 29–70%.

Adding bevacizumab to chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer, followed by bevacizumab monotherapy continued until disease progression prolongs PFS (in Poland currently not reimbursable). Prolonged OS has not been demonstrated.

Maintenance therapy with PARP inhibitors

In carriers of a *BRCA1/2* mutation (whether germline or somatic) with high-grade serous carcinoma, treated for platinum-sensitive recurrence with a platinum compound, if evident (partial or complete) response is achieved, olaparib maintenance therapy significantly prolongs PFS. In Poland, the operating olaparib therapy program requires initiation of therapy within 8 weeks from last platinum-based chemotherapy cycle^(12,54,55).

In patients with responsive to platinum compounds, particularly carriers of a *BRCA1/2* mutation, niraparib shows clinical activity as maintenance therapy, significantly prolonging PFS (currently licensed only in the USA)⁽⁵⁶⁾.

Maintenance therapy with hormonal agents in patients with low-grade serous carcinoma (LGSC)

The use of hormonal agents, primarily aromatase inhibitors, in maintenance therapy, compared with surveillance alone in patients with stage II–IV LGSC after surgical cytoreduction and chemotherapy based on platinum compounds and a taxoid, significantly prolonged PFS.

Chemioterapia w przypadku nawrotów platynowrażliwych

W leczeniu nawrotów platynowrażliwych reindukcja z wykorzystaniem wielolekowych schematów zawierających pochodną platyny (wybór schematu powinien odnosić się do spodziewanej toksyczności leczenia) jest skuteczniejsza niż monoterapia analogiem platyny. Odsetek uzyskanych odpowiedzi wzrasta wraz z czasem wolnym od choroby i wynosi 29–70%.

W leczeniu nawrotów platynowrażliwych dodanie bewacyzumabu do chemioterapii z następowym podawaniem tego leku w monoterapii do progresji wydłuża PFS (w Polsce obecnie bez publicznego źródła finansowania). Nie wykazano wydłużenia ogólnego czasu przeżycia.

Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP

U chorych z podtypem nisko dojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów *BRCA1/2* (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) zastosowanie w terapii podtrzymującej olaparybu istotnie wydłuża czas do progresji. W Polsce realizowany jest program terapii olaparybem, który wymaga rozpoczęcia terapii w czasie 8 tygodni od ostatniego podania chemioterapii opartej na platynie^(12,54,55).

U chorych, które uzyskały odpowiedź na pochodne platyny, a szczególnie w grupie będącej nosicielkami mutacji *BRCA1/2*, zastosowanie niraparybu jako leczenia podtrzymujące istotnie wydłuża czas do progresji (obecnie rejestracja jedynie w USA)⁽⁵⁶⁾.

Leczenie podtrzymujące przy zastosowaniu leków hormonalnych w grupie pacjentek z wysoko dojrzałym surowiczym rakiem jajnika (*low-grade serous carcinoma*, LGSC)

Zastosowanie leczenia hormonalnego (głównie za pomocą inhibitorów aromatazy) jako terapii podtrzymującej w porównaniu z samym nadzorem u pacjentek z LGSC w stadium II–IV po leczeniu operacyjnym i chemioterapii opartej na pochodnych platyny i taksoidzie wydłużało istotnie czas do progresji. W grupie chorych, u których przy zakończeniu chemioterapii nie stwierdzano cech choroby, uzyskano również wydłużenie całkowitego czasu przeżycia⁽⁵⁷⁾.

Odpowiedź na chemioterapię drugiej linii i kolejnych linii należy monitorować przy wykorzystaniu markera CA-125 i badań obrazowych. Brak odpowiedzi na 2 linie leczenia po stwierdzeniu platynooporności jest wskazaniem do odstąpienia od chemioterapii.

Operacje paliatywne przeprowadza się najczęściej u chorych w przypadku niedrożności jelit. U części chorych pozwalają one na okresowe zmniejszenie objawów choroby. Wpływ na wydłużenie czasu przeżycia jest ograniczony.

Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny <i>Response to platinum compounds</i>	Chemioterapia <i>Chemotherapy</i>
Pierwotna niewrażliwość (<i>refractory</i>) <i>Platinum-refractory</i> Platynooporne (<i>resistance</i>) <i>Platinum-resistant</i>	Udział w badaniach klinicznych <i>Participation in clinical trials</i> Pegylowana liposomalna doksorubicyna ⁽⁴³⁾ <i>Pegylated liposomal doxorubicin⁽⁴³⁾</i> Topotekan ⁽⁴⁴⁾ <i>Topotecan⁽⁴⁴⁾</i> Gemcytabina ^(45,46) <i>Gemcitabine^(45,46)</i> Paklitaksel w rytmie co 7 dni ⁽⁴⁷⁾ <i>Paclitaxel on a weekly schedule⁽⁴⁷⁾</i> Pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan, lub + paklitaksel w rytmie co 7 dni + bewacyzumab ⁽⁴⁸⁾ <i>Pegylated liposomal doxorubicin or topotecan, or + paclitaxel on a weekly schedule + bevacizumab⁽⁴⁸⁾</i>
Częściowo wrażliwe na platynę <i>Partially platinum-sensitive</i> Wrażliwe na platynę <i>Platinum-sensitive</i>	Udział w badaniach klinicznych <i>Participation in clinical trials</i> Karboplatyna/cisplatyna + paklitaksel ⁽⁴⁹⁾ <i>Carboplatin/cisplatin + paclitaxel⁽⁴⁹⁾</i> Karboplatyna/cisplatyna + gemcytabina ⁽⁵⁰⁾ <i>Carboplatin/cisplatin + gemcitabine⁽⁵⁰⁾</i> Karboplatyna + pegylowana liposomalna doksorubicyna ⁽⁵¹⁾ <i>Carboplatin + pegylated liposomal doxorubicin⁽⁵¹⁾</i> Karboplatyna + gemcytabina + bewacyzumab ⁽⁵²⁾ <i>Carboplatin + gemcitabine + bevacizumab⁽⁵²⁾</i> Karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab ⁽⁵³⁾ <i>Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab⁽⁵³⁾</i> Karboplatyna w monoterapii <i>Carboplatin monotherapy</i>

Tab. 3. Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii

Tab. 3. *Response to platinum and second-line chemotherapy*

In patients with complete response to chemotherapy, OS was also longer⁽⁵⁷⁾.

Response to second-line and subsequent chemotherapies should be monitored by CA-125 level measurements and imaging tests. A lack of response to two lines of chemotherapy after identifying disease as platinum-resistant is an indication for discontinuing chemotherapy. Palliative surgery is most typically performed in patients with intestine obstruction. In some patients, this allows to temporarily relieve symptoms. The effect on OS is limited.

Radiotherapy

Radiotherapy is used to treat focal lesions such as metastases to the central nervous system, lymph nodes and bones.

Radioterapia

Radioterapia ma znaczenie ograniczone do leczenia zmian ogniskowych (przerzuty do centralnego układu nerwowego, węzłów chłonnych oraz przerzuty do układu kostnego).

GUZY O GRANICZNEJ ZŁOŚLIWOŚCI

W 1971 roku FIGO, a następnie w 1973 roku Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) wyodrębniły grupę raków jajnika o niskim potencjale złośliwości, które zidentyfikowały jako guzy o granicznej złośliwości (*low malignant potential/borderline tumors*). Guzy te stanowią około 15% nabłonkowych nowotworów jajnika i w 60–90% lokalizują się w jednym jajniku. Prawie 75% guzów granicznych rozpoznawanych jest w I stopniu zaawansowania. W około 2/3 przypadków guzów granicznych jajnika stwierdza się podtyp surowiczny, w pozostałych śluzowy. Cechą charakterystyczną guzów granicznych jajnika, szczególnie surowicznych i śluzowych o typie szybkowym, jest współistnienie implantów w otrzewnej i sieci, które mogą być nieinwazyjne (90%) lub inwazyjne (10%). Guzy graniczne jajnika występują zwykle u kobiet w wieku rozrodczym; średni wiek ich występowania wynosi 38–45 lat. Podstawowym kryterium rozpoznawania guza granicznego według WHO jest brak destrukcyjnej (niszczącej) inwazji podścieliska⁽⁵⁸⁾.

Ocena stopnia zaawansowania

Stosuje się tę samą klasyfikację FIGO jak dla raka jajnika.

Leczenie guzów o granicznej złośliwości

Podstawą leczenia nowotworów jajnika o granicznej złośliwości jest leczenie operacyjne.

Wczesne stopnie zaawansowania (I i II):

- Leczenie w przypadku chęci zachowania płodności (wiek do 40 lat):
 - W stopniu IA zakres operacji obejmuje wycięcie jajnika, dokładną inspekcję miednicy mniejszej i jamy brzusznej, płukanie jamy otrzewnej, biopsję drugiego jajnika, jeśli ma nieprawidłowy wygląd. Przy typie śluzowym zaleca się usunięcie wyrostka robaczkowego oraz resekcję całego jajnika, a nie tylko wyłuszczenie guza, gdyż w tej histologii częściej spotyka się nawroty. Badanie doraźne może być obciążone większym błędem (brak całej torebki guza poddanej badaniu histologicznemu).
 - W stopniu IB, gdy guzy występują w obu jajnikach, można wyłuszczyć guz z jednego jajnika (który ocenia się na dobrze odgraniczony). Niektórzy dopuszczają możliwość wyłuszczenia obu guzów^(59,60).
- Leczenie bez chęci zachowania płodności:
 - I i II stopień wg FIGO: rekomenduje się całkowite wycięcie macicy z przydatkami; wycięcie sieci większej oraz

BORDERLINE OVARIAN TUMORS (BOTS)

A group of ovarian cancers of low malignant potential/borderline tumors (BOTs) was classified as a separate entity in 1971 by FIGO and then in 1973 by World Health Organization (WHO). BOTs represent approximately 15% of all epithelial ovarian tumors; 60–90% of them are confined to one ovary. Nearly 75% of BOTs are diagnosed in stage I. Two out of 3 BOTs are identified as a serous histotype, whilst the remaining ones are mucinous.

Borderline ovarian tumors, especially of the serous and mucinous endocervical type, are characterized by the coexistence of peritoneal and omental implants that may be either non-invasive (90%) or invasive (10%).

BOTs typically occur in women of childbearing age, with the mean incidence age of 38–45 years old.

The basic WHO criteria for the identification of a borderline ovarian tumor is a lack of destructive stromal infiltration⁽⁵⁸⁾.

Staging

The same FIGO classification is used as for ovarian cancer.

Treatment of borderline tumors

Surgery is the cornerstone of borderline tumor therapy.

Early stages (I and II):

- Fertility sparing treatment (age up to 40 years old):
 - In stage IA, surgery includes removal of the affected ovary, thorough examination of the lesser pelvis and abdominal cavity, peritoneal washing, and biopsy of the contralateral ovary if it looks suspicious. In the mucinous type, appendectomy and excision of the entire ovary are indicated as opposed to cystectomy alone, as this histotype is more likely to give recurrence. Intraoperative biopsy results may be inaccurate (tumor capsule is not submitted for histological examination in its entirety – inadequate sampling).
 - In stage IB, when tumors are found in both ovaries, unilateral ovarian cystectomy is possible where the tumor is evaluated as well separated. Some authors allow bilateral ovarian cystectomy^(59,60).
- Treatment without preserving fertility:
 - Stage I and II: total hysterectomy and salpingo-oophorectomy are recommended. Omentectomy and surgical staging as in ovarian cancer. Only enlarged lymph nodes should be removed. No improved treatment outcomes are associated with systemic lymphadenectomy.
 - Stage III and IV: surgery aimed at complete cytoreduction.

Chemotherapy for BOTs

Adjuvant chemotherapy based on platinum compounds is not at present recommended for patients after surgical

postępowanie ustalające stopień zaawansowania choroby jak w raku jajnika. Należy wyciąć jedynie powiększone węzły chłonne. Nie udowodniono poprawy wyników leczenia po systemowym usuwaniu węzłów chłonnych.

- Stopnie zaawansowania III i IV wg FIGO: leczenie operacyjne; należy dążyć do całkowitej cytoredukcji.

Chemioterapia guzów o granicznej złośliwości

Uzupełniająca chemioterapia oparta na pochodnych platyny nie jest obecnie postępowaniem zalecanym u chorych po operacjach z powodu guzów o granicznej złośliwości ze stwierdzonymi inwazyjnymi implantami, ponieważ nie stwierdzono w dotychczas opublikowanych badaniach istotnego zmniejszenia ryzyka nawrotów oraz odsetka zgonów po zastosowaniu takiego postępowania⁽⁶¹⁾. Pooperacyjne leczenie chemiczne nie wpływa na dłuższe przeżycia i nie jest zalecane⁽⁶²⁾.

Monitorowanie choroby

Podobnie jak w rakach inwazyjnych pacjentki powinny być monitorowane. Jest to szczególnie ważne u chorych, które miały przeprowadzoną operację oszczędzającą. Brak jest danych wskazujących na zasadność usuwania pozostawionego jajnika i macicy po urodzeniu zaplanowanej liczby dzieci.

Wznowy guzów o granicznej złośliwości

Wznowy są zjawiskiem rzadkim i występują u około 7,8% chorych. U około 30% chorych z nawrotem choroby stwierdza się transformację do inwazyjnego raka jajnika.

Istotnie częściej wznowy występują przy:

- pozostawieniu resztek nowotworu w czasie pierwotnego zabiegu;
- stwierdzeniu inwazyjnych implantów;
- przy zabiegach oszczędzających;
- przy niekompletnym określeniu stopnia zaawansowania⁽⁴⁷⁾.

Podziękowania

Autorzy składają podziękowania za wkład pracy Pani Renacie Budzie – managerowi Sekretariatu PTGO.

cytoreduction of BOTs with invasive implants, as to date there is no clear evidence that chemotherapy can decrease relapse rates or improve survival⁽⁶¹⁾. Adjuvant chemotherapy does not contribute to longer OS and is not indicated⁽⁶²⁾.

Follow-up

Similar to invasive tumors, patients need to be closely followed up. It is especially important in patients who received conservative treatment. There are no data indicating the need for contralateral salpingo-oophorectomy and hysterectomy after the patient has completed her childbearing plans.

Recurrence

Recurrent borderline tumors are rare with an incidence of approximately 7.8%. Approximately 30% of relapsed patients show malignant transformation.

Negative prognostic factors include:

- incomplete cytoreduction at initial surgery;
- presence of invasive implants;
- conservative treatment;
- inadequate staging at initial surgery⁽⁴⁷⁾.

Acknowledgements

We would like to thank Ms Renata Buda, PTGO Office Manager, for all her help and effort.

ZAŁĄCZNIK 1 / APPENDIX 1

Wskaźnik RMI (risk of malignancy index) = U × M × CA-125

Risk of malignancy index (RMI) = U × M × CA-125

Cechy <i>Presurgical features</i>	Opis cechy <i>Description</i>	Punktacja cechy <i>Score</i>
Wartość stężenia CA-125 <i>CA-125</i>	Stężenie w surowicy <i>Serum level</i>	Wartość wyrażona w U/ml <i>Measured in U/ml</i>
Indeks USG <i>Ultrasound score</i> <i>U</i>	Otrzymuje 1 punkt za każdą cechę guza jajnika: <i>Scored 1 point for each of these characteristics:</i> <ul style="list-style-type: none"> • torbiel wielokomorowa <i>multilocular cysts</i> • elementy lite <i>solid areas</i> • obecność wszczepów/przerzutów <i>presence of implants/metastases</i> • płyn w miednicy <i>ascites</i> • zmiany w obu jajnikach <i>bilateral lesions</i> 	<p>U = 0 (jeśli wartość punktowa indeksu USG wynosi 0) <i>U = 0 (for an ultrasound score of 0)</i></p> <p>U = 1 (jeśli wartość punktowa indeksu USG wynosi 1) <i>U = 1 (for an ultrasound score of 1)</i></p> <p>U = 3 (dla wyższych wartości, tj. 2–5) <i>U = 3 (for an ultrasound score of 2–5)</i></p>
Stan menopauzalny <i>Menopausal status</i>	Definicja menopauzy: brak miesiączki od co najmniej 1 roku lub pacjentka po hysterektomii i w wieku powyżej 50 lat <i>Menopause definition: no menarche for a minimum of 1 year, or patient after hysterectomy and over 50 years old</i>	<p>M = 1 punkt, jeśli pacjentka jest przed menopauzą, lub M = 3 punkty, jeśli jest po menopauzie</p> <p><i>M = 1 if premenopausal</i> <i>M = 3 if postmenopausal</i></p>
<p>Wskaźnik ultrasonograficzny U oblicza się, sumując punkty za cechy (1 punkt za każdą). <i>The ultrasound score (U) is calculated by adding up points for each of the present characteristics (1 point for each).</i></p> <p>Parametr U może przyjmować wartości: <i>U may equal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • U = 0 (liczba punktów: 0); <i>U = 0 (an ultrasound score of 0);</i> • U = 1 (liczba punktów: 1); <i>U = 1 (an ultrasound score of 1);</i> • U = 3 (liczba punktów: 2–5). <i>U = 3 (an ultrasound score of 2–5).</i> <p>Za pacjentki po menopauzie uznaje się te, które nie miały miesiączki od ponad roku, oraz kobiety po 50. roku życia, poddane hysterektomii. <i>Patients are considered postmenopausal if they have not menstruated for over a year, or if they had a hysterectomy and are over 50 years old.</i></p>		

ZAŁĄCZNIK 2 / APPENDIX 2

Klasyfikacja FIGO, wersja 1988 <i>FIGO staging, 1988</i>		Klasyfikacja FIGO, wersja 2014* <i>FIGO staging, 2014*</i>	
Stopień I: nowotwór ograniczony do jajników <i>Stage I: tumor confined to ovaries</i>		Stopień I: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów <i>Stage I: tumor confined to ovaries or fallopian tubes</i>	
IA	Guz ograniczony do 1 jajnika (nienaruszona ciągłość torebki guza), brak zmian na powierzchni, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej <i>Tumor limited to 1 ovary (capsule intact), no tumor on surface, negative washings/ascites</i>	IA	Guz ograniczony do 1 jajnika <i>lub jajowodu</i> , (nienaruszona ciągłość torebki guza), brak zmian na powierzchni jajnika <i>lub jajowodu</i> , brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej <i>Tumor limited to 1 ovary or fallopian tube, capsule intact, no tumor on surface, negative washings</i>
IB	Guz ograniczony do 2 jajników (nienaruszona ciągłość torebki guzów), brak zmian na powierzchni, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej <i>Tumor involves both ovaries otherwise like IA</i>	IB	Guz ograniczony do 2 jajników <i>lub jajowodów</i> (nienaruszona ciągłość torebki guzów), brak zmian na powierzchni jajników <i>lub jajowodów</i> , brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej <i>Tumor involves both ovaries or fallopian tubes (capsule intact), no tumor on surface of ovaries or fallopian tubes, negative washings/ascites</i>
IC	Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników z pękniętą torebką guza lub ze zmianami na powierzchni, lub z obecnością komórek nowotworowych w płynie albo w popłuczynach z jamy otrzewnowej <i>Tumor limited to 1 or both ovaries, capsule rupture or tumor on surface or malignant cells in the peritoneal washings/ascites</i>	IC	Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników <i>lub 2 jajowodów</i> z: <i>Tumor limited to 1 or both ovaries or 2 fallopian tubes, with:</i>
		IC1	śródooperacyjnym uszkodzeniem ciągłości torebki <i>surgical spill</i>
		IC2	naruszoną ciągłością torebki przed operacją lub obecnością guza na powierzchni jajowodu lub jajnika <i>capsule rupture before surgery or tumor on ovarian surface</i>
		IC3	komórkami nowotworowymi w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej <i>malignant cells in the ascites or peritoneal washings</i>
* Zmiany zaznaczono kursywą. * Changes non-italicized.			

Tab. 1.1. Rak jajnika, jajowodu, otrzewnej: aktualna klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (wersja 2014) – stopień I
 Tab. 1.1. Ovarian, fallopian tube, peritoneal cancer: current FIGO staging (2014), stage I

Klasyfikacja FIGO, wersja 1998 <i>FIGO staging, 1998</i>		Klasyfikacja FIGO, wersja 2014* <i>FIGO staging, 2014*</i>	
Stopień II: nowotwór ograniczony do jajników z zajęciem struktury miednicy mniejszej <i>Stage II: tumor involves 1 or both ovaries with pelvic extension</i>		Stopień II: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów z zajęciem struktury miednicy mniejszej (poniżej płaszczyzny wchodu miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej <i>Stage II: tumor involves 1 or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below the pelvic brim) or primary peritoneal cancer</i>	
IIA	Zajęcie i/lub wszczyepy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów; brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej <i>Extension and/or implant on uterus and/or fallopian tubes; negative washings/ascites</i>	IIA	Zajęcie i/lub wszczyepy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów <i>Extension and/or implant on uterus and/or fallopian tubes</i>
IIB	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej; brak komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej <i>Extension to other pelvic intraperitoneal tissues; negative washings/ascites</i>	IIB	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej <i>Extension to other pelvic intraperitoneal tissues</i>
IIC	Zajęcie struktur miednicy mniejszej (IIA lub IIB); obecne komórki nowotworowe w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej <i>IIA or IIB with positive washings/ascites</i>		
* Zmiany zaznaczono kursywą. * Changes non-italicized.			

Tab. 1.2. Rak jajnika, jajowodu, otrzewnej: aktualna klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (wersja 2014) – stopień II
 Tab. 1.2. Ovarian, fallopian tube, peritoneal cancer: current FIGO staging (2014), stage II

Klasyfikacja FIGO, wersja 1998 <i>FIGO staging, 1998</i>		Klasyfikacja FIGO, wersja 2014* <i>FIGO staging, 2014*</i>	
Stopień III: nowotwór obejmujący 1 lub 2 jajniki z mikroskopowymi przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych <i>Stage III: tumor involves 1 or both ovaries with microscopic spread outside the pelvis, and/or positive regional lymph nodes</i>		Stopień III: nowotwór obejmujący 1 lub 2 jajniki lub jajowód/jajowody, lub pierwotny rak otrzewnej z przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych <i>Stage III: tumor involves 1 or both ovaries and 1 or both fallopian tubes, or primary peritoneal cancer with metastasis to the peritoneum beyond the pelvis and/or positive retroperitoneal lymph nodes</i>	
IIIA	Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą <i>Microscopic metastasis beyond the pelvis</i>	IIIA1	Przerzuty nowotworowe obecne tylko w węzłach chłonnych zaotrzewnowych (potwierdzone cytologicznie lub histologicznie) <i>Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically confirmed)</i>
		IIIA1(i)	Przerzuty w największym wymiarze ≤ 10 mm <i>Metastasis ≤ 10 mm in greatest dimension</i>
		IIIA1(ii)	Przerzuty w największym wymiarze > 10 mm <i>Metastasis > 10 mm in greatest dimension</i>
		IIIA2	Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą (powyżej płaszczyzny wchodu miednicy) z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych <i>Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis ≤ 2 cm in greatest dimension with or without positive retroperitoneal lymph nodes. Includes extension to capsule of liver/spleen without parenchymal infiltration</i>
IIIB	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy ≤ 2 cm <i>Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis ≤ 2 cm in greatest dimension</i>	IIIB	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy ≤ 2 cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu) <i>Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis ≤ 2 cm in greatest dimension with or without positive retroperitoneal lymph nodes. Includes extension to capsule of liver/spleen without parenchymal infiltration</i>
IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy > 2 cm i/lub przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych <i>Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis > 2 cm in greatest dimension and/or positive retroperitoneal lymph nodes</i>	IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy > 2 cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu) <i>Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis > 2 cm in greatest dimension with or without positive retroperitoneal lymph nodes. Includes extension to capsule of liver/spleen without parenchymal infiltration</i>
* Zmiany zaznaczono kursywą. <i>* Changes non-italicized.</i>			

Tab. 1.3. Rak jajnika, jajowodu, otrzewnej: aktualna klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (wersja 2014) – stopień III
Tab. 1.3. Ovarian, tubal, peritoneal cancer: current FIGO staging (2014), Stage III

Klasyfikacja FIGO, wersja 1998 <i>FIGO staging, 1998</i>		Klasyfikacja FIGO, wersja 2014* <i>FIGO staging, 2014*</i>	
Stopień IV: odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej) <i>Stage IV: distant metastasis excluding peritoneal metastasis</i>		Stopień IV: odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej) <i>Stage IV: distant metastasis excluding peritoneal metastasis</i>	
IV	Odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej) <i>Distant metastasis excluding peritoneal metastasis</i>	IVA	Wysięk w jamie opłucnowej z potwierdzonym cytologicznie nowotworem <i>Pleural effusion with positive cytology</i>
		IVB	Śródmiąższowe przerzuty i przerzuty do narządów poza jamę brzuszną (włączając w to węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne poza jamę brzuszną) <i>Parenchymal metastasis, metastasis to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity)</i>
* Zmiany zaznaczono kursywą. <i>* Changes non-italicized.</i>			

Tab. 1.4. Rak jajnika, jajowodu, otrzewnej: aktualna klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (wersja 2014) – stopień IV
Tab. 1.4. Ovarian, tubal, peritoneal cancer: current FIGO staging (2014), stage IV

ZAŁĄCZNIK 3 / APPENDIX 3

KRYTERIA RECIST 1.1.

RECIST 1.1 CRITERIA

Stan chorych kwalifikujemy jako:

Patients' response is classified as:

- **Odpowiedź całkowita – complete response, CR** – całkowite zniknięcie zmian. Zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych <10 mm w osi krótkiej (RECIST 1.1). Równoczesna normalizacja biochemiczna
Complete response (CR) – disappearance of all lesions. Any pathological lymph nodes must have reduction in short axis to <10 mm (RECIST 1.1) and normalization of tumor marker levels
- **Odpowiedź częściowa – partial response, PR** – zmniejszenie o minimum 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów
Partial response (PR) – tumor size or the sum of all tumors' greatest diameters reduced by ≥30%
- **Stabilizacja choroby – stable disease, SD** – zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o <30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o <20%
Stable disease (SD) – tumor size or the sum of all tumors' greatest diameters reduced by <30% or tumor size or the sum of all tumors' greatest diameters increased by <20%
- **Progresja choroby – progressive disease, PD** – zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o minimum 5 mm) i/lub pojawienie się nowych zmian
Progressive disease (PD) – tumor size or the sum of all tumors' greatest diameters increased by ≥20% and/or appearance of new lesions

Piśmiennictwo / References

1. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL *et al.*: SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 7–17.
2. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D *et al.*: Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 30–54.
3. Rosenthal AN, Fraser L, Philpott S *et al.*: Final results of 4-monthly screening in the UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UKFOCSS Phase 2). *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl): abstract 5507.
4. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME *et al.*: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609–1615.
5. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM *et al.*: Ovarian Cancer Research Program of British Columbia: Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 471.e1–471.e11.
6. Kamran MW, Vaughan D, Crosby D *et al.*: Opportunistic and interventional salpingectomy in women at risk: a strategy for preventing pelvic serous cancer (PSC). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170: 251–254.
7. Yoon SH, Kim SN, Shim SH *et al.*: Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016; 55: 38–46.
8. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW *et al.*: Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007; 109: 221–227.
9. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL *et al.*: The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 384–394.
10. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L *et al.*: International Ovarian Tumour Analysis Group: Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 2014; 349: g5920.
11. Vang R, Shih IeM, Kurman RJ: Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 267–282.
12. Ledermann J, Harter P, Gourley C *et al.*: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 852–861.
13. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology: Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124: 1–5.
14. Schorge JO, Eisenhauer EE, Chi DS: Current surgical management of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012; 26: 93–109.
15. Cheng A, Li M, Kanis MJ *et al.*: Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017; 144: 215–222.
16. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A *et al.*; Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology: Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 951–963.
17. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y *et al.*: Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1727–1732.
18. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P *et al.*: A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 462.e1–462.e11.
19. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA *et al.*: Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (8): CD007565.
20. Harter P, Sehouli J, Lorusso D *et al.*: LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms – a prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl): abstr 5500.
21. Morrison J, Haldar K, Kehoe S *et al.*: Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (8): CD005343.
22. da Costa Miranda V, de Souza Fêde ÂB, Dos Anjos CH *et al.*: Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: safety and effectiveness. *Gynecol Oncol* 2014; 132: 287–291.
23. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP *et al.*: Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419–1425.
24. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE *et al.*; Gynecologic Oncology Group: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194–3200.

25. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF *et al.*: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1–6.
26. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L *et al.*: Gynecologic Oncology Group: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
27. Walker JL, Brady MF, DiSilvestro PA *et al.*: A phase III clinical trial of bevacizumab with IV versus IP chemotherapy in ovarian, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma. NCI-supplied agent(s): bevacizumab (NSC #704865, IND #7921). NCT01167712 a GOG/NRG trial (GOG 252). Presented at: 2016 SGO Annual Meeting. March 19–22, 2016. San Diego, CA. Late-breaking abstract.
28. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S *et al.*: Japanese Gynecologic Oncology Group: Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1020–1026.
29. Pignata S, Scambia G, Katsaros D *et al.*: Multicentre Italian Trials in Ovarian cancer (MITO-7); Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens et du sein (GINECO); Mario Negri Gynecologic Oncology (MaNGO); European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-OV-10); Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Investigators: Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 396–405.
30. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J *et al.*: ICON7 trial investigators: Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 928–936.
31. Vasey PA, Paul J, Birt A *et al.*: Docetaxel and cisplatin in combination as first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2069–2080.
32. Bell J, Brady MF, Young RC *et al.*: Gynecologic Oncology Group: Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 432–439.
33. Vergote I, Tropé CG, Amant F *et al.*: European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group: Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943–953.
34. Kehoe S, Hook J, Nankivell M *et al.*: Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 249–257.
35. Rouzier R, Gouy S, Selle F *et al.*: Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer* 2017; 70: 133–142.
36. Copeland LJ, Brady MF, Burger RA *et al.*: Phase III trial of maintenance therapy in women with advanced ovary/tubal/peritoneal cancer after a complete response to first-line therapy: an NRG oncology (GOG Legacy) study. Presented at: 2017 SGO Annual Meeting; March 12–15, 2017; National Harbor, MD. Abstract LBA1.
37. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL *et al.*: 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.
38. Du Bois A, Vergote I, Ferron G *et al.*: Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl; abstr 5501).
39. Friedlander M, Trimble E, Tinker A *et al.*: Gynecologic Cancer InterGroup: Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 771–775.
40. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E *et al.*: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244.
41. Kristeleit RS, Shapira-Frommer R, Oaknin A *et al.*: Clinical activity of the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor rucaparib in patients (pts) with high-grade ovarian carcinoma (HGOC) and a BRCA mutation (BRCAmut): analysis of pooled data from Study 10 (parts 1, 2a, and 3) and ARIEL2 (parts 1 and 2). Presented at: 2016 ESMO Congress; October 7–11, 2016; Copenhagen, Denmark. Abstract 8560.
42. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK *et al.*: Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline *BRCA1/2* mutation. *J Clin Oncol* 2015; 33: 244–250.
43. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D *et al.*: Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312–3322.
44. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J *et al.*: Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2183–2193.
45. Mutch DG, Orlando M, Goss T *et al.*: Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2811–2818.
46. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D *et al.*: Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 890–896.
47. Gynecologic Oncology Group; Markman M, Blessing J, Rubin SC *et al.*: Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 436–440.
48. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B *et al.*: Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1302–1308.
49. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N *et al.*: ICON and AGO Collaborators: Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099–2106.
50. Pfisterer J, Plante M, Vergote I *et al.*: AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG: Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4699–4707.
51. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E *et al.*: Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3323–3329.
52. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA *et al.*: OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2039–2045.
53. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ *et al.*: Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 779–791.

54. Ledermann J, Harter P, Gourley C *et al.*: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382–1392.
55. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Penson RT *et al.*: Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: results from the phase III SOLO2 study. Annual Meeting on Women's Cancer of the Society of Gynecologic Oncology; National Harbor, MD; March 12–15, 2017. Abstract LBA2.
56. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J *et al.*; ENGOT-OV16/NOVA Investigators: Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154–2164.
57. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL *et al.*: Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1103–1111.
58. Tavassoli FA, Devilee P (eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon 2003.
59. Morice P, Uzan C, Fauvet R *et al.*: Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 2012; 13: e103–e115.
60. Trillsch F, Mahner S, Woelber L *et al.*: Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: results from a sub-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT study. *Ann Oncol* 2014; 25: 1320–1327.
61. Vasconcelos I, Olschewski J, Braicu I *et al.*: A meta-analysis on the impact of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors with invasive implants. *Oncologist* 2015; 20: 151–158.
62. Faluy O, Mackean M, Gourley C *et al.*: Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD007696.

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy

Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis
and treatment of cervical cancer

Wersja 2017.1 / Version 2017.1

Adres do korespondencji / Correspondence: Robert Jach, e-mail: jach@cm-uj.krakow.pl

ETIOLOGIA/ETIOPATOGENEZA

Rak szyjki macicy (RSM) jest obecnie trzecim nowotworem u kobiet pod względem częstości zachorowań oraz czwartą przyczyną zgonów nowotworowych kobiet na świecie⁽¹⁾. W Polsce w 2013 roku RSM stanowił 3,7% wszystkich nowo zarejestrowanych przypadków nowotworów wśród kobiet, będąc zarazem szóstym, pod względem zachorowalności, nowotworem złośliwym rozpoznawanym u kobiet. Jednocześnie RSM stanowi siódmą przyczynę zgonów nowotworowych kobiet w Polsce⁽²⁾. Wskaźniki epidemiologiczne różnią się w zależności od wieku pacjentek. W populacji młodych kobiet (20.–44. roku życia) RSM odpowiada za 8% zachorowań oraz 11% zgonów nowotworowych.

Przetrwałe zakażenie HPV (*human papillomavirus* – ludzkim wirusem brodawczaka) jest najistotniejszym czynnikiem rozwoju RSM. Występowanie RSM wiąże się z powszechnością występowania HPV w danej populacji. W krajach, w których odnotowuje się dużą liczbę zachorowań na ten nowotwór, około 10–20% mieszkańców jest przetrwałe zakażonych HPV, podczas gdy w krajach o mniejszej zachorowalności współczynnik ten wynosi 5–10%. Szczepienie przeciwko HPV zapobiega zakażeniu konkretnymi typami wirusa, a w konsekwencji rozwojowi raka na podłożu zakażenia danym typem. Innymi czynnikami ryzyka zwiększającymi prawdopodobieństwo zachorowania są: palenie papierosów, liczne porody siłami natury, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety palące równocześnie papierosy, wczesne rozpoczęcie współżycia, duża liczba partnerów seksualnych, dodatni wywiad w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową, niektóre schorzenia autoimmunologiczne oraz przewlekła immunosupresja⁽³⁾.

ETIOLOGY/ETIOPATHOGENESIS

Cervical cancer (CC) is currently the third most common cancer among women and the fourth leading cause of cancer-related death in women worldwide⁽¹⁾. In Poland in 2013, CC accounted for 3.7% of all newly registered tumor cases among women, and was the sixth most common female malignancy. At the same time, CC is the seventh leading cause of cancer-related death among Polish women⁽²⁾. Epidemiological indicators differ depending on patient's age. CC is responsible for 8% of cancer-related cases and 11% of cancer-related deaths among young women (aged between 20 and 44 years). Persistent human papillomavirus (HPV) infection is the most important factor in the development of cervical neoplasia. The incidence of CC is associated with the occurrence of HPV in a given population. In countries with a high incidence of this cancer, persistent HPV infection affects approximately 10–20% of the population, while the same rate is 5–10% in countries with lower incidence. Vaccination against HPV prevents infection with certain types of viruses, and consequently the development of cancer induced by a given type of virus. Other risk factors that increase the probability of disease include smoking tobacco, multiple vaginal deliveries, the use of oral contraceptives by women smokers, early sexual initiation, multiple sexual partners, positive history for sexually transmitted diseases, certain autoimmune diseases and chronic immunosuppression⁽³⁾.

PREVENTION

Vaccines against HPV infection are now considered to be the first cancer vaccines. Since 2007, many vaccination programs and recommendations on preventive

PROFILAKTYKA

Szczepionki przeciwko zakażeniu HPV uważane są obecnie za pierwsze szczepionki onkologiczne. Od 2007 w wielu rozwiniętych krajach istnieją programy szczepień oraz rekomendacje dotyczące szczepień profilaktycznych przeciwko HPV. Szczepionki przeciwko HPV mają przede wszystkim zapobiegać rozwojowi RSM i innych raków narządów płciowych. Dlatego ich skuteczność może być mierzona wyłącznie w długiej perspektywie czasowej, w której odpowiednio duża kohorta zaszczepionych nastolatków osiągnie wiek największej zachorowalności na te nowotwory. Należy jednak pamiętać o zachowaniu dużej ostrożności w ocenie rezultatów szczepienia, z uwagi na możliwość niewłaściwej interpretacji oraz możliwych błędnych danych. Stosowanie szczepionek przeciwko HPV może obniżyć zapadalność zarówno na raka płaskonabłonkowego, jak i gruczolowego⁽⁴⁾.

DIAGNOSTYKA/ROZPOZNANIE

Niniejsze zalecenia dotyczą raka płaskonabłonkowego, gruczolowo-płaskonabłonkowego oraz gruczolowego szyjki macicy. Raki neuroendokrynne, drobnokomórkowe, szkliskomórkowe, mięsaki oraz inne typy histologiczne raków nie zostały tutaj ujęte.

Obecnie Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) zaleca do oceny zaawansowania klinicznego nowotworu takie procedury, jak kolposkopia, biopsja, konizacja szyjki macicy, cystoskopia oraz sigmoidoskopia. Obrazowanie jest niezbędne dla pacjentek z rakiem w stopniu od IA2. Cystoskopia i rektoskopia są zalecane tylko wtedy, gdy podejrzewa się naciekanie tych narządów przez nowotwór, i konieczne w przypadku naciekania przedniej lub tylnej ściany pochwy.

Metody diagnostyczne, takie jak rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging*, MRI), tomografia komputerowa (TK) lub pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową (*positron emission tomography – computed tomography*, PET-CT), mogą służyć planowaniu terapii, nie są jednak niezbędne podczas oficjalnego określania stopnia zaawansowania klinicznego.

STADIUM I

Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy (naciek na macicę wyklucza zakwalifikowanie pacjentki do tego stadium)

Stadium IA: inwazja raka może być oceniona jedynie mikroskopowo (głębokość nacieku ≤ 5 mm, średnica ≤ 7 mm):

- **stadium IA1:** inwazja podścieliska o głębokości $\leq 3,0$ mm i średnicy $\leq 7,0$ mm;
- **stadium IA2:** inwazja podścieliska o głębokości 3,0–5,0 mm i średnicy $\leq 7,0$ mm;
- **stadium IB1:** klinicznie widoczna zmiana o średnicy ≤ 4 cm w największym wymiarze;

vaccination against HPV have been implemented. The primary aim of vaccinations against HPV is to prevent CC and other gynecological neoplasms. Therefore, their efficacy can be measured only in the long term, in a large cohort of vaccinated adolescents reaching the age characterized by the peak incidence of these cancers. However, the outcomes of vaccination should be very carefully evaluated due to the possibility of inadequate interpretation or incorrect data. Vaccinations against HPV may reduce the incidence of both squamous cell carcinoma and adenocarcinoma⁽⁴⁾.

DIAGNOSIS

The presented recommendations relate to cervical squamous cell carcinoma, squamous adenocarcinoma and adenocarcinoma. Neuroendocrine cancers, small cell cancers, glassy cell carcinomas, sarcomas and other histological types of cancers were not included in this paper.

According to current recommendations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), procedures such as colposcopy, biopsy, cervical conization, cystoscopy and sigmoidoscopy are recommended for clinical staging.

The use of imaging is necessary in patients starting with stage IA2 CC. Cystoscopy and rectoscopy are only recommended if cancer infiltration of these organs is suspected and necessary in the case of neoplastic infiltration within the anterior or posterior vaginal wall.

Diagnostic methods such as magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT) or positron emission tomography – computed tomography (PET-CT) may be used for treatment planning; however, they are not necessary for the official clinical staging.

STAGE I

**Cancer strictly limited to the cervix
(patients with the infiltration of the uterine body
cannot be qualified to this stage)**

Stage IA: only microscopic assessment of neoplastic invasion is possible (infiltration depth ≤ 5 mm, diameter ≤ 7 mm):

- **stage IA1:** stromal invasion ≤ 3.0 mm in depth and ≤ 7.0 mm in diameter;
- **stage IA2:** stromal invasion 3.0–5.0 mm in depth and ≤ 7.0 mm in diameter;
- **stage IB1:** clinically visible lesion ≤ 4 cm in diameter in greatest dimension;
- **stage IB2:** clinically visible lesion >4 cm in diameter in greatest dimension.

STAGE II

**CC spreading beyond the cervix, but without the
involvement of the lower 1/3 of vagina or pelvic walls**

- **stadium IB2:** klinicznie widoczna zmiana o średnicy >4 cm w największym wymiarze.

STADIUM II

RSM rozrastający się poza szyjkę, ale nienaciekający dolnej 1/3 części pochwy ani ścian miednicy

Stadium IIA: bez zajęcia przymacicz:

- **stadium IIA1:** klinicznie widoczna zmiana o średnicy ≤4 cm w największym wymiarze;
- **stadium IIA2:** klinicznie widoczna zmiana o średnicy >4 cm w największym wymiarze;
- **stadium IIB:** klinicznie jawna inwazja przymacicz/ stwierdzone naciekanie przymacicz.

STADIUM III

Rak nacieka ściany miednicy (bez lub z zajęciem dolnej 1/3 ścian pochwy) i/lub obecność wodonercza bądź nieczynnej nerki

- **Stadium IIIA:** naciek pochwy obejmuje jej dolną 1/3 długości, nie dochodzi do ścian miednicy.
- **Stadium IIIB:** rak nacieka ściany miednicy i/lub obecność wodonercza bądź nieczynnej nerki.

STADIUM IV

Rak wykracza poza miednicę mniejszą lub nacieka błonę śluzową pęcherza moczowego bądź odbytnicy (naciek potwierdzony biopsją)

(Obrzęk pęcherza moczowego nie jest wystarczający do klasyfikacji guza do T4).

- **Stadium IVA:** naciek lub rozsiew na przyległe narządy.
- **Stadium IVB:** rozsiew do odległych narządów.

Copyright 2009, za zgodą FIGO.

LECZENIE

Leczenie RSM obejmuje chirurgię, radioterapię, radiochemioterapię oraz chemioterapię.

Ustalono, że udział chirurgii, chemioterapii oraz radioterapii w leczeniu pierwotnego RSM zgodnie z medycyną opartą na dowodach (*evidence-based medicine*, EBM) wynosi odpowiednio 45%, 51,4% i 58%^(1-3,5).

**RSM – FIGO STADIUM IA
RAK MIKROINWAZYJNY (INWAZJA ≤5 MM) (ryc. 1)**

Zalecane badania:

- badanie przez pochwę i odbytnicę, cytologia, kolposkopia, biopsja i/lub wyłyżeczkowanie kanału szyjki macicy pod kontrolą kolposkopii; w przypadku braku oceny

Stage IIA: no parametrial invasion:

- **stage IIA1:** clinically visible lesion ≤4 cm in greatest dimension;
- **stage IIA2:** clinically visible lesion >4 cm in greatest dimension;
- **stage IIB:** clinically obvious parametrial invasion/confirmed parametrial infiltration.

STAGE III

Cancer has spread to pelvic walls (with or without the involvement of the lower 1/3 of vagina) and/or the presence of hydronephrosis or kidney dysfunction

- **Stage IIIA:** the cancer has spread to the lower 1/3 of the vagina but not to the walls of the pelvis.
- **Stage IIIB:** pelvic wall involvement and/or hydronephrosis or kidney dysfunction.

STAGE IV

Cancer has spread beyond the pelvis or it invades the bladder or rectal mucosa (as confirmed by biopsy)

(Bladder edema is not sufficient to classify the tumor as T4).

- **Stage IVA:** infiltration or spread to adjacent organs.
- **Stage IVB:** spread to distant organs.

Copyright 2009, with the permission of FIGO.

TREATMENT

Treatment of CC involves surgery, radiation therapy, chemoradiation and chemotherapy.

In accordance with evidence-based medicine (EBM), the contribution of surgery, chemotherapy and radiation therapy in the treatment of primary CC is 45%, 51.4% and 58%, respectively^(1-3,5).

**CC – FIGO STAGE IA
MICROINVASIVE CANCER
(INVASION ≤5 MM) (Fig. 1)**

Recommended diagnostic tests:

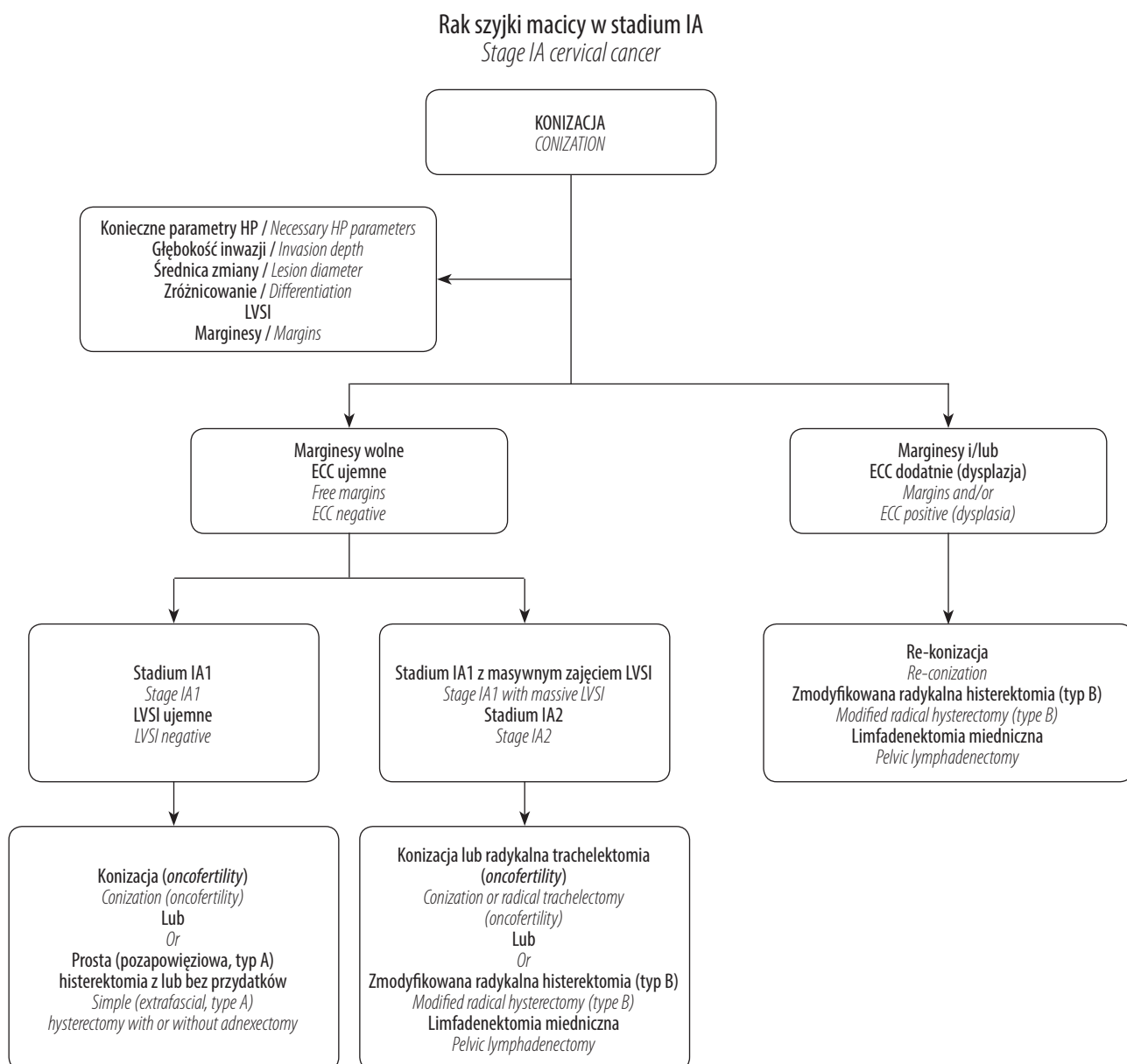
- transvaginal and transrectal evaluation, cytology, colposcopy, biopsy and/or colposcopy-guided endocervical curettage; if no colposcopic evaluation is available, excision of the cervical transformation zone (T-zone) (large loop excision of the transformation zone, LLETZ) using loop electrosurgical excision procedure (LEEP) or conization is recommended for the assessment of the extent of cancer;
- histopathological assessment including standard tumor parameters;
- laboratory tests: WBC, biochemistry;
- imaging: chest X-ray, pelvic and abdominal ultrasound.

- kolposkopowej wskazane wykonanie zabiegu wycięcia strefy transformacji (strefy T) szyjki macicy pętlą elektrochirurgiczną (*loop electrosurgical excision procedure, LEEP*) lub konizacji celem oceny rozległości zmiany;
- ocena histopatologiczna obejmująca standardowe parametry guza;
- badania laboratoryjne: WBC, analiza biochemiczna;
- obrazowanie: badanie rentgenowskie klatki piersiowej, ocena ultrasonograficzna miednicy i jamy brzusznej.

The diagnosis is based on histopathological findings from the specimen collected under colposcopic guidance!

Recommended follow-up:

Every 3 months for the first 3 years after treatment completion, every 6 months for up to 5 years, then once a year. Gynecological examination. Cytology and colposcopy should be performed depending on the symptoms, examination findings and general condition of the patient.



HP – badanie histopatologiczne; **LVSIs** (*lymphovascular space invasion*) – zajęcie przestrzeni limfatyczno-naczyniowej; **ECC** (*endocervical curettage*) – wyłuszczenie kanału szyjki macicy.

Procedura radykalnej trachelektomii i zmodyfikowanej radykalnej histerektomii oraz limfadenektomii miednicznej może być wykonana drogą laparotomii lub laparoskopii.

HP – histopathology; LVSIs – lymphovascular space invasion; ECC – endocervical curettage.

The procedure of radical trachelectomy and modified radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy may be performed using laparotomy or laparoscopy.

Ryc. 1. Algorytm postępowania w przypadku rozpoznania RSM w stadium FIGO IA (rak mikroinwazyjny)

Fig. 1. Management algorithm in FIGO stage IA CC (microinvasive cancer)

Rozpoznanie opiera się wyniku badania histopatologicznego wycinka pobranego pod kontrolą kolposkopii!

Zalecane postępowanie kontrolne typu *follow-up*:

Co 3 miesiące przez pierwsze 3 lata od zakończenia leczenia, co 6 miesięcy do 5 lat, a następnie coroczne kontrole.

Badanie ginekologiczne. Cytologia i kolposkopia powinny być wykonane w zależności od objawów, wyników badania oraz ogólnego stanu pacjentki.

**RSM – FIGO STADIUM IB–IIA
RAK PŁASKONABŁONKOWY,
GRUCZOLAKORAK, RAK GRUCZOŁOWO-
PŁASKONABŁONKOWY (ryc. 2, 3)**

Konieczne badania:

- badanie przez pochwę i odbytnicę, cytologia, kolposkopia, biopsja i/lub wyłżeczowanie kanału szyjki macicy, konizacja lub LEEP – jeżeli konieczne do ustalenia ostatecznego rozpoznania;

**CC – FIGO STAGE IB–IIA
SQUAMOUS CELL CARCINOMA,
ADENOCARCINOMA,
ADENOSQUAMOUS CARCINOMA (Figs. 2, 3)**

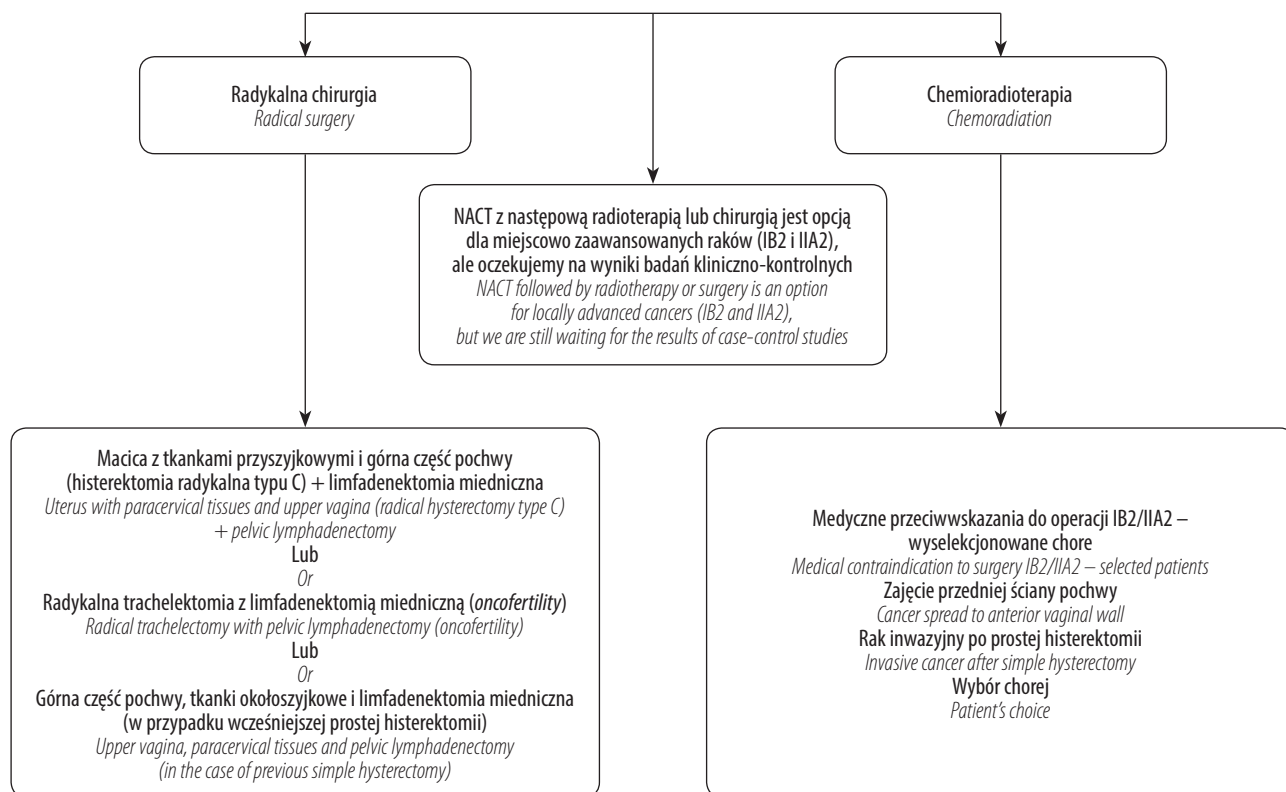
Necessary diagnostic tests:

- transvaginal and transrectal evaluation, cytology, colposcopy, biopsy and/or endocervical curettage, conization or LEEP – if required for final diagnosis;
- histopathological assessment including standard tumor parameters;
- laboratory tests: WBC, biochemistry, including kidney function and Hb;
- imaging: chest X-ray, pelvic and abdominal ultrasound (tumor size and location, tumor/cervix volume ratio).

Optional diagnostic tests:

Pelvic MRI, abdominal CT (PET/CT if possible), cystoscopy, rectoscopy, intravenous urography or kidney ultrasound. Bladder or rectal infiltration should be confirmed by histopathology of biopsy specimen.

**Rak szyjki macicy w stadium IB–IIA
Stage IB–IIA cervical cancer**



NACT (neoadjuvant chemotherapy) – chemioterapia neoadiuwantowa.
NACT – neoadjuvant chemotherapy.

Ryc. 2. Algorytm postępowania w przypadku rozpoznania RSM w stadium FIGO IB–IIA – radykalne leczenie chirurgiczne lub chemioradioterapia

Fig. 2. Management algorithm for FIGO stage IB–IIA CC – radical surgical treatment or chemoradiation

- ocena histopatologiczna obejmująca standardowe parametry guza;
- badania laboratoryjne: WBC, analiza biochemiczna obejmująca funkcję nerek i Hb;
- obrazowanie: badanie rentgenowskie klatki piersiowej, ocena ultrasonograficzna miednicy i jamy brzusznej (rozmiary i umiejscowienie guza oraz stosunek objętość guza/szyjka).

Opcjonalne badania:

MRI miednicy, TK jamy brzusznej (PET/CT, jeśli to możliwe), cystoskopia, rektoskopia, dożylna urografia lub ocena ultrasonograficzna nerek. Zajęcie naciekiem pęcherza moczowego lub odbytnicy powinno zostać potwierdzone badaniem histopatologicznym biopsjatu.

Zalecane postępowanie kontrolne typu follow-up:

Co 3 miesiące przez pierwsze 3 lata od zakończenia leczenia, co 6 miesięcy do 5 lat, a następnie coroczne kontrole. Badanie ginekologiczne. Badania dodatkowe powinny być wykonane w zależności od objawów, wyników badania oraz ogólnego stanu pacjentki.

RSM – FIGO STADIUM IIB–IV (ryc. 4)

Konieczne badania:

- badanie przez pochwę i odbytnicę, biopsja lub wyłączenie kanału szyjki macicy;

Recommended follow-up:

Every 3 months for the first 3 years after treatment completion, every 6 months for up to 5 years, then once a year. Gynecological examination. Additional evaluation should be performed depending on the symptoms, examination findings and general condition of the patient.

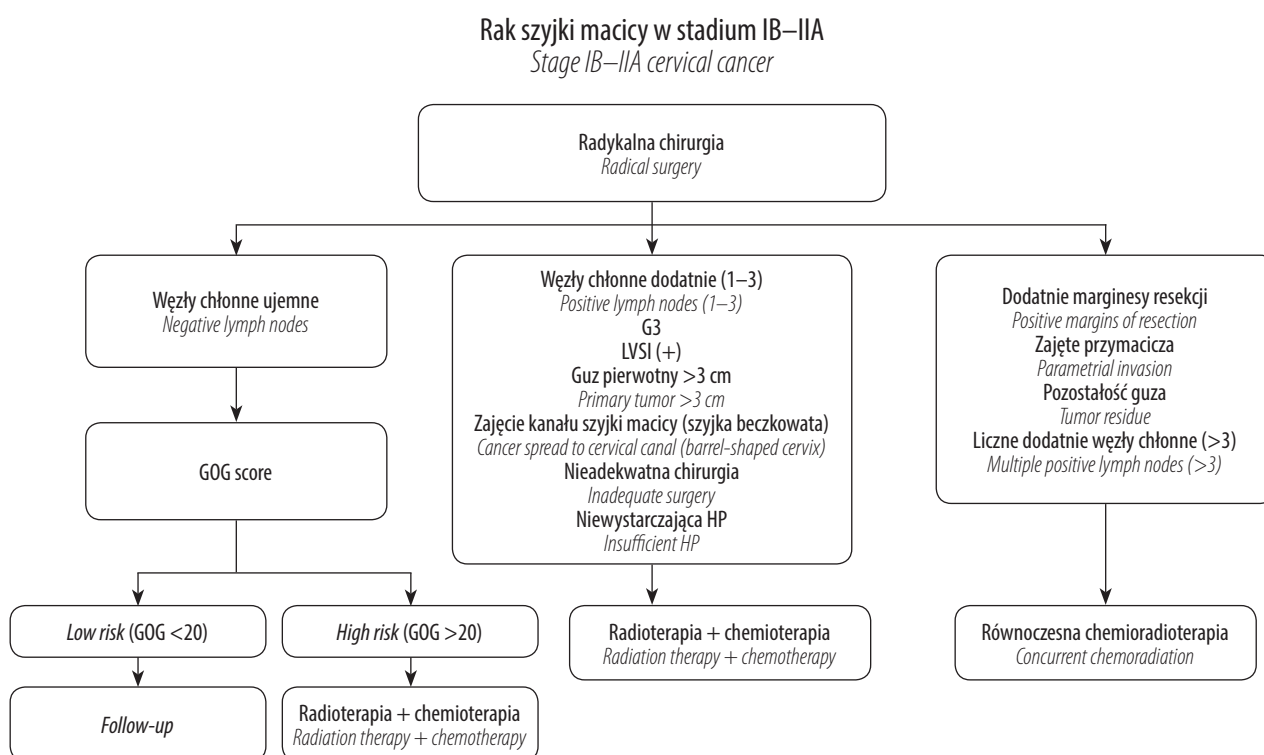
CC – FIGO STAGE IIB–IV (Fig. 4)

Necessary diagnostic tests:

- transvaginal and transrectal evaluation, biopsy or endocervical curettage;
- histopathological assessment including standard tumor parameters;
- laboratory tests: WBC, biochemistry, including kidney function and Hb;
- imaging: chest X-ray, pelvic and abdominal ultrasonography;
- pelvic MRI, abdominal CT (PET/CT if possible), cystoscopy, rectoscopy, intravenous urography or kidney ultrasound. Bladder or rectal infiltration should be confirmed by histopathology of biopsy specimen.

STAGE IVA

With vesicovaginal fistula: if distant metastasis is excluded based on pelvic, abdominal and chest imaging, primary pelvic exenteration may be considered; NACT may be



Ryc. 3. Algorytm postępowania po radykalnym leczeniu chirurgicznym RSM w stadium FIGO IB–IIA
 Fig. 3. Management algorithm following radical surgical treatment of FIGO stage IB–IIA CC

- ocena histopatologiczna obejmująca standardowe parametry guza;
- badania laboratoryjne: WBC, analiza biochemiczna obejmująca funkcję nerek i Hb;
- obrazowanie: badanie rentgenowskie klatki piersiowej, ocena ultrasonograficzna miednicy i jamy brzusznej;
- MRI miednicy, TK jamy brzusznej (PET/CT, jeśli to możliwe), cystoskopia, rektoskopia, dożylna urografia lub ocena ultrasonograficzna nerek. Zajęcie naciekiem pęcherza moczowego lub odbytnicy powinno zostać potwierdzone badaniem histopatologicznym biopsji.

STADIUM IVA

Z przetoką pęcherzowo-pochwową: jeżeli badania obrazowe miednicy, jamy brzusznej i klatki piersiowej wykluczają odległe przerzuty, można rozważyć pierwotną egzenterację

used to reduce the size of large tumors before concurrent chemoradiation (CCRT).

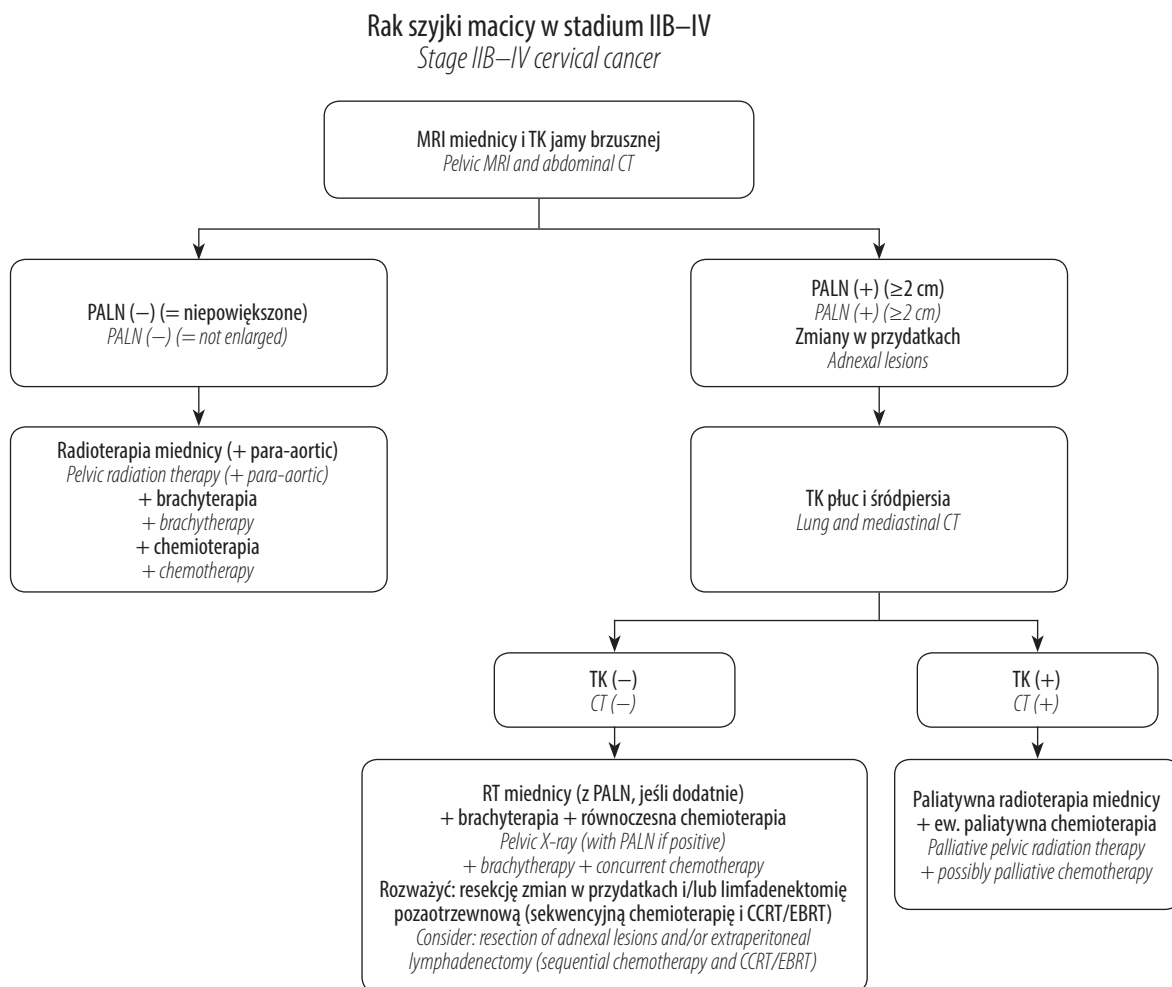
Recommended follow-up:

Every 3 months for the first 3 years after treatment completion, every 6 months for up to 5 years, then once a year. Gynecological examination. Additional evaluation should be performed depending on the symptoms, examination findings and general condition of the patient.

CERVICAL CANCER – RECURRENCE (Fig. 5)

Recommended diagnostic tests:

- transvaginal and transrectal evaluation, biopsy – histopathological confirmation of recurrence;
- laboratory tests: WBC, biochemistry, including kidney function and Hb;



PALN (para-aortic lymph nodes) – węzły chłonne okołoaortalne; **CCRT** (concurrent chemoradiation) – jednoczasowa chemioradioterapia; **EBRT** (external beam radiation therapy) – radioterapia z pól zewnętrznych.

PALN – para-aortic lymph nodes; CCRT – concurrent chemoradiation; EBRT – external beam radiation therapy.

Ryc. 4. Algorytm postępowania w przypadku rozpoznania RSM w stadium FIGO IIB–IV
Fig. 4. Management algorithm for FIGO stage IIB–IV CC

miednicy; NACT może być zastosowana w dużych guzach, celem zmniejszenia rozmiaru przed jednoczasową chemio-
 radioterapią (CCRT).

Zalecane postępowanie kontrolne typu follow-up:

Co 3 miesiące przez pierwsze 3 lata od zakończenia leczenia, co 6 miesięcy do 5 lat, a następnie coroczne kontrole. Badanie ginekologiczne. Badania dodatkowe powinny być wykonane w zależności od objawów, wyników badania oraz ogólnego stanu pacjentki.

RSM – WZNOWA (ryc. 5)

Zalecane badania:

- badanie przez pochwę i odbytnicę, biopsja – histopatologiczne potwierdzenie wznowy;
- badania laboratoryjne: WBC, analiza biochemiczna obejmująca funkcję nerek i Hb;
- obrazowanie: badanie rentgenowskie klatki piersiowej, ocena ultrasonograficzna miednicy i jamy brzusznej,

- imaging: chest X-ray, pelvic and abdominal ultrasonography, pelvic MRI, chest and abdominal CT (PET/CT if possible);
- cystoscopy, rectoscopy, intravenous urography or kidney ultrasound.

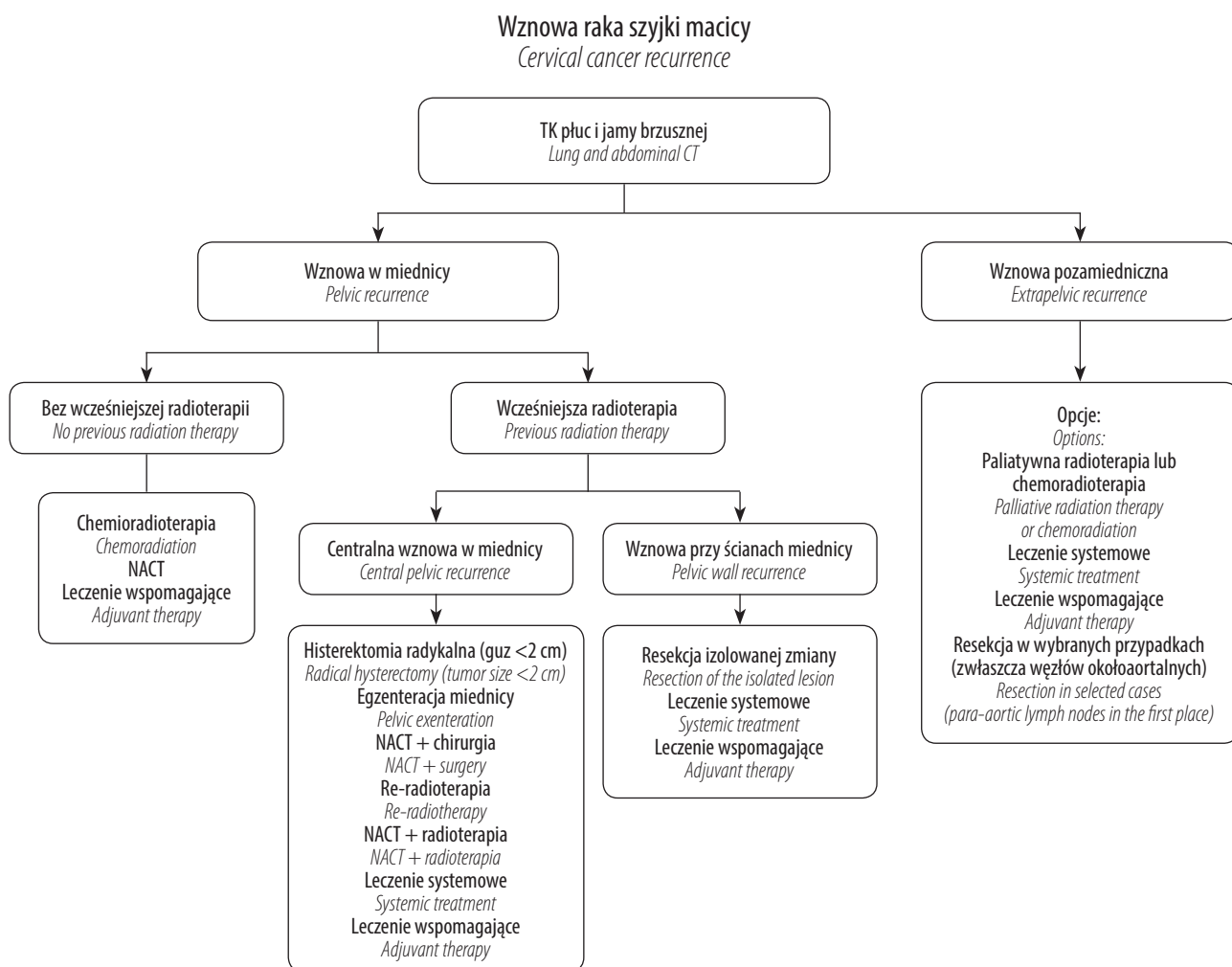
Recommended follow-up:

Every 3 months for the first 3 years after treatment completion, every 6 months for up to 5 years, then once a year.

Gynecological examination. Additional evaluation should be performed depending on the symptoms, examination findings and general condition of the patient⁽⁶⁾.

**CERVICAL CANCER –
 ADDITIONAL INFORMATION**

1. FIGO classification of invasive CC⁽⁷⁾.
2. Necessary histopathological parameters (HP) for diagnosed microinvasive cervical cancer⁽⁸⁾:



Ryc. 5. Algorytm postępowania w przypadku rozpoznania wznowy RSM
 Fig. 5. Management algorithm in CC recurrence

MRI miednicy, TK klatki piersiowej i jamy brzusznej (PET/CT, jeśli to możliwe);

- cystoskopia, rektoskopia, dożylna urografia lub ocena ultrasonograficzna nerek.

Zalecane postępowanie kontrolne typu *follow-up*:

Co 3 miesiące przez pierwsze 3 lata od zakończenia leczenia, co 6 miesięcy do 5 lat, a następnie coroczne kontrole. Badanie ginekologiczne. Badania dodatkowe powinny być wykonane w zależności od objawów, wyników badania oraz ogólnego stanu pacjentki⁽⁶⁾.

RSM – DODATKOWE INFORMACJE

1. Klasyfikacja FIGO inwazyjnego RSM⁽⁷⁾.

2. Konieczne parametry histopatologiczne (HP) w przypadkach rozpoznania mikroinwazyjnego RSM⁽⁸⁾:

- głębokość inwazji;
- średnica guza;
- zróżnicowanie guza;
- inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowych (LVSI);
- stan marginesów resekcji.

3. Konieczne parametry histopatologiczne (HP) w przypadkach rozpoznania inwazyjnego RSM:

- wymiary guza;
- naciekanie podścieliska/głębokość zajęcia ścian;
- zróżnicowanie guza;
- inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowych (LVSI);
- długość i status przymacicz;
- długość mankietu pochwy;
- status marginesów resekcji (pochwa, przymacicza);
- minimalna odległość pomiędzy guzem a marginesami resekcji;
- liczba i status węzłów chłonnych.

4. Czynniki prognostyczne inwazyjnego RSM:

- dla radioterapii adiuwantowej:
 - pacjentki wysokiego ryzyka (ECOG >2 i wiek powyżej 75 lat) z ujemnymi węzłami chłonnymi,
 - dodatnie węzły chłonne (1–3),
 - nisko zróżnicowany lub niezróżnicowany typ histologiczny (G3),
 - inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowych (LVSI),
 - inwazja *endocervix* (beczułkowaty kształt szyjki macicy),
 - nieadekwatna chirurgia,
 - niewystarczający raport histopatologiczny;
- dla chemioradioterapii adiuwantowej:
 - dodatnie marginesy resekcji,
 - zajęcie przymacicz,
 - pozostałość guza,
 - liczne dodatnie węzły chłonne (>3).

5. GOG scoring system (system punktowy Grupy Ginekologii Onkologicznej)⁽⁹⁾.

6. Klasyfikacja radykalnej histerektomii⁽¹⁰⁾.

- depth of invasion;
- tumor diameter;
- tumor differentiation;
- lymphovascular space invasion (LVSI);
- status of resection margins

3. Necessary histopathological parameters (HP) for invasive CC:

- tumor size;
- stromal infiltration/the depth of wall invasion;
- tumor differentiation;
- lymphovascular space invasion (LVSI);
- parametrial length and status;
- length of vaginal cuff;
- status of resection margins (vagina, parametria);
- minimum distance between the tumor and the resection margins;
- lymph node number and status.

4. Prognostic factors for invasive CC:

- for adjuvant radiation therapy:
 - low-risk patients (ECOG >2 and age over 75 years) with negative lymph nodes,
 - positive lymph nodes (1–3),
 - poorly differentiated or undifferentiated histological type (G3),
 - lymphovascular space invasion (LVSI),
 - endocervical invasion (barrel-shaped cervix),
 - inadequate surgery,
 - insufficient histopathology;
- for adjuvant chemoradiation:
 - positive resection margins,
 - parametrial invasion,
 - tumor residue,
 - multiple positive lymph nodes (>3).

5. GOG scoring system⁽⁹⁾.

6. Radical hysterectomy classification⁽¹⁰⁾.

7. Antiangiogenic therapy⁽¹¹⁾

Bevacizumab used in combination with chemotherapy in patients with persistent, metastatic (IVB) or recurrent, non-resectable cancer vs. chemotherapy statistically significantly improves:

- median overall survival time (17.0 vs 13.3 months; $p = 0.004$);
 - median time to progression (8.2 vs 5.9 months; $p = 0.002$).
- Bevacizumab used in combination with cisplatin/paclitaxel chemotherapy statistically significantly improved median overall survival time compared to chemotherapy alone (17.5 vs 15.30 months; $p = 0.04$).

The most common adverse effects (≥ 3) of bevacizumab included: fistula, hypertension, neutropenia, thromboembolic disease.

7. Leczenie antyangiogenne⁽¹¹⁾

Bewacyzumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na przetrwałego, przerzutowego (IVB) lub nawrotowego, nieoperacyjnego RSM w porównaniu z chemioterapią w sposób istotny statystycznie wydłuża:

- medianę całkowitego czasu przeżycia (17,0 vs 13,3 miesiąca; $p = 0,004$);
- medianę czasu do progresji choroby (8,2 vs 5,9 miesiąca; $p = 0,002$).

Bewacyzumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na cisplatynie i paklitakselu w sposób istotny statystycznie wydłuża medianę całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z samą chemioterapią (17,5 vs 15,30 miesiąca; $p = 0,04$).

Do najczęstszych działań niepożądanych (stopień ≥ 3) występujących po zastosowaniu bewacyzumabu należały: przetoki, nadciśnienie, neutropenia, choroba zakrzepowozatorowa.

Piśmiennictwo / References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R *et al.*: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–E386.
2. Didkowska J, Wojciechowska U: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2015.
3. Tjalma WA, Fiander A, Reich O *et al.*; HERACLES/SCALE Study Group: Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer* 2013; 132: 854–867.
4. Jach R, Basta A, Kotarski J *et al.*: Ten years of anti-HPV vaccinations: what do we know? *Prz Menopauzalny* 2016; 15: 170–175.
5. Saslow D, Solomon D, Lawson HW *et al.*; American Cancer Society; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; American Society for Clinical Pathology: American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 516–542.
6. <https://guidelines.esgo.org/about/guidelines-in-development/cervical-cancer>.
7. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F: Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 107–108.
8. Kalof AN, Dadmanesh F, Longacre TA *et al.*: Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Uterine Cervix. College of American Pathologists, 2012. Available from: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Cervix_12protocol.pdf.
9. Delgado G, Bundy B, Zaino R *et al.*: Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 352–357.
10. Querleu D, Morrow CP: Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 297–303 oraz *Gynecol Oncol* 2009; 115: 314–315.
11. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd *et al.*: Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 734–743.

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium

Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of endometrial cancer

Wersja 2017.1 / Version 2017.1

Adres do korespondencji / Correspondence: Jacek Sznurkowski, e-mail: jacek.sznurkowski@gumed.edu.pl

ETIOLOGIA/ETIOPATOGENEZA^(1,2)

Etiopatogenetycznie raka błony śluzowej trzonu macicy dzielimy na dwa typy:

- typ I – gruczolakorak endometrioidalny (80–90% wszystkich rozpoznań);
- typ II – gruczolakorak nieendometrioidalny, do którego zalicza się raka surowiczego, raka jasnokomórkowego, guzy niezróżnicowane oraz mieszane (*malignant mixed Mullerian tumor*, MMT).

Dziedziczne występowanie raka endometrium (głównie typu I) dotyczy kobiet z zespołem Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością – *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*, HNPCC).

Do czynników ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy należą: otyłość i nadwaga (często jako komponenty zespołu metabolicznego), nierództwo, niepłodność (w tym na podłożu zespołu policystycznych jajników), cukrzyca, wczesne rozpoczęcie miesiączkowania, późna menopauza, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, nowotwory produkujące estrogeny oraz przyjmowanie tamoksyfenu u kobiet w wieku pomenopauzalnym.

PROFILAKTYKA/SKRINING⁽¹⁾

Niskie ryzyko raka endometrium (populacja ogólna): brak dowodów dla podejmowania działań skriningowych.

Podwyższone ryzyko raka endometrium:

- U kobiet ze zmianami *in situ* w endometrium nie należy stosować estrogenów.
- U kobiet z otyłością, zespołem policystycznych jajników, cukrzycą, niepłodnością należy prowadzić coroczny nadzór obejmujący badanie ginekologiczne i ultrasonografię (USG) przezpochwową.

ETIOLOGY/ETIOPATHOGENESIS^(1,2)

Two etiopathogenetic types of endometrial cancer have been distinguished:

- type I – endometrioid adenocarcinoma (80–90% of all diagnosed cases);
- type II – non-endometrioid adenocarcinoma, which includes serous cancer, clear cell cancer, undifferentiated and mixed tumors (*malignant mixed Mullerian tumor*, MMT).

Hereditary endometrial cancer (mainly type I) is usually seen in women with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC).

Risk factors for endometrial cancer include obesity and overweight (often as components of the metabolic syndrome), nulliparity, infertility (including polycystic ovary syndrome related infertility), diabetes, early onset of menstruation, late menopause, hormone replacement therapy, estrogen-secreting tumors as well as treatment with tamoxifen in postmenopausal women.

PREVENTION/SCREENING⁽¹⁾

Low risk of endometrial cancer (general population): no evidence for screening.

Increased risk of endometrial cancer:

- No estrogens should be administered in women with *in situ* endometrial lesions.
- Women with obesity, polycystic ovary syndrome, diabetes and infertility should be monitored annually, including gynecological examination and transvaginal ultrasonography.
- For women with adult granulosa cell tumor, if hysterectomy has not been performed, endometrial sampling

- U kobiet z dojrzałą postacią ziarniszczaka, u których w trakcie operacji pierwotnej nie usunięto macicy, konieczna jest kontrolna biopsja endometrium. Brak zmian patologicznych w biopsji zwalnia od dalszych działań monitorujących.
- U pacjentek z rozpoznany m środoperacyjnie rakiem jajnika (złośliwy nowotwór nabłonkowy), u których planowane jest leczenie oszczędzające płodność, należy w trakcie zabiegu operacyjnego wykonać biopsję endometrium.
- U asymptomatycznych pacjentek przyjmujących tamoksyfen rutynowe działania kontrolne nie są rekomendowane.

Wysokie ryzyko raka endometrium:

- Nosicielki mutacji w genach mutatorowych (zespół Lyncha), które ukończyły 35 lat, powinny być poddane regularnej kontroli ginekologicznej obejmującej badanie ginekologiczne, USG przezpochwową oraz biopsję aspiracyjną endometrium.
- Nosicielkom mutacji w genach mutatorowych (zespół Lyncha) po ukończeniu 40 lat należy zaproponować operację redukującą ryzyko rozwoju raka jajnika i endometrium (histerektomia + obustronna adneksktomia). Należy przedstawić wszystkie argumenty za i przeciw związane z tego typu zabiegiem oraz, o ile to możliwe, operacja powinna być przeprowadzona techniką małoinwazyjną (laparoscopia/chirurgia robotowa).

DIAGNOSTYKA⁽¹⁾

I etap: postawienie diagnozy – biopsja endometrium:

- klasyczne diagnostyczne łyżeczowanie jamy macicy;
- biopsja celowana w trakcie histeroskopii lub
- biopsja aspiracyjna.

II etap: wstępna ocena zaawansowania – ocena kliniczna i badania obrazowe.

Przed podjęciem decyzji o sekwencji leczenia (chirurgia/radioterapia/chemioterapia) należy określić próbny radiologiczno-kliniczny stopień zaawansowania według Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) – staging. Minimalne (niezbędne) postępowanie przedoperacyjne obejmuje:

- i) badanie kliniczne, w tym ocenę węzłów pachwinowych;
- ii) badanie we wzniękach;
- iii) badanie dwuręczne;
- iv) badanie *per rectum*;
- v) USG jamy brzusznej;
- vi) USG przezpochwowe, a jeśli będą wskazania – USG transrektalne, a także
- vii) ocenę ryzyka wystąpienia zespołu Lyncha (kryteria zawiera tab. 1), w tym uzupełnienie badań immunohistochemicznych u kobiet przed 45. rokiem życia, jeżeli mamy prawdopodobny stopień FIGO I oraz nie planujemy usuwać jajników.

We wczesnych postaciach raka endometrium typu endometrioidalnego (prawdopodobny stopień FIGO I, typ I)

is recommended. If this shows no evidence of (pre) malignancy, no further screening for endometrial malignancies is required.

- In patients with epithelial ovarian cancer undergoing fertility sparing treatment, endometrial sampling is recommended at the time of diagnosis.
- Routine monitoring in asymptomatic patients receiving tamoxifen is not recommended.

High risk of endometrial cancer:

- For carriers of HNPCC-associated genetic mutations, annual screening beginning at age 35 is recommended. Screening requires gynecological examination, transvaginal ultrasonography and endometrial aspiration biopsy.
- Carriers of HNPCC-associated genetic mutations aged ≥ 40 years should be offered a surgery reducing the risk of ovarian and endometrial cancer (hysterectomy + bilateral adnexectomy). The patient should be informed about all arguments and counterarguments associated with this type of surgery. If possible, minimally invasive technique, such as laparoscopy or robotic surgery, should be employed.

PRETREATMENT ASSESSMENT⁽¹⁾

1st step: endometrial biopsy:

- dilatation and curettage (D&C);
- targeted biopsy during hysteroscopy or
- aspiration biopsy.

2nd step: apparent staging – clinical and imaging evaluation. Treatment sequence selection (surgery/radiation therapy/chemotherapy) should be preceded by setting the apparent stage of disease in agreement with the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) criteria. The minimum (necessary) preoperative management involves:

- i) clinical assessment, including inguinal evaluation;
- ii) speculum examination;
- ii) bimanual examination;
- iv) rectal examination;
- v) abdominal ultrasound;
- vi) transvaginal ultrasound, and, if indicated, transrectal ultrasound;
- vii) risk assessment for Lynch syndrome (see Tab. 1 for criteria), including immunohistochemical staining in females under 45 years with probable FIGO stage I and if ovariectomy is not included in the treatment plan.

In the case of early-stage endometrial cancer of the endometrioid type (likely FIGO stage I, type I) diagnosed in a health care centre where intraoperative histopathological assessment of the depth of myometrial invasion (MI) or cervical stromal invasion (T2) is not possible, the decision to perform lymphadenectomy should be preceded by expert transvaginal ultrasound or pelvic magnetic resonance imaging for radiological assessment of both these features (it is necessary to determine the risk of lymph node metastases).

Warianty kliniczne wysokiego prawdopodobieństwa zespołu Lyncha <i>Clinical variants for high risk of Lynch syndrome</i>	
1.	Pacjenci z rakiem endometrium lub rakiem jelita grubego ze stwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną lub wykrytym w badaniach immunohistochemicznych brakiem ekspresji białek MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 <i>Patients with endometrial cancer or colorectal cancer, who were diagnosed with microsatellite instability or were immunohistochemically negative for the expression of MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 proteins</i>
2.	Pacjenci z krewnym pierwszego stopnia, który zachorował na raka endometrium lub jelita grubego przed 60. rokiem życia albo ma udokumentowaną przez genetyka (profesjonalne poradnictwo genetyczne) przynależność do rodziny z zespołem Lyncha <i>Patients whose first-degree relative was diagnosed with colorectal and/or endometrial cancer before the age of 60 years or has genetically documented (professional genetic counseling) family history of Lynch syndrome</i>
3.	Pacjentki, których krewny pierwszego lub drugiego stopnia jest nosicielem mutacji w genach mutatorowych <i>Patients, whose first- or second-degree relative is a carrier of mutator gene mutation</i>

Tab. 1. Kryteria wysokiego ryzyka występowania zespołu Lyncha

Tab. 1. Criteria for high risk of Lynch syndrome

w ośrodku, w którym nie jest możliwe przeprowadzenie śródoperacyjnej oceny histopatologicznej głębokości naciekania mięśniówki trzonu macicy (*myometrial invasion*, MI) oraz zajęcia podścieliska kanału szyjki (T2), należy przed podjęciem decyzji o limfadenektomii wykonać eksperyckie USG przezpochwowe lub rezonans magnetyczny miednicy mniejszej w celu radiologicznej oceny obu tych cech (niezbędne do określenia przynależności do grupy ryzyka przezrzutów do węzłów chłonnych).

ROZPOZNANIE⁽¹⁾

Rozpoznanie ustalane jest na podstawie oceny histopatologicznej materiału uzyskanego w trakcie biopsji endometrium.

Wynik patomorfologiczny opisujący raka endometrium powinien dostarczać informacji o typie histopatologicznym (rak endometrioidalny/nieendometrioidalny) oraz o stopniu zróżnicowania histopatologicznego – grading (dla raków endometrioidalnych).

Stopień zróżnicowania określa się na podstawie procenta utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki) (rak wysoko zróżnicowany G1: <5% utkania części litej; rak średnio zróżnicowany G2: 6–50% utkania części litej; rak nisko zróżnicowany G3: >50% utkania części litej).

Uwaga: Wynik ostatecznego pooperacyjnego badania histopatologicznego powinien zawierać ocenę zajęcia przestrzeni limfatycznej, gdyż parametr ten jest niezbędny do kwalifikacji chorych do odpowiedniego leczenia uzupełniającego.

OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA⁽³⁾

Zaawansowanie w raku endometrium określa się w stopniach chirurgiczno-patomorfologicznych. Aktualna klasyfikacja FIGO raka endometrium została wprowadzona w roku 2009⁽⁴⁾. Tab. 2 przedstawia klasyfikację z roku 2009.

DIAGNOSIS⁽¹⁾

Diagnosis is based on histopathological assessment of specimens obtained during endometrial biopsy. Histopathological result should provide an information on the histological type (endometrioid/non-endometrioid cancer) and differentiation grade (endometrioid cancers only).

Histological grade is based on the proportion of solid growth pattern in relation to glandular component (forming tubules) (well-differentiated carcinoma G1: <5% of solid growth pattern; moderately differentiated carcinoma G2: 6–50% of solid growth pattern; poorly differentiated carcinoma G3: >50% of solid growth pattern).

Note: Final postoperative histopathological result should include an assessment of lymphatic space involvement (LVSI) as this parameter is essential for appropriate qualification for adjuvant therapy.

STAGING⁽³⁾

The stage of endometrial cancer is determined by surgical-pathological features. The current FIGO classification for endometrial cancer was introduced in 2009⁽⁴⁾. Tab. 2 shows the 2009 classification.

TREATMENT^(1,2)

Treatment of endometrial cancer involves surgery, radiation therapy, radiochemotherapy and chemotherapy.

The schematic contribution of different treatment modes depending on FIGO stage is shown in Fig. 1.

The appropriate utilization rates of surgery, chemotherapy, radiation therapy and hormonal therapy in the primary management of endometrial cancer in accordance with evidence-based medicine (EBM) is 84%, 20.8%, 46% and 0.2%, respectively^(3,5–7).

FIGO 2009	
I	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy <i>Tumor strictly limited to the body of the uterus</i>
IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje <50% mięśniówki <i>No invasion or myometrial invasion <50%</i>
IB	Nacieki obejmujące ≥50% mięśniówki <i>Myometrial invasion ≥50%</i>
II	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę <i>Cervical stromal invasion, but not beyond uterus</i>
III	Lokalne i/lub regionalne naciekanie <i>Local and/or regional invasion</i>
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki <i>Tumor involves serosa and/or adnexa</i>
IIIB	Przerzuty do pochwy i/lub przymacic <i>Vaginal and/or parametrial involvement</i>
IIIC	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów okołoaortalnych <i>Pelvic and/or para-aortic lymph node involvement</i>
IIIC1	Zajęte węzły chłonne miednicy <i>Pelvic lymph node involvement</i>
IIIC2	Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajętymi lub nie węzłami chłonnymi miednicy <i>The cancer has spread to the para-aortic lymph nodes, with or without spread to the regional pelvic lymph nodes</i>
IV	Nacieki pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy i/lub odległe przerzuty <i>Involvement of bladder and/or rectal mucosa and/or distant metastasis</i>
IVA	Nacieki pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy <i>Involvement of bladder and/or rectal mucosa</i>
IVB	Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do narządów jamy brzusznej i/lub węzłów chłonnych pachwinowych <i>Distant metastases including abdominal and/or inguinal lymph node metastases</i>

Tab. 2. System klasyfikacji raka błony śluzowej trzonu macicy według FIGO z 2009 roku

Tab. 2. FIGO 2009 staging system of endometrial cancer

LECZENIE^(1,2)

Leczenie raka błony śluzowej trzonu macicy obejmuje chirurgię, radioterapię, radiochemioterapię oraz chemioterapię.

Schematyczny udział poszczególnych metod leczenia w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg FIGO przedstawia ryc. 1.

Rekomendowany udział chirurgii, chemioterapii, radioterapii i hormonoterapii w procesie leczenia pierwotnego raka endometrium zgodnie z medycyną opartą na dowodach (*evidence-based medicine*, EBM) wynosi odpowiednio 84%, 20,8%, 46% i 0,2%^(3,5-7).

Chirurgia^(1,8-11)

Leczenie chirurgiczne należy stosować w przypadkach choroby lokalnej, gdy możliwe jest uzyskanie całkowitej cytoredukcji chirurgicznej, która oznacza brak komórek raka w badaniach mikroskopowych marginesów wokół wyciętego nowotworu (R0).

Surgery^(1,8-11)

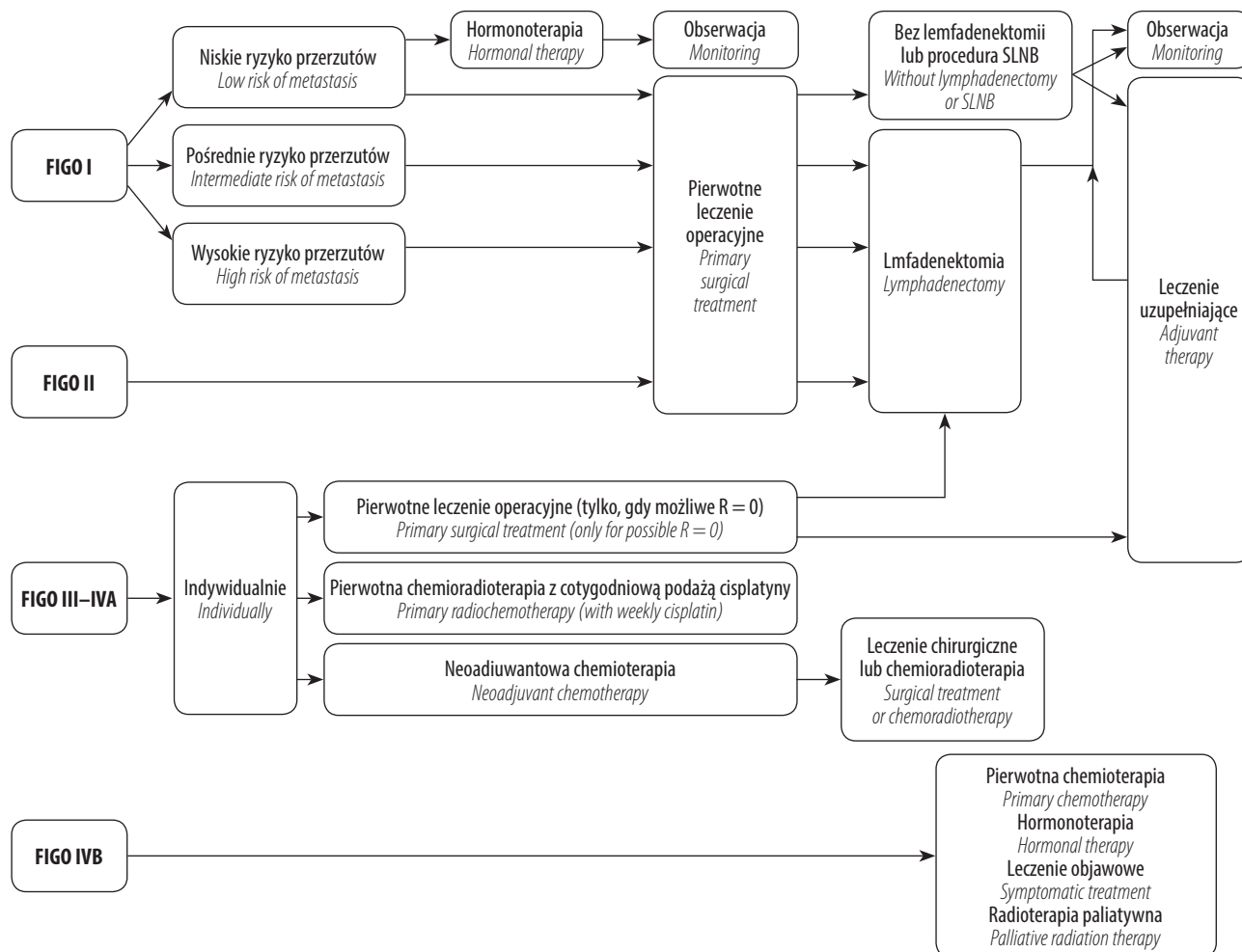
Surgical treatment should be used in local disease, when it is possible to achieve total surgical cytoreduction leading to the absence of tumor cells in microscopic evaluation of the margins around the tumor excision site (R0).

Lymphadenectomy in endometrial cancer is considered to be a component of staging, which does not improve prognosis, but is only used for an appropriate adjustment of adjuvant therapy. (Selective lymphadenectomy is acceptable in selected cases as an element of cytoreduction in palliative treatment).

Primary protocol

Simple hysterectomy with adnexal removal with no vaginal cuff or parametria (even in cervical canal involvement) as well as with no peritoneal fluid cytology⁽¹⁾.

Oophorectomy is not necessary in women under the age of 45 diagnosed with G1 endometrioid adenocarcinoma with FIGO stage IA confirmed radiologically or by intraoperative histopathological examination (frozen sections), with no



SLNB (sentinel lymph node biopsy) – biopsja węzła wartowniczego; R (residual disease) – choroba resztkowa.
SLNB – sentinel lymph node biopsy; R – residual disease.

Ryc. 1. Zasady skojarzonego leczenia raka endometrium w zależności od stopnia zaawansowania wg FIGO
Fig. 1. Treatment regimen of endometrial cancer depending on FIGO classification stage

Limfadenektomia w raku endometrium jest elementem oceny stopnia zaawansowania klinicznego, który nie polepsza rokowania u chorych, ale służy wyłącznie do właściwego dopasowania leczenia adiuwantowego. (W wybranych przypadkach dopuszcza się wykonanie selektywnej limfadenektomii jako element cytoredukcji w leczeniu paliatywnym).

Protokół podstawowy

Proste wycięcie macicy wraz z przydatkami, bez mankietu pochwy i przymacicz (nawet przy zajęciu kanału szyjki), a także bez badania cytologicznego płynu otrzewnowego⁽¹⁾. Można odstąpić od usuwania jajników u kobiet przed 45. rokiem życia, u których rozpoznano *adenocarcinoma endometrioides* G1 z radiologicznym lub potwierdzonym w badaniu doraźnym stopniem zaawansowania wg FIGO IA, bez czynników ryzyka zespołu Lyncha lub zespołu dziedzicznego raka piersi – jajnika. W przypadku podjęcia decyzji o pozostawieniu jajników zaleca się usunięcie obu jajowodów.

risk factors for Lynch syndrome or hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. If a decision is made to leave the ovaries, removal of both fallopian tubes is recommended. Radical hysterectomy can be performed only in patients with apparent FIGO stage IIIB and in selected cases of FIGO stage IVA. In both situations, it is performed as a component of cytoreduction, which requires arrangements made by the interdisciplinary team planning anticancer therapy.

Fertility-sparing treatment

Fertility-sparing treatment is possible only in patients with endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) or well-differentiated (G1) endometrioid adenocarcinoma, whose pelvic magnetic resonance imaging or expert transvaginal ultrasound definitely excluded MI.

Such patients should receive 6-month hormonal therapy (medroxyprogesterone acetate – MPA, using a levonorgestrel intrauterine device, LNG-IUD) followed by a necessary histopathological review of therapeutic efficacy.

Radykalne wycięcie macicy można wykonać jedynie u chorych z prawdopodobnym stopniem zaawansowania IIIB wg FIGO i w wybranych przypadkach FIGO IVA. W obu sytuacjach jest to element cytoredukcji, który wymaga uzgodnień w interdyscyplinarnym zespole planującym leczenie onkologiczne.

Leczenie oszczędzające płodność

Jest możliwe wyłącznie u chorych, u których rozpoznano wewnątrznaślenną neoplazję endometrium (*endometrial intraepithelial neoplasia*, EIN) lub dobrze zróżnicowanego raka endometrioidalnego (*adenocarcinoma endometrioides* G1), gdy w rezonansie magnetycznym miednicy lub eksperyckim przezpochwowym USG całkowicie wykluczono naciekanie mięśniówki macicy. Takie pacjentki można poddać 6-miesięcznej terapii hormonalnej (octanem medroksyprogesteronu – MPA, z zastosowaniem wkładki domaciczej uwalniającej lewonorgestrel – *levonorgestrel intrauterine device*, LNG-IUD), po której konieczna jest ponowna weryfikacja histopatologiczna skuteczności leczenia.

Zakres limfadenektomii

We wszystkich przypadkach, w których konieczne jest wykonanie limfadenektomii w ramach oceny stopnia zaawansowania choroby, powinna ona obejmować zarówno węzły chłonne miedniczne, jak i okołoaortalne do poziomu żyły nerkowej lewej^(1,8).

Adekwatność limfadenektomii

Za adekwatną uznaje się limfadenektomię, w której liczba usuniętych węzłów chłonnych (miednicznych i okołoaortalnych) przekracza 20, ponieważ dopiero dla takiej liczby prawdopodobieństwo wykrycia pojedynczego przerzutu mieści się w akceptowalnym przedziale 80–100%⁽⁹⁾.

Wskazania do limfadenektomii

Systematyczną limfadenektomię miedniczną i okołoaortalną należy wykonywać u wszystkich pacjentek (niezależnie od typu histopatologicznego: endometrioidalny/nieendometrioidalny) z prawdopodobnym (radiologiczno-klinicznym) stopniem zaawansowania wg FIGO IIIB i IIIA, a także z FIGO II.

U pacjentek z prawdopodobnym FIGO I wykonanie lub odstąpienie od limfadenektomii zależy od indywidualnej oceny ryzyka przerzutów do układu chłonnego:

- przypadki o niskim ryzyku: rak endometrioidalny G1/G2 i MI <50% – można odstąpić od stageru węzłowego;
- przypadki o ryzyku pośrednim: rak endometrioidalny G1/G2 i MI >50% lub G3 i MI <50% – należy rozważyć staging węzłowy;
- przypadki o wysokim ryzyku: rak endometrioidalny G3 i MI >50% oraz wszystkie przypadki raka nieendometrioidalnego – należy obligatoryjnie wykonać staging węzłowy.

The extent of lymphadenectomy

The procedure should involve both pelvic lymph nodes and para-aortic lymph nodes up to the level of the left renal vein in all cases requiring staging lymphadenectomy^(1,8).

The adequacy of lymphadenectomy

Lymphadenectomy involving more than 20 lymph nodes (pelvic and para-aortic) is considered adequate as only such number allows to detect a single metastasis with an acceptable range of probability: 80 to 100%⁽⁹⁾.

Indications for lymphadenectomy

Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy should be performed in all patients (regardless of the histopathological type: endometrioid/non-endometrioid) with apparent (clinicoradiological) FIGO stage IIIB and IIIA as well as FIGO stage II.

In patients with apparent FIGO I, the implementation of lymphadenectomy will depend on an individual assessment of the risk of metastasis to the lymphatic system:

- low-risk cases – G1/G2 endometrioid cancer and MI <50% – no need for lymphatic staging;
- intermediate-risk cases – G1/G2 endometrioid cancer and MI >50% or G3 endometrioid cancer and MI <50% – lymphatic staging can be considered;
- high-risk cases – G3 endometrioid cancer and MI >50% as well as all cases of non-endometrioid cancer – lymphadenectomy is obligatory.

Excision of the greater omentum in surgery of endometrial cancer

Excision of the greater omentum should be performed in serous endometrial carcinoma and sarcomatous carcinoma, whereas it is not recommended in other non-endometrioid histological types, such as clear-cell carcinoma⁽¹⁾.

If no macroscopic suspicious lesions are found in the greater omentum, its resection is a part of surgical staging. In this case, infracolic omentectomy should be performed. If neoplastic lesions are found within the greater omentum, its resection becomes a part of cytoreductive surgery. In this case, supracolic omentectomy including gastrocolic and gastrosplenic ligaments should be performed.

Note: In the case of metastatic greater omentum (FIGO stage IVB), systematic lymphadenectomy is unjustified.

The procedure of sentinel lymph node in endometrial cancer

The procedure involves an injection of technetium-99m radioisotope (^{99m}Tc) and approximately 4 mL of methylene blue or indocyanine green (ICG) into the cervical stroma (superficial injection – 1–3 mm and a deep injection – 10–20 mm at 3 and 9 o'clock) for lymphatic mapping. All suspicious lymph nodes are excised during the surgical procedure, regardless of mapping. If no lymph nodes are stained (no mapping) on one side of the pelvis,

Wycięcie sieci większej w leczeniu chirurgicznym raka trzonu

Usunięcie sieci większej należy wykonać wyłącznie w raku surowiczym trzonu macicy i w mięsakeraku. W pozostałych nieendometrioidalnych typach histologicznych, np. raku jasnokomórkowym, nie jest to zalecane⁽¹⁾.

W sytuacji, w której w obrębie sieci nie stwierdza się zmian makroskopowych podejrzanych o proces nowotworowy, usunięcie sieci jest elementem oceny stopnia zaawansowania. Wówczas zaleca się proste podokrężnicze wycięcie sieci większej. Jeżeli w obrębie sieci stwierdza się obecność zmian rakowych, to jej wycięcie staje się zabiegiem cytoredukcyjnym i wówczas poza siecią należy usunąć więzadła żołądkowo-poprzecznicze i żołądkowo-śledzionowe.

Uwaga: W przypadku występowania przerzutów w obrębie sieci (FIGO IVB) wykonywanie limfadenektomii systematycznej jest bezzasadne.

Procedura węzła wartowniczego w raku endometrium

Polega na podaniu radioizotopu technetu (^{99m}Tc) oraz około 4 ml błękitu metylenowego lub zieleni indocyjanu (*indocyanine green*, ICG) do podścieliska szyjki macicy (wkłucie powierzchowne – 1–3 mm i głęboko – 10–20 mm na godzinie 3. i 9.) w celu mapowania węzłów chłonnych. W trakcie zabiegu operacyjnego wycina się wszystkie podejrzane węzły niezależnie od mapowania. W przypadku, gdy w jednej ze stron miednicy nie wybarwił się żaden węzeł (brak mapowania), należy wykonać jednoimienną jednostronną limfadenektomię miedniczną. Limfadenektomię okołoaortalną przeprowadza się według uznania operatora⁽¹⁰⁾.

Algorytm jest uwzględniany w rekomendacjach National Comprehensive Cancer Network (NCCN) od 2015 roku. Jego stosowanie dotyczy wyłącznie grupy pacjentów z prawdopodobnym I stopniem zaawansowania wg FIGO, o niskim ryzyku przerzutów do węzłów chłonnych. Procedura węzła wartowniczego w raku endometrium ma niską kategorię zaleceń (kategoria 3.), ze względu na brak perspektywnych randomizowanych badań⁽¹¹⁾.

Rola laparoskopii w raku endometrium

Laparoskopia jest rekomendowana u pacjentek z prawdopodobnym I stopniem zaawansowania wg FIGO należących do grupy raków endometrioidalnych z niskim i pośrednim ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych. Laparoskopia może być rozważana u chorych z prawdopodobnym II stopniem zaawansowania wg FIGO oraz I w grupie wysokiego ryzyka⁽¹⁾. Chirurgia małoinwazyjna jest szczególnie zalecana u osób otyłych i patologicznie otyłych*, ze względu na możliwość uniknięcia powikłań związanych z gojeniem się ran pooperacyjnych.

homologous unilateral pelvic lymphadenectomy should be performed. Para-aortic lymphadenectomy is performed at the discretion of the surgeon⁽¹⁰⁾.

The algorithm was included in the 2015 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommendations. It applies only to patients with apparent FIGO stage I, having low risk of metastasis to lymph nodes. Sentinel lymph node procedure has been received a category 3 recommendation due to the lack of prospective randomized trials⁽¹¹⁾.

The role of laparoscopy in endometrial cancer

Laparoscopy is recommended for patients with apparent FIGO stage I if the cancer belongs to the group of endometrioid carcinomas of low or moderate risk of metastases to lymph nodes. Laparoscopy can be considered in patients with apparent FIGO stage II and FIGO stage I in the high-risk group⁽¹⁾. Minimally invasive surgical treatment is particularly recommended for obese and pathologically obese patients* due to the possibility of avoiding complications associated with postoperative wound healing.

Adjuvant therapy

Stratification of patients for appropriate adjuvant therapy is based on pathological features of tumor tissue (histopathological type, degree of differentiation), stage and, in selected cases, patient's age.

It should be remembered that apart from pT, pN, pM categories (defining the final FIGO stage) as well as MI, it is necessary to obtain information on lymphovascular space invasion (LVSI). Detailed information on adjuvant therapy is presented in Tabs. 3 and 4.

Chemotherapy^(10,12)

Paclitaxel (175 mg/m² as a 3-hour infusion) plus carboplatin (according to AUC = 5–7 every 21 days) is currently the most common regimen for advanced endometrial cancer or its recurrence based on a randomized phase III non-inferiority trial (GOG 209).

Previous standard TAP regimen (160 mg/m² paclitaxel, 60 mg/m² cisplatin and 50 mg/m² doxorubicin) was compared with TC regimen (paclitaxel/carboplatin at above doses) at 3-week intervals and a similar objective response rate (51.3% vs. 51.2%) as well as the lack of significant effects on progression-free survival (median PFS 13.5 vs. 13.3 months) were observed. Furthermore, no statistically significant effects on overall survival were observed (median OS 40.3 months in TAP arm and 36.5 months in TC arm). At the same time, more beneficial toxicity profile for TC regimen vs. TAP regimen as well as reduced rate

* BMI >40 – jeżeli w ośrodku leczącym nie ma możliwości wykonania odpowiedniego zabiegu operacyjnego techniką laparoskopową, dopuszczalne jest odstąpienie od stagiowania węzłowego.

* BMI >40 – if laparoscopic surgery is not possible in a given health care center, lymphatic staging may be omitted.

Leczenie uzupełniające

Stratyfikacja chorych do odpowiedniego leczenia adiuwantowego opiera się na cechach patologicznych tkanki rakowej (typ histopatologiczny, stopień zróżnicowania), stopniu zaawansowania nowotworu oraz w wybranych sytuacjach – wieku pacjentki.

Należy pamiętać, że poza cechami pT, pN, pM (określającymi ostateczny stopień FIGO) oraz głębokością naciekania mięśniówki (MI) w pooperacyjnym wyniku badania histopatologicznego musi znaleźć się informacja o statusie (brak inwazji/inwazja) przestrzeni limfatycznej (*lymphovascular space invasion*, LVSI).

Szczegółowe informacje dotyczące leczenia adiuwantowego przedstawiają tab. 3 i 4.

of therapy discontinuation due to adverse effects (12% vs. 18%, respectively) were observed⁽¹²⁾.

Chemoradiotherapy⁽¹³⁾

The use of complementary chemotherapy (four cycles of chemotherapy using platinum derivatives pre- or post-radiation therapy) with EBRT in adjuvant treatment in the published combined analysis of randomized NSGO-EC-9501/EORTC-55991 and MaNGO-ILIADE III trials was associated with significant improvement in 5-year progression-free survival (78% vs. 69%, $P = 0.009$) and a positive trend in the overall survival (82% vs. 75%, $P = 0.07$)⁽¹³⁾. Final results of the ongoing GOG 258 and PORTEC-3 trials will allow for an assessment of the effects of EBRT plus chemotherapy on PFS and OS.

Grupa ryzyka <i>Risk group</i>	Postępowanie <i>Management</i>
NISKIEGO <i>LOW</i> FIGO I, rak endometrioidalny G1/G2, <50% inwazji mięśniówki, LVSI negatywna <i>FIGO I, endometrioid G1/G2, <50% MI, LVSI negative</i>	Obserwacja <i>Follow-up</i>
POŚREDNIEGO <i>INTERMEDIATE</i> FIGO I, rak endometrioidalny G1/G2, >50% inwazji mięśniówki, LVSI negatywna <i>FIGO I, endometrioid G1/G2, >50% MI, LVSI negative</i>	A. Brachyterapia <i>A. Brachytherapy</i> B. Obserwacja, gdy wiek <60 lat <i>B. Follow-up for patients aged <60 years</i>
POŚREDNIEGO WYSOKIEGO <i>INTERMEDIATE HIGH</i> • FIGO I, rak endometrioidalny G3, <50% inwazji mięśniówki, niezależnie od statusu LVSI <i>FIGO I, endometrioid G3, <50% MI, regardless of LVSI status</i> • FIGO I rak endometrioidalny G1/G2, LVSI pozytywna, niezależnie od statusu inwazji mięśniówki <i>FIGO I endometrioid G1/G2, LVSI positive, regardless of MI status</i>	1. Wykonano staging węzłowy (brak przerzutów): <i>1. Surgical nodal staging performed, negative nodes:</i> A. Brachyterapia <i>A. Brachytherapy</i> B. Obserwacja, gdy wiek <60 lat <i>B. Follow-up for patients aged <60 lat</i> 2. Nie wykonano stageringu węzłowego: <i>2. Lack of surgical nodal staging:</i> A. Adiuwantowa teleradioterapia, gdy LVSI pozytywna <i>A. Adjuvant external beam radiation therapy (EBRT) for positive LVSI</i> B. Wyłącznie brachyterapia dla G3 i LVSI negatywnej <i>B. Only brachytherapy for G3 and negative LVSI</i> 3. Leczenie systemowe: korzyści są niepewne, wyniki badań klinicznych – zachęcające <i>3. Systemic therapy is of uncertain benefit; clinical studies are encouraging</i>
WYSOKIEGO <i>HIGH</i> FIGO I, rak endometrioidalny G3, >50% inwazji mięśniówki, niezależnie od statusu LVSI <i>FIGO I, endometrioid G3, >50% MI, regardless of LVSI status</i>	1. Wykonano staging węzłowy (brak przerzutów): <i>1. Surgical nodal staging performed, negative nodes:</i> A. Adiuwantowa teleradioterapia na obszar miednicy <i>A. Adjuvant EBRT over the pelvis</i> B. Adiuwantową brachyterapię można rozważyć jako alternatywę w celu ochrony przed wznową w pochwie <i>B. Adjuvant brachytherapy may be considered as an alternative to decrease vaginal recurrence</i> C. Leczenie systemowe w trakcie badań klinicznych <i>C. Adjuvant systemic therapy is under investigation</i> 2. Nie wykonano stageringu węzłowego: <i>2. Lack of surgical nodal staging:</i> A. Adiuwantowa teleradioterapia <i>A. Adjuvant EBRT</i> B. Sekwencyjna chemioterapia adiuwantowa może być rozważona w celu wydłużenia czasu bez progresji choroby i czasu przeżycia swoistego dla nowotworu <i>B. Sequential adjuvant chemotherapy may be considered to improve progression-free survival (PFS) and cancer-specific survival (CSS)</i> C. Coraz więcej dowodów na przewagę łączenia chemioterapii i teleradioterapii nad stosowaniem samodzielnej chemioterapii czy teleradioterapii <i>C. There is more evidence to support giving chemotherapy and EBRT in combination rather than either treatment modality alone</i>

Tab. 3. Stratyfikacja pacjentów do leczenia uzupełniającego (rak endometrioidalny w stopniu FIGO I)
 Tab. 3. Stratification of patients for adjuvant therapy (endometrioid FIGO stage I cancer)

Grupa ryzyka <i>Risk group</i>	Postępowanie <i>Management</i>
FIGO II	<p>1. Węzły chłonne negatywne: <i>1. Negative nodes:</i> A. G1–2, LVSI negatywna: brachyterapia <i>A. Grade 1–2, LVSI negative: brachytherapy</i> B. G3 lub LVSI jednoznacznie pozytywna: <i>B. Grade 3 or LVSI unequivocally positive:</i> i. Rekomenduj teleradioterapię na ograniczone pole <i>i. Recommend limited field EBRT</i> ii. Rozważ boost brachyterapii <i>ii. Consider brachytherapy boost</i> iii. Użycie chemioterapii jest w trakcie badań <i>iii. Chemotherapy is under investigation</i></p> <p>2. Brak stagingu węzłowego: <i>2. Lack of surgical nodal staging:</i> A. Rekomenduj teleradioterapię <i>A. EBRT is recommended</i> B. Należy rozważyć brachyterapię boost <i>B. Consider brachytherapy boost</i> C. Grade 3 lub LVSI jednoznacznie pozytywna: należy rozważyć sekwencyjną chemioterapię <i>C. Grade 3 or unequivocally positive LVSI: sequential adjuvant chemotherapy should be considered</i></p>
FIGO III, rak endometrioidalny, R = 0 <i>FIGO III, endometrioid, R = 0</i>	<p>1. Zalecana jest teleradioterapia w celu: <i>1. EBRT is recommended to:</i> A. Redukcji ryzyka wznów w miednicy mniejszej <i>A. Decrease pelvic recurrence</i> B. Wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (progression-free survival, PFS) <i>B. Improve PFS</i> C. Wydłużenia czasu przeżycia pacjentów (overall survival, OS) <i>C. Improve overall survival (OS)</i></p> <p>2. Chemioterapia jest zalecana w celu wydłużenia PFS i czasu przeżycia specyficznego dla raka (cancer-specific survival, CSS) <i>2. Chemotherapy is recommended to improve PFS and CSS</i></p> <p>3. Coraz więcej dowodów wskazuje na przewagę łączenia chemioterapii i teleradioterapii nad leczeniem pojedynczą metodą u pacjentów FIGO III: <i>3. There is more evidence to support giving chemotherapy and EBRT in combination rather than either alone in stage III disease:</i> A. IIIA: Należy rozważyć chemioterapię i radioterapię z pól zewnętrznych (external beam radiation therapy, EBRT) <i>A. IIIA: Chemotherapy and EBRT to be considered</i> B. IIIB: Należy rozważyć chemioterapię i EBRT <i>B. IIIB: Chemotherapy and EBRT to be considered</i> C. IIIC1: Należy rozważyć chemioterapię i EBRT <i>C. IIIC1: Chemotherapy and EBRT to be considered</i> D. IIIC2: Należy rozważyć chemioterapię i EBRT na poszerzone pole <i>D. IIIC2: Chemotherapy and extended field EBRT to be considered</i></p>
Nieendometrioidalne (rak surowiczy, rak jasnokomórkowy guzy niezróżnicowane lub mięsakoraki) <i>Non-endometrioid (serous, clear cell or uterine carcinoma or carcinosarcoma)</i>	<p>1. Rak jasnokomórkowy lub surowiczy, pełna ocena zaawansowania: <i>1. Serous and clear cell carcinoma after comprehensive staging:</i> A. Należy rozważyć chemioterapię; wyniki badań klinicznych są zachęcające <i>A. Consider chemotherapy; clinical trials are encouraging</i> B. Stopień zaawansowania IA, LVSI negatywna: rozważ brachyterapię pochwy, jeśli zrezygnujesz z chemioterapii <i>B. Stage IA, LVSI negative: consider vaginal brachytherapy without chemotherapy</i> C. Stopień zaawansowania ≥IB: oprócz chemioterapii należy rozważyć teleradioterapię, szczególnie w przypadkach z pozytywnymi węzłami chłonnymi <i>C. Stage ≥IB: EBRT may be considered in addition to chemotherapy, especially for node-positive disease</i></p> <p>2. Mięsakorak i guzy niezróżnicowane: <i>2. Carcinosarcoma and undifferentiated tumors:</i> A. Zalecana jest chemioterapia <i>A. Chemotherapy is recommended</i> B. Możesz rozważyć teleradioterapię; wyniki badań klinicznych są zachęcające <i>B. Consider EBRT; clinical trials are encouraging</i></p>

Tab. 4. Stratyfikacja pacjentów do leczenia uzupełniającego (rak endometrioidalny w stopniu FIGO >I oraz rak nieendometrioidalny)
 Tab. 4. Stratification of patients for adjuvant therapy (endometrial FIGO > I cancer and non-endometrioid cancer)

Chemioterapia^(10,12)

Schemat paklitaksel (175 mg/m² we wlewie 3-godzinny) z karboplatiną (wg AUC = 5–7 co 21 dni) jest obecnie najczęściej stosowanym schematem w leczeniu zaawansowanego raka trzonu macicy lub jego nawrotu w oparciu o wyniki badania III fazy GOG 209 typu *non-inferiority* z losowym doбором chorych.

Porównano wcześniejszą standardową chemioterapię wg schematu TAP (paklitaksel w dawce 160 mg/m², cisplatylna w dawce 60 mg/m² i doksorubicyna w dawce 50 mg/m²) z programem TC (paklitaksel/karboplatyna w dawkach jw.) w rytmie co 3 tygodnie i stwierdzono podobny odsetek obiektywnych odpowiedzi (51,3% vs 51,2%) oraz brak znamiennej zmiany na czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana PFS 13,5 vs 13,3 miesiąca). Ponadto nie zaobserwowano statystycznie istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego (mediana OS wyniosła 40,3 miesiąca w ramieniu chorych otrzymujących chemioterapię TAP i 36,5 miesiąca dla chorych z grupy leczonych schematem TC). Jednocześnie stwierdzono korzystniejszy profil toksyczności dla schematu TC w porównaniu z TAP oraz mniejszą częstość przerwania terapii z powodu działań ubocznych (odpowiednio 12% vs 18%)⁽¹²⁾.

Chemioradioterapia⁽¹³⁾

W leczeniu uzupełniającym w opublikowanych wynikach łącznej analizy randomizowanych badań NSGO-EC-9501/EORTC-55991 i MaNGO-ILIADE III zastosowanie chemioterapii uzupełniającej (cztery cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny, przed lub po radioterapii) wraz z adiuwantową EBRT wiązało się ze znamiennej poprawą 5-letniego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (78% vs 69%, $P = 0,009$) i korzystnym trendem poprawy przeżycia całkowitego (82% vs 75%, $P = 0,07$)⁽¹³⁾. Ostateczne wyniki toczących się badań GOG 258 oraz PORTEC-3 pozwolą ocenić wpływ skojarzenia EBRT oraz chemioterapii na PFS i OS.

Leczenie hormonalne

Może być uwzględnione w leczeniu nisko zaawansowanych raków endometrioidalnych o wysokim stopniu zróżnicowania histopatologicznego (FIGO I, G1/G2) po wykluczeniu w badaniach obrazowych naciekania mięśniówki macicy. Zaleca się stosowanie medroksyprogesteronu w dawce 200 mg/dobę lub octanu megestrolu w dawce 160 mg/dobę. Inhibitory aromatazy nie są rekomendowane ze względu na niewielką skuteczność (częstość odpowiedzi <10%). Można stosować analogi gonadoliberyny (*gonadotropin-releasing hormone analogue*, GnRH) w przypadkach przebytych zakrzepic żylnych.

Hormonal therapy

Hormonal therapy may be incorporated in the treatment of low-stage endometrioid cancers showing high histopathological differentiation (FIGO I, G1/G2), following an exclusion of MI based on ultrasound imaging. Medroxyprogesterone 200 mg/day or megestrol acetate 160 mg/day is recommended. Aromatase inhibitors are not recommended due to their low efficacy (response rate <10%). A gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRH) may be used in patients with a history of venous thrombosis.

POST-TREATMENT MONITORING

A follow-up includes medical history and physical examination, full gynecological examination and cytology. It should be performed every 3 months during the first 2 years of patient monitoring, every 6 months for up to 5 years, and then once a year. A follow-up in the health care center where the patient received treatment is recommended.

TREATMENT OF RECURRENCE

A fully patient-tailored approach should be employed in the treatment of recurrence. The management will depend on the primary treatment sequence, and it may involve resection with or without adjuvant radiation therapy, exenteration and chemotherapy with or without surgical procedure.

OBSERWACJA PO LECZENIU

Badania kontrolne obejmują badania podmiotowe i przedmiotowe, pełne badanie ginekologiczne oraz badanie cytologiczne. Badanie należy wykonywać co 3 miesiące w pierwszych 2 latach obserwacji, co 6 miesięcy do 5 lat, a następnie raz na rok. Zaleca się badania w ośrodku, który przeprowadził leczenie.

LECZENIE NAWROTÓW

Leczenie powinno być w pełni zindywidualizowane. Postępowanie zależy od sekwencji leczenia pierwotnego. Obejmuje szerokie wycięcie nawrotu z lub bez uzupełniającego napromieniania, egzenterację oraz chemioterapię z lub bez leczenia operacyjnego.

Piśmiennictwo / References

1. Colombo N, Creutzberg C, Amant F *et al.*; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 16–41.
2. Kryniewska K, Sznurkowski JJ: Kluczowe problemy procesu leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy w świetle wspólnych ustaleń ESMO, ESGO i ESTRO z grudnia 2015 roku. *Curr Gynecol Oncol* 2016; 14: 145–155.
3. Delaney G, Jacob S, Featherstone C *et al.*: The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005; 104: 1129–1137.
4. Pecorelli S: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103–104.
5. Barton M, Jacob S, Shafiq J *et al.*: Review of Optimal Radiotherapy Utilisation Rates. Prepared for Department of Health and Ageing, Australian Government, 2013.
6. Jacob SA, Ng WL, Do V: Estimation of an optimal chemotherapy utilisation rate for cancer: setting an evidence-based benchmark for quality cancer care. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015; 27: 77–82.
7. NCIN – National Cancer Intelligence Network: Major surgical resections, England, 2004–2006.
8. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA *et al.*: Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 11–18.
9. Chan JK, Cheung MK, Huh WK *et al.*: Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006; 107: 1823–1830.
10. Darai E, Dubernard G, Bats AS *et al.*: Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 54–59.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. Version 2.2015. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
12. Miller D, Filiaci V, Fleming G *et al.*: Late-Breaking Abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 771.
13. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF *et al.*: Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2422–2431.

Jacek Jan Sznurkowski, Lubomir Bodnar, Mariusz Bidziński,
Andrzej Bieńkiewicz, Paweł Blecharz, Robert Jach, Paweł Knapp,
Zbigniew Kojs, Jan Kotarski, Janina Markowska, Radosław Mądry,
Marcin Misiek, Włodzimierz Sawicki, Łukasz Wicherek, Antoni Basta

Received: 10.05.2017
Accepted: 22.05.2017
Published: 31.05.2017

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka sromu

Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of vulvar cancer

Wersja 2017.1 / Version 2017.1

Adres do korespondencji / Correspondence: Jacek Sznurkowski, e-mail: jacek.sznurkowski@gumed.edu.pl

ETIOLOGIA/ETIOPATOGENEZA⁽¹⁾

Współcześnie wyróżniamy dwie główne grupy raka płaskonabłonkowego sromu (*squamous cell carcinoma, SCC*), różniące się zasadniczo: etiologią, modelem epidemiologicznym, patogenezą i obrazem morfologiczno-klinicznym:

I. Rak sromu związany z infekcją HPV (*HPV-linked SCC*) – powstaje w wyniku progresji śródnabłonkowej neoplazji sromu – VIN (*vulvar intraepithelial neoplasia*) niezróżnicowanego – *undifferentiated form of VIN (VIN usual type)*. Model epidemiologiczny VIN niezróżnicowanego:

- młode kobiety;
- typ histologiczny *papulosis bowenoidalis*;
- wyraźna symptomatologia;
- występuje w postaci ostro odgraniczonych grudek i plam wystających nad poziom skóry niezmięionej;
- brak zwiększonej ekspresji p53.

Prawdopodobieństwo progresji niezróżnicowanego VIN do inwazyjnego raka sromu SCC wynosi 3–4%. Wyraźny wzrost częstości przypadków niezróżnicowanego VIN w ostatnich trzech dekadach przyczynił się do umiarkowanego wzrostu częstości zachorowań na SCC sromu.

II. Rak sromu niezwiązany z infekcją HPV (*non-HPV-linked SCC*) – powstaje w wyniku progresji VIN zróżnicowanego – *differentiated form of VIN (VIN typu prostego – simplex-type VIN – dawniej VIN II i VIN III)*. Model epidemiologiczny VIN typu prostego:

- starsze kobiety;
- typ histologiczny rogowacający;
- słabo wyrażona symptomatologia;
- występuje w postaci pojedynczych dużych ognisk;
- komórki bazalne i parabazalne wykazują znaczną ekspresję p53 i aneuploidię DNA;

ETIOLOGY/ETIOPATHOGENESIS⁽¹⁾

Two main subtypes of vulvar squamous cell carcinoma (SCC), which differ in their etiology, epidemiological model, pathogenesis and the morphological appearance, have been distinguished:

I. Vulvar cancer associated with human papillomavirus (HPV) infection (HPV-linked SCC) – which develops as a result of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) – undifferentiated form of VIN (VIN usual type). The epidemiological model of undifferentiated VIN:

- young women;
- histological type: bowenoid papulosis;
- clear symptomatology;
- presents as well-delineated papule and macular lesions elevated above the level of the surrounding unchanged skin;
- lack of p53 overexpression.

The risk of progression of undifferentiated VIN to invasive vulvar SCC is 3–4%. The significant increase in the incidence of undifferentiated VIN over the last three decades has contributed to a moderate increase in the incidence of vulvar SCC.

II. Vulvar cancer not associated with HPV infection (non-HPV-linked SCC) – develops as a result of progression of the differentiated form of VIN (usual type of VIN, formerly known as VIN II and VIN III).

The epidemiological model of usual type of VIN:

- older women;
- keratinizing histological type;
- poorly expressed symptomatology;
- presents as single, large focal lesions;
- basal and parabasal cells overexpress p53 and reveal DNA aneuploidy;

- często towarzyszy liszajowi twardzinowemu oraz hiperplazji płaskonabłonkowej.

Prawdopodobieństwo progresji zróżnicowanego VIN do inwazyjnego raka sromu wynosi 10–40%. Nie jest do końca poznany udział egzogennej i endogennej karcynogenów (szkodliwe warunki pracy, np. ekspozycja na impregnowane olejem odpady u pracowników branży odzieżowej).

SKRINING

Obecnie nie mają zastosowania przesiewowe badania w kierunku raka sromu.

PROFILAKTYKA

Na obecnym poziomie wiedzy trudno ocenić, czy szczepienia profilaktyczne przeciwko nasilonej dysplazji szyjki macicy (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN 2+) wywołanej onkogennymi typami wirusów HPV wpływają na zachorowalność na SCC.

DIAGNOSTYKA⁽²⁻⁴⁾

Należy wykonać biopsję klinową każdej podejrzonej zmiany na sromie, a w przypadku rozpoznania raka konieczne przeprowadzić badania obrazowe w celu wykluczenia rozszewienia choroby i/lub podejranych radiologicznie węzłów chłonnych miednicznych i/lub pachwinowych (wpływ na decyzje o biopsji węzła wartowniczego – *sentinel lymph node biopsy*, SLNB). Rekomenduje się wykonanie co najmniej tomografii komputerowej miednicy i jamy brzusznej oraz przeglądowego zdjęcia klatki piersiowej.

Dodatkowe badania rekomendowane podczas diagnostyki raka sromu to:

- cytologia szyjki macicy;
- kolposkopia/wulwoskopia;
- ocena endometrium: ultrasonografia i/lub biopsja;
- rutynowe przedoperacyjne badania krwi.

Przy zakwalifikowaniu chorej do leczenia operacyjnego dla zmian >2 cm zaleca się wykonanie przed zabiegiem posiewów bakteriologicznych z guza w celu dobrania celowanej antybiotykoterapii okołoperacyjnej⁽⁴⁾.

ROZPOZNANIE⁽²⁻⁴⁾

Diagnozę można postawić wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego. Wynik powinien zawierać co najmniej informację o typie histologicznym nowotworu i głębokości jego naciekania.

Metodą służącą do pobrania materiału do oceny patologicznej jest adekwatnie głęboka biopsja klinowa guza. Biopstat powinien zawierać fragment guza wraz z podścieliskiem*.

* Uwaga: Głębokość inwazji określa się jako wymiar guza mierzony od granicy nabłonka i podścieliska w przylegającej najbardziej powierzchniowej brodawce do najgłębszego punktu inwazji.

- frequently coexists with lichen sclerosus and squamous hyperplasia.

The risk of progression of differentiated VIN into invasive vulvar cancer is 10–40%. The contribution of exogenous and endogenous carcinogens (harmful working conditions, such as exposure to oil-impregnated waste in garment workers) is not fully understood.

SCREENING

There is currently no screening for vulvar cancer available.

PREVENTION

At the present level of knowledge, it is difficult to assess whether preventive vaccination against cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2+) caused by the oncogenic HPV types has an impact on the incidence of SCC.

PRETREATMENT ASSESSMENT⁽²⁻⁴⁾

Wedge biopsy of each suspicious vulvar lesion should be performed, and, in the case of cancer diagnosis, diagnostic imaging should be performed to exclude cancer spread and/or radiologically suspicious pelvic and/or inguinal lymph nodes (impact on the decisions regarding sentinel lymph node biopsy – SLNB). At least pelvic and abdominal computed tomography as well as a chest X-ray are recommended.

Additional recommended diagnostic tests for vulvar cancer include:

- cervical cytology;
- colposcopy/vulvoscopy;
- endometrial evaluation: ultrasonography and/or biopsy;
- routine preoperative blood tests.

When qualifying a patient for surgical treatment, it is recommended for tumors >2 cm to perform tumor bacteriological culture in order to select appropriate targeted perioperative antibiotic prophylaxis⁽⁴⁾.

DIAGNOSIS⁽²⁻⁴⁾

The diagnosis is based on histopathological findings only. The histopathological report should contain data on the histological type of the tumor and the depth of infiltration.

Appropriately deep wedge biopsy is a method used for the collection of material for pathological examination. The biopsy specimen should contain a cancer nest with surrounding stroma*.

If the diameter of the vulvar lesion is ≤2 cm, and the depth of invasion in the wedge biopsy specimen does not exceed 1 mm, the tumor may be removed with a 10-mm

* Note: Determination of depth of invasion is made by taking a tumor size measurement from the epithelium-stroma border of the most superficial dermal papilla to the bottommost point of the tumor invasion.

Jeżeli zmiana na sromie ma średnicę ≤ 2 cm, a głębokość naciekania w biopsji klinowym nie przekracza 1 mm, to zmianę można usunąć z zewnętrznym 10-milimetrowym marginesem tkanek zdrowych (biopsja wycięciowa) i wysłać do śródoperacyjnej oceny histopatologicznej w celu weryfikacji, czy rzeczywiście głębokość nacieku na całym obszarze jest mniejsza od 1 mm. Potwierdzenie braku inwazji >1 mm na całej powierzchni guza zwalnia od obowiązku oceny statusu regionalnych węzłów chłonnych.

OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA⁽⁵⁾

Zaawansowanie w raku sromu określa się w stopniach chirurgiczno-patomorfologicznych. Aktualna klasyfikacja Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) raków sromu została wprowadzona w 2009 roku⁽⁵⁾. Tab. 1 przedstawia klasyfikację z roku 2009 w powiązaniu z aktualnym systemem TNM według Union for International Cancer Control (UICC) obowiązującym od 2010 roku.

LECZENIE^(2,3,6)

Leczenie raka sromu obejmuje chirurgię, radioterapię, radiochemioterapię oraz chemioterapię.

Schematyczny udział poszczególnych metod leczenia w zależności od stopnia zaawansowania choroby według FIGO przedstawia ryc. 1.

Rekomendowany udział chirurgii, chemioterapii oraz radioterapii w procesie leczenia pierwotnego raka sromu zgodnie z medycyną opartą na dowodach (*evidence-based medicine*, EBM) wynosi odpowiednio 89,3%, 6,4% i 39%^(7,8).

Chirurgia

Zabieg operacyjny polega na miejscowym wycięciu zmiany lub radykalnym usunięciu sromu w celu uzyskania adekwatnego marginesu tkanek zdrowych. W zależności od sytuacji klinicznej konieczne może być wykonanie zabiegów na układzie chłonnym, takich jak:

1. biopsja węzła wartowniczego;
2. systematyczna limfadenektomia pachwinowo-udowa;
3. selektywna limfadenektomia pachwinowo-udowa.

O udziale chirurgii w procesie leczenia (wraz z jej zakresem) decydują cztery przedoperacyjne warianty kliniczne choroby:

1. Zmiana pierwotna ograniczona wyłącznie do sromu bez podejrzanych klinicznie i radiologicznie węzłów chłonnych (wczesna postać raka).

Rekomendowany sposób postępowania przedstawia ryc. 2.

2. Zmiana pierwotna ograniczona wyłącznie do sromu z podejrzany klinicznie i radiologicznie węzłami chłonnymi (późna postać raka). Rekomendowany sposób postępowania przedstawia ryc. 3.

margin of healthy tissue (excisional biopsy) and sent for an intraoperative histopathological examination to verify whether the depth of infiltration is less than 1 mm throughout the entire evaluated area. Confirmed absence of invasion >1 mm throughout the tumor surface eliminates the need for the assessment of regional lymph node status.

STAGING⁽⁵⁾

The clinical stage of vulvar cancer is determined in surgical-pathomorphological grades. The current classification of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) for vulvar cancer was introduced in 2009⁽⁵⁾. Tab. 1 presents 2009 classification in conjunction with the 2010 Union for International Cancer Control TNM system.

TREATMENT^(2,3,6)

The treatment of vulvar cancer involves surgery, radiation therapy, chemoradiation and chemotherapy.

Contribution of different treatment modalities in relation to the FIGO stage is shown in Fig. 1.

According to evidence-based medicine (EBM), the recommended contribution of surgery, chemotherapy and radiation therapy in the primary treatment of vulvar cancer is 89.3%, 6.4% and 39%, respectively^(7,8).

Surgical treatment

Surgical treatment involves wide local tumor excision or radical vulvectomy to obtain an adequate healthy tissue margins. Depending on the clinical appearance of the disease, the following surgical procedures with respect to the lymphatic system may be necessary:

1. sentinel lymph node biopsy;
2. systematic inguinofemoral lymphadenectomy;
3. selective inguinofemoral lymphadenectomy.

The contribution (and the extent) of surgery to the process of treatment depends on the four preoperative clinical variants of the disease:

1. Primary tumor limited to the vulva with no clinically or radiologically suspicious lymph nodes (early stage of the cancer). The recommended management is shown in Fig. 2.
2. Primary tumor limited to the vulva with clinically and radiologically suspicious lymph nodes (late cancer). The recommended management is shown in Fig. 3.
3. Primary tumor spreading beyond the vulva, with no clinically and radiologically suspicious lymph nodes (early cancer). The recommended management is shown in Fig. 4.
4. Primary tumor spreading beyond the vulva, with no clinically and radiologically suspicious lymph nodes (late cancer). The recommended management is shown in Fig. 5.

FIGO 2009		TNM UICC 2010
I – guz ograniczony do sromu lub krocza bez przerzutów w węzłach chłonnych <i>I – tumor confined to the vulva or perineum with no nodal metastasis</i>		
IA – zmiana o średnicy <2 cm z inwazją podścieliska ≤1,0 mm <i>IA – lesions ≤2 cm in size, confined to the vulva or perineum and with stromal invasion ≤1.0 mm</i>		T1AN0M0
IB – zmiana o średnicy >2 cm z inwazją podścieliska >1,0 mm <i>IB – lesions >2 cm in size or with stromal invasion >1.0 mm, confined to the vulva or perineum</i>		T1BN0M0
II – guz bez względu na wielkość z naciekiem obejmującym dolną część cewki moczowej i/lub pochwy czy odbytu, bez przerzutów w węzłach chłonnych <i>II – tumor of any size with extension to adjacent perineal structures (1/3 lower urethra, 1/3 lower vagina, anus) with negative nodes</i>		T2N0M0
III – guz bez względu na wielkość z lub bez naciekiem obejmującego 1/3 dolną część cewki moczowej i/lub 1/3 dolną część pochwy czy odbytu [T1B], [T2] , z przerzutami do węzłów chłonnych pachwinowo-udowych [N1], [N2] <i>III – Tumor of any size with or without extension to adjacent perineal structures (1/3 lower urethra, 1/3 lower vagina, anus) [T1], [T2], [T3], with positive inguino-femoral lymph nodes [N1], [N2]</i>		
IIIA	N1a – jeden przerzut do węzła chłonnego ≥5 mm <i>N1a – with 1 lymph node metastasis (≥5 mm)</i> N1b – 1–2 przerzuty do węzłów chłonnych <5 mm <i>N1b – with 1–2 lymph node metastases (<5 mm)</i>	T1B lub T2 N1aM0 <i>T1B or T2 N1aM0</i> T1B lub T2 N1bM0 <i>T1B or T2 N1bM0</i>
IIIB	N2a – dwa lub więcej przerzutów do węzłów chłonnych ≥5 mm <i>N2a – with 2 or more lymph node metastases (≥5 mm)</i> N2b – trzy lub więcej przerzutów do węzłów chłonnych <5 mm <i>N2b – 3 or more lymph node metastases (<5 mm)</i>	T1B lub T2 N2aM0 <i>T1B or T2 N2aM0</i> T1B lub T2 N2bM0 <i>T1B or T2 N2bM0</i>
IIIC	N2c – zajęty węzeł z rozsiewem pozatrobkowym <i>N2c – with positive nodes with extracapsular spread</i>	T1B lub T2 N2cM0 <i>T1B or T2 N2cM0</i>
IV – guz naciekający inne miejscowe struktury (2/3 górnej części cewki moczowej, 2/3 górnej pochwy, błonę śluzową pęcherza, błonę śluzową odbytnicy, kości miednicy [T3] i/lub nieruchomy, owrzodziały węzeł chłonny pachwinowo-udowy, i/lub przerzuty odległe [M] <i>IV – tumor invades other regional (2/3 upper urethra, 2/3 upper vagina), or distant structures and/or fixed or ulcerated inguino-femoral lymph nodes</i>		
IVA	N3 – nieruchomy lub owrzodziały węzeł pachwinowo-udowy <i>N3 – fixed or ulcerated inguino-femoral lymph node</i>	T3, każde N, M0 <i>T3, any N, M0</i> Każde T, N3, M0 <i>Any T, N3, M0</i>
IVB	M1 – każdy odległy przerzut łącznie z przerzutami do węzłów chłonnych w obrębie miednicy <i>M1 – any distant metastasis including pelvic lymph nodes</i>	Każde T, każde N, M1 <i>Any T, any N, M1</i>
Uwaga: Głębokość inwazji podścieliska określa się jako wymiar guza mierzony od granicy nabłonka i podścieliska w przylegającej najbardziej powierzchniowej brodawce do najgłębszego punktu inwazji. <i>Note: The depth of invasion should be measured from the epithelial junction of the most superficial adjacent dermal papilla to the deepest point of invasion.</i>		

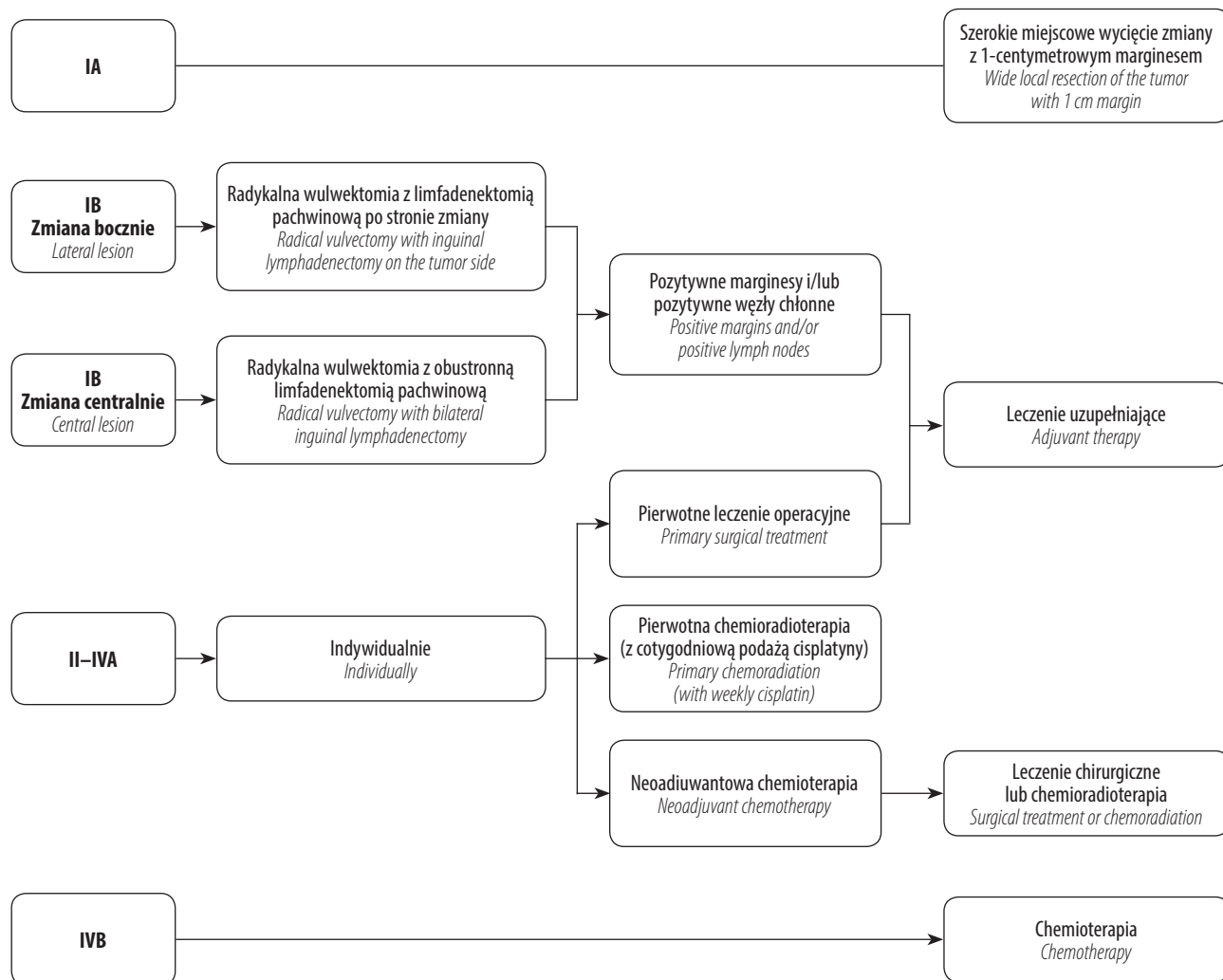
Tab. 1. System klasyfikacji klinicznej raka sromu według FIGO z 2009 roku w powiązaniu z aktualnym systemem TNM według UICC obowiązującym od 2010 roku

Tab. 1. FIGO 2009 staging system of vulvar cancer in relation to current TNM system established in 2010

- Zmiana pierwotna przekraczająca granice sromu bez podejrzanych klinicznie i radiologicznie węzłów chłonnych (wczesna postać raka). Rekomendowany sposób postępowania przedstawia ryc. 4.
- Zmiana pierwotna przekraczająca granice sromu z podejrzany klinicznie i radiologicznie węzłami chłonnymi (późna postać raka). Rekomendowany sposób postępowania przedstawia ryc. 5.

The following patients may be qualified for pelvic exenteration:

- in good overall condition;
- with no metastases to para-aortic lymph nodes (laparoscopic assessment);
- with no distant metastases (chest and abdominal computed tomography);
- with tumor limited to the lesser pelvis, with no pelvic wall infiltration;
- consenting to surgical treatment.



Dla FIGO IB dopuszcza się leczenie oszczędzające: zmodyfikowana radykalna wulwektomia.
 Sparing treatment, i.e. modified radical vulvectomy, is acceptable in FIGO stage IB.

Ryc. 1. Zasady skojarzonego leczenia raka sromu w zależności od stopnia zaawansowania wg FIGO
 Fig. 1. Treatment regimen of vulvar cancer depending on FIGO classification stage

Do zabiegu wytrzewienia można zakwalifikować chore:

- w dobrym stanie ogólnym;
- bez przerzutów do węzłów chłonnych okołoaortalnych (ocena laparoskopowa);
- bez przerzutów odległych (tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej);
- z nowotworem ograniczonym do miednicy mniejszej, bez naciekania jej ścian;
- wyrażające zgodę na zabieg operacyjny.

Biopsja węzła wartowniczego

Dla procedury węzła obserwuje się długą krzywą uczenia i jest ona zależna od doświadczenia chirurga, dlatego staje się wiarygodna dopiero po minimum 10-krotnym wcześniejszym wykonaniu. Pracownia histopatologiczna powinna wykonywać rutynowo śródoperacyjnie ultrastaging pobranych węzłów chłonnych.

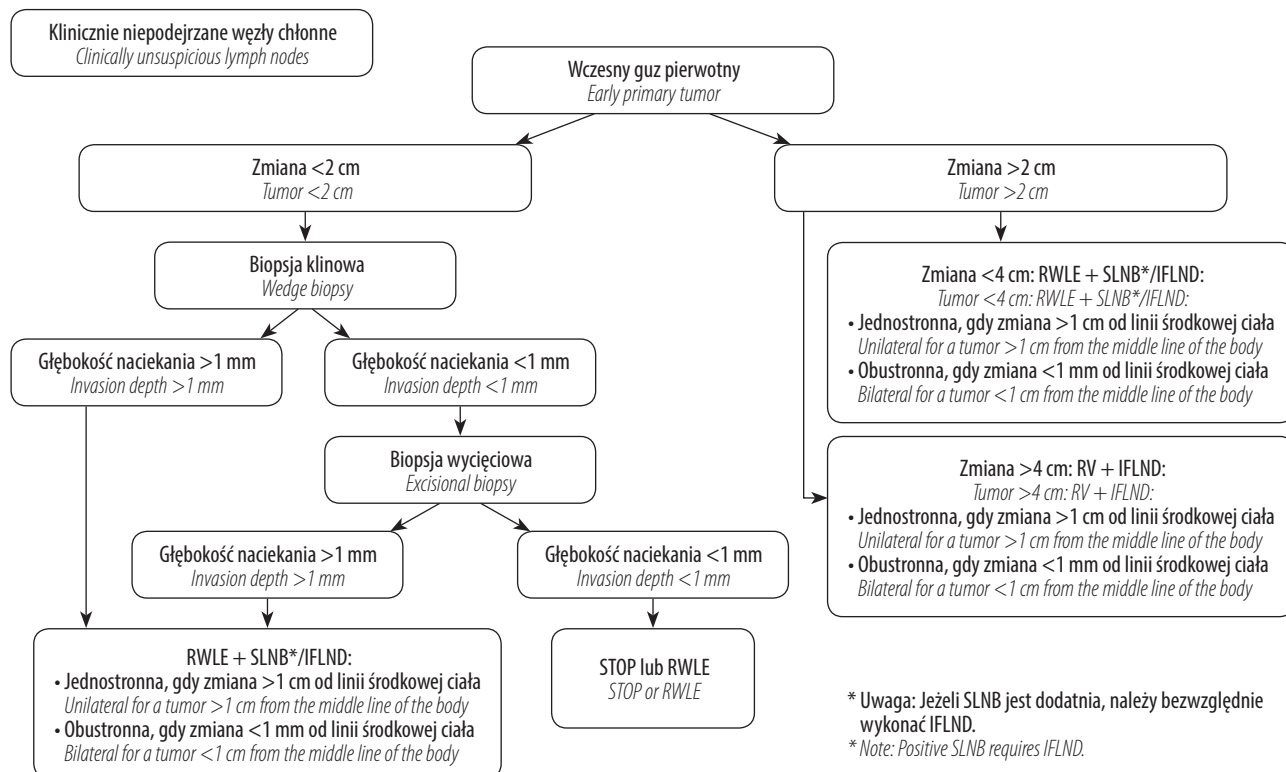
Sentinel lymph node biopsy

The procedure of sentinel lymph node biopsy is characterized by a long learning curve, which depends on surgeon's skills; therefore it becomes reliable after performing a minimum of 10 procedures. Histopathological evaluation should be performed as a routine intraoperative ultrastaging of the collected lymph nodes.

Radiation therapy

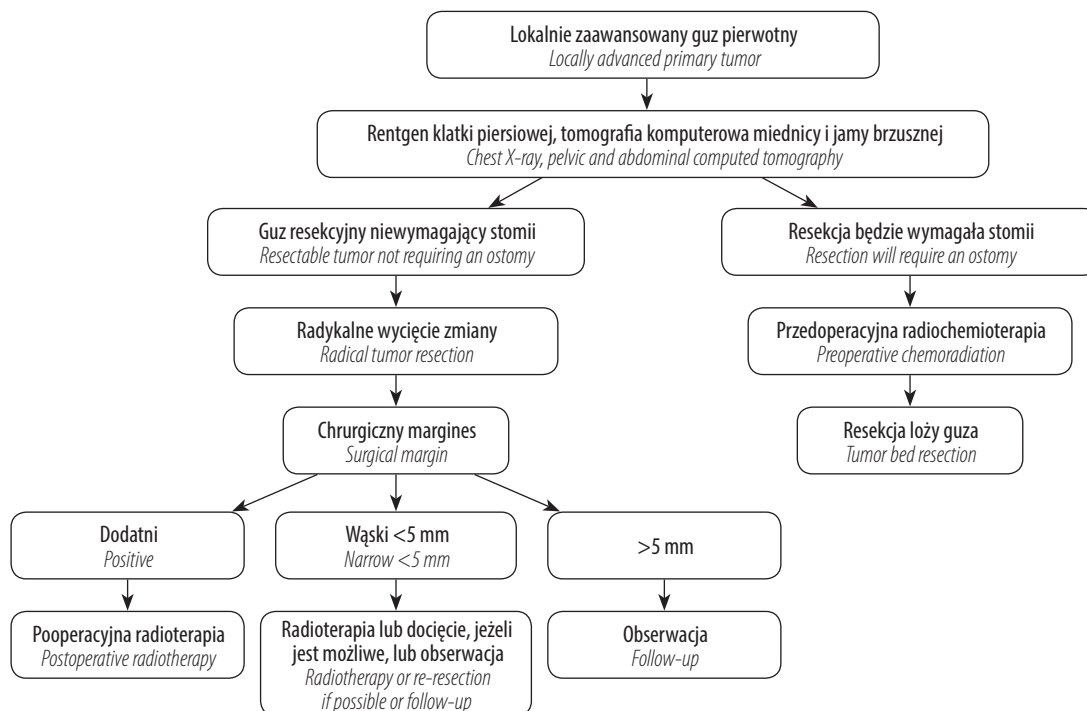
Postoperative radiation therapy⁽⁹⁾

It should be used in patients, in whom non-radical resection of primary tumor and/or the presence of metastases in the inguinal, iliac or obturator lymph nodes was confirmed based on histopathological findings. If more than 2 lymph nodes are involved or the subcapsular cancer spread is found in a single lymph node, irradiation

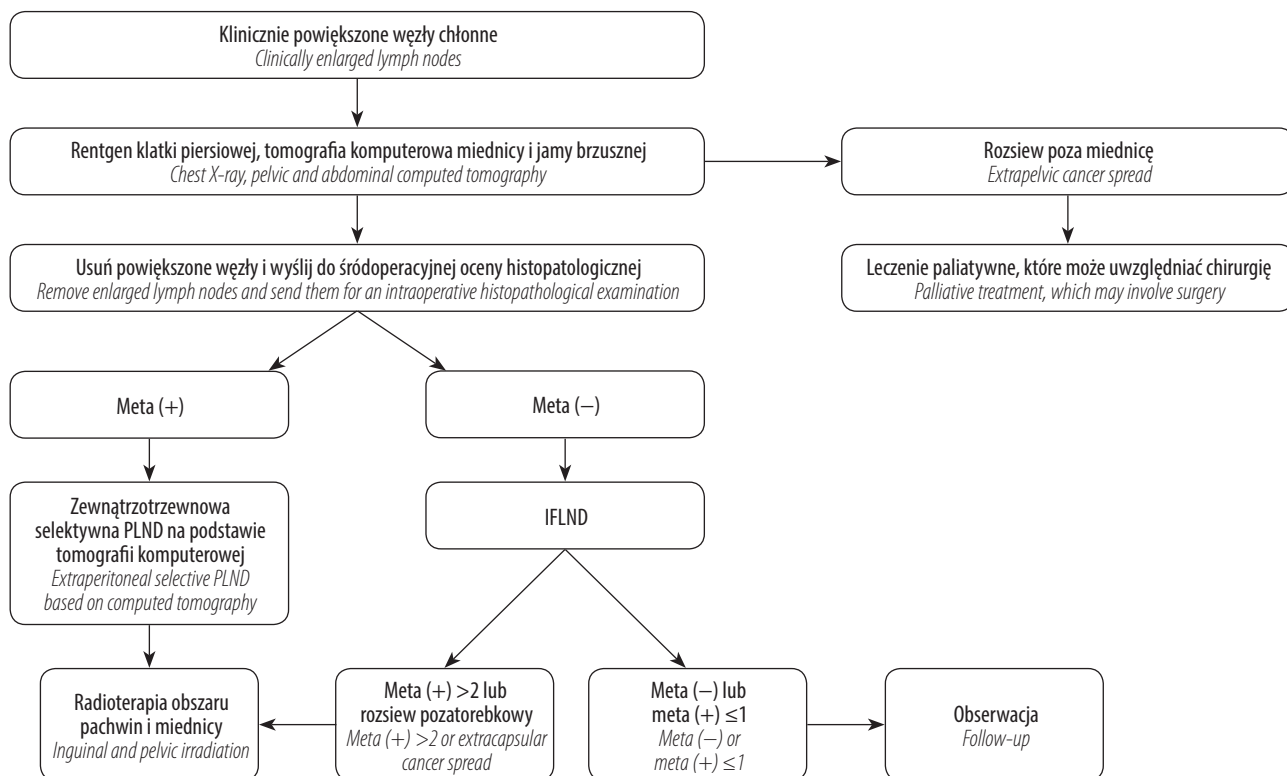


RWLE (*radical wide local excision*) – radykalne szerokie miejscowe wycięcie zmiany; **SLNB** (*sentinel lymph node biopsy*) – biopsja węzła wartowniczego; **IFLND** (*inguino-femoral lymph nodes dissection*) – limfadenektomia pachwinowo-udowa; **RV** (*radical vulvectomy*) – radykalna wulwektomia; **STOP** – koniec postępowania.
RWLE – radical wide local excision; SLNB – sentinel lymph node biopsy; IFLND – inguino-femoral lymph nodes dissection; RV – radical vulvectomy; STOP – the end of therapeutic management.

Ryc. 2. Algorytm postępowania we wczesnej postaci choroby (bez klinicznie podejrzanych węzłów chłonnych)
Fig. 2. Guidelines for early stage of disease (without clinically suspicious lymph nodes)



Ryc. 3. Algorytm postępowania w chorobie zaawansowanej miejscowo
Fig. 3. Guidelines for locally advanced disease

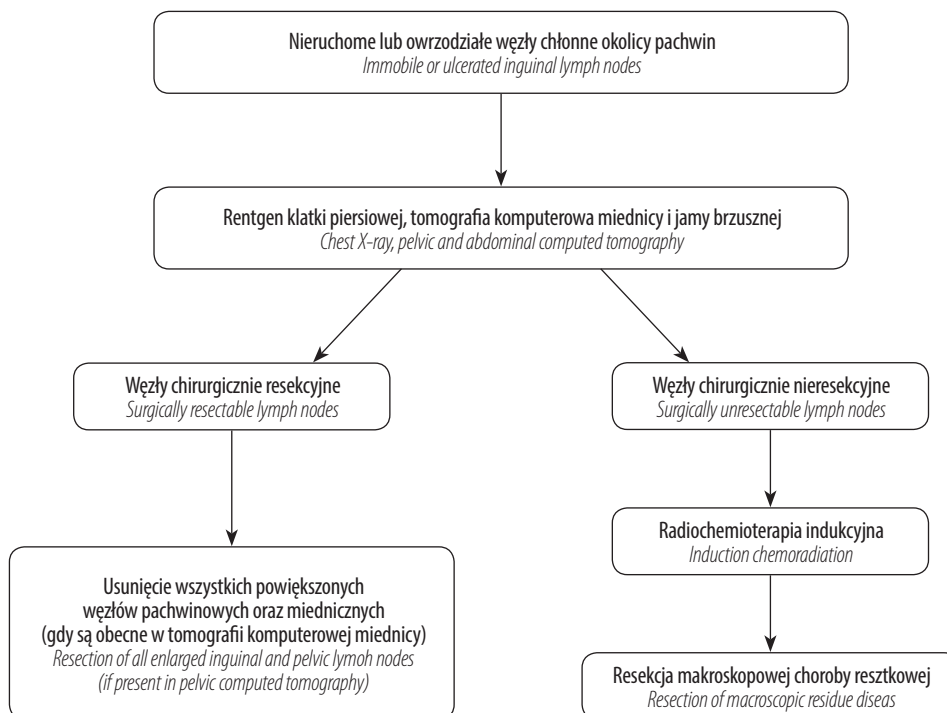


Meta – przerzuty do węzłów chłonnych; **PLND** (pelvic lymph nodes dissection) – limfadenektomia miedniczna; **IFLND** (inguino-femoral lymph nodes dissection) – limfadenektomia pachwinowo-udowa; **G** (grading) – stopień zróżnicowania histopatologicznego.

Meta – lymph node metastasis; *PLND* – pelvic lymph nodes dissection; *IFLND* – inguino-femoral lymph nodes dissection; *G* – grading.

Ryc. 4. Algorytm postępowania w przypadku pacjentów z klinicznie podejrzanymi węzłami chłonnymi

Fig. 4. Guidelines for patients with clinically suspicious lymph nodes



Ryc. 5. Algorytm postępowania w późnym stadium choroby

Fig. 5. Guidelines for advanced stage of disease

Radioterapia

Radioterapia pooperacyjna⁽⁹⁾

Należy stosować u pacjentek, u których na podstawie wyniku badania histopatologicznego stwierdzono nieradykalne usunięcie guza pierwotnego i/lub obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachwinowych, biodrowych lub zasłonowych. W sytuacji zajęcia >2 węzłów chłonnych lub w przypadku rozsiewu podtorebkowego raka w pojedynczym węzle chłonnym zaleca się naświetlanie obszaru węzłów chłonnych pachwinowo-udowych dawką 50 Gy, na głębokość 3–6 cm poniżej powierzchni.

Radioterapia przedoperacyjna⁽¹⁰⁾

Obserwacje kliniczne wskazują, że zastosowanie radioterapii w dawce 45–50 Gy w okresie 5–6 tygodni przed planowanym zabiegiem operacyjnym może doprowadzić do zmniejszenia masy nowotworu i pozwolić na radykalne, a zarazem mniej okaleczające leczenie chirurgiczne. Takie działanie należy zatem rozważyć u chorych w zaawansowanym stadium raka sromu (T3 i T4)⁽¹¹⁾ (ryc. 6).

Chemioterapia⁽¹⁰⁾

Należy stosować w przypadkach uogólnionego rozsiewu choroby (FIGO IVB).

Może być wykorzystana jako element radiochemioterapii w pierwotnym leczeniu miejscowo zaawansowanych postaci raka sromu (w stopniu klinicznym wg FIGO III–IVA), a także w leczeniu wznów tej choroby.

Chemioterapię można dodatkowo zastosować jako adiuwantowe leczenie pooperacyjne w połączeniu z radioterapią (radiochemioterapia pooperacyjna) lub bez radioterapii w nieoperacyjnych nawrotach choroby.

of inguino-femoral lymph node region at 50 Gy, to the depth of 3–6 cm below surface is recommended.

Preoperative radiation therapy⁽¹⁰⁾

Clinical observations show that the use of radiation therapy at a dose of 45–50 Gy over a period of 5–6 weeks prior to planned surgical treatment may result in tumor mass reduction and allow for radical and, at the same time, less mutilating surgical treatment. Therefore, this management should be considered in patients with advanced stage of vulvar cancer (T3 and T4)⁽¹¹⁾ (Fig. 6).

Chemotherapy⁽¹⁰⁾

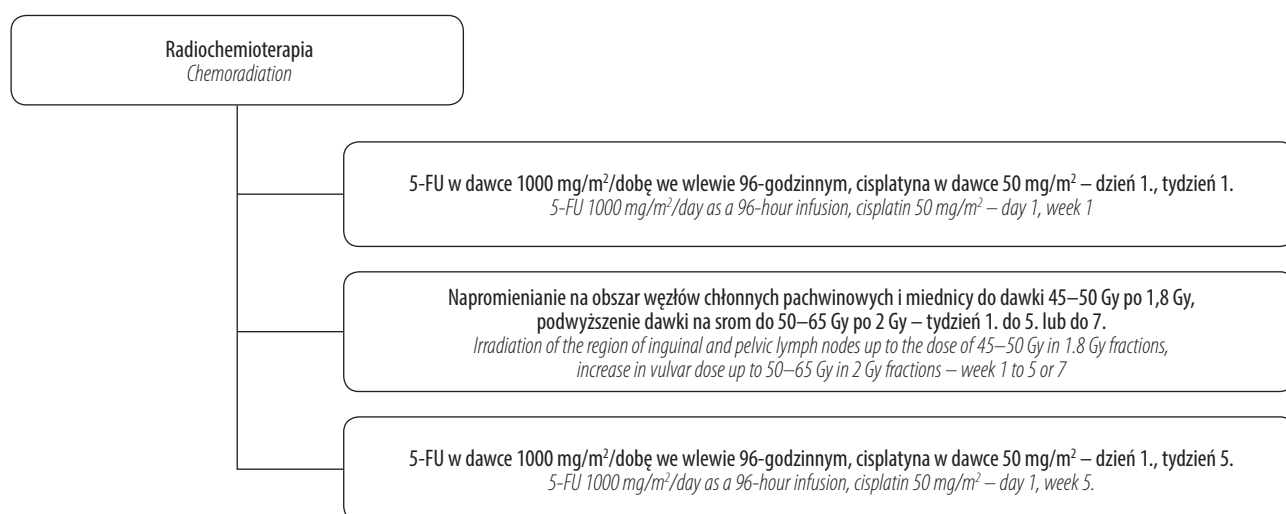
Chemotherapy should be used in cases with disseminated disease (FIGO stage IVB).

It may be also used as a component of chemoradiation in the primary treatment of locally advanced vulvar cancer (FIGO stage III–IVA) as well as in the treatment of recurrence.

Chemotherapy may be also used as postoperative adjuvant treatment in conjunction with radiation therapy (postoperative chemoradiation) or without radiation therapy in non-operative recurrences.

Three cytostatics, i.e. 5-fluorouracil, cisplatin and mitomycin C, are usually used in chemoradiation. The use of cisplatin as a monotherapy or regimens combining 5-fluorouracil with cisplatin or 5-fluorouracil with mitomycin is also recommended.

Platinum derivatives: cisplatin or carboplatin as monotherapy or in combination with paclitaxel or vinorelbine are used in the treatment of vulvar cancer at the stage of dissemination (FIGO IVB)⁽¹²⁾.



5-FU – 5-fluorouracyl.
5-FU – 5-fluorouracil.

Ryc. 6. Schemat radiochemioterapii w raku sromu
Fig. 6. Chemoradiation regimen in vulvar cancer

Najczęściej akceptuje się stosowanie trzech cytostatyków w radiochemioterapii: 5-fluorouracylu, cisplatyny oraz mitomycyny C. Zalecane jest stosowanie cisplatyny w monoterapii lub schematów łączących podawanie 5-fluorouracylu z cisplatyną czy też 5-fluorouracylu z mitomycyną.

W leczeniu raka sromu w stadium rozsiewu (FIGO IVB) lub nawrotu choroby wykorzystuje się pochodne platyny w monoterapii: cisplatynę bądź karboplatinę lub w skojarzeniu z paklitakselem lub winorelbina⁽¹²⁾.

OBSERWACJA PO LECZENIU

Badania kontrolne obejmują badania podmiotowe i przedmiotowe, pełne badanie ginekologiczne oraz badanie cytologiczne. Badanie należy wykonywać co 3 miesiące w pierwszych 2 latach obserwacji, co 6 miesięcy do 5 lat, a następnie raz na rok. Zaleca się badania w ośrodku, który przeprowadził leczenie.

LECZENIE NAWROTÓW

Leczenie powinno być w pełni zindywidualizowane. Postępowanie zależy od sekwencji leczenia pierwotnego. Obejmuje szerokie wycięcie nawrotu z lub bez uzupełniającego napromieniania, radykalne wycięcie sromu, egzenterację oraz chemioterapię z lub bez leczenia operacyjnego.

Podziękowania

Składamy podziękowania za współpracę Profesor Anicie Olejek oraz Profesorowi Andrzejowi Roszakowi.

Piśmiennictwo / References

1. Sznurkowski JJ, Emerich J: Postępowanie w stanach przedrakowych sromu: epidemiologia, etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie. *Curr Gynecol Oncol* 2009; 7: 184–191.
2. Deppe G, Mert I, Winer IS: Management of squamous cell vulvar cancer: a review. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 1217–1225.
3. Sznurkowski JJ: Vulvar cancer: initial management and systematic review of literature on currently applied treatment approaches. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2016; 25: 638–646.
4. Webb MJ: *Manual of Pelvic Surgery*. Springer-Verlag, 1994.
5. Pecorelli S: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103–104.

FOLLOW-UP

The post-therapeutic check-up includes medical history and physical examination, full gynecological examination and cytology. The check-up should be performed every 3 months for the first 2 years of follow-up, every 6 months for up to 5 years, then once a year. It is recommended that the follow-up be conducted in the same health centre where the patient received treatment.

TREATMENT OF RECURRENCE

A fully patient-tailored approach should be employed in the treatment of recurrence. The management will depend on the primary treatment sequence, and it may involve a wide resection of recurrence with or without adjuvant radiation, radical vulvar resection, exenteration and chemotherapy with or without surgical treatment.

Acknowledgements

We would like to sincerely thank Professor Anita Olejek and Professor Andrzej Roszak for their cooperation.

6. Sznurkowski JJ: Leczenie operacyjne raka sromu. In: Markowska J, Mądry R (eds.): *Zarys ginekologii onkologicznej*. 2nd ed., Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2015.
7. Barton M, Jacob S, Shafiq J *et al.*: Review of Optimal Radiotherapy Utilisation Rates. Prepared for Department of Health and Ageing, Australian Government, 2013.
8. NCIN – National Cancer Intelligence Network: Major surgical resections, England, 2004–2006.
9. Thomas G, Dembo A, DePetrillo A *et al.*: Concurrent radiation and chemotherapy in vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 263–267.
10. van Doorn HC, Ansink A, Verhaar-Langereis M *et al.*: Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD003752.
11. Stehman FB, Look KY: Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 719–733.
12. Wagenaar HC, Colombo N, Vergote I *et al.*: Bleomycin, methotrexate, and CCNU in locally advanced or recurrent, inoperable, squamous-cell carcinoma of the vulva: an EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group Study. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Gynecol Oncol* 2001; 81: 348–354.

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

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

Oddział Kliniczny Brachyterapii, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy, Bydgoszcz, Polska

Adres do korespondencji: Joanna Terlikiewicz, Oddział Kliniczny Brachyterapii, ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, e-mail: j.terlikiewicz@icloud.com

Department of Brachytherapy, Prof. Franciszek Łukaszczyk Oncology Center, Bydgoszcz, Poland

Correspondence: Joanna Terlikiewicz, Department of Brachytherapy, Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, Poland, e-mail: j.terlikiewicz@icloud.com

Streszczenie

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

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

Abstract

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

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

WSTĘP

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

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

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

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

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

CEL PRACY

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

MATERIAŁ I METODY

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

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

INTRODUCTION

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

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

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

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

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

AIM OF THE STUDY

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

MATERIAL AND METHODS

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

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

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

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

U wszystkich pacjentek zastosowano radykalne wycięcie macicy z przymiaczami i węzłami chłonnymi miednicy. U 94 (27,8%) chorych leczonych w latach 2011–2015 przeprowadzono dodatkowo limfadenektomię okołoaortalną. Radiochemioterapia uzupełniająca była stosowana u pacjentek, u których stwierdzono czynniki wysokiego ryzyka nawrotu, takie jak wielkość guza >4 cm, przerzuty w węzłach chłonnych miedniczych i/lub okołoaortalnych. Teleradioterapię w dawce 45–50,4 Gy w 25–28 frakcjach prowadzono przy użyciu wiązek promieniowania X o energii 15 MV i kojarzono z brachyterapią HDR w dawce 15 Gy w dwóch frakcjach. Chemioterapia, oparta na cisplatinie, była stosowana raz w tygodniu podczas całego kursu napromieniania w dawce 40 mg/m².

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

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

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

WYNIKI

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

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

was used in patients with high recurrence risk factors such as tumor size of >4 cm and pelvic and/or paraaortic lymph node metastases. Teleradiotherapy dosed at 45–50.4 Gy in 25–28 fractions was applied using X-radiation of 15 MV and was combined with HDR brachytherapy dosed at 15 Gy in 2 fractions. Cisplatin-based chemotherapy was used once a week during the whole course of radiation and was dosed at 40 mg/m².

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

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

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

RESULTS

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

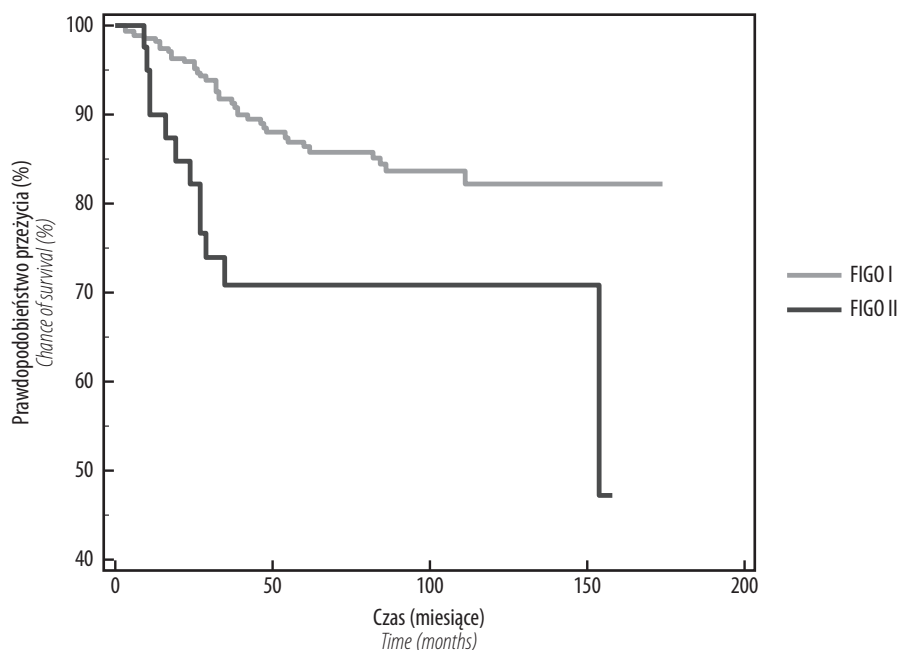
Wiek <i>Age</i>	
Zakres <i>Range</i>	22–83 lat
Średnia <i>Mean</i>	58 lat
Wielkość guza <i>Tumor size</i>	
<4 cm	149 (44,1%)
>4 cm	189 (55,9%)
FIGO	
IB2	183 (54,2%)
IIA	155 (45,8%)
Stopień zróżnicowania <i>Differentiation grade</i>	
G1	39 (11,5%)
G2	238 (70,4%)
G3	61 (18,1%)
Typ histologiczny <i>Histological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

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

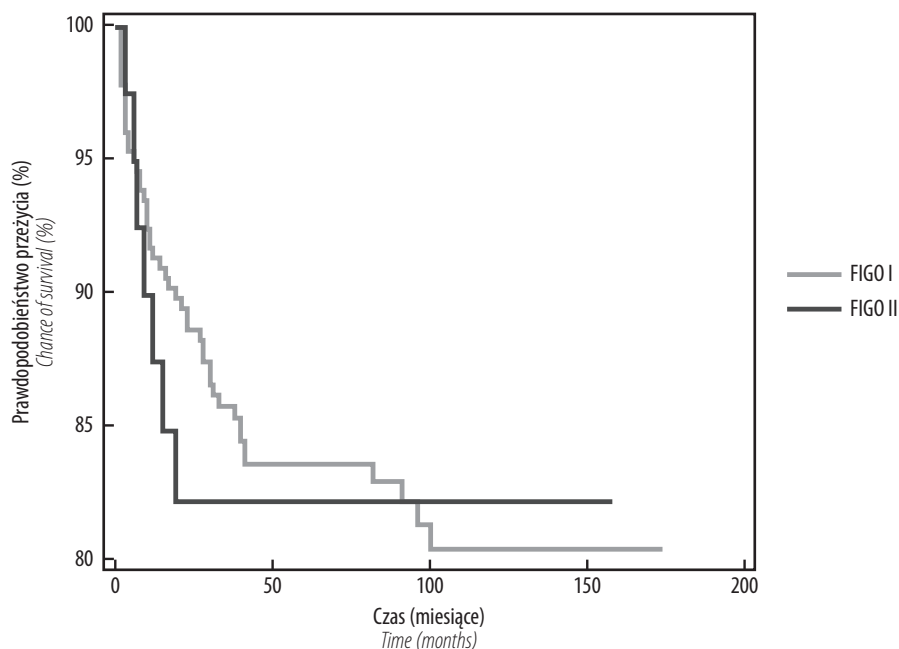
Prawdopodobieństwo 5- i 10-letniego przeżycia wolnego od wznowy choroby w zależności od stopnia FIGO wynosiło odpowiednio dla stopnia FIGO IB 83,5% i 81%, a dla stopnia IIA – 82% i 82%. Różnice te nie były istotne statystycznie (test log-rank: $p = 0,8086$) (ryc. 2).

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

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



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



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

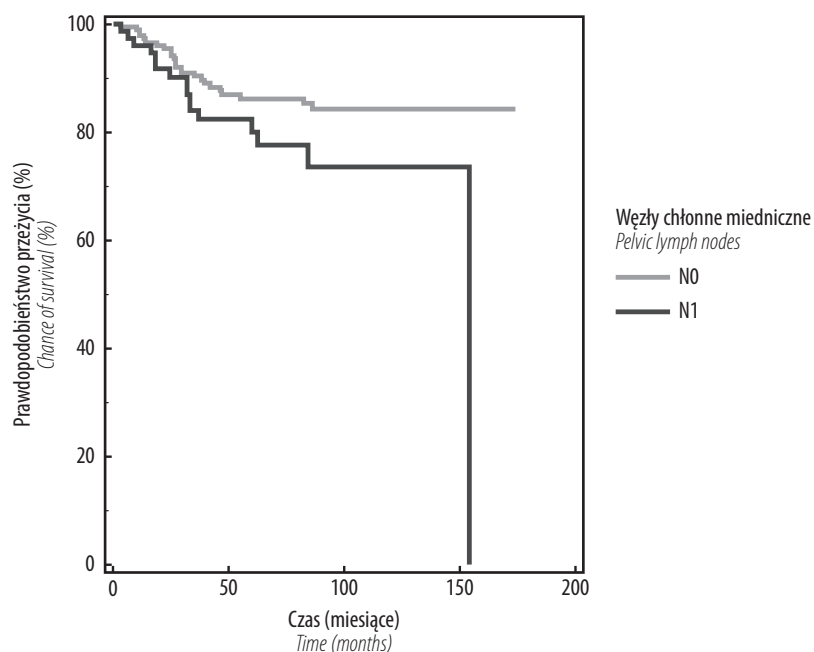
w węzłach chłonnych miedniczych – 81% i 75%. Różnice te nie były znamienne statystycznie (test log-rank: $p = 0,0622$) (ryc. 3).

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

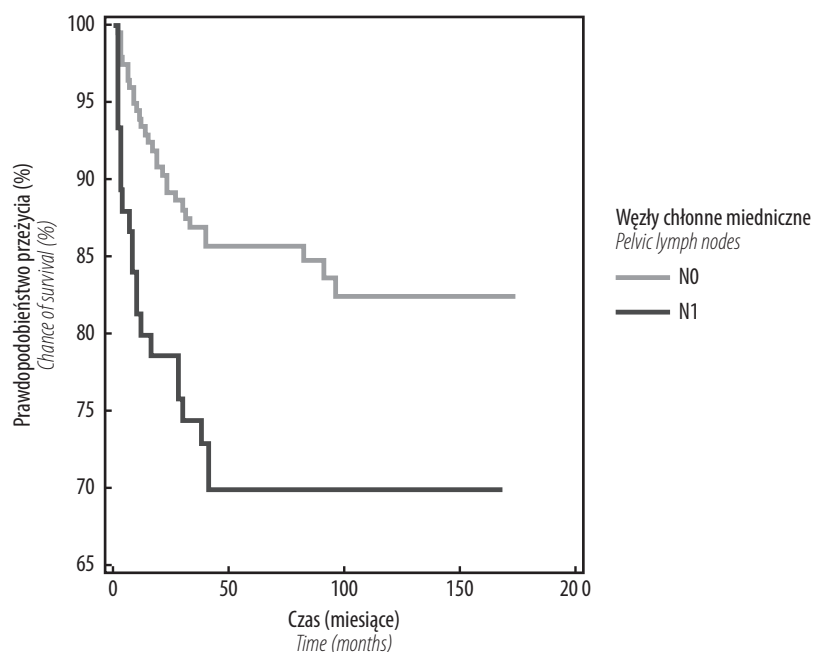
in 11 out of 94 (11.7%) patients. Clinical characteristics of the studied group are presented in Tab. 1.

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

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



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

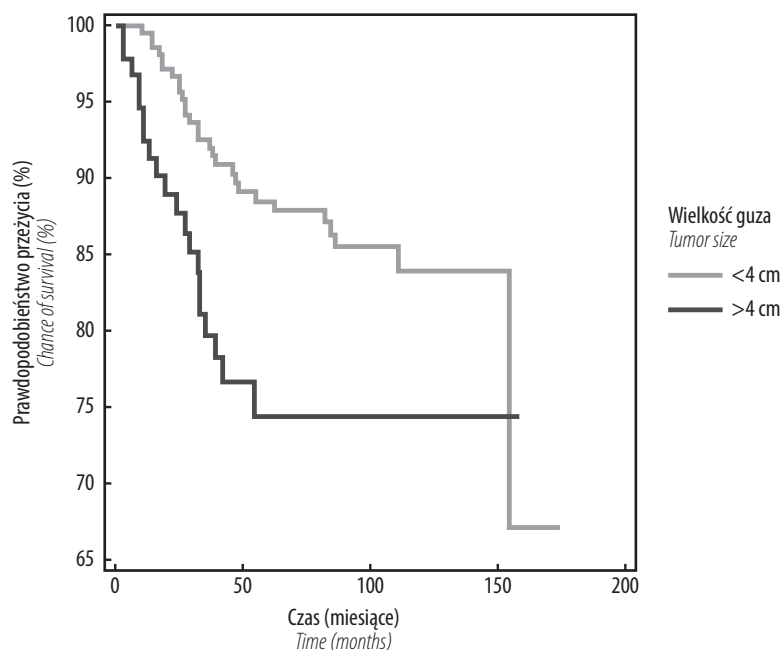


Ryc. 4. Czas przeżycia wolnego od wznowy nowotworu w badanej grupie chorych w zależności od stanu węzłów chłonnych miedniczych
Fig. 4. Recurrence-free survival in the studied group of patients depending on the status of pelvic lymph nodes

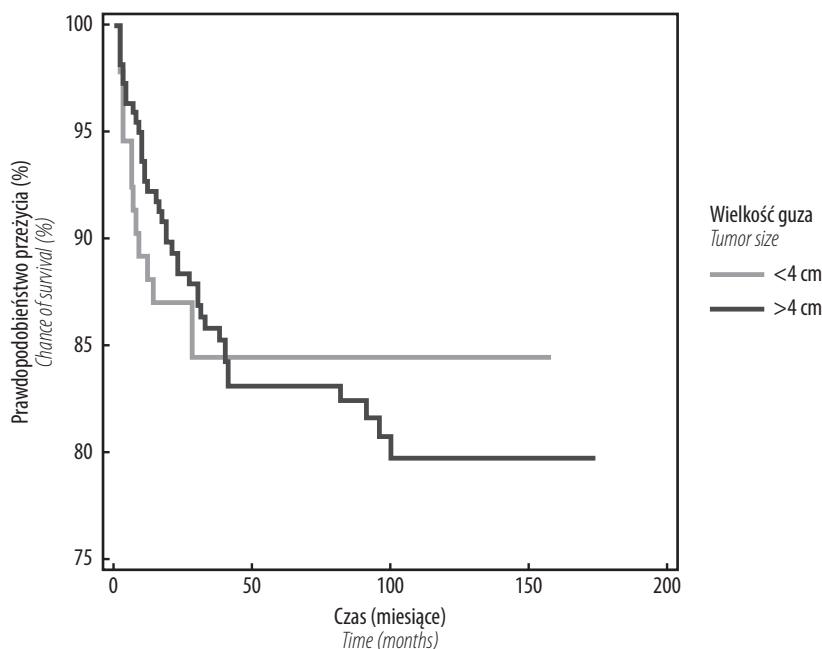
Prawdopodobieństwo 5- i 10-letniego całkowitego przeżycia w grupie chorych z guzem <4 cm wynosiło odpowiednio 87,5% i 84,5%. Z kolei w grupie chorych z guzem >4 cm prawdopodobieństwo 5- i 10-letniego całkowitego przeżycia wynosiło odpowiednio 74,5% i 74,5%. Różnice te były znamienne statystycznie (test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

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

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



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



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

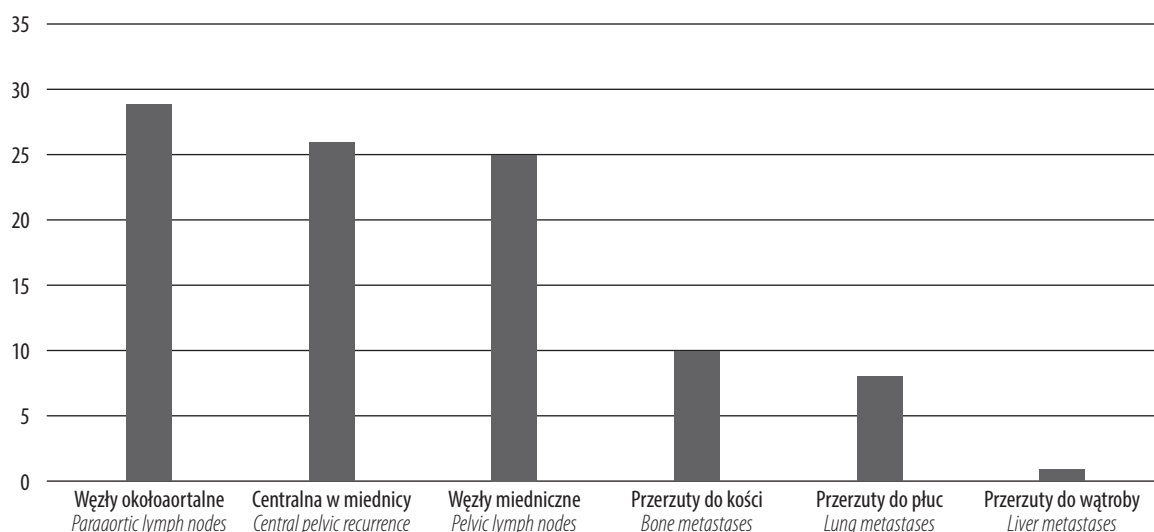
z guzem >4 cm – 83,8% i 79,9%. Różnice między badanymi grupami nie były istotne statystycznie (test log-rank: $p = 0,8707$) (ryc. 6).

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

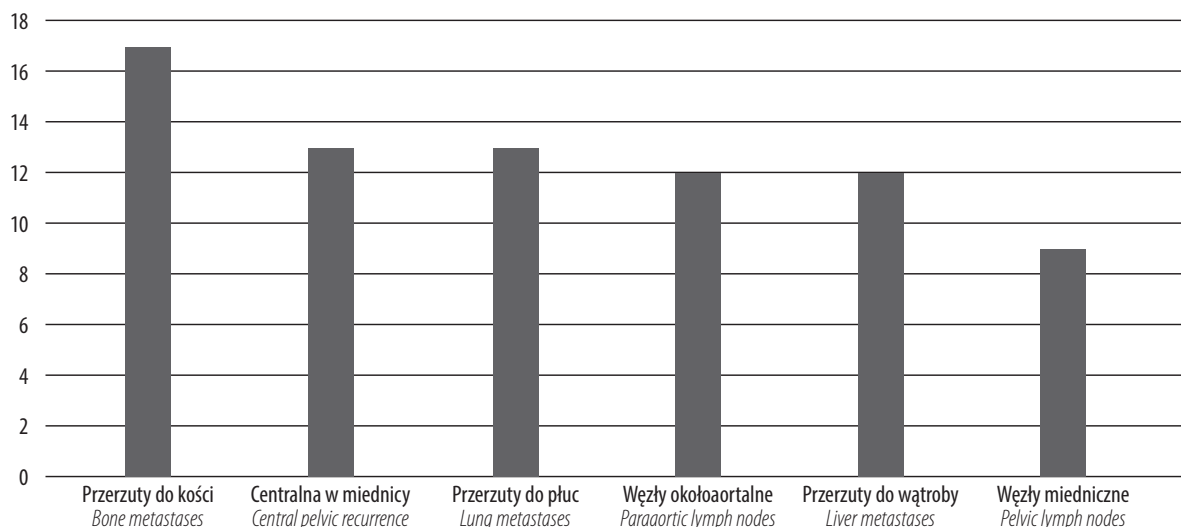
Five- and 10-year recurrence-free survival rates in the group of patients with no pelvic lymph node metastases were 86% and 82%, respectively, while in the group of patients with pelvic lymph node metastases the figures were 70% and 70%. These differences were statistically significant (log-rank test: $p = 0,0049$) (Fig. 4).

The chance of 5- and 10-year overall survival in the group of patients with a tumor of <4 cm was 87.5% and 84.5%, respectively. In the group of patients with a tumor of >4 cm the chance of 5- and 10-year overall survival was 74.5% and 74.5%, respectively. These differences were statistically significant (log-rank test: $p = 0,0064$) (Fig. 5).

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



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



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

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

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

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

OMÓWIENIE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

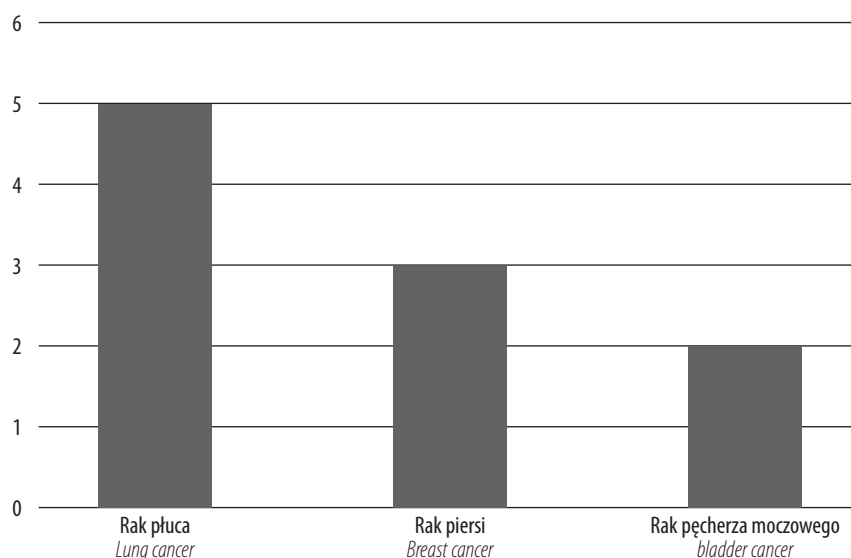
Median time to distant metastases was 21 months. The range of time to bone metastases was 3–110 months, for lung metastases it was 9–122 months and for liver metastasis it was 48 months from treatment completion (Fig. 8).

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

DISCUSSION

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

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



Ryc. 9. Drugi nowotwór złośliwy w grupie 388 chorych na raka szyjki macicy
Fig. 9. Second cancer in the group of 338 cervical cancer patients

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

adjuwant chemoterapii i 82.7% w grupie pacjentek, które przeszły adjuwant radiochemioterapię⁽²⁶⁾. Rudtanadjudatum *et al.* oszacowały wyniki leczenia 499 pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu IA–IIA, które przeszły radykalną histerektomię i pelwiczną limfadenektomię z adjuwant radiochemioterapię. Stwierdzono, że 5-letnia wolność od nawrotu i 5-letnia ogólna przeżywalność były odpowiednio 90.2% i 91.2%, odpowiednio. Autorzy nie odnotowali żadnych istotnych różnic w ogólnym przeżyciu i wolności od nawrotu w zależności od typu histopatologicznego raka⁽²⁷⁾.

Park *et al.* oszacowały wyniki leczenia 1,828 pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu IA2–IIA, które przeszły radykalną histerektomię z pelwiczną i/lub paraortalną limfadenektomię. W grupie pacjentek z przerzutami w węzłach chłonnych, adjuwant radiochemioterapię było stosowane. Pacjentki zostały podzielone na trzy grupy: niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka, w zależności od typu raka (rak płaskonabłonkowy lub gruczolowy), wielkości guza (<4 cm lub >4 cm) i zajęcia przymacicza. Szansa na 5- i 10-letnią ogólną przeżywalność wynosiła odpowiednio 80% i 70%. Stwierdzono, że 5-letnie ogólny stopień przeżywalności w grupach niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka wynosił odpowiednio 88%, 79% i 44%, natomiast 10-letnie ogólny stopień przeżywalności w tych grupach wynosił 84%, 65% i 22%. Szansa na 5- i 10-letnią wolność od nawrotu wynosiła odpowiednio 76% i 68%, odpowiednio, a w grupach niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka – 89%, 73% i 18%, oraz 86%, 63% i 0%. W grupie niskiego ryzyka większość nawrotów występowała w odległych miejscach, natomiast w grupach pośredniego i wysokiego ryzyka większość nawrotów występowała w miednicy mniejszej oraz częściej stwierdzano przerzuty odległe. Autorzy zauważają, że przypisywanie pacjentek do grup ryzyka umożliwia ocenę rokowania i wybór leczenia w zależności od lokalnych czynników ryzyka nawrotu⁽²⁸⁾. Wielkość guza szyjki macicy określona przedoperacyjnie przez badanie palpacyjne jako >4 cm jest związana z 5-krotnym zwiększeniem ryzyka zajęcia węzłów chłonnych regionalnych, 10-krotnym zwiększeniem ryzyka nawrotu i 50-procentowym spadkiem 5-letniego przeżycia⁽²⁹⁾.

W badanej grupie pacjentek z guzem <4 cm szansa na 5- i 10-letnią ogólną przeżywalność wynosiła odpowiednio 87.5% i 84.5%, natomiast w grupie pacjentek z guzem >4 cm – 74.5% i 74.5%. Szansa na 5- i 10-letnią wolność od nawrotu wynosiła odpowiednio 84.5% i 84.5% w grupie pacjentek z guzem <4 cm, oraz 83.8% i 79.9% w grupie pacjentek z guzem >4 cm.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

odsetki wznów podają Van de Putte i wsp. w grupie chorych na raka szyjki macicy w stopniu IB poddanych radykalnej histerektomii i limfadenektomii miednicznej z uzupełniającą radiochemioterapią. Niepowodzenia leczenia odnotowali oni u 19,9% pacjentek: u 13,5% były to niepowodzenia miejscowe, u 11,3% – przerzuty odległe, a u 4,9% – zarówno przerzuty odległe, jak i wznowa miejscowa⁽³⁰⁾. Huang i wsp., analizując niepowodzenia leczenia w grupie 202 chorych z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy w stopniu IB–IIB leczonych radykalną histerektomią z uzupełniającą radio- lub radiochemioterapią, odnotowali występowanie wznów miejscowych i przerzutów odległych u 19,3% pacjentek. Niepowodzenia leczenia (wznowy miejscowe i przerzuty odległe) w tej grupie były znacząco rzadsze niż wśród 116 chorych z rakiem gruczołowym (33,6%). U pacjentek z rakiem gruczołowym częściej obserwowano przerzuty w płucach, podczas gdy u chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy częściej występowały przerzuty w węzłach okołoaortalnych i nadobojczykowych⁽³¹⁾. Ryu i wsp. przedstawili wyniki badania wieloośrodkowego obejmującego 2158 pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu IB–IIA i pośrednimi czynnikami ryzyka poddanych radykalnej histerektomii z limfadenektomią miedniczną i/lub okołoaortalną z następową radioterapią. Autorzy ocenili typ niepowodzenia w trzech grupach chorych – bez leczenia uzupełniającego, z uzupełniającą radio- lub radiochemioterapią oraz z uzupełniającą chemioterapią. Wznowy odnotowano w 8,1% przypadków. Wznowy miejscowe wystąpiły u 3,1% chorych, przerzuty odległe – u 3,9%, a mieszane – u 1,1%. W grupie pacjentek niepoddanych leczeniu uzupełniającemu i w grupie z uzupełniającą radiochemioterapią wznowy stwierdzano równie często (8,1% i 8,2%). Autorzy nie zaobserwowali wznów w grupie chorych po uzupełniającej chemioterapii⁽²³⁾.

Podobnie niski odsetek wznów (8,7%) odnotowali Rudtanasudjatam i wsp. w grupie 355 pacjentek z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy w stopniu IA–IIA. Autorzy zauważają również częstą obecność wznowy miejscowej i przerzutów odległych (36,7% i 43,3%), podczas gdy występowanie zarówno wznowy miednicznej, jak i przerzutów odległych dotyczyło 20% chorych ze wznową. Rudtanasudjatam i wsp. zwracają uwagę na częstsze występowanie wznowy miejscowej u chorych na raka gruczołowego szyjki macicy i częstszą obecność przerzutów odległych u chorych na raka gruczołowego z metaplazją płaskonabłonkową, jednak różnice te nie były znamienne statystycznie⁽²⁷⁾.

Ryu i wsp. przedstawili wyniki leczenia 735 pacjentek poddanych radykalnemu leczeniu operacyjnemu z powodu raka szyjki macicy w stopniu IB–IIA. Spośród 172 chorych, u których stwierdzono obecność czynników ryzyka nawrotu, stosowano radiochemioterapię. W 6,4% przypadków odnotowano niepowodzenia leczenia – u 3,2% pacjentek wznowa była zlokalizowana w miednicy, a u 3,2% pojawiły się przerzuty odległe⁽¹³⁾.

Podobny odsetek niepowodzeń leczenia przedstawiają w swojej pracy Lee i wsp., którzy poddali analizie wyniki

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

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

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

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

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

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

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

WNIOSKI

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

Konflikt interesów

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

Piśmiennictwo / References

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONCLUSIONS

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

Conflict of interest

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

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

Maciej Bodzek¹, Wiktor Szatkowski², Marek Jasiówka²,
Kazimierz Karolewski², Małgorzata Klimek², Paweł Blecharz²

Received: 25.01.2017

Accepted: 06.05.2017

Published: 31.05.2017

Gruzołowy rak szyjki macicy leczony operacyjnie – czynniki prognostyczne i wyniki leczenia

Cervical adenocarcinoma managed with surgery – prognostic factors and treatment outcomes

¹ Oddział Położniczo-Ginekologiczny, Szpital Powiatowy w Chrzanowie, Chrzanów, Polska

² Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Marek Jasiówka, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, tel.: +48 668 641 133, e-mail: mj35@onet.eu

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, District Hospital in Chrzanów, Chrzanów, Poland

² Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow, Krakow, Poland

Correspondence: Marek Jasiówka, MD, PhD, Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow, Garncarska 11, 31-115 Kraków, Poland, tel.: +48 668 641 133, e-mail: mj35@onet.eu

Streszczenie

Cel pracy: Analiza czynników prognostycznych oraz wyników leczenia chorych z gruczołowym rakiem szyjki macicy leczonych operacyjnie. **Materiał i metody:** Szczegółowej analizie poddano grupę 120 pacjentek z gruczołowym rakiem szyjki macicy leczonych w latach 1985–2007 w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie. Wszystkie chore poddano pierwotnie leczeniu operacyjnemu. Wyniki leczenia skojarzonego oceniano podczas pierwszej kontroli (od 6 tygodni do 3 miesięcy) po zakończeniu uzupełniającej radioterapii na podstawie badania klinicznego i badań obrazowych. Jako kryterium oceny skuteczności leczenia przyjęto czas do progresji choroby oraz przeżycia 5-letnie. Prawdopodobieństwo przeżycia oszacowano metodą Kaplana–Meiera. W celu oceny wpływu czynników na ryzyko zgonu – modelem hazardu Coxa. **Wyniki:** Odsetek przeżyć całkowitych 5-letnich w grupie 120 chorych z gruczołowym rakiem szyjki macicy wyniósł 74,3%. U 32 pacjentek (26,6%) wystąpił nawrót choroby nowotworowej. Średni czas do progresji wyniósł 24,6 miesiąca, a mediana czasu do progresji – 27 miesięcy. Analiza wielocechowa wykazała znamienne statystycznie negatywny wpływ menopauzy, chorób współistniejących, zajęcia naczyń limfatycznych i krwionośnych oraz przerzutów do węzłów chłonnych miednicznych na czas przeżycia całkowitego. **Wnioski:** Pierwotne leczenie chirurgiczne jest skuteczną metodą leczenia chorych z gruczołowym rakiem szyjki macicy w stopniach IA i IB. W analizie wieloczynnikowej niekorzystny wpływ na przeżycia mają: obecność menopauzy, choroby współistniejące, zatętnienie naczyń limfatycznych oraz przerzuty w węzłach chłonnych miednicy mniejszej.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, radioterapia, operacja

Abstract

Aim of the study: Analysis of prognostic factors and treatment outcomes in patients with adenocarcinoma of the cervix treated by surgery. **Material and methods:** Data of 120 cervical adenocarcinoma patients treated in years 1985–2007 at the Department of Gynecologic Oncology of the Cancer Center, Division in Krakow were analyzed in detail. All patients were treated with primary surgery. The results of combination therapy were evaluated at the first follow-up appointment (6 weeks – 3 months) after completing adjuvant radiotherapy, based on a clinical examination and imaging tests. Progression-free survival and the 5-year survival rate were assumed as the criteria to evaluate the effectiveness of therapy. Survival probability was calculated with Kaplan–Meier estimate. Peto's log-rank test was used to determine the statistic significance of the obtained differences, and the Cox hazard model was applied to assess the impact of given risk factors on patient mortality. **Results:** The 5-year survival rate in the group of 120 cervical adenocarcinoma patients was 74.3%. Thirty-two patients (26.6%) suffered a relapse. The average progression-free survival was 24.6 months, and median progression-free survival – 27 months. Multivariate analysis demonstrated a statistically significant detrimental effect of menopause, comorbidities,

lymphovascular space invasion, and metastasis to pelvic lymph nodes on overall survival. **Conclusions:** Primary surgery is an effective method of treatment for patients with stage IA and IB cervical adenocarcinoma. Multivariate analysis showed a negative impact on overall survival of the following factors: menopause, comorbidities, lymphovascular space invasion, and metastasis to pelvic lymph nodes.

Keywords: cervical cancer, radiotherapy, surgery

WSTĘP

Postać gruczolowa stanowi według piśmiennictwa około 15–25% wszystkich przypadków raka szyjki macicy (RSM)⁽¹⁾. Metody leczenia postaci gruczolowej (GRSM) i płaskonabłonkowej (PRSM) są takie same. W przeciwieństwie do PRSM, w którym spadkowi zachorowalności na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci towarzyszy spadek umieralności, umieralność w GRSM pozostaje bez zmian, co może przemawiać za bardziej agresywnym przebiegiem tej choroby⁽²⁾.

Wydaje się, że odsetek postaci gruczolowych na świecie wzrasta w ostatnich dekadach, szczególnie u młodszych kobiet^(3–5). Między rokiem 1973 a 1996 odsetek GRSM wzrósł w Stanach Zjednoczonych do około 29%⁽⁶⁾. Ma to zapewne związek z coraz częstszym wykrywaniem stanów przedrakowych PRSM, a co za tym idzie – zmniejszeniem odsetka raków płaskonabłonkowych.

Zakres leczenia operacyjnego GRSM we wczesnych stopniach zaawansowania, zakres limfadenektomii oraz wskazania do leczenia uzupełniającego budzą kontrowersje^(7–11). Celem pracy była analiza skuteczności leczenia operacyjnego i ocena czynników prognostycznych u chorych z niezaaansowanym GRSM (nGRSM) leczonych pierwotnie operacyjnie.

MATERIAŁ I METODY

W latach 1985–2007 w Klinice Ginekologii Onkologicznej krakowskiego oddziału Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie leczono 195 pacjentek z GRSM. Stopień zaawansowania oceniano zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), tj. poprzez badanie *in speculum*, a także badanie dwuręczne. Weryfikacja histopatologiczna polegała na pobraniu wycinków oraz lyżeczkowaniu kanału szyjki i jamy macicy. Przerzuty odległe wykluczono za pomocą badania tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy lub badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej i badania radiologicznego klatki piersiowej. Pierwotnemu leczeniu operacyjnemu poddano 120 chorych z nGRSM. Do uzupełniającej teleradioterapii pacjentki były kwalifikowane według tzw. kryteriów Sedlisa oraz w przypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, dodatniego marginesu operacyjnego i obecności przerzutu w przymacicach. Wyłącznie brachyterapią leczone były tylko chore

INTRODUCTION

According to the literature, adenocarcinoma accounts for 15–25% of all cervical cancers⁽¹⁾. Treatment modalities for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma are the same. In opposition to the decreasing squamous cell carcinoma incidence accompanied by a reduced mortality rate, cervical adenocarcinoma death rate has been stable, possibly indicating greater aggressiveness of this cancer type⁽²⁾.

It seems the percentage of cervical adenocarcinoma worldwide has increased over the recent decades, particularly in younger women^(3–5). Between 1973 and 1996, the percentage of cervical adenocarcinoma went up to approximately 29%⁽⁶⁾. This is likely associated with the increasingly common identification of precancerous squamous carcinoma lesions, and hence the decreased number of patients with squamous cell disease.

The extent of surgical therapy performed in early stage cervical adenocarcinoma, the extent of necessary lymphadenectomy and the indications for adjuvant therapy remain a topic of controversy^(7–11). This study was aimed at analysing the effectiveness of treatment with surgery, and evaluating prognostic factors in patients with early cervical adenocarcinoma treated with primary surgery.

MATERIAL AND METHODS

In years 1985–2007, a total of 195 patients were treated for cervical adenocarcinoma at the Department of Gynecologic Oncology of the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow. The patients were staged according to International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification, using a speculum and bimanual exam. Histopathological confirmation of the diagnosis comprised biopsies and curettage of the cervical canal and uterine cavity. Distant metastases were ruled out with abdominal and pelvic computed tomography (CT) or abdominal ultrasound (US) and chest X-ray. One hundred and twenty patients with cervical adenocarcinoma were treated with primary surgery. The patients were then referred for adjuvant radiotherapy according to the so-called Sedlis criteria, or if regional nodal involvement, positive surgical margins and parametrial spread were present. Patients with just one risk factor, such as lymphovascular space invasion (LVSI), stromal infiltration <2/3,

z pojedynczym czynnikiem ryzyka, takim jak zajęcie przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (*lymphovascular space invasion*, LVSI), naciek podścieliska $<2/3$, guz o średnicy >2 cm. Wymienione kryteria stosowane były od około 1990 roku.

Wszystkie pacjentki z badanej grupy obserwowano co najmniej 3 lata, o ile wcześniej nie nastąpił zgon.

Wyniki leczenia skojarzonego (chirurgia + radioterapia) oceniano podczas pierwszej kontroli (od 6 tygodni do 3 miesięcy) po zakończeniu uzupełniającej radioterapii na podstawie badania klinicznego oraz badań obrazowych (tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy, badania radiologiczne klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i miednicy). Progresję lub nawrót choroby nowotworowej zdefiniowano jako obecność zmian mierzalnych w badaniu klinicznym (badanie przedmiotowe, szczególnie ginekologiczne) lub obrazowym (tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy, badania radiologiczne klatki piersiowej, USG). Jako kryterium oceny skuteczności leczenia przyjęto czas do progresji choroby, rozumiany jako okres od rozpoczęcia leczenia (data zabiegu operacyjnego) do klinicznego bądź obrazowego stwierdzenia nawrotu raka, oraz całkowite przeżycia 5-letnie, liczone od daty rozpoczęcia leczenia do zgonu. Prawdopodobieństwo przeżycia oszacowano metodą Kaplana–Meiera.

W celu oceny istotności statystycznej prezentowanych w wynikach różnic posłużono się testem log-rank według Peto. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p \leq 0,05$.

W ocenie wpływu wybranych czynników na ryzyko zgonu posłużono się modelem proporcjonalnego hazardu Coxa. W pierwszym etapie wpływ czynników oceniono modelem jednowymiarowym. W drugiej kolejności dla czynników mających więcej niż dwie klasy i naturalny porządek (np. stopień zaawansowania według FIGO lub zróżnicowanie histologiczne) przeanalizowano istotność trendu ryzyka względnego. W trzecim etapie przeprowadzono analizę wieloczynnikową w odniesieniu do przeżyć bezobjawowych i całkowitych. Analizie poddano czynniki populacyjne, mikroskopowe i kliniczne oraz te związane z leczeniem. Wpływ badanych czynników rokowniczych przedstawiono w postaci wskaźnika względnego ryzyka (*relative hazard ratio*). Wartości zostały wystandaryzowane pod względem wszystkich pozostałych zmiennych modelu.

Zmienne o charakterze ciągłym, takie jak wiek albo czas do progresji choroby, przeanalizowano na dwa sposoby. W pierwszym zbudowano modele Coxa uwzględniające zmienną w ujęciu ciągłym, w drugim poszukiwano optymalnych potencjalnych punktów odcięcia. W tym celu porównywano dwie krzywe przeżyć odpowiadające wartościami poniżej i powyżej wybranego punktu odcięcia, poszukując punktu dającego możliwie najniższe prawdopodobieństwo testowe p według testu log-rank.

WYNIKI

Cechy populacyjne, mikroskopowe i kliniczne badanej grupy 120 chorych z nGRSM przedstawiono w tab. 1.

or tumor diameter >2 cm, were treated with brachytherapy alone. This set of criteria was introduced in circa 1990. All the patients covered by the study were followed up for a minimum of 3 years, unless death occurred earlier.

The response to combination therapy (surgery + radiotherapy) was evaluated at the first follow-up appointment (at 6 weeks up to 3 months) after completing adjuvant radiotherapy, based on a clinical examination and imaging tests (abdominal and pelvic CT, chest X-ray, abdominal and pelvic US). Progression or recurrence were defined as the presence of lesions measurable in a clinical examination (physical examination, particularly gynecological exam) or imaging exam (abdominal and pelvic CT, chest X-ray, abdominal and pelvic US). The assumed criteria of efficient treatment included progression-free survival (PFS), measured as time from initiating therapy (date of surgery) to clinical or radiological symptoms of disease progression, and 5-year survival calculated from the date of initiating therapy to death. Survival probability was calculated with Kaplan–Meier estimator.

To assess the statistical significance of the obtained differences, Peto's long-rank test was used, with $p \leq 0.05$ assumed as statistically significant.

To investigate the prognostic factors, Cox proportional hazards model was applied. In step 1, univariate analysis was performed. Next, for factors with more than 2 classes and a natural history (such as FIGO stage or histological grade), the significance of trend in relative risk estimates was analysed. In step 3, multivariate analysis of PFS and overall survival (OS) was performed. Population-related, microscopic, clinical and treatment-related factors were analysed. The effect of the prognostic factors was expressed as the relative hazard ratio (HR). All variables were normalized.

Continuous variables, such as age or PFS, were analyzed in two ways. First, Cox models incorporating a continuous variable were constructed, then optimal potential cut-off points were identified. To do this, two survival curves with values above and below a selected cutoff point were compared in search of a point with the lowest p -value in the log-rank test.

RESULTS

Population-related, microscopic and clinical characteristics of the studied group comprising 120 early-stage cervical adenocarcinoma patients have been presented in Tab. 1. The patients were aged 30–80 years old, the mean age was 50 years old, and the age median – 58 years old. One hundred and five patients received adjuvant radiotherapy; 70 patients were treated with adjuvant brachytherapy alone, and 35 with a combination of brachytherapy and teletherapy.

Five-year OS rate, estimated with Kaplan–Meier method, was 74.3%. Thirty-two patients (26.6%) suffered a relapse, either a local recurrence (9 patients), spread (23 patients), or both (3 patients). The average time to progression was

Cechy populacyjne, mikroskopowe i kliniczne <i>Population, microscopic and clinical characteristics</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>
Menopauza <i>Menopause</i>	
Tak <i>Yes</i>	55
Nie <i>No</i>	65
Liczba porodów <i>Parity</i>	
≤2	86
>2	34
Wartość wskaźnika masy ciała <i>BMI</i>	
<25	49
25–30	38
>30	33
Choroby współistniejące <i>Comorbidities</i>	
Tak <i>Yes</i>	34
Nie <i>No</i>	86
Stopień zaawansowania według FIGO 2009 <i>FIGO stage (2009)</i>	
IA	14
IB	88
IIA	18
Rodzaj zabiegu operacyjnego <i>Type of surgery</i>	
Prosta histerektomia <i>Hysterectomy</i>	48
Prosta histerektomia + węzły chłonne <i>Hysterectomy + lymphadenectomy</i>	17
Radykalna histerektomia <i>Radical hysterectomy</i>	55
Stopień zróżnicowania GRSM <i>Grade</i>	
G1	44
G2	51
G3	25

Cechy populacyjne, mikroskopowe i kliniczne <i>Population, microscopic and clinical characteristics</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>
Margines operacyjny <i>Surgical margin</i>	
Wolny <i>Negative</i>	100
Zajęty <i>Positive</i>	20
Naciek przymacic <i>Parametrial infiltration</i>	
Tak <i>Yes</i>	19
Nie <i>No</i>	101
Przejęcie nacieku na trzon <i>Infiltration of the uterine corpus</i>	
Tak <i>Yes</i>	25
Nie <i>No</i>	95
Przerzut do jajnika <i>Ovarian metastasis</i>	
Tak <i>Yes</i>	8
Nie <i>No</i>	112
Zatory z komórek raka w naczyniach (LVSI) <i>LVSI</i>	
Tak <i>Yes</i>	11
Nie <i>No</i>	109
Przerzuty do węzłów chłonnych <i>Spread to lymph nodes</i>	
Tak <i>Yes</i>	14
Nie <i>No</i>	56

Tab. 1. Cechy populacyjne, mikroskopowe i kliniczne 120 chorych z GRSM

Tab. 1. Population, microscopic and clinical characteristics of 120 cervical adenocarcinoma patients

Wiek pacjentek wahał się od 30 do 80 lat, średni wiek wynosił 50 lat, a mediana wieku – 58 lat. Leczenie uzupełniające promieniowaniem jonizującym zastosowano u 105 chorych. Uzupełniającej samodzielnej brachyterapii poddano 70 osób, a uzupełniającej brachyterapii w połączeniu z tele-radioterapią – 35.

Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych, estymowany metodą Kaplana–Meiera, wyniósł w badanej grupie 74,3%. U 32 pacjentek (26,6%) wystąpił nawrót choroby nowotworowej w postaci wznowy miejscowej (9 chorych), przerzutu (23) oraz wznowy miejscowej i przerzutu (3). Średni czas do progresji wyniósł 24,6 miesiąca (od 19 do 84 miesięcy), a mediana czasu do progresji – 27 miesięcy. Wyniki leczenia w zależności od cech populacyjnych, mikroskopowych i klinicznych zaprezentowano w tab. 2.

24.6 months (19–84 months), and the median time to progression was 27 months. The outcomes according to population, microscopic and clinical data have been presented in Tab. 2.

Multivariate analysis of 120 cervical carcinoma patients showed a statistically significant adverse effect of menopause, comorbidities, LVSI and metastasis to pelvic lymph nodes on OS (Tab. 3).

DISCUSSION

Adenocarcinoma as a prognostic factor

As stated earlier, most authors confirm adenocarcinoma, mixed and adenosquamous carcinoma to be associated

Cechy populacyjne, mikroskopowe i kliniczne <i>Population, microscopic and clinical characteristics</i>	Przeżycia 5-letnie <i>5-year survival</i>		p
	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	%	
Menopauza <i>Menopause</i>			
Tak <i>Yes</i>	32	58,2	<0,05
Nie <i>No</i>	56	86,2	
Choroby współistniejące <i>Comorbidities</i>			
Tak <i>Yes</i>	18	52,9	<0,05
Nie <i>No</i>	69	80,2	
Stopień zaawansowania według FIGO 2009 <i>FIGO stage (2009)</i>			
IA	13	92,9	<0,05
IB	68	77,3	
IIA	7	38,9	
Stopień zróżnicowania GRSM <i>Grade</i>			
G1	39	88,6	<0,05
G2	35	68,6	
G3	14	56,0	
Margines operacyjny <i>Surgical margin</i>			
Wolny <i>Negative</i>	81	81,0	<0,05
Zajęty <i>Positive</i>	7	35,0	

Cechy populacyjne, mikroskopowe i kliniczne <i>Population, microscopic and clinical characteristics</i>	Przeżycia 5-letnie <i>5-year survival</i>		p
	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	%	
Naciek przymacic <i>Parametrial infiltration</i>			
Tak <i>Yes</i>	6	31,6	<0,05
Nie <i>No</i>	82	81,2	
Przejęcie nacieku na trzon <i>Infiltration of the uterine corpus</i>			
Tak <i>Yes</i>	12	48,0	<0,05
Nie <i>No</i>	76	80,0	
Przerzut do jajnika <i>Ovarian metastasis</i>			
Tak <i>Yes</i>	2	25,0	<0,05
Nie <i>No</i>	79	70,5	
Zatory z komórek raka w naczyniach (LVSI) <i>LVSI</i>			
Tak <i>Yes</i>	5	45,5	<0,05
Nie <i>No</i>	83	76,1	
Przerzuty do węzłów chłonnych <i>Spread to lymph nodes</i>			
Tak <i>Yes</i>	6	42,9	<0,05
Nie <i>No</i>	44	78,6	

Tab. 2. Wyniki leczenia w zależności od cech populacyjnych, mikroskopowych i klinicznych 120 chorych z GRSM

Tab. 2. Treatment outcomes according to population, microscopic and clinical characteristics of 120 cervical adenocarcinoma patients

Analiza wielocechowa 120 chorych z GRSM wykazała znamienny statystycznie negatywny wpływ menopauzy, chorób współistniejących, LVSI oraz przerzutów do węzłów chłonnych miednicznych na przeżycia całkowite (tab. 3).

OMÓWIENIE

Postać gruczolowa RSM jako czynnik prognostyczny

Jak wspomniano we wstępie, większość autorów potwierdza, że podtypy gruczolowy, mieszany i gruczolowo-płaskonabłonkowy rokują gorzej niż PRSM⁽¹²⁻¹⁵⁾. Niepowodzenia dotyczą zarówno częstszych nawrotów lokoregionalnych, jak i przerzutów odległych. Liczni autorzy sugerują także mniejszą radiowrażliwość tego nowotworu i wskazują leczenie chirurgiczne jako preferowane, oczywiście w zależności od operacyjności guza⁽¹²⁻¹⁵⁾. Nie brakuje jednak doniesień o braku wpływu typu histologicznego RSM na przeżycie⁽¹⁶⁾. Całkowite 5-letnie przeżycia w opisywanej grupie chorych z nGRSM wyniosły 74,3%.

with a worse prognosis than squamous carcinoma⁽¹²⁻¹⁵⁾. Treatment failure is associated both with more common locoregional recurrence and distant metastases. Numerous authors have also suggested a lower radiosensitivity of this type of cancer, indicating surgery as the method of choice (depending on the tumor's resectability)⁽¹²⁻¹⁵⁾. However, other studies have reported this type of histology not to affect OS⁽¹⁶⁾. The OS rate in this group of early-stage cervical adenocarcinoma patients was 74.3%.

Patients' age and menopausal status

Patients' age is commonly presumed to constitute an important prognostic factor in cervical adenocarcinoma. Cervical adenocarcinoma patients tend to be several years younger than squamous cell carcinoma patients. In our study, 54.2% of patients were premenopausal, and younger women demonstrated longer survivals than patients >48 years old and menopausal ones. Also multivariate analysis showed the risk for death in postmenopausal women to be four times higher. This is certainly affected

Zmienna <i>Variable</i>	Wariant <i>Variant</i>	Ryzyko względne RR <i>Relative risk (RR)</i>	95-procentowy przedział ufności dla RR <i>95% confidence interval dla RR</i>	<i>p</i>
Menopauza <i>Menopause</i>	Tak <i>Yes</i>	3,95	1,3–11,96	0,015
	Nie <i>No</i>	1		
Choroby współistniejące <i>Comorbidities</i>	Tak <i>Yes</i>	9,85	1,5–64,71	0,017
	Nie <i>No</i>	1		
Zatory z komórek raka w naczyniach (LVSI) <i>LVSI</i>	Tak <i>Yes</i>	8,55	2,14–34,1	0,002
	Nie <i>No</i>	1		
Nacieki przymaciczy <i>Parametrial infiltration</i>	Tak <i>Yes</i>	4,03	1,28–12,69	0,017
	Nie <i>No</i>	1		
Dodatnie węzły chłonne miedniczne <i>Positive pelvic lymph nodes</i>	Tak <i>Yes</i>	10,28	2,89–36,6	<0,001

Tab. 3. Wyniki analizy wieloczechowej czynników prognostycznych w grupie 120 chorych z GRSM

Tab. 3. The results of multivariate analysis of prognostic factors in the group of 120 cervical adenocarcinoma patients

Wiek chorych i status menopauzalny

Powszechny jest pogląd, że wiek pacjentek z RSM to ważny czynnik prognostyczny. Jak wspomniano wcześniej, chore z GRSM są o kilka lat młodsze od chorych z PRSM. W naszym materiale przed menopauzą było 54,2% pacjentek, a osoby młodsze przeżywały dłużej niż te powyżej 48. roku życia i będące w okresie menopauzy. Także w analizie wieloczechowej chore po menopauzie miały czterokrotnie większe ryzyko zgonu. Z pewnością wpływa na to fakt, że wśród młodszych pacjentek było istotnie mniej chorych w stopniu zaawansowania IIA (4 przypadki) i rzadziej – co zrozumiałe – występowały u nich choroby współistniejące, które w dalszych analizach okazały się niezależnym czynnikiem prognostycznym. Podobne wyniki, potwierdzające lepsze rokowanie u młodszych chorych, przedstawiło wielu autorów^(13,17,18). Różnicy przeżyć zależnej od wieku nie stwierdzili z kolei Chen i wsp. oraz Kato i wsp.^(19,20)

Choroby współistniejące

W piśmiennictwie dotyczącym pacjentek z nGRSM rzadko spotyka się ocenę występowania chorób współistniejących w tej grupie. W materiale Chena i wsp. 19,5% chorych cierpiało na cukrzycę lub nadciśnienie, które jednak nie miały wpływu na przeżycie⁽¹⁹⁾. W analizowanej przez nas grupie 28,3% pacjentek cierpiało na co najmniej jedną chorobę układu krążenia, układu pokarmowego lub tarczycy bądź cukrzycę. Występowanie tych schorzeń niewątpliwie mogło mieć wpływ na całkowite przeżycia, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Obecność chorób współistniejących okazała się istotnym

by the fact that fewer younger patients had cervical adenocarcinoma stage IIA (4 patients) or comorbidities, with the latter further demonstrated to constitute an independent prognostic factor. Similar results, confirming younger age to be associated with a better prognosis, have been published by many authors^(13,17,18). Chen *et al.* and Kato *et al.*, however, did not find age-dependent differences^(19,20).

Comorbidities

The incidence of comorbidities in the group of patients with early-stage cervical adenocarcinoma is scarcely addressed in the literature. Chen *et al.* found 19.5% patients to suffer from diabetes or hypertension, which, however, did not affect survival⁽¹⁹⁾. In our study, 28.3% of patients had at least one cardiovascular or gastrointestinal disease or diabetes, their presence no doubt potentially affecting OS, especially in geriatric patients. Multivariate analysis showed the presence of comorbidities to be a significant prognostic factor that increased the risk for death by 10 times.

FIGO stage

FIGO stage was the single most important and indisputable prognostic factor in cervical adenocarcinoma patients, a fact that has been confirmed by the bulk of research so far^(20–22). Most cervical adenocarcinoma diagnoses worldwide are made in early stages of the disease (FIGO stage I or II), and these cases comprise the majority of groups studied. Univariate analysis demonstrated FIGO stage to constitute a prognostic factor for 5-year survival in our study, with prognosis adversely affected by the tumor's

czynnikiem prognostycznym w analizie wieloczechowej i prawie 10-krotnie zwiększała ryzyko zgonu.

Stopień zaawansowania GRSM według FIGO

Najważniejszym i niepodważalnym czynnikiem prognostycznym w GRSM jest stopień zaawansowania według FIGO, co potwierdzają wyniki ogromnej większości badań^(20–22). Większość przypadków tej choroby rozpoznaje się na świecie we wczesnym stopniu – FIGO I lub II – i taki jest zazwyczaj skład prezentowanych grup chorych z GRSM. W badanej przez nas grupie stopień zaawansowania według FIGO okazał się czynnikiem prognostycznym dla 5-letnich przeżyć całkowitych w analizie jednocechowej – im wyższy stopień, tym gorsze rokowanie. Znaczenie tego czynnika nie potwierdziło się jednak w analizie wieloczechowej, co może wynikać z faktu, że zdecydowana większość (ponad 75%) pacjentek była w stopniu zaawansowania IB, co zresztą wydaje się zgodne z piśmiennictwem.

Stopień zróżnicowania raka (G)

Stopień zróżnicowania histologicznego G (*grade*) jest w literaturze uznanym czynnikiem prognostycznym w GRSM, choć w większości prac w analizie jednoczynnikowej. Raki gorzej zróżnicowane częściej nawracają, zwłaszcza w postaci przerzutów odległych. W naszym materiale potwierdziło się prognostyczne znaczenie tej cechy. Im mniej zróżnicowany był nowotwór, tym gorsze były przeżycia chorych. Jednak – podobnie jak u innych autorów – statystyczna istotność tej cechy została wykazana wyłącznie w analizie jednoczynnikowej^(23,24).

Dodatni margines operacyjny

Nieradykalność zabiegu operacyjnego jest niepodważalnym czynnikiem prognostycznym we wszystkich podgrupach i typach histologicznych RSM, w tym w nGRSM. Oznacza ona bowiem pozostawienie w miednicy mniejszej nacieku nowotworowego, zazwyczaj w rejonie przymaciczbocznych lub pochwy, którego uzupełniająca radioterapia często nie jest w stanie wyleczyć (ze względu na brak możliwości dostarczenia optymalnej dawki promieniowania w miejsce po guzie nowotworowym). Ponadto nieoptymalna histerektomia nierzadko oznacza nieoptymalną limfadenektomię, prowadzącą do usunięcia mniejszej liczby węzłów chłonnych, co również jest niezależnym czynnikiem prognostycznym w RSM^(25–27).

Pozostawienie marginesu operacyjnego <5 mm jest według wielu zaleceń, m.in. European Society for Medical Oncology (ESMO) i National Comprehensive Cancer Network (NCCN), wskazaniem do uzupełniającej radioterapii. Jak wiadomo, wymagana dawka radykalna w RSM wynosi 80–100 Gy, natomiast w leczeniu pooperacyjnym, ze względu na brak możliwości podwyższenia dawki (tzw. *boost*) metodą brachyterapii, teleradioterapia pozostaje

progressing stage. However, multivariate analysis did not confirm the significance, possibly because a large majority of patients (over 75%) had FIGO stage IB, corresponding with the results published in other studies.

Cancer grade (G)

Histological differentiation grade is a well-established prognostic factor in cervical adenocarcinoma, even though its status is based on univariate analysis in most studies. Poorly differentiated cancers are more prone to recur, especially as distant metastases. Our study confirmed the prognostic significance of this characteristic. The less differentiated the malignant cells, the greater was the impact on OS. However, just like in other studies, the statistical significance of this feature was demonstrated solely in multivariate analysis^(23,24).

Positive surgical margins

Non-radical surgery is an indisputable prognostic factor in all subgroups and histological types of cervical cancer, including early-stage cervical adenocarcinoma, as this means that malignant infiltration within the lesser pelvis is spared, typically within the parametrium or vagina, that tends not to be curable by adjuvant radiotherapy (it is impossible to deliver optimal radiation dose to the affected site). Also, suboptimal hysterectomy frequently results in suboptimal lymphadenectomy, where fewer lymph nodes are excised, which, in turn, is an independent prognostic factor in cervical cancer^(25–27).

According to many recommendations, including those by European Society for Medical Oncology (ESMO) and National Comprehensive Cancer Network (NCCN), a surgical margin <5 mm is an indication for adjuvant radiotherapy. The required radical dose in cervical cancer is known to be 80–100 Gy, whilst in adjuvant therapy, as dose boost with the use of brachytherapy is impossible, teleradiotherapy remains the main method of delivering the radiation dose to the parametrium, limited by the maximum doses of the critical pelvic organs. Hence, patients with residual disease in the pelvis have shorter survival times and are more prone to locoregional recurrences^(17,18,28,29). Nonetheless, there have also been opinions saying that a positive surgical margin is not a significant prognostic factor in cervical cancer⁽³⁰⁾.

Parametrial infiltration

There have been relatively few reports of parametrial involvement in patients treated with primary surgery, especially patients with stage IA and IB cervical cancer. The presence of malignant infiltration in the parametrium means that the tumor has crossed the anatomical barrier of the cervical fascia, invading the surrounding structures. This causes more frequent lymphatic spread, greater

najważniejszą metodą dostarczenia dawki na przymacicz, ograniczonej wydatnie przez dawki graniczne narządów krytycznych miednicy mniejszej. Głównie z tego powodu chore z pozostawionym w miednicy mniejszej naciekiem nowotworowym żyją krócej i częściej mają nawroty loko-regionalne^(17,18,28,29). Nie brakuje jednak głosów mówiących o tym, że dodatni margines operacyjny nie jest istotnym czynnikiem prognostycznym w RSM⁽³⁰⁾.

Naciek przymacicz

Zajęcie przymacicz u pacjentek pierwotnie operowanych jest opisywane w piśmiennictwie dość rzadko, zwłaszcza u chorych we wczesnych stadiach – FIGO IA i IB. Obecność nacieku nowotworowego w przymaciczach oznacza przekroczenie przez nowotwór bariery anatomicznej, jaką jest powięź szyjki macicy, oraz inwazję otaczających ją struktur. Z tego faktu mogą wynikać częstsza obecność przerzutów do węzłów chłonnych, większa objętość guza nowotworowego czy potencjalne naciekanie bogatej siatki naczyń krwionośnych przymacicz.

Według danych z piśmiennictwa rokowanie w tej grupie chorych z RSM (również z GRSM) jest gorsze. Takie wyniki przedstawia w swoich pracach wielu autorów^(17,18,20,23). W naszym materiale naciek przymacicz wpływał istotnie na przeżycia 5-letnie, ale tylko w analizie jednoczynnikowej.

Przejście nacieku szyjki na trzon macicy

Przejście nacieku szyjki macicy na trzon macicy wydaje się występować częściej w GRSM niż w PRSM^(31,32). Może to wynikać z miejsca rozwoju GRSM, znajdującego się głębiej niż – jak w przypadku PRSM – strefa przekształceń nabłonka tarczy szyjki macicy. Niewielu autorów analizuje wpływ tego czynnika na przeżycia, wszyscy oni uważają jednak, że taki wpływ istnieje, przynajmniej w analizie jednoczynnikowej, podobnie jak w naszej pracy^(20,21,31,32). Naciek na trzon oznaczać może większe rozmiary guza, który to czynnik jest według części autorów niezależnym niekorzystnym prognostykiem w odniesieniu do przeżyć całkowitych w nGRSM^(21,23,31).

Przerzuty do jajników

Obecność przerzutu do jajnika świadczy o rozprzestrzenianiu się GRSM drogą krwionośną i oznacza przekroczenie przez nowotwór bariery rozwoju miejscowego, co w oczywisty sposób powinno pogarszać rokowanie i wymagać leczenia uzupełniającego. Odsetek przerzutów do jajników w nGRSM podawany w literaturze jest nieco większy niż w PRSM – wynosi odpowiednio do 1,9% i do 0,5% operowanych chorych. Ryzyko przerzutów do jajników rośnie wraz ze stopniem zaawansowania według FIGO, w przypadku występowania nacieku przymacicz, nacieku trzonu macicy i przerzutów do loko-regionalnych węzłów chłonnych. Poglądy przedstawiane

disease volume and the potential infiltration of the rich parametrial vascular network.

According to numerous studies^(17,18,20,23), the prognosis in this group of cervical cancer (including cervical adenocarcinoma) patients is less favorable. In our study, the impact of parametrial infiltration was significant, but only according to univariate analysis.

Spread to the uterine corpus

Cervical adenocarcinoma tends to spread to the uterine corpus more frequently than squamous cell carcinoma^(31,32). This can be due to the depth at which the malignancy develops, deeper than the epithelial transformation zone where squamous cell carcinoma forms. Few authors have attempted to analyse the effect of this factor on OS, yet all have suggested such an effect to exist, at least in univariate analysis, which is consistent with the results of our study^(20,21,31,32). Infiltration of the uterine body may lead to a larger tumor volume, which, according to some authors, is in itself an independent adverse prognostic factor in patients with cervical adenocarcinoma^(21,23,31).

Ovarian metastasis

Cervical adenocarcinoma spreads to ovaries by the haematogenous route whereupon the tumor is no longer confined to primary site, adversely affecting the prognosis and calling for adjuvant treatment. The ovarian metastasis incidence in cervical adenocarcinoma is slightly higher than in squamous cell carcinoma, accounting respectively for 1.9% and 0.5% of patients treated with surgery. The risk of metastasis to ovaries increases with FIGO stage, parametrial involvement, infiltration of the uterine corpus and locoregional metastasis. Authors of various publications tend to share the opinion that ovarian involvement in cervical cancer is associated with a worse prognosis^(20,23,31,33,34). Shimada *et al.* have directly advised against ovary-sparing therapy in stage IB–IIA cervical adenocarcinoma patients⁽³⁵⁾. In our study, the incidence of patients with ovarian metastases was 6.6%, and univariate analysis showed their prognosis to be significantly worse. All patients with ovarian metastasis had FIGO IB or IIA cervical adenocarcinoma, seemingly confirming ovary-sparing treatment to be a valid management option only in the case of stage IA cervical adenocarcinoma.

LVSI

Lymphovascular space invasion is a well-documented risk factor in many gynecologic cancers, including cervical tumors. LVSI also correlates with metastases to pelvic nodes^(36–38). Also in our study, both univariate and multivariate analysis showed LVSI to have a negative impact on prognosis. Patients with this characteristic were 8.5 times more likely to die than other patients.

w piśmiennictwie w większości są zgodne z tezą, że chore z zajętej przez raka jajnikami rokują gorzej niż pozostałe^(20,23,31,33,34). Shimada i wsp. sugerują wprost, iż nie powinno się oszczędzać jajników u pacjentek z nGRSM w stopniu IB–IIA⁽³⁵⁾. W naszym materiale odsetek chorych z przerzutami wyniósł 6,6%, a ich rokowanie okazało się istotnie gorsze w analizie jednoczynnikowej. Wszystkie pacjentki z przerzutami do jajników były w stopniach IB i IIA, co wydaje się potwierdzać tezę o bezpieczeństwie zachowania jajników podczas leczenia GRSM jedynie w stopniu IA.

LVSI

Zajęcie przestrzeni chłonnych i krwionośnych jest udokumentowanym czynnikiem ryzyka w wielu guzach narządu rodowego, w tym szyjki macicy. Obecność LVSI koreluje także z przerzutami do węzłów chłonnych miednicy^(36–38). Również w naszym materiale chore z LVSI rokowały gorzej – w analizie zarówno jedno-, jak i wielocennej. Ryzyko zgonu u pacjentek z tą cechą było 8,5 razy większe.

Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych

Podobnie jak stopień zaawansowania według FIGO, obecność przerzutów do lokoregionalnych węzłów chłonnych jest niepodważalnym czynnikiem prognostycznym w GRSM praktycznie u wszystkich wymienionych wcześniej autorów analizujących serie chorych z tym nowotworem. Jest też czynnikiem predykcyjnym i wskazaniem do leczenia uzupełniającego. W naszej analizie 5-letnie przeżycia u pacjentek z przerzutami i bez nich wynosiły odpowiednio 40% i 80,6%. Cecha ta okazała się najsilniejszym negatywnym czynnikiem prognostycznym w analizie jedno- i wielocennej, a także negatywnym czynnikiem prognostycznym dla wznowy miejscowej.

WNIOSKI

Pierwotne leczenie chirurgiczne jest skuteczną metodą leczenia GRSM w stopniach IA i IB; w stopniu IIA wyniki takiego postępowania wydają się niezadowolające. W analizie wielocennej niekorzystny wpływ na przeżycie chorych z GRSM mają: obecność menopauzy, choroby współistniejące, zatępienie naczyń w naczyniach limfatycznych oraz przerzuty w węzłach chłonnych miednicy mniejszej.

Konflikt interesów

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

Locoregional metastasis

Virtually all published studies have found spread to locoregional lymph nodes to be a firm prognostic factor in cervical adenocarcinoma, just like FIGO stage. It is also a predictive factor and an indication for adjuvant therapy. In our analysis, the 5-year survival rate for patients with and without metastases to regional lymph nodes was 40% and 80.6%, respectively. This was the feature that was demonstrated as the strongest adverse prognostic factor in both univariate and multivariate analysis as well as a negative prognostic factor for a local recurrence.

CONCLUSIONS

Primary surgery is an effective method of management of stage IA and IB cervical adenocarcinoma. In stage IIA, patient outcomes seem unsatisfactory. Multivariate analysis showed the following factors to have a detrimental impact on the survival of cervical adenocarcinoma patients: menopause, comorbidities, lymphovascular space invasion, and metastases to pelvic lymph nodes.

Conflict of interest

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

Piśmiennictwo / References

1. Wright TC, Ferenczy A, Kurman RJ: Carcinoma and other tumors of the cervix. In: Kurman RJ (ed.): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 4th ed., Springer-Verlag, New York 1994; 279–326.
2. Sherman ME, Wang SS, Carreon J *et al.*: Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. *Relation to incidence and survival*. *Cancer* 2005; 103: 1258–1264.
3. Anton-Culver H, Bloss JD, Bringman D *et al.*: Comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a population-based epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1507–1514.
4. Hopkins MP, Morley GW: A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 912–917.
5. Platz CE, Benda JA: Female genital tract cancer. *Cancer* 1995; 75 (Suppl): 270–294.
6. Smith HO, Tiffany ME, Qualls CR *et al.*: The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States – a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 97–105.
7. Iversen T, Abeler V, Kjørstad KE: Factors influencing the treatment of patients with stage IA carcinoma of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 593–597.
8. Schorge JO, Lee KR, Flynn CE *et al.*: Stage IA1 cervical adenocarcinoma: definition and treatment. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 219–222.
9. Kaku T, Kamura T, Sakai K *et al.*: Early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 281–285.
10. Hopkins MP, Peters WA 3rd, Andersen W *et al.*: Invasive cervical cancer treated initially by standard hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 7–12.

11. Kaspar HG, Dinh TV, Doherty MG *et al.*: Clinical implications of tumor volume measurement in stage I adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 296–300.
12. Irie T, Kigawa J, Minagawa Y *et al.*: Prognosis and clinicopathological characteristics of Ib–IIb adenocarcinoma of the uterine cervix in patients who have had radical hysterectomy. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 464–467.
13. Baalbergen A, Veenstra Y, Stalpers L: Primary surgery versus primary radiotherapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD006248.
14. Huang YT, Wang CC, Tsai CS *et al.*: Clinical behaviors and outcomes for adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma of cervix treated by radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 420–427.
15. Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y *et al.*: A comparison of prognoses of pathologic stage Ib adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 289–293.
16. Katanyoo K, Sanguanrungrasirikul S, Manusirivithaya S: Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 292–296.
17. Teke F, Yoney A, Teke M *et al.*: Lack of any impact of histopathology type on prognosis in patients with early-stage adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 2815–2819.
18. Park JY, Kim DY, Kim JH *et al.*: Outcomes after radical hysterectomy in patients with early-stage adenocarcinoma of uterine cervix. *Br J Cancer* 2010; 102: 1692–1698.
19. Chen RJ, Chang DY, Yen ML *et al.*: Prognostic factors of primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 157–164.
20. Kato T, Watari H, Takeda M *et al.*: Multivariate prognostic analysis of adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *J Gynecol Oncol* 2013; 24: 222–228.
21. Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E *et al.*: Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* 2001; 92: 2471–2483.
22. Erzen M, Mozina A, Bertole J *et al.*: Factors predicting disease outcome in early stage adenocarcinoma of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 185–191.
23. Kasamatsu T, Onda T, Sawada M *et al.*: Radical hysterectomy for FIGO stage I–IIB adenocarcinoma of the uterine cervix. *Br J Cancer* 2009; 100: 1400–1405.
24. Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC *et al.*: Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 262–267.
25. Zaal A, Zweemer RP, Zikán M *et al.*: Pelvic lymphadenectomy improves survival in patients with cervical cancer with low-volume disease in the sentinel node: a retrospective multicenter cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 303–311.
26. Ditto A, Martinelli F, Lo Vullo S *et al.*: The role of lymphadenectomy in cervical cancer patients: the significance of the number and the status of lymph nodes removed in 526 cases treated in a single institution. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3948–3954.
27. Hosaka M, Watari H, Mitamura T *et al.*: Survival and prognosticators of node-positive cervical cancer patients treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 33–38.
28. Webb JC, Key CR, Qualls CR *et al.*: Population-based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 701–706.
29. McCann GA, Taeye SK, Boutsicaris CE *et al.*: The impact of close surgical margins after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 44–48.
30. Sehouli J, Runnebaum IB, Fotopoulou C *et al.*: A randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study. *Ann Oncol* 2012; 23: 2259–2264.
31. Yamauchi M, Fukuda T, Wada T *et al.*: Comparison of outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in patients with surgically treated stage I–II cervical cancer. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 518–524.
32. Hu T, Wu L, Xing H *et al.*: Development of criteria for ovarian preservation in cervical cancer patients treated with radical surgery with or without neoadjuvant chemotherapy: a multicenter retrospective study and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 881–890.
33. Singleton HM, Orr JW: Primary surgical treatment of invasive cancer. In: Singleton HM, Orr JW (eds.): *Cancer of the Cervix*. JB Lippincott Company, Philadelphia 1995: 174.
34. Natsume N, Aoki Y, Kase H *et al.*: Ovarian metastasis in stage IB and II cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 255–258.
35. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R *et al.*: Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 234–237.
36. Weinberg LE, Kunos CA, Zanotti KM: Lymphovascular space invasion (LVSI) is an isolated poor prognostic factor for recurrence and survival among women with intermediate- to high-risk early-stage endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1438–1445.
37. Dewdney SB, Jiao Z, Roma AA *et al.*: The prognostic significance of lymphovascular space invasion in laparoscopic versus abdominal hysterectomy for endometrioid endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35: 7–10.
38. Matsuo K, Yoshino K, Hiramatsu K *et al.*: Effect of lymphovascular space invasion on survival of stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 957–965.

Irem Bilgetekin¹, Bulent Cetin², Ahmet Ozet¹

Antiangiogenic therapy in ovarian cancer – for whom and when?

Terapia antyangiogenna w raku jajnika – dla kogo i kiedy?

¹ Department of Internal Medicine, Division of Medical Oncology, Gazi University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

² Department of Internal Medicine, Division of Medical Oncology, Recep Tayyip Erdogan University, Faculty of Medicine, Turkey

Correspondence: Bulent Cetin, MD, Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Recep Tayyip Erdogan University, Faculty of Medicine, Rize 53200, Turkey, tel.: +905058842694, fax: +904642170364, e-mail: caretta06@hotmail.com

Abstract

Tumor angiogenesis appears to be an important process in epithelial ovarian cancer development. Bevacizumab is a monoclonal antibody that can neutralize vascular endothelial growth factor, a promoter of the initiation phase of angiogenesis. First-line chemotherapy in combination with bevacizumab followed by maintenance bevacizumab demonstrated efficacy over chemotherapy alone in two phase III trials (Gynecologic Oncology Group, GOG 218 and ICON7); however, absolute progression-free survival benefit remains modest, with no demonstrated impact on overall survival. The addition of molecularly targeted agents to the treatment of women with recurrent and platinum-sensitive disease has been recently reported in the OCEANS study, which evaluated the benefit of adding bevacizumab to carboplatin and gemcitabine in women with platinum-sensitive recurrent disease. Bevacizumab-based therapy also extended progression-free survival from 8 to 12 months. However, overall survival was not different between the two arms. In the Gynecologic Oncology Group 213 (GOG 213) trial, women with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer were randomly assigned to medical treatment (carboplatin plus paclitaxel with or without bevacizumab). A significant improvement in progression-free survival (14 versus 10 months, respectively) was observed. A trend towards a significant improvement in overall survival, which was not statistically significant, was reported. In November 14, 2014, based on AURELIA findings, the Food and Drug Administration approved bevacizumab in combination with paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan, for the treatment of patients with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian cancer. Ovarian cancer is a primary cancer against which these new agents are being tested. This review will describe the role of angiogenesis inhibitors in epithelial ovarian cancer.

Keywords: antiangiogenic agents, ovarian cancer, bevacizumab

Streszczenie

Angiogeneza nowotworowa wydaje się istotnym procesem w rozwoju raka jajnika. Bewacyzumab jest przeciwciałem monoklonalnym zdolnym do neutralizacji naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu, promotora początkowej fazy angiogenezy. W dwóch badaniach klinicznych III fazy (Gynecologic Oncology Group – GOG 218 oraz ICON7) wykazano skuteczność chemioterapii pierwszego rzutu w skojarzeniu z bewacyzumabem i następowym leczeniem podtrzymującym bewacyzumabem w porównaniu z samą chemioterapią, jednak bezwzględne korzyści czasu wolnego bez progresji pozostają niewielkie, bez wpływu na przeżycie całkowite. W badaniu OCEANS oceniono korzyści wynikające z włączenia bewacyzumabu do terapii karboplatiną i gemcytabiną u kobiet z nawrotowym rakiem jajnika wrażliwym na platynę. Leczenie oparte na bewacyzumabie wydłużyło czas przeżycia bez progresji choroby z 8 do 12 miesięcy. Nie stwierdzono różnicy w odniesieniu do przeżycia całkowitego między dwiema grupami pacjentek. W badaniu klinicznym GOG 213 (Gynecologic Oncology Group 213) kobietom z nawrotowym rakiem jajnika wrażliwym na platynę losowo przypisywano rodzaj leczenia (karboplatinę plus paklitaksel z lub bez bewacyzumabu). Zaobserwowano istotną poprawę w zakresie przeżycia bez progresji choroby (odpowiednio 14 i 10 miesięcy). Odnotowano tendencję do poprawy w zakresie przeżycia ogólnego, jednak bez istotności statystycznej. W oparciu o wyniki badania AURELIA 14 listopada 2014 roku Agencja Żywności i Leków zatwierdziła bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub topotekaniem w leczeniu chorych z wrażliwym na platynę nawrotowym rakiem jajnika. Rak jajnika jest pierwszym nowotworem, wobec którego badane są te leki. W niniejszej pracy opisano rolę inhibitorów angiogenezy w nabłonkowym raku jajnika.

Słowa kluczowe: leki antyangiogenne, rak jajnika, bewacyzumab

INTRODUCTION

Epithelial ovarian cancer (EOC) is the most lethal gynecologic malignancy, with 238,700 new cases and 151,900 deaths in 2012⁽¹⁾. Despite optimal upfront surgery and the administration of front-line paclitaxel–carboplatin chemotherapy, ~70% of patients will relapse in the first 3 years⁽²⁾. Therefore, there is a strong need for effective first-line treatment that will increase response rates and progression-free survival (PFS). The primary goals of systemic treatment for advanced ovarian cancer include prolongation of survival, reduction of tumor burden, alleviation of symptoms associated with the disease, and minimization of toxicities associated with treatment⁽³⁾. Angiogenesis has an important role in normal ovarian physiology, pathogenesis of epithelial ovarian cancers, development of ascites and metastasis as well as plays an active part in the treatment of EOC via angiogenesis inhibitors (Fig. 1). Several therapeutic strategies to target angiogenesis in ovarian cancer are under investigation, including small molecular tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), vascular endothelial growth factor (VEGF) Trap (a soluble decoy VEGF receptor), trebananib (peptide-Fc fusion protein blocking angiopoietin 1/2-Tie2 receptor interaction), synthetic flavonoids impairing tumor vascularity and tubulin binders (Tab. 1). Bevacizumab is a human monoclonal antibody that binds to and neutralizes biological activities of VEGF isoforms. It inhibits the formation of new vessels and suppresses tumor growth and metastasis by leading to regression of tumor vascularity. It is the most successful antiangiogenic agent developed to date.

Drug	Main molecular targets
Bevacizumab	VEGF-A
VEGF Trap	VEGF-A (B, C, D, E)
Cediranib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3
Pazopanib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α/β , c-kit
Trebananib	Angiopoietin 1 and 2
Nintedanib	VEGFR-1, VEGFR-2, and VEGFR-3, PDGFR- α/β , FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, members of the v-src sarcoma viral oncogene homolog (Src) family, and Flt-3

VEGF – vascular endothelial growth factor; **VEGFR** – vascular endothelial growth factor receptor; **PDGFR** – platelet-derived endothelial cell growth factor receptor; **Flt-3** – fms-like tyrosine kinase 3.

Tab. 1. Targeted pathway angiogenesis for ovarian cancer

WHAT IS THE OPTIMAL SETTING FOR BEVACIZUMAB TREATMENT?

Questions regarding the optimal timing of bevacizumab in ovarian cancer continue to emerge. When should we start bevacizumab in ovarian cancer?

- A. First-line chemotherapy for advanced (stage III or IV) EOC.
- B. Platinum-resistant EOC.
- C. Platinum-sensitive EOC.

Addition of bevacizumab to standard chemotherapy in four randomized, double-blind, phase III trials have been performed both as front-line treatment (GOG 218⁽⁴⁾

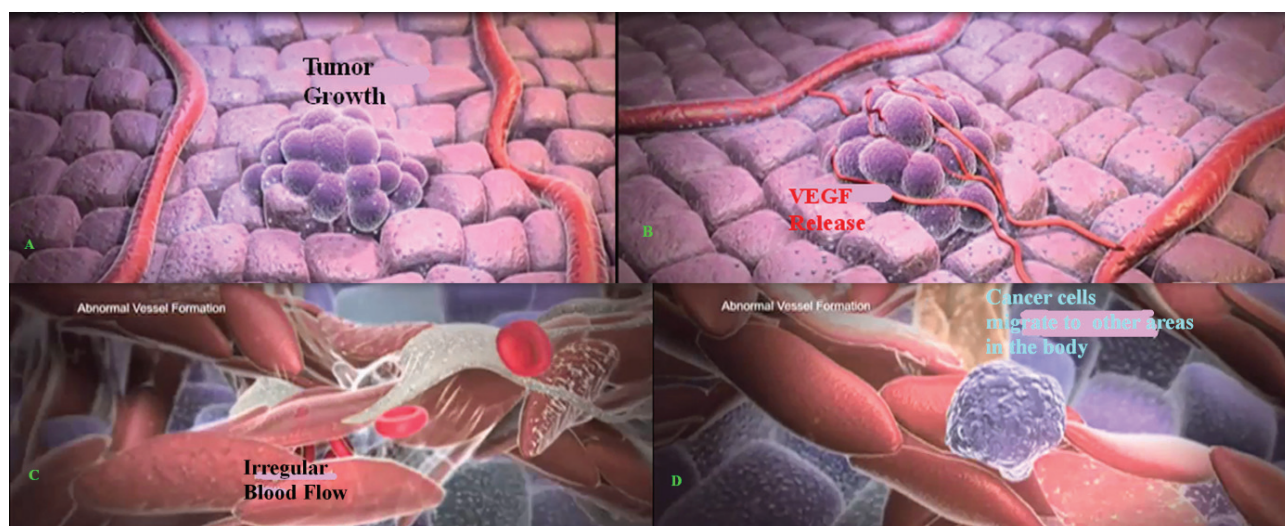


Fig. 1 **A.** The formation of tumor-associated vasculature, formed by the process of neoangiogenesis, is critical, rate-limiting determinant of the growth of all tumors larger in size than approximately 0.2 mm. **B–C.** Vascular endothelial growth factor (also known as VEGF-A) is one of the most potent angiogenic factors described and stimulates endothelial cells proliferation, survival, chemotaxis, and vessel permeability. **D.** Antiangiogenic therapy relies on stopping the formation of new capillary vessels around a tumor and breaking up the existing network of abnormal capillaries that feed the growing cancerous mass, thereby both starving it of nutrients and cutting off the pathway for primary metastasis through the endogenous circulatory system

and ICON7⁽⁵⁾) as well as in patients with recurrent disease (OCEANS⁽⁶⁾ and AURELIA⁽⁷⁾) (Tab. 2). In these four studies, the PFS was prolonged, while the overall survival (OS) improved in certain subgroups only in two studies. In ICON7 patients at high risk for progression (FIGO stage IV disease or FIGO stage III disease and >1.0 cm of residual disease after debulking surgery), the benefit of adding bevacizumab was associated with improvement in OS⁽⁵⁾. In GOG 213, the OS was increased in women with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer who were treated with chemotherapy plus bevacizumab⁽⁸⁾.

What explains the relatively short-lived responses observed in the clinical setting, given that bevacizumab clearly increases PFS in ovarian cancer? Compensatory signaling through alternative proangiogenic pathways (e.g. fibroblast growth factor, angiopoietin 1 – Ang1, delta-like ligand 4/Notch, and microRNAs) is likely to be a major factor in acquired resistance to bevacizumab⁽⁹⁾.

Tumors or ischemic tissues recruit proangiogenic endothelial cells and inflammatory cells independent of VEGF; the recruited cells may produce several proangiogenic molecules to rescue vascularization upon VEGF blockage⁽¹⁰⁾.

BEVACIZUMAB AS FIRST-LINE TREATMENT IN OVARIAN CANCER

GOG 218 was a randomized placebo-controlled study involving almost 1,900 women with stage III or IV EOC who had undergone surgical cytoreduction⁽⁴⁾. It was a three-arm trial designed to compare chemotherapy (carboplatin plus paclitaxel) alone (Arm 1) with chemotherapy plus bevacizumab (Arm 2) and with chemotherapy plus bevacizumab followed by maintenance

bevacizumab (Arm 3). The ICON7 trial randomly assigned 1,528 patients with high-risk early stage or advanced stage ovarian cancer to carboplatin AUC 5–6 and paclitaxel 175 mg/m² every 3 weeks with or without bevacizumab 7.5 mg/kg followed by bevacizumab maintenance treatment⁽⁵⁾.

In the GOG 218 study, PFS was significantly prolonged when bevacizumab was used concurrently and after chemotherapy compared to chemotherapy alone (median 14.1 vs. 10.3 months)⁽⁴⁾. There was no improvement in OS with bevacizumab in either arm receiving the drug. The addition of bevacizumab resulted in a significantly prolonged PFS in the ICON-7 study (19.8 vs. 17.4 months). In women at high risk of progression (stage III disease with >1.0 cm residual disease following surgery, inoperable patients with stage III and stage IV disease), bevacizumab was associated with improvement in OS (39.3 vs. 34.5 months)⁽⁵⁾. While the GOG 218 study is a placebo controlled study with three study arms, ICON7 is a trial with two arms without placebo including stage I/II patients. It remains a major question as to why such significant gains in PFS seen in the completed phase III trials with bevacizumab and chemotherapy frequently did not correspond to significant gains in OS.

GOG 218 showed that there was no benefit of the combination of bevacizumab with chemotherapy without subsequent bevacizumab maintenance (11 vs. 10 months), but median PFS advantage of bevacizumab added to chemotherapy followed by maintenance treatment compared with chemotherapy alone (plus placebo in GOG 218) in first-line was 3.8 months (GOG 218, from 10.3 to 14.1 months with and without bevacizumab), and 2 months (ICON7, from 22 to 24 months). The lower increase in PFS achieved in ICON7 compared to GOG 218 may be secondary to the

Trial	Arms	Number of patients	Median PFS (months)	Hazard ratio	p value	Survival advantage
GOG 218 ⁽⁴⁾	Arm 1: carboplatin + paclitaxel + placebo Arm 2: carboplatin + paclitaxel + bevacizumab + placebo Arm 3: carboplatin + paclitaxel + bevacizumab maintenance (15 months)	625 623 625	10.3 11.2 14.1	0.91 0.72	0.16 <0.0001	No Patients with ascites
ICON7 ⁽⁵⁾	Arm 1: carboplatin + paclitaxel Arm 2: carboplatin + paclitaxel + bevacizumab maintenance (15 months)	764 764	22 24	0.81	0.004	Patients with a high risk of relapse
AURELIA ⁽⁷⁾	Arm 1: chemotherapy Arm 2: chemotherapy + bevacizumab	182 179	3.8 6.7	0.48	0.001	No
OCEANS ⁽⁶⁾	Arm 1: carboplatin + gemcitabine + placebo Arm 2: carboplatin + gemcitabine + bevacizumab to progression	242 242	8.4 12.4	0.48	<0.0001	No
GOG 213 ⁽⁸⁾	Arm 1: paclitaxel + carboplatin Arm 2: paclitaxel + carboplatin + bevacizumab; bevacizumab maintenance	374 374	10.4 13.8	0.61	0.056	Yes

lower doses of bevacizumab used and the more favorable prognosis groups of patients. Angiogenesis inhibitors as initial therapy for advanced EOC are not recommended because only modest benefits have been demonstrated in randomized first-line trials^(4,5,11,12) (Fig. 2).

BEVACIZUMAB AS SECOND-LINE TREATMENT FOR OVARIAN CANCER

Recurrent disease is typically not curable; therefore symptom palliation and prevention of complications, such as bowel obstruction, remain the goals of management. However, for women who achieve a response or remission after platinum-based retreatment, the durability of the second remission is an important issue.

OCEANS is a randomized trial of bevacizumab in 484 women with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Patients were randomized to receive carboplatin AUC (area under the curve) 4 on day 1 in combination with gemcitabine 1,000 mg/m² on day 1 and 8 plus bevacizumab 15 mg/kg or placebo on day 1, every 21 days. Bevacizumab or placebo was then continued until disease progression. An improvement in PFS (12 vs. 8 months, hazard ratio – HR 0.48, 95% CI 0.39–0.61) was observed. However, OS was not different between the two arms (34 vs. 33 months). The data consistently demonstrate that incorporating bevacizumab can improve PFS in women with platinum-sensitive recurrent EOC. However, there has been no demonstrable improvement in OS in this setting.

GOG 213 is a randomized open label phase III trial assessing carboplatin and paclitaxel with or without 15 mg/kg of bevacizumab every 3 weeks followed by maintenance therapy⁽⁸⁾. Chemotherapy alone, compared with chemotherapy plus bevacizumab, improved the stratified estimated treatment HR of death by 18.6% (HR: 0.827, 95% CI: 0.683–1.005, *p* = 0.056) with median OS of 42.2 vs. 37.3 months, respectively. PFS was similarly improved by adding bevacizumab to chemotherapy (median PFS 13.8 vs. 10.4 months) (HR: 0.614, 95% CI: 0.522–0.722, *p* < 0.0001).

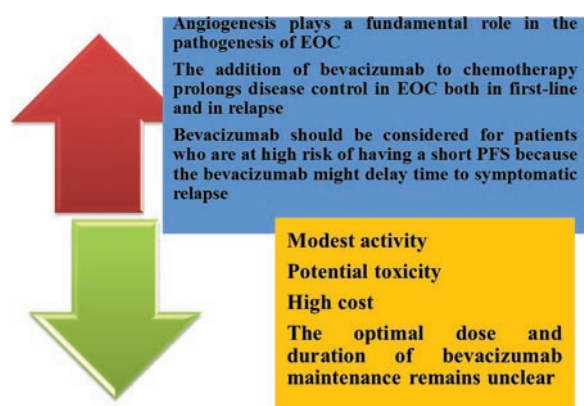


Fig. 2. Incorporating bevacizumab into ovarian cancer treatment

There are many important treatment-related issues to consider in patients diagnosed with recurrent platinum-sensitive cancer: what medications should be used and in what order? Could this simply be related to the chemotherapy backbone suggesting that carboplatin plus paclitaxel is better than carboplatin plus gemcitabine as a companion for bevacizumab?

There are many treatments available for recurrent ovarian cancer. Combination of chemotherapy plus bevacizumab is a level 2B recommendation according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) for patients with recurrent platinum-sensitive EOC (as per OCEANS)⁽¹²⁾. Patients with platinum-resistant EOC are not curable. Hence, treatments should aim to maximize the quality of life while attempting to control the disease.

The AURELIA trial evaluated the impact of adding bevacizumab (10 mg/kg every 2 weeks or 15 mg/kg every 3 weeks) to either dose-dense paclitaxel 80 mg/m² weekly or topotecan 4 mg/m² on days 1, 8, and 15 of each 4-week cycle (or 1.25 mg/m² on day 1 through 5 of each 3-week cycle) or liposomal doxorubicin 40 mg/m² every 4 weeks. Only patients with platinum-resistant ovarian cancer were eligible. Women at high risk for gastrointestinal (GI) perforations and patients who had more than 3 lines of prior chemotherapy were excluded. A reduction in the risk of disease progression (HR 0.48, 95% CI 0.38–0.60; median duration 6.7 vs. 3.4 months), with no statistically significant improvement in OS (HR 0.85, 95% CI 0.66–1.08; median 16.6 vs. 13.3 months) was observed (Fig. 3).

ADVERSE EFFECTS AND TOXICITY PROFILE OF BEVACIZUMAB IN OVARIAN CANCER

Will antiangiogenic drugs that have lethal effects on malignant growths while having minimal adverse effects on normal tissues ever be developed? Bowel perforation

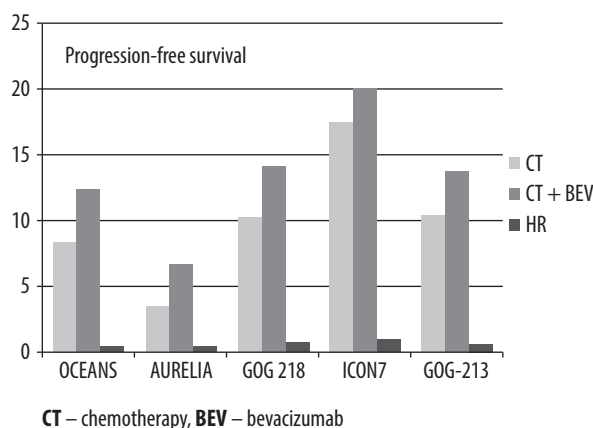


Fig. 3. The HRs were 0.72 and 0.93 for GOG 218 and ICON7, respectively, in first-line and 0.48 for both the OCEANS and AURELIA trials in relapse. The HRs was 0.61 for GOG 213

or fistula formation may be more common in patients who are heavily pretreated or who have diffuse peritoneal disease or substantial pelvic disease with previous bowel surgery or bowel obstruction⁽¹³⁾. Thus, bevacizumab is avoided in this population, especially because bowel perforation in such patients can be fatal. In GOG 218 trial, the risk of gastrointestinal perforation/fistula formation with and without bevacizumab was 3% vs. 1%⁽⁴⁾. Similarly, low rates of gastrointestinal perforation were reported in the ICON7 trial of first line carboplatin plus paclitaxel with or without bevacizumab (1.7% vs. 1.3%)⁽⁵⁾. In the OCEANS trial, there were no reported cases of gastrointestinal perforation, and the rates of fistula/abscess formation were also low in the bevacizumab group (4% vs. 1% in the control group, 1.6% vs. 0.4%)⁽⁶⁾. In GOG 213 trial, the risk of gastrointestinal perforation/necrosis/fistula with and without bevacizumab was 1% vs. 1.8%, respectively⁽⁸⁾. Bevacizumab has 3 black box warnings: gastrointestinal perforation, surgery and wound healing complications as well as severe or fatal hemorrhage including hemoptysis, gastrointestinal bleeding, central nervous system hemorrhage, and vaginal bleeding. Hypertension is common (20%), but arterial thromboembolic risk is estimated at 3.8% compared with 1.7% for chemotherapy alone⁽¹⁴⁾. Other toxicities include small (<1%) but potentially severe risk of grade 3 to 4 heart failure and reversible posterior leukoencephalopathy, both of which justify permanent bevacizumab discontinuation⁽¹⁴⁾. Given that women with EOC often present or recur with peritoneal involvement, the risk of gastrointestinal perforation is of significant concern.

UNRESOLVED ISSUES IN THE USE OF BEVACIZUMAB IN OVARIAN CANCER

There are several unanswered questions regarding the use of bevacizumab in EOC. In view of the increasing use of bevacizumab in first-line regimens, an important clinical issue is whether it should be continued in patients who switch to an alternative regimen after failing first-line bevacizumab-containing therapy. There is evidence that bevacizumab can be used at all treatment stages. Bevacizumab as first line treatment does not preclude its use in recurrent disease⁽¹⁵⁾. Re-treatment with bevacizumab was not associated with a negative rebound effect in GOG 213. Re-introduction of bevacizumab was associated with a higher objective response rate and had no significant impact on toxicity⁽¹⁶⁾.

Should bevacizumab be used on its own or in combination? It is plausible that the synergistic effects of bevacizumab with conventional chemotherapeutic drugs derive directly from the ability of this VEGF-A inhibitor to normalize tumor-associated vasculature, thereby greatly facilitating the delivery of drugs to the tumor parenchyma⁽¹⁷⁾.

This agent is frequently administered in the context of chemotherapy; however, several phase II trials evaluating

its activity as a single agent have included patients with platinum-sensitive disease. In the GOG 170-D trial, 11 responses (44%) were seen among 25 patients (41% of the total population) with potentially platinum-sensitive recurrent disease, including two complete responses⁽¹⁸⁾. Future clinical developments of bevacizumab in ovarian cancer treatment will include the combination of this agent with other targeted therapies in advanced disease and the integration of this agent into combined modalities approaches for the treatment involving intraperitoneal chemotherapy and dose-dense chemotherapy.

NOVEL AGENTS: PAZOPANIB, NINTEDANIB AND TREBANANIB IN OVARIAN CANCER

Pazopanib is an oral tyrosine kinase inhibitor developed against VEGF, platelet-derived growth factor (PDGF) and c-kit receptor. The role of pazopanib in maintenance treatment was evaluated in AGO-OVAR study including 900 EOC patients⁽¹⁹⁾. The aim of this study was to determine whether therapy with pazopanib was effective and safe in women with epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer whose cancer did not progress on first line chemotherapy. Patients were randomized into pazopanib 800 mg daily and placebo arms for 24 months. Median PFS was significantly longer for pazopanib group (18 vs. 12 months, HR 0.766, 95% CI 0.64–0.91), but interim analysis showed no OS difference between the two arms. Pazopanib treatment was found to be associated with grade ≥ 2 hypertension (52% vs. 17%) grade 3 or 4 diarrhea (8% vs. 1%) and grade 3 or 4 hepatotoxicity (9% vs. <1%). In conclusion, this study did not lead to any change in daily clinical practice.

Nintedanib is an oral tyrosine kinase inhibitor used against VEGF, fibroblast growth factor (FGF) and PDGF receptor. A phase III trial is investigating the combination of nintedanib with carboplatin and paclitaxel in the first-line setting followed by nintedanib alone as maintenance therapy⁽²⁰⁾. Compared to placebo, nintedanib led to moderate improvement in PFS (median 17.3 vs. 16.6 months, HR 0.84, 95% CI 0.72–0.98) and survival analysis is ongoing. Severe grade 3 to 5 toxicity including thrombocytopenia, anemia, neutropenia, diarrhea, fatigue, hypertension and hepatotoxicity was observed more frequently in nintedanib arm.

Trebananib (AMG386) is an angiopoietin antagonist peptide-Fc fusion protein (also known as a peptibody) that inhibits Ang1 and Ang2 from binding to their tyrosine kinase receptors, leading to inhibition of angiogenesis⁽²¹⁾. Ang1 stabilizes endothelial junction and Ang2 leads to vessel sprouting in endothelium. They all increase vessel density⁽²²⁾. In phase III (TRINOVA-1) study including 919 women, patients were randomized into paclitaxel and trebananib or placebo arms⁽²³⁾. The eligibility was limited to women with a platinum-free interval (PFI)

of less than 12 months and allowed up to three prior anticancer therapies (22% of patients). The primary end point was PFS and the authors have recently reported that there was a significant improvement in PFS compared with weekly paclitaxel plus placebo (median 7.2 vs. 5.4 months, respectively, HR 0.66, 95% CI 0.57–0.77). When in November 2014, survival outcome of trebananib was compared with placebo, no significant difference was found (median 18 vs. 19 months)⁽²⁴⁾. When paclitaxel plus placebo was compared with paclitaxel plus trebananib, toxicity was shown to occur at higher rates: localized edema (57% vs. 26%), pleural effusion (13% vs. 4%), generalized edema (11% vs. 3%), ascites (20% vs. 12%), peripheral neuropathy (21% vs. 16%).

Cediranib is an oral antiangiogenic VEGF receptor 1–3 inhibitor. A phase III trial of platinum-based chemotherapy (carboplatin plus paclitaxel) alone versus chemotherapy with cediranib (as concurrent and/or maintenance therapy) in women with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer was performed⁽²⁵⁾. The patients enrolled in cediranib-maintenance arm experienced longer PFS (HR 0.57, 95% CI 0.45–0.74, $p = 0.0024$) and a 2.7-month improvement in OS (HR 0.70, 95% CI 0.51–0.99, $p = 0.042$) when compared with those treated with chemotherapy alone. The most common cediranib-related adverse events included diarrhea, nausea, and fatigue. We await final reporting of OS data from this study before altering our approach.

Aflibercept is a fusion molecule containing the binding domains of VEGF receptors 1 and 2 bound to the human immunoglobulin IgG Fc fragment, forming a VEGF Trap molecule. It acts as a soluble “decoy” receptor that binds to human VEGF-A, VEGF-B, and placental growth factor (PlGF), thereby inhibiting the binding of these ligands and activation of their respective receptors. A randomized phase 2 study assessed the efficacy and safety of intravenous aflibercept at 2 different doses (2 mg/kg or 4 mg/kg) in patients with recurrent, platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer who developed disease progression after receiving topotecan and/or pegylated liposomal doxorubicin. The results were disappointing. Two-hundred and fifteen evaluable patients were analyzed, including 1 responder among 106 patients (0.9%) in the 2 mg/kg cohort, and 5 responders among 109 patients (4.6%) in the 4 mg/kg cohort⁽²⁶⁾. In a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 2 study, patients with advanced chemoresistant ovarian cancer and recurrent symptomatic malignant ascites were randomly assigned to intravenous aflibercept (4 mg/kg every 2 weeks) or placebo arm. Mean time to repeated paracentesis was significantly longer with aflibercept (55.1 vs. 23.3 days; $p = 0.0019$)⁽²⁷⁾. Combination of this drug (6 mg/kg) and docetaxel (75 mg/m²) had significant activity (54% response rate) in a phase I–II trial that included patients with platinum-sensitive as well as recurrent disease⁽²⁸⁾. None of these agents is currently approved

by the US Food and Drug Administration for treating patients with relapsed ovarian cancer, and their ultimate value needs to be better defined.

RESISTANCE TO ANTIANGIOGENIC THERAPY

Resistance to VEGF inhibitors may be observed in late-stage tumors when tumors regrow during treatment after the initial period of growth suppression from these antiangiogenic agents. This resistance involves the reactivation of tumor angiogenesis and increased expression of other proangiogenic factors. A fraction of tumor vessels are lined by malignant cells and are thus unresponsive to antiangiogenic agents (vascular mimicry). The outgrowth of tumor cell clones expressing elevated levels of certain angiogenic factors may be naturally favored at advanced stages of tumor progression (angiogenic switch). For example, inhibition of the VEGF pathway leads to resumption of tumor angiogenesis through upregulation of fibroblast growth factor-2 (FGF2)⁽²⁹⁾, interleukin-8⁽³⁰⁾, and Ang2⁽³¹⁾.

Mutant tumor cell clones (e.g. those lacking p53) are able to survive in hypoxic tumors (vascular independence). Preexisting vessels are covered by a full complement of supporting pericytes and are unable to maintain vascular regression induced by antiangiogenic treatments. Tumors or ischemic tissues recruit proangiogenic endothelial cells and inflammatory cells independent of VEGF; the recruited cells may produce several proangiogenic molecules to rescue vascularization upon VEGF blockage.

CONCLUSION

EOC remains an important problem worldwide. The majority of patients with ovarian cancer will require palliative treatment at some point in the course of their disease. Tumor angiogenesis remains a critical target for the treatment of patients with ovarian cancer. There was no consensus regarding the incorporation of bevacizumab in first line therapy trials. The NCCN Panel recommends (category 2B) bevacizumab in upfront chemotherapy followed by maintenance therapy⁽¹²⁾.

On the other hand, the European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines recommends (category IB) bevacizumab in patients with advanced ovarian cancer with poor prognostic factors such as stage IV or suboptimal debulking as defined in the ICON7 trial⁽²⁾. In recent years, a better understanding of the biological properties of tumors and the development and application of molecular targeted drugs have created hope for the individualized treatment of advanced ovarian cancer.

Future perspective

We still do not understand how cancer cells create metastases that are responsible for 90% of cancer-associated

mortality. With enhanced understanding of vascular biology and advances in targeted therapy design, medical oncology practice will see an expanding role of tumor endothelial directed therapies. And while we know much about the individual signaling molecules operating inside individual human cells, we lack a clear understanding of how the complex signaling circuitry formed by these molecules makes the life and death decisions that determine the fate of individual cells within our body. Although antiangiogenic drugs improved PFS and, in some cases, OS, phase 3 trials showed that the benefits were clinically modest. More importantly, these studies would represent a major step forward in the field of targeted antiangiogenesis therapies which is tremendously important for oncology and encourage further molecular and clinical studies to identify reliable biomarkers suitable for use in the clinical setting and to provide increased benefits from therapies targeting angiogenesis with selection of appropriate patients. A first prospective biomarker study (MERiDIAN) in metastatic breast cancer is currently underway to evaluate the impact of bevacizumab in patients stratified for plasma short VEGF-A isoforms. If validated, these findings could help identify which subgroup of patients should receive antiangiogenic therapy and could lead the way to possible future tailoring of individualized antiangiogenic therapy. It is likely that our current understanding of tumor angiogenesis and our ability to manipulate it clinically will have once again been greatly altered by the next edition of this review.

Conflict of interest

There are no conflicts of interest to report, and no disclaimers.

References

- International Agency for Research on Cancer: GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/bar_sex_pop_sel.aspx [cited 8 August 2014].
- Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C *et al.*; ESMO Guidelines Working Group: Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi24–vi32.
- Pujade-Lauraine E: How to approach patients in relapse. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 10: x128–x131.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA *et al.*; Gynecologic Oncology Group: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473–2483.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J *et al.*; ICON7 Investigators: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–2496.
- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA *et al.*: OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2039–2045.
- Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B *et al.*: Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1302–1308.
- Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ *et al.*: A phase III randomized controlled clinical trial of carboplatin and paclitaxel alone or in combination with bevacizumab followed by bevacizumab and secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive, recurrent ovarian, peritoneal primary and fallopian tube cancer (Gynecologic Oncology Group 213). Presented at the 46th Annual Meeting on Women's Cancer of the Society of Gynecologic Oncology, Chicago, 2015.
- Graybill W, Sood AK, Monk BJ *et al.*: State of the science: Emerging therapeutic strategies for targeting angiogenesis in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 223–226.
- Nagy JA, Dvorak HF: Heterogeneity of the tumor vasculature: the need for new tumor blood vessel type-specific targets. *Clin Exp Metastasis* 2012; 29: 657–662.
- Oza AM, Cook AD, Pfisterer J *et al.*: ICON7 trial investigators: Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 928–936.
- National Comprehensive Cancer Network. Available from: <http://www.nccn.org> [cited: 21 November 2015].
- Simpkins F, Belinson JL, Rose PG: Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 118–123.
- Randall LM, Monk BJ: Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 497–504.
- McCann GA, Smith B, Backes FJ *et al.*: Recurrent ovarian cancer: is there a role for re-treatment with bevacizumab after an initial complete response to a bevacizumab-containing regimen? *Gynecol Oncol* 2012; 127: 362–366.
- Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ *et al.*: Bevacizumab after bevacizumab in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a subgroup analysis of GOG0213. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; abstr 5523).
- Zhou Q, Guo P, Gallo JM: Impact of angiogenesis inhibition by sunitinib on tumor distribution of temozolomide. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1540–1549.
- Burger RA, Sill MW, Monk BJ *et al.*: Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5165–5171.
- du Bois A, Floquet A, Kim JW *et al.*: Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3374–3382.
- du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I *et al.*; AGO Study Group led Gynecologic Cancer Intergroup/European Network of Gynaecologic Oncology Trials Groups Intergroup Consortium: Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 78–89.
- Robson EJ, Ghatage P: AMG 386: profile of a novel angiopoietin antagonist in patients with ovarian cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; 20: 297–304.
- Eskander RN, Tewari KS: Incorporation of anti-angiogenesis therapy in the management of advanced ovarian carcinoma – mechanistics, review of phase III randomized clinical trials, and regulatory implications. *Gynecol Oncol* 2014; 132: 496–505.
- Monk BJ, Poveda A, Vergote I *et al.*: Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 799–808.
- Amgen announces top-line secondary endpoint results of phase 3 trebananib TRINOVA-1 trial in patients with recurrent ovarian cancer. Available from: <http://www.prnewswire.com/news-releases/amgen-announces-top-line-secondary-endpoint-results-of-phase-3-trebananib-trinova-1-trial-in-patients-with-recurrent-ovarian-cancer-281442761.html> [cited 5 November 2014].
- Ledermann JA, Embleton AC, Raja F *et al.*; ICON6 collaborators: Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 1066–1074.

26. Tew WP, Colombo N, Ray-Coquard I *et al.*: Intravenous aflibercept in patients with platinum-resistant, advanced ovarian cancer: results of a randomized, double-blind, phase 2, parallel-arm study. *Cancer* 2014; 120: 335–343.
27. Gotlieb WH, Amant F, Advani S *et al.*: Intravenous aflibercept for treatment of recurrent symptomatic malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 154–162.
28. Coleman RL, Duska LR, Ramirez PT *et al.*: Phase 1–2 study of docetaxel plus aflibercept in patients with recurrent ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1109–1117.
29. Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G *et al.*: Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer Cell* 2005; 8: 299–309.
30. Huang D, Ding Y, Zhou M *et al.*: Interleukin-8 mediates resistance to antiangiogenic agent sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2010; 70: 1063–1071.
31. Rigamonti N, Kadioglu E, Keklikoglou I *et al.*: Role of angiotensin-2 in adaptive tumor resistance to VEGF signaling blockade. *Cell Rep* 2014; 8: 696–706.

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:
 - 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.com.pl.
 - Telefonicznie: 22 651 97 83.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.com.pl.
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 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.com.pl.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.com.pl.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.

POSTĘPY W GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ

14-16 września 2017 roku
Centrum Kongresowe Belvedere
Zakopane

XXII

Konferencja Naukowa



Patronat Naukowy

Prof. dr hab. med. Zbigniew Kojs

Konsultant Krajowy w dziedzinie
ginekologii onkologicznej



CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

Organizator

Prof. dr hab. n. med. Stanisław Góźdź

Dyrektor
Świętokrzyskie Centrum Onkologii



Komitet Organizacyjny

Dr n. med. Leszek Smorąg

Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach



Zaproszeni Wykładowcy

Prof. dr hab. n. med. Wiesława Bednarek
Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Bieńkiewicz
Prof. dr hab. n. med. Stanisław Góźdź
Prof. dr hab. n. med. Witold Kędzia
Dr hab. n. med. Małgorzata Klimek
Prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski
Prof. dr hab. n. med. Rafał Kubiak
Prof. dr hab. n. med. Ewa Nowak-Markwitz
Prof. dr hab. n. med. Anita Olejek
Dr hab. n. med. Marcin Pasiarski
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Polkowski
Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
Prof. dr hab. n. med. Stefan Sajdak
Prof. dr hab. n. med. Maria Sąsiadek
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Stelmach
Prof. dr hab. n. med. Łukasz Wicherek
Dr hab. n. med. Dariusz Wydra
Dr hab. n. med. Wojciech Wysocki

Patronat Honorowy

Adam Jarubas

Marszałek Województwa Świętokrzyskiego

Jacek Krupa

Marszałek Województwa Małopolskiego

Szczegóły na stronie
www.onkogin2017.pl

Biuro Organizacyjne
Grupa Trip Kongresy



GRUPA TRIP
KONGRESY

Katarzyna Polakowska-Łyś
tel. +48 18 20 20 217
email: katarzyna.polakowska@trip.pl

Ewa Śrutek¹, Tomasz Nowikiewicz^{1,2}, Wojciech Zegarski¹

Current guidelines on the diagnosis and management of lobular carcinoma *in situ*

Aktualne zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z rozpoznaniem raka zrazikowego piersi *in situ*

¹ Surgical Oncology Clinic, Collegium Medicum Nicolaus Copernicus University Oncology Center, Bydgoszcz, Poland. Head of the Department: Professor Wojciech Zegarski, MD, PhD

² Department of Clinical Breast Cancer and Reconstructive Surgery, Oncology Center, Bydgoszcz, Poland. Head of the Department: Piotr Rhone, MD, PhD

Correspondence: Tomasz Nowikiewicz, Department of Clinical Breast Cancer and Reconstructive Surgery, Prof. Francis Łukaszczyk Oncology Center, dr I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, Poland, e-mail: tomasz.nowikiewicz@gmail.com

¹ Klinika Chirurgii Onkologicznej, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Zegarski

² Oddział Kliniczny Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Koordynator: dr n. med. Piotr Rhone

Adres do korespondencji: Tomasz Nowikiewicz, Oddział Kliniczny Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. dr I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, e-mail: tomasz.nowikiewicz@gmail.com

Abstract

Lobular carcinoma *in situ* of the breast is classified as non-invasive malignant tumor of the breast. Its diagnosis is a marker for an increased risk of developing other histological types of breast cancer. Lobular carcinoma *in situ* is usually asymptomatic, with no characteristic radiological features. The diagnosis is often accidental while diagnosing lesions found on screening mammography. The most important clinical issue associated with the diagnosis of lobular carcinoma *in situ* is the possible risk of concurrent breast cancer of another histological type. According to the current standards of managing patients with lobular carcinoma *in situ* of the breast, surgical biopsy of the mass is most commonly recommended. Specific principles of therapy depend on the circumstances surrounding the diagnostic process. The complete diagnosis requires histopathological study of tissue specimens from paraffin blocks. It is necessary to determine the histological subtype of the identified tumor as different subtypes present significant differences as to the course of the disease (classic lobular carcinoma *in situ*, pleomorphic, florid or *comedo* with necrosis ones). Contrary to the classic lobular carcinoma *in situ*, other subtypes are characterized by significantly higher risk of coexisting infiltrating breast cancer. In such cases, it is necessary to perform surgical excision of the tumor. Diagnosis of LCIS does not require surgical treatment (possible active surveillance of the patient).

Keywords: lobular breast cancer *in situ*, diagnosis and treatment, surgical treatment

Streszczenie

Rak zrazikowy gruczołu piersiowego *in situ* należy do postaci nieinwazyjnych nowotworów złośliwych o tej lokalizacji narządowej. Jego zdiagnozowanie jest markerem zwiększonego ryzyka rozwoju w przyszłości innych typów histologicznych raka piersi. Zrazikowy rak piersi *in situ* to najczęściej guz bezobjawowy, nieposiadający charakterystycznych cech radiologicznych. Do jego wykrycia dochodzi zwykle przypadkowo, w trakcie diagnostyki zmian uwidoczonych podczas skriningu mammograficznego. Najbardziej istotnym problemem klinicznym związanym ze zdiagnozowaniem tego nowotworu jest ryzyko współistnienia zmiany z innym rodzajem histologicznym raka piersi. Zgodnie z aktualnymi standardami leczenia chorych ze zrazikowym rakiem piersi *in situ* zalecana jest najczęściej biopsja chirurgiczna zmiany. Szczegółowe zasady postępowania terapeutycznego zależą od okoliczności zdiagnozowania guza. Rozpoznanie choroby wymaga oceny histopatologicznej preparatów tkankowych, pochodzących z bloków parafinowych. Niezbędne jest określenie podtypu histologicznego wykrytej zmiany, które wykazują znaczne różnice dotyczące przebiegu choroby (postać klasyczna, podtyp pleomorficzny, podtyp w stadium rozkwitu bądź podtyp *comedo* z martwicą). W odróżnieniu do typu klasycznego zrazikowego raka piersi *in situ*, pozostałe postaci cechuje istotnie wyższe ryzyko współistnienia form raka naciekającego piersi. W przypadku ich stwierdzenia konieczne jest operacyjne wycięcie zmiany. Wykrycie postaci klasycznej raka zrazikowego gruczołu piersiowego *in situ* nie wiąże się z taką koniecznością (możliwość aktywnego nadzoru chorych).

Słowa kluczowe: zrazikowy rak piersi *in situ*, diagnostyka i leczenie, leczenie operacyjne

GENERAL CONSIDERATIONS

Lobular carcinoma *in situ* (LCIS) of the breast is classified, along with ductal carcinoma *in situ* (DCIS), as a non-invasive malignant tumor of the breast. The first microscopic images of LCIS showing abnormal proliferation in the distal parts of the ductal-lobular system were first presented by Ewing in 1919⁽¹⁾. Later, in 1941, it was possible to define LCIS neoplastic lesions and give their detailed description⁽²⁾.

Diagnosis of LCIS is a marker for an increased risk of developing other histological types of breast cancer in the future. However, it is not considered a precancerous condition⁽³⁾. According to the observations by Li *et al.*, the presence of LCIS increases the risk of breast cancer 8 to 11 times compared to general population⁽⁴⁾. Hence, 10–20% of the patients will develop either an invasive breast cancer or DCIS within 15–25 years. The estimated risk of developing second cancer is three times greater in the breast in which LCIS was found, compared to the other side⁽⁵⁾.

In contrary to ductal carcinoma, LCIS lesions are localized within terminal ductal lobular units (TDLUs). Similarly to DCIS tumor, LCIS neoplasms do not pass through epithelial basement membrane. Thus, they do not invade the surrounding stroma, excluding possible formation of metastasis.

For the LCIS diagnosis, it is necessary to assess pathologically tissue specimens from paraffin blocks. It is also necessary to expand the pathological assessment of the detected lesion. The examination should include the subtypes of LCIS. They are characterized by significant differences regarding the natural course of the disease (distinct biological features of the tumor). The classic type of LCIS should be diagnosed, or one of the other possibilities (*comedo* type with necrosis, florid or pleomorphic).

Contrary to classic LCIS, the other types are characterized by a significantly higher risk of comorbid infiltrating breast cancer. For the classic type, the risk is estimated to be ca. 1%^(6,7).

The division of LCIS subtypes elaborated by Middleton *et al.* compiles a number of terminal ductal lobular units (TDLUs) involved by the cancer. Limited presence of abnormal lesions (1–2 ductal lobular units) makes it possible to diagnose “focal” LCIS. If greater number of TDLUs is involved (≥ 3), “extensive” LCIS is diagnosed⁽⁶⁾. However, the classification described above is of limited clinical use and does not influence the choice of therapeutic options thus far.

LCIS is usually asymptomatic with no characteristic radiological features. The diagnosis is often accidental while diagnosing lesions found on screening mammography⁽⁶⁾. Among lesions found in this way, the diagnosis of this type of cancer is made in 1% cases of pathological verification of tissue specimens obtained by core needle biopsy⁽⁸⁾. In 78% of the LCIS cases, microcalcifications can be found on mammography (similar to DCIS)⁽⁹⁾.

Epidemiological studies show, similarly to more common types of breast cancer, a steady growth in LCIS incidence (although less dynamic). Based on the SEER data (Surveillance, Epidemiology, and End Results database) in the period of 2000–2009, an increase in the incidence rate from 2.0 to 2.75/100,000 was observed⁽¹⁰⁾.

The most important clinical issue associated with the diagnosis of LCIS is the possible risk of concurrent breast cancer of another histological type (the so-called upgrade of diagnosis). According to the studies, such a problem affects 2–40% of all the cases^(6,11–15). Therefore, it requires the adoption of uniform standards for diagnosis and management of patients with LCIS.

CURRENT GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND MANAGING PATIENTS WITH LCIS

Following the current standards for managing breast cancer patients with LCIS, therapeutic approach depends on the histopathological subtype of LCIS, and the circumstances under which the tumor has been diagnosed. Detailed recommendations are available in national (consensus agreed on by the Polish Society of Surgical Oncology, Recommendations of the Polish National Consultant in Surgical Oncology, Recommendations of the Polish Union of Oncology) and international (National Comprehensive Cancer Network – NCCN, American Society of Clinical Oncology – ASCO, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie – AGO) expert guidelines^(16–22).

“Incidental” LCIS

In the case of diagnosis that is based on the assessment of tissue specimens obtained after excision of the benign mass from the breast, and associated with concurrent lack of suspicious lesions in the radiological studies, we are facing the so-called “incidental” LCIS. When negative surgical margins following LCIS excision are achieved, active observation of the patient is recommended. It includes physical examination in 6- to 12-month intervals and mammography (at least once a year). There is no obligation for further surgical treatment. If resection of LCIS was not radical, further management depends on the histological subtype of the neoplasm. Surgical biopsy (surgical excision of the lesion) should always be performed, when either pleomorphic, florid or *comedo* with necrosis subtype has been identified on pathological assessment. Diagnosis of classic LCIS does not cause such a necessity (active surveillance of the patient is possible).

If the patient presents additional risk factors for breast cancer (especially *BRCA1/2* mutation, positive family history or diagnosis of LCIS at a young age), she can be qualified for primary prevention (bilateral mastectomy with simultaneous breast reconstruction). According to the studies by Middleton *et al.*, accidental diagnosis of LCIS

is one of the most common diagnostic situations. The percentage of “incidental” LCIS may account for 66% of all the cases⁽⁶⁾.

“Targeted” LCIS

Diagnosis of LCIS is based on pathological assessment of specimens obtained by core needle biopsy (including vacuum-assisted breast biopsy) of suspicious masses (“targeted” LCIS) and it requires the exclusion of coexistence of invasive cancer or DCIS. During qualification for surgical intervention (surgical biopsy of LCIS) rules described above for “incidental” LCIS do apply and should be followed. The necessity for surgical treatment (surgical biopsy of the lesion) is therefore dependent on the histological subtype. It is however not required after diagnosing the classic subtype of LCIS by core needle biopsy. It must be conducted whenever detecting any other subtype (pleomorphic, florid or *comedo* with necrosis).

In the case when LCIS of a subtype that increases the risk of coexisting other forms of breast cancer (pleomorphic, florid or *comedo* with necrosis subtype) is found in the margins of the specimen, it is necessary to radicalize the procedure (increase the excision margins). Identification of LCIS in such a case does not make such an approach necessary.

Management of other clinical conditions – after surgical excision of LCIS

Diagnosis of DCIS in a patient with LCIS (regardless of the subtype) requires further treatment as in the cases of DCIS. A similar approach holds for patients diagnosed with invasive breast cancer associated with LCIS.

Diagnosis of isolated LCIS lesions does not require verification of regional lymph nodes. It makes this group of patients distinct from other forms of breast cancer⁽²³⁾.

HOW PATIENTS WITH LOBULAR BREAST CARCINOMA *IN SITU* ARE MANAGED

Despite quite unambiguous and only slightly changing therapeutic guidelines, studies that analyze therapeutic approaches and outcomes in patients with LCIS prove that different available therapeutic options are frequently implemented. According to observations by Portschy *et al.*, treatment of LCIS of the breast can be based on completely different approaches⁽¹⁰⁾. In that study, data of 14,048 patients diagnosed with LCIS (based on the core needle biopsy) obtained from the SEER register between 2000 and 2009 were used. For the majority of patients (73%), surgical biopsy of the lesion was performed. In every tenth patient, conservative approach was chosen (active surveillance). However, even 16% of the patients underwent simple mastectomy (11% – one-sided, 5% – bilateral). For the rest (1%), combined treatment was chosen (surgical excision of the tumor with neoadjuvant radiotherapy). Despite the lack

of objective clinical indications, surgical staging of the axilla was performed in 8% of the patients. During the studied period, an increase in the percentage of patients undergoing mastectomy was noted (from 12% in 2000 to 18% in the last year of observation).

OUTCOMES OF CONSERVATIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH LCIS

The choice of conservative treatment in patients diagnosed with the classic subtype of LCIS by core needle biopsy requires introduction of active observation. During mammographic surveillance, a need for surgical excision of the lesion may arise in some cases. According to studies, it concerns 6–55% of confirmed LCIS cases^(14,24). However, studied groups are usually small (80–164 patients), which significantly hampers the formulation of straightforward conclusions.

Observations by Middleton *et al.* confirm the safety of possible conservative treatment of patients with LCIS. Among 104 patients undergoing mammographic observation, an additional different type of breast cancer was found in 5 patients throughout a 17–66 month follow-up period. However, in none of the patients did metastases or death due to breast cancer occur⁽⁶⁾.

Similar results were obtained by Calhoun and Collins. In the analyzed groups, supplementary surgical biopsy was performed in some patients with LCIS confirmed by coarse needle biopsy of suspicious lesions. Out of 167 patients with this approach, another type of cancer was found in 10%. At the same time, poorer therapeutic outcomes were not observed in the compared group despite choosing the conservative approach (active surveillance after core needle biopsy). During the clinical observation (the follow-up period being 6–212 months), other types of breast cancer were found only in 2% of the patients after delayed surgical biopsy⁽²⁵⁾.

It has been proven in controlled randomized prospective studies that the risk of developing invasive breast cancer can be reduced in LCIS patients treated conservatively. According to the results of NSABP P-01 and Tamoxifen Prevention Trial studies, it is possible to achieve with chemoprophylaxis (tamoxifen). Due to this treatment scheme, the percentage of invasive cancer was reduced by 56% compared to patients receiving placebo^(26,27).

In this paper, current guidelines on the diagnosis and management of patients diagnosed with LCIS were presented and systematized. Despite their worldwide availability, they are not fully implemented in clinical practice for this group of patients. It causes lack of complete consistence of therapeutic approach, like in managing other types of breast cancer⁽²⁸⁾.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal association with other persons or organizations, who could negatively influence the content of this article or demands rights for this publication.

References

- Ewing J: Neoplastic Diseases: A Textbook on Tumors. 1st ed., WB Saunders Company, Philadelphia, PA 1919.
- Foote FW, Stewart FW: Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941; 17: 491–496.3.
- Oppong BA, King TA: Recommendations for women with lobular carcinoma in situ (LCIS). *Oncology (Williston Park)* 2011; 25: 1051–1056, 1058.
- Li CI, Malone KE, Saltzman BS *et al.*: Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988–2001. *Cancer* 2006; 106: 2104–2112.
- Page DL, Schuyler PA, Dupont WD *et al.*: Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361: 125–129.
- Middleton LP, Sneige N, Coyne R *et al.*: Most lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia diagnosed on core needle biopsy can be managed clinically with radiologic follow-up in a multidisciplinary setting. *Cancer Med* 2014; 3: 492–499.
- Morrow M, Schnitt SJ, Norton L: Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 227–238.
- Menes TS, Rosenberg R, Balch S *et al.*: Upgrade of high-risk breast lesions detected on mammography in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Am J Surg* 2014; 207: 24–31.
- Buckley ES, Webster F, Hiller JE *et al.*: A systematic review of surgical biopsy for LCIS found at core needle biopsy – do we have the answer yet? *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 168–175.
- Portschy PR, Marmor S, Nzara R *et al.*: Trends in incidence and management of lobular carcinoma in situ: a population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3240–3246.
- Shah-Khan MG, Geiger XJ, Reynolds C *et al.*: Long-term follow-up of lobular neoplasia (atypical lobular hyperplasia/lobular carcinoma in situ) diagnosed on core needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3131–3138.
- Sullivan ME, Khan SA, Sullu Y *et al.*: Lobular carcinoma in situ variants in breast cores: potential for misdiagnosis, upgrade rates at surgical excision, and practical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1024–1028.
- Brem RF, Lechner MC, Jackman RJ *et al.*: Lobular neoplasia at percutaneous breast biopsy: variables associated with carcinoma at surgical excision. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 637–641.
- Renshaw AA, Derhagopian RP, Martinez P *et al.*: Lobular neoplasia in breast core needle biopsy specimens is associated with a low risk of ductal carcinoma in situ or invasive carcinoma on subsequent excision. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 310–313.
- Nagi CS, O'Donnell JE, Tismenetsky M *et al.*: Lobular neoplasia on core needle biopsy does not require excision. *Cancer* 2008; 112: 2152–2158.
- National Comprehensive Cancer Network: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 1.2016. Available from: www.nccn.org [cited: 28 March 2016].
- Lyman GH, Temin S, Edge SB *et al.*; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice: Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1365–1383.
- Kozłowski L: Diagnostyka i leczenie raka zrazikowego *in situ*. In: Nowecki ZI, Jeziorski A (eds.): *Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi. Konsensus Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej*. Via Medica, Gdańsk 2016: 46–47.
- Jassem J, Krzakowski M (red.): *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Vol. I, Onkologia w Praktyce Klinicznej*, Via Medica, Gdańsk 2013: 211–263.
- Herman K, Marczyk E: *Rak piersi – rekomendacje Konsultanta Krajowego w dziedzinie chirurgii onkologicznej*. In: Zegarski W, Jastrzębski T, Nowikiewicz T (eds.): *Rak piersi – postępy diagnostyki i leczenia*. Medipage, Warszawa 2013: 1–6.
- Guidelines of the AGO Breast Committee. Commission Mamma. Available from: <http://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2016/>.
- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site.
- Nowikiewicz T, Biedka M, Krajewski E *et al.*: Analysis of selected problems of sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Curr Gynecol Oncol* 2012; 10: 296–306.
- Murray MP, Luedtke C, Liberman L *et al.*: Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision. *Cancer* 2013; 119: 1073–1079.
- Calhoun BC, Collins LC: Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature. *Histopathology* 2016; 68: 138–151.
- Nelson HD, Smith MEB, Griffin JC *et al.*: Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 158: 604–614.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL *et al.*: Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1652–1662.
- Nowikiewicz T, Śrutek E, Zegarski W: Current problems in diagnostic management and surgical treatment of breast cancer patients – a review of selected clinical issues. *Curr Gynecol Oncol* 2015; 13: 11–19.

CANDIVAC®

Suplement diety

BĄDŹ ZE MNĄ INTYMNIE



CANDIVAC® zawiera
liofilizat grzybów:

- *Candida albicans*
- *Candida crusei*
- *Candida glabrata*

występujących w naturalnym
środowisku pochwy

oraz liofilizat bakterii:

- *Propionibacterium acnes*.

CANDIVAC® jest preparatem zawierającym kombinację wybranych szczepów mikroorganizmów, które mogą korzystnie wpływać na funkcjonowanie układu moczowo-płciowego. Liofilizaty *Candida* zawarte w preparacie mogą sprzyjać ochronie organizmu przed wtargnięciem szkodliwych drobnoustrojów, wzmacniać układ odpornościowy i pomóc w przywróceniu naturalnej równowagi mikrobiologicznej pochwy.

Skład: 1 kapsułka zawiera liofilizat 5 mg substancji czynnych: *Candida albicans lysatum cryodesiccatum*, *Candida crusei lysatum cryodesiccatum*, *Candida glabrata lysatum cryodesiccatum*, *Propionibacterium acnes lysatum cryodesiccatum*. **Substancje pomocnicze – 195 mg:** Aerosilum, Saccharum lactis, Amylum solani. **Sposób użycia:** 1 kapsułka dziennie, na czczo przez okres 10 dni, przerwać na okres 20 dni i ponownie wznowić, podając 1 kapsułkę dziennie przez okres 10 dni. Po ukończeniu wyżej wymienionego cyklu podstawowego można po 20-dniowej przerwie kontynuować stosowanie preparatu CANDIVAC®. **Zawartość opakowania:** 30 kapsulek. **Uwaga:** Preparat przeznaczony dla osób dorosłych. Podawanie preparatu dzieciom oraz kobietom w ciąży po uprzedniej konsultacji z lekarzem. Nie przekraczać zalecanej dawki do spożycia w ciągu dnia. Preparat nie może być stosowany jako substytut zróżnicowanej diety. **Przechowywać:** W suchym, ciemnym miejscu, w temperaturze 15–25°C, w miejscu niedostępnym dla dzieci. **Dystrybutor:** Magre SC, ul. Zgoda 11/38, 05-800 Pruszków. **Producent:** Bioveta, a.s., Medical Department, Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic.

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

„**Current Gynecologic Oncology**” jest recenzowanym międzynarodowym czasopismem naukowym, publikującym prace oryginalne, poglądowe i kazuistyczne stanowiące istotny wkład w rozwój ginekologii, onkologii i endokrynologii.

„**Current Gynecologic Oncology**” publikuje też aktualne informacje o pracach towarzystw medycznych, w tym Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (którego „**Current Gynecologic Oncology**” jest oficjalnym organem) oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, a także komentarze redakcyjne – dotyczące konkretnych artykułów, doniesienia wstępne (*short communications*), doniesienia i materiały z kongresów międzynarodowych, listy do redakcji, informacje o nowych produktach medycznych, streszczenia i omówienia artykułów publikowanych w innych czasopismach naukowych, przeglądy książek i innych publikacji.

Czasopismo jest kwartalnikiem wydawanym w języku polskim i angielskim.

Regulamin ogłaszania prac w „**Current Gynecologic Oncology**” znajduje się także na stronie internetowej czasopisma www.ginekologia.com.pl w zakładce **Regulamin ogłaszania prac**.

Przygotowanie prac oryginalnych, poglądowych i opisów przypadków

Prace przesyłane do „**Current Gynecologic Oncology**” należy przygotować w programie MS Word, stosując czcionkę 12 punktów (np. Arial, Times New Roman) i podwójny odstęp między wierszami. Objętość publikacji nie powinna przekraczać 20–25 stron maszynopisu.

Miary i miana należy stosować zgodnie z międzynarodowym systemem jednostek miar (SI).

Skróty należy wyjaśniać przy pierwszym ich użyciu w tekście. Nie można zamieszczać skrótów w streszczeniu.

Nie należy umieszczać rycin i tabel w tekście pracy, a jedynie zaznaczyć w artykule ich docelową lokalizację, dla przykładu: (ryc. 1), (tab. 1). Spis rycin należy przygotować na oddzielnej stronie (po spisie piśmiennictwa), a tabele umieścić na końcu pracy, za spisem rycin, każdą na oddzielnej stronie. Numer arabski tabeli i jej tytuł znajdują się powyżej tabeli. Pod tabelą, w stopce, należy zamieścić wyjaśnienie użytych skrótów. Akceptowane do druku będą jedynie wysokiej jakości ryciny, tj. w formacie *.eps, *.ai, *.tif, *.bmp lub *.jpg, o rozdzielczości 300 dpi, szerokości 8 cm (kolumna) lub 16 cm (dwie kolumny). Zdjęcia kolorowe należy wykonać w CMYK, wykresy w programach Word, Power Point lub Excel. Nie należy stosować napisów na zdjęciach, a jedynie oznaczenia symboliczne, np. strzałki, krzyżyki, grot, które muszą być dostatecznie duże i czytelne. Ich wyjaśnienia należy zamieścić w podpisie ryciny.

W przypadku złożenia do redakcji rycin opublikowanych w innym czasopiśmie wymagana jest pisemna zgoda właściciela praw autorskich na ich ponowne wykorzystanie.

Autorzy są zobowiązani dołączyć do artykułu list przewodni, w którym pierwszy Autor w imieniu Współautorów oświadcza, iż praca nie została równocześnie złożona lub jej istotna część nie została opublikowana w innym czasopiśmie. Wzór dokumentu w wersji PDF znajduje się na stronie www.ginekologia.com.pl. Po podpisaniu należy go zeskanować i przesłać jako załącznik mailem.

Oświadczenie o przestrzeganiu praw ludzi i zwierząt

Wszystkie badania eksperymentalne z udziałem osób lub na zwierzętach wymagają zgody komisji bioetycznej (w odniesieniu do badań medycznych z udziałem ludzi Autorów obowiązują zasady zawarte w Deklaracji Helsińskiej, a w odniesieniu do doświadczeń na zwierzętach – wytyczne *Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing, and Education*, wydane przez New York Academy of Sciences – Ad Hoc Committee on Animal Research). Zdanie nt. uzyskania zgody komisji bioetycznej i jej numer należy zamieścić w podrozdziale Materiał i metoda.

„**Current Gynecologic Oncology**” is a peer-reviewed international medical journal that publishes original papers, reviews and case reports thus contributing to the development of gynecology, oncology and endocrinology.

„**Current Gynecologic Oncology**” also publishes updated information about the works of medical societies, including the Polish Gynecological Oncology Society (Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej), of which “**Current Gynecologic Oncology**” is an official journal, and the Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology (Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy), as well as editorial commentaries concerning given articles, short communications, reports and materials from international congresses, letters to the editors, information about new medicinal products, abstracts and discussions of articles published in other scientific journals, book reviews and other publications.

The journal is a quarterly released in Polish and English versions.

The guidelines on submitting papers for publication in the “**Current Gynecologic Oncology**” are also available on the website of the journal at www.ginekologia.com.pl by entering the tab **Instructions for Authors**.

Preparation of original papers, reviews and case reports

The manuscripts submitted for publication in the “**Current Gynecologic Oncology**” should be prepared in the MS Word program using font 12 (e.g. Arial, Times New Roman) and double-spaced.

The volume of a paper should not exceed 20–25 standard typewritten pages.

Measures and denominations should conform to the international system of units (SI).

All abbreviations and acronyms should be explained at their first use in the text. No acronyms are allowed in abstracts.

Figures and tables should not be included in the text, but their ultimate location should be indicated, e.g. (Fig. 1), (Tab. 1). A figure legend should be presented on a separate page (beneath the references) and the tables should be placed at the end of the paper, after the figure legend, each table on a separate page. The number (using Arabic numerals) and title of the table should be placed above that table. All acronyms used should be explained under the table as footnotes. Only high-quality figures are accepted for printing, i.e. in the *.eps, *.ai, *.tif, *.bmp or *.jpg formats with the resolution of 300 dpi and 8 or 16 cm wide (respectively for single or double columns). Color photos should be prepared in CMYK mode and graphs – in Word, Power Point or Excel programs. No inscriptions on the photos should be made; only symbolic markings are acceptable, such as arrows, crosses or arrowheads, which must be sufficiently large and legible. Their explanations should be included in the figure description.

In the case of submitting the figures already published in another journal, a written consent of the copyright owner is required for their repeated use. The authors are obliged to attach a Cover letter to their papers, where the first author on behalf of all co-authors declares that the manuscript has not been concurrently submitted for publication in a different periodical and that no significant part of it has ever been published in another journal. The PDF template of the document is available at www.ginekologia.com.pl. After signing, it should be scanned and sent as an attachment by e-mail.

Statement of Human and Animal Rights

All experimental studies involving human subjects or animals require an approval of the local ethics committee (with respect to medical studies involving humans, authors shall conform to the principles included in the Declaration of Helsinki and with respect to experiments on animals – to the guidelines included in the *Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing and Education*, issued by the New York Academy of Sciences – Ad Hoc Committee on Animal Research). A statement of the fact that the approval of the ethics committee has been obtained and its number should be included in the Material and Methods section.

Świadoma zgoda na udział w badaniu

W przypadku badań z udziałem osób konieczna jest ich pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu. Zdanie stwierdzające, iż pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, należy zamieścić w podrozdziale Materiał i metoda, zgodnie z zasadami World Medical Association – Deklaracją Helsińską.

W tekście pracy i w materiale ilustracyjnym (ryciny, tabele) nie wolno używać nazwisk, inicjałów, numerów historii choroby ani żadnych danych, które umożliwiłyby identyfikację pacjenta.

Deklaracja dotycząca konfliktu interesów

W przypadku istnienia konfliktu interesów* w Liście przewodnim należy także wyjaśnić źródło finansowania pracy (np. numer i tytuł grantu). Informacje o konflikcie interesów oraz podziękowania należy zamieścić na końcu artykułu, bezpośrednio przed spisem piśmiennictwa. W przypadku braku konfliktu interesów należy zawrzeć w pracy zdanie: *Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji* (przykład).

Układ prac

Strona tytułowa – pierwsza strona publikacji – zawiera tytuł pracy, pełne imiona i nazwiska Autorów, ich miejsca pracy, w tym nazwę ośrodka, miasto i kraj. Kolejne cyfry arabskie umieszczone po nazwisku jako przypis górny wskazują afiliację, np. Agata Kowalska¹, Justyna Nowak²:

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet...

² Zakład Diagnostyki Obrazowej, Szpital...

Poniżej afiliacji należy zamieścić **Adres do korespondencji**, zawierający pełne dane osoby upoważnionej do korespondencji wraz z imieniem i nazwiskiem, adresem pocztowym, elektronicznym i numerem telefonu.

Streszczenie – druga strona publikacji – powinno zawierać: w pracy oryginalnej i poglądowej minimum 200, a maksimum 250 słów, w opisie przypadku i doniesieniu wstępnym minimum 100, a maksimum 150 słów. Układ streszczenia pracy oryginalnej i doniesienia wstępnego: cel, materiał i metoda, wyniki, wnioski. W przypadku pozostałych rodzajów publikacji taki układ nie obowiązuje. W streszczeniu opisu przypadku oprócz celu i krótkiego opisu historii choroby należy zawrzeć konkluzję – informację o znaczeniu klinicznym prezentowanego przypadku. W streszczeniu nie stosuje się skrótów. Poniżej streszczenia należy zamieścić 3–5 słów kluczowych, opierając się na katalogu Index Medicus – Medical Subject Headings (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

Wstęp – opis dotychczasowej wiedzy na dany temat, który kończy przedstawienie celu pracy.

Materiał i metoda – opis badanej grupy pacjentów, aparatury, jakiej użyto do wykonania badania, oraz zastosowanej metody statystycznej. W tym podrozdziale należy zaznaczyć, iż uzyskano pisemną zgodę pacjentów na przeprowadzenie badania oraz – w przypadku badań eksperymentalnych – zgodę komisji bioetycznej.

Wyniki – przedstawione w sposób zwięzły, najlepiej w formie tabel lub diagramów.

Omówienie – interpretacja własnych wyników w konfrontacji z doniesieniami w literaturze.

Wnioski – sformułowane przejrzysto, w formie jednego lub kilku zdań.

Informacja o konflikcie interesów – zdanie dotyczące źródła finansowania lub informacja o braku konfliktu.

Podziękowania – dla osób, które przyczyniły się do powstania publikacji.

Spis piśmiennictwa – spis prac cytowanych w publikacji, uporządkowanych według kolejności cytowań. Jako odnośniki należy stosować cyfry arabskie, umieszczone w półkolistych nawiasach, bez spacji między przecinkiem a kolejnym numerem. W pracach oryginalnych i poglądowych można się powoływać maksymalnie na 30 pozycji piśmiennictwa, w opisach przypadków i doniesieniach wstępnych – na 15 pozycji. Skrótów nazw czasopism muszą być zgodne z Index Medicus.

* Konflikt interesów występuje w sytuacji, gdy przynajmniej jeden z Autorów artykułu ma powiązania, np. finansowe, z instytucjami (poprzez inwestycje, zatrudnienie, doradztwo, honoraria itp.), które mogą mieć wpływ na jego niezależność i obiektywizm. W przypadku opracowań zawierających ocenę produktów częściowo lub całkowicie sponsorowanych przez firmy komercyjne Autorzy są zobowiązani ujawnić ten fakt w Liście przewodnim.

Statement of Informed Consent

In the case of studies involving human subjects, their written, informed consent to the participation in the trial is necessary. A statement that such a consent has been obtained should be included in the Material and Methods section, according to the principles issued by the World Medical Association – the Declaration of Helsinki.

It is prohibited to use patients' names, initials, case history numbers or any other information that would enable the identification of the patient both in the actual text of the paper and in the illustrative material (figures, tables).

Conflict of Interest Statement

If there is a conflict of interest*, the source of financing the study (e.g. number and title of a grant) should be disclosed in the Cover letter. At the end of the paper (i.e. directly before the References), the authors should include information concerning a possible conflict of interest and acknowledgements. If no conflict of interest exists, the authors should include the following statement: *The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication* (an example).

Layout of manuscripts

Title page is the first page of a manuscript – it contains the title, full first and last names of all authors, their affiliations, i.e. full names of institutions, cities and countries. Consecutive Arabic numerals placed after last names as superscripts indicate the affiliated institution, e.g. Agata Kowalska¹, Justyna Nowak²:

¹ Department of Gynecologic Oncology, University...

² Department of Imaging Diagnostics, Hospital...

The **address for correspondence** should be provided below affiliation data and should include complete details of a contact person, i.e. first and last names, postal address, electronic address and phone number.

Abstract – the second page of a manuscript. It should contain: for original papers and reviews between 200 and 250 words, for case reports and short communications between 100 and 150 words. The structure of the abstract of an original paper and short communication is as follows: Aim of the Study, Material and Methods, Results, Conclusions. Other types of papers do not require structured abstracts. In the abstract to a case report, apart from the aim and brief description of the disease history, conclusions should be mentioned as well – i.e. information concerning clinical relevance of the presented case. Acronyms and abbreviations are not allowed in abstracts.

Below the abstract, 3–5 key words should be provided based on the Index Medicus – Medical Subject Headings (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

Introduction – description of the current knowledge concerning a particular subject which is concluded with the aim of the paper.

Material and Methods – description of a group of patients included in the study, equipment used and statistical methods implemented. In this section, a note should be added stating that the patients' written consent to participation in the study has been obtained and – in the case of experimental studies – the approval has been granted by the local ethics committee.

Results – should be presented in a clear and concise way, preferably in the form of tables or diagrams.

Discussion – interpretation of own results and their confrontation with literature reports.

Conclusions – presented clearly, in the form of one or a few sentences.

Information about the conflict of interest – a statement concerning the source of financing or information about the lack of such a conflict.

Acknowledgements – thanks to persons who contributed to the creation of the paper.

References – list of publications quoted in the paper, presented in the order of appearance. Arabic numerals placed in semicircular parentheses, without spaces between the comma and the following number should be used as reference marks. In original and review papers, at most 30 other publications may be referred

* Conflict of interest exists when at least one of authors is connected, e.g. financially (by investments, employment, counseling, royalties etc.) with the institutions which might have an influence on his/her independence and objectivity. If a paper assesses particular products that are partially or entirely sponsored by commercial companies, the authors are obliged to disclose this fact in the Cover letter.

Jeżeli cytowana praca ma nie więcej niż trzech Autorów, należy wymienić wszystkich. W przypadku większej liczby Autorów wystarczy podać nazwiska pierwszych trzech i dopisek *et al.* Prosimy o przestrzeganie znaków interpunkcji, tj. kropkę, dwukropków, spacji itp.

Przykłady cytowań:

• artykuł:

1. Pereira J, Phan T: Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist* 2004; 9: 561–570.
2. Nyholt DR, Low SK, Anderson CA *et al.*: Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet* 2012; 44: 1355–1359.

• prace opublikowane jedynie z numerem DOI:

- Ingersoll SB, Ahmad S, McGann HC *et al.*: Cellular therapy in combination with cytokines improves survival in a xenograft mouse model of ovarian cancer. *Mol Cell Biochem* 2015. DOI: 10.1007/s11010-015-2475-2.

• książka:

Eskander RN, Bristow RE (eds.): *Gynecologic Oncology: A Pocketbook*. Springer, New York 2015.

• rozdział w książce:

Cárdenes HR, Schilder JM, Roth LM: Vagina. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME (eds.): *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 5th ed., Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 591–622.

Spis rycin – zamieszczony za spisem piśmiennictwa, na kolejnej stronie, z użyciem numeracji arabskiej.

Tabele – każda na oddzielnej stronie, w nagłówku numer tabeli i jej tytuł, pod tabelą w formie przypisów wyjaśnienia skrótów zastosowanych w tabeli.

Przesyłanie prac do Redakcji

Prace są publikowane w „**Current Gynecologic Oncology**” w języku polskim i angielskim. Do Redakcji należy przesłać pracę w jednym z tych języków lub w obu, pod warunkiem że praca została przetłumaczona profesjonalnie. Pracę wraz z załącznikami należy przesłać pocztą elektroniczną na adres: redakcja@ginekologia.com.pl, załączając następujące załączniki:

1. Strona tytułowa (z danymi Autorów oraz adresem do korespondencji).
2. Artykuł (streszczenie, słowa kluczowe, tekst pracy, spis rycin i tabel).
3. Ryciny – każdą oddzielnie, zapisane w oddzielnych plikach, np. Ryc.1.tif.
4. List przewodni, do pobrania na stronie www.ginekologia.com.pl.

Procedura recenzowania

Procedura recenzowania artykułów w czasopiśmie opiera się na zaleceniach Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego opublikowanych w dokumencie *Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce*.

Prace zgłaszane do publikacji w „**Current Gynecologic Oncology**” są oceniane pod względem formalnym i merytorycznym. Zakłada się, że wszyscy Współautorzy zgadzają się na publikację zgłoszonej pracy i że podpis Autora odpowiedzialnego za korespondencję potwierdza zgodę pozostałych Współautorów.

Prace zgłoszone do publikacji są najpierw oceniane pod względem formalnym przez Redaktora Prowadzącego. Prace niepełne albo niespełniające wymogów są odsyłane do Autorów z prośbą o ich poprawienie. Prace spełniające wymogi formalne podlegają dalszej ocenie. Każda praca jest rejestrowana pod konkretnym numerem, a następnie przesyłana do oceny dwóm niezależnym Recenzentom – uznanym specjalistom w dziedzinie, której dotyczy artykuł, spoza jednostki, w której afiliowani są Autorzy artykułu, niepozostającym z nimi w konflikcie interesów (podległość zawodowa, pokrewieństwo, bezpośrednia współpraca naukowa w ciągu ostatnich dwóch lat poprzedzających przygotowanie recenzji). Redakcja „**Current Gynecologic Oncology**” stosuje model recenzji typu *double-blind review*, tzn. Autorom nie są ujawniane nazwiska Recenzentów i odwrotnie – Recenzenci nie znają tożsamości Autorów i pozostałych Recenzentów. Niemniej w trosce o jawność i transparentność procedury redakcja w ostatnim numerze w danym roku kalendarzowym, a także na stronie internetowej czasopisma publikuje listę wszystkich Recenzentów oceniających prace w minionym roku kalendarzowym. Proces recenzowania trwa 2 tygodnie. Recenzenci przedstawiają merytoryczne uzasadnienie oceny pracy i wyrażają

to; in case reports and short communications – up to 15 papers. Abbreviations of the names of other journals must conform to the Index Medicus. If the quoted paper has no more than three co-authors, they should all be listed. If there are more co-authors, the first three should be listed, followed by *et al.* Please observe punctuation marks, i.e. full stops, colons, spaces, etc.

Example references:

• articles:

1. Pereira J, Phan T: Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist* 2004; 9: 561–570.
2. Nyholt DR, Low SK, Anderson CA *et al.*: Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet* 2012; 44: 1355–1359.

• papers published with a DOI number only:

- Ingersoll SB, Ahmad S, McGann HC *et al.*: Cellular therapy in combination with cytokines improves survival in a xenograft mouse model of ovarian cancer. *Mol Cell Biochem* 2015. DOI: 10.1007/s11010-015-2475-2.

• books:

Eskander RN, Bristow RE (eds.): *Gynecologic Oncology: A Pocketbook*. Springer, New York 2015.

• chapters in books:

Cárdenes HR, Schilder JM, Roth LM: Vagina. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME (eds.): *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 5th ed., Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 591–622.

List of Figures should be placed on a separate page beneath the references using Arabic numerals.

Tables – each on a separate page. The heading should contain the number and title of the table. The abbreviations and acronyms used should be explained below the table as footnotes.

Delivering the manuscripts

The papers in “**Current Gynecologic Oncology**” are published in Polish and English versions. Manuscripts may be sent to the Editorial Office in one or both languages, on the condition that the translation is a professional one. The manuscripts with all their attachments should be sent via e-mail to the address: redakcja@ginekologia.com.pl. The following should be enclosed:

1. Title page (with details concerning co-authors and address for correspondence).
2. Manuscript (abstract, key words, main text, list of figures and tables).
3. Figures – each as a separate file, e.g. Fig.1.tif.
4. Cover letter to be downloaded from www.ginekologia.com.pl.

Peer-review procedure

The review procedure conforms to the recommendations of the Ministry of Science and Higher Education published in the document *Good practice in peer-review procedures in science*.

The manuscripts submitted for publication in the “**Current Gynecologic Oncology**” are evaluated in terms of their content and formal requirements. It is assumed that all co-authors agree for the publication of the submitted paper and that the signature of the author responsible for correspondence confirms the consent of all others.

The manuscripts submitted for publication are first assessed with respect to their formal requirements by the Managing Editor. Incomplete papers or those that do not fulfill the above-listed requirements are sent back to their authors for correction. The papers that fulfill all formal requirements undergo further evaluation. Each manuscript is registered under a specific number and sent for review to two independent reviewers – recognized experts in the field the paper relates to who are not affiliated with the authors' institutions and have no conflict of interest with the authors (kinship, professional dependency or direct scientific cooperation over the period of two years preceding the peer-review). The Editorial Board of “**Current Gynecologic Oncology**” uses the “double-blind review” model, i.e. the identity of the reviewers is not revealed to the authors and vice versa – the reviewers do not know the identity of the authors and the remaining reviewers. Nevertheless, for the sake of transparency and clearness of the procedure, in the first issue of the quarterly in a given year and on its web site, the Editorial Board publishes a list of all reviewers that evaluated the manuscripts in the previous year. The peer-review procedure lasts 2 weeks.

jednoznaczną opinię na jej temat, wybierając jedną z poniższych możliwości:

- praca nadaje się do druku bez dokonywania poprawek;
- praca nadaje się do druku po dokonaniu niewielkich poprawek według wskazówek Recenzenta, bez konieczności ponownej recenzji;
- praca nadaje się do druku po jej przeredagowaniu zgodnie z uwagami Recenzenta i po ponownej recenzji pracy;
- praca nie nadaje się do druku.

Po uzyskaniu pozytywnej opinii Recenzentów artykuł zostaje skierowany do druku. W przypadku rozbieżności w ocenie Redaktor Naczelny prosi o opinię trzeciego Recenzenta. Cały cykl redakcyjny nie przekracza 3 miesięcy.

Rzetelność naukowa

Redakcja „**Current Gynecologic Oncology**” zwraca uwagę, że dowodem etycznej postawy pracownika naukowego oraz najwyższych standardów redakcyjnych jest jawność informacji o podmiotach przyczyniających się do powstania publikacji (wkład merytoryczny, rzeczowy, finansowy etc.), co jest przejawem nie tylko dobrych obyczajów, ale także społecznej odpowiedzialności. Przypominamy, że Autorzy publikacji są zobowiązani prezentować rezultaty swojej pracy w sposób przejrzysty, rzetelny i uczciwy. Szczególnymi przejawami nierzetelności są tzw. *ghostwriting* oraz *guest authorship*:

- ze zjawiskiem *ghostwritingu* mamy do czynienia wówczas, gdy Autorzy pracy nie ujawnili osoby, która wniosła istotny wkład w powstanie publikacji – nie została ona wymieniona jako jeden z Autorów lub w podziękowaniach zamieszczonych w publikacji;
- nieetyczna postawa *guest authorship* dotyczy sytuacji, gdy udział Autora jest znikomy lub w ogóle nie miał miejsca, a mimo to jest on Współautorem publikacji.

Redakcja oświadcza, że Autorzy publikacji ponoszą za nią pełną odpowiedzialność, a wszelkie wykryte przypadki nierzetelności będą ujawniane. W dokumencie List przewodni dołączanym do pracy Autorzy są proszeni o ujawnienie wkładu w powstanie publikacji, przy czym główną odpowiedzialność ponosi Autor zgłaszający manuskrypt.

Prawa autorskie

„**Current Gynecologic Oncology**” jest czasopismem otwartym (*open journal*), dostępnym w postaci elektronicznej – m.in. na stronie czasopisma www.ginekologia.com.pl – bez opłat i innych barier na licencji Creative Commons Uznanie autorstwa – Użycie niekomercyjne – Bez utworów zależnych (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) – CC BY-NC-ND (pewne prawa zastrzeżone na rzecz wydawcy i autorów). Licencja ta zezwala na rozpowszechnianie, przedstawianie i wykonywanie utworu jedynie w celach niekomercyjnych oraz pod warunkiem zachowania go w oryginalnej postaci (nietworzenia utworów zależnych). Autorzy zachowują prawa autorskie do swoich utworów bez żadnych innych ograniczeń. Decydując się na publikację artykułu w „**Current Gynecologic Oncology**”, autor wyraża zgodę na udostępnienie na powyższych zasadach oraz gwarantuje, że artykuł nie narusza praw osób trzecich.

The reviewers are obliged to provide a content-related justification for their evaluation of the submitted paper and express unambiguous opinion by selecting one of the following options:

- the paper is ready for publication without any corrections;
- the paper can be published after minor corrections have been introduced in accordance with the reviewer's recommendations, without the need for a repeated review;
- the paper can be published after its correction in accordance with the reviewer's comments and after a repeated review;
- the paper should not be published.

Upon obtaining a positive opinion of both reviewers, the manuscript is accepted for printing. In the case of divergent opinions, the Editor-in-Chief requests the opinion of the third reviewer. The entire editorial process does not exceed 3 months.

Scientific reliability

The Editorial Board of the “**Current Gynecologic Oncology**” draws attention to the fact that the transparency and availability of information on the persons that have contributed to the creation of a paper (content-related, material, financial contribution etc.) constitutes the evidence of the researcher's ethical attitude and of the highest editorial standards. Not only does it reflect good practice, but also is a manifestation of social responsibility. We remind that the authors of publications are obliged to present the results of their studies in a transparent, reliable and honest way. Particular forms of scientific dishonesty are ghostwriting and guest authorship:

- the phenomenon of ghostwriting occurs, when the authors of a paper do not reveal the name of the person who significantly contributed to the creation of that paper – the name is not mentioned either as a co-author or in the Acknowledgements section;
- the unethical instance of guest authorship is a situation, when the contribution of one of the authors is negligible or none, but they are still listed as the co-authors of the publication.

The Editorial Board declares that the authors of the published papers assume full responsibility for their publications and all detected cases of dishonesty will be disclosed. In the Cover letter attached to the manuscript, the authors are asked to reveal their actual contribution to the submitted article, whereby the author who submits the manuscript assumes the major responsibility.

Copyright

“**Current Gynecologic Oncology**” is an open journal, available online on, among others, www.ginekologia.com.pl. It can be accessed free of charge and with no other barriers on the basis of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) – CC-BY-NC-ND (certain rights reserved for the publisher and authors). The license allows for redistribution, presentation and preparation of the material for non-commercial purposes only, as long as it remains in its original form (without creating derivative works). The journal allows the author(s) to hold the copyright and retain publishing rights without restrictions. When deciding to publish an article in “**Current Gynecologic Oncology**”, the author consents to its redistribution on the aforementioned terms and guarantees that the article does not infringe the rights of the third party.

