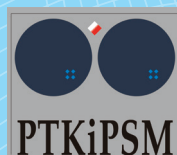
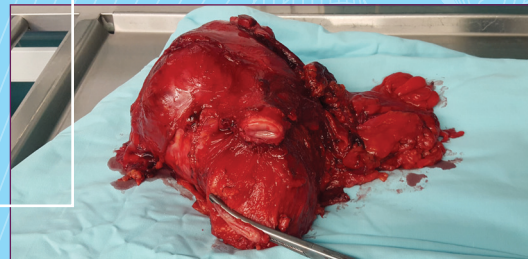
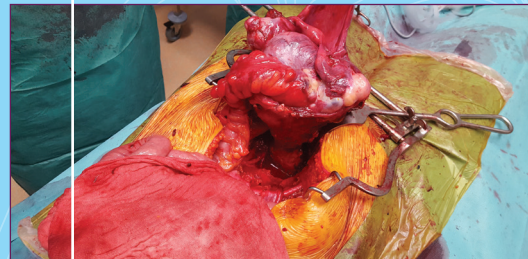
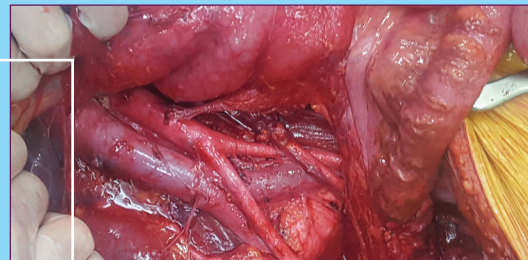
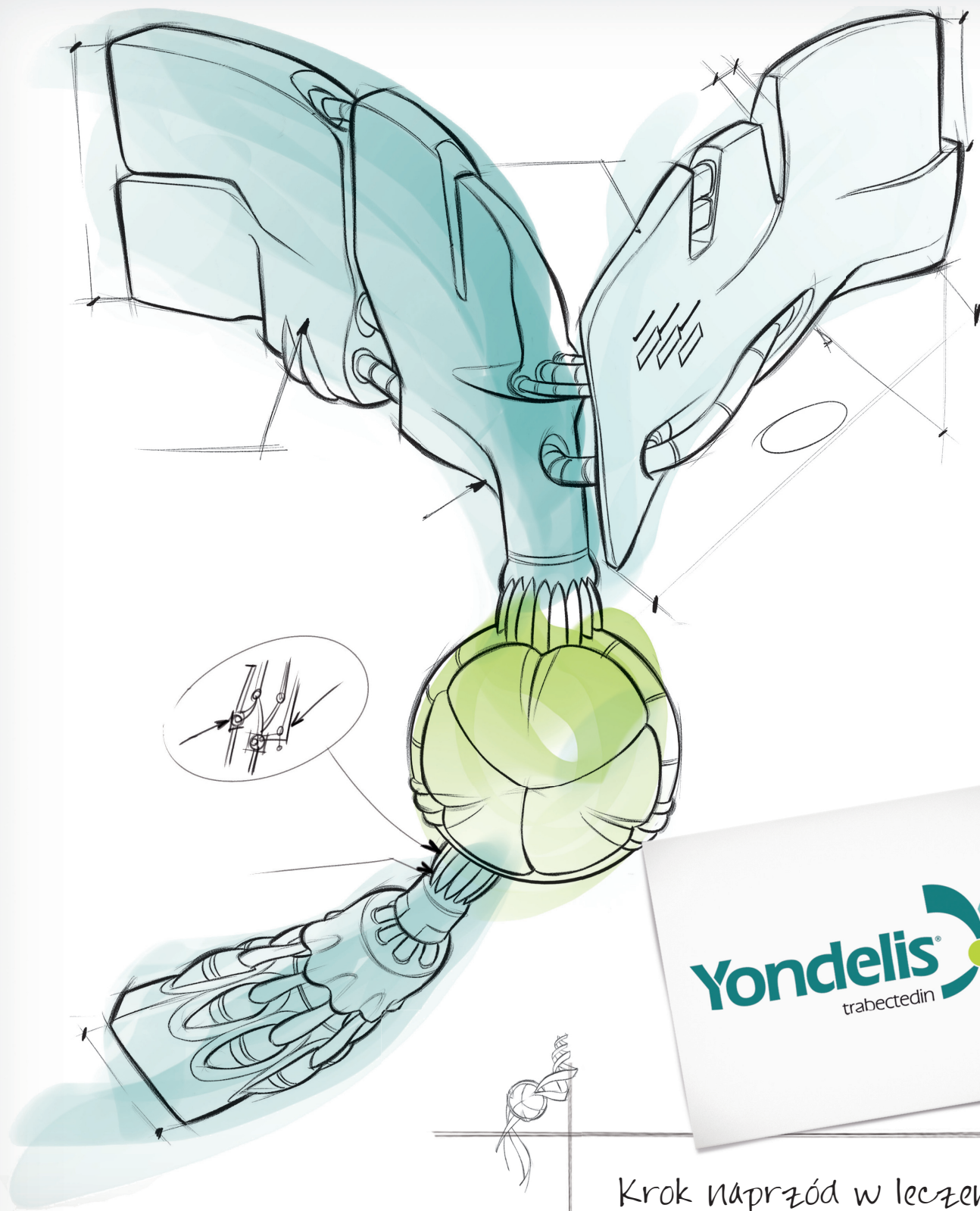


# Current Gynecologic Oncology

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. 157 Ocena czynników prognostycznych raka sromu ze szczególnym uwzględnieniem klasyfikacji zaawansowania według FIGO 2009 – wyniki własne i przegląd piśmiennictwa
- s. 172 Ocena poradnictwa przedoperacyjnego i jakości życia dokonywana przez chore na raka endometrium
- s. 183 Lymphovascular space invasion, a prognostic marker for disease recurrence in patients with early endometrioid endometrial cancer
- s. 189 Frequency and pattern of gynecologic cancers from 2010 to 2014 in Beira, Mozambique
- s. 194 Diagnostyka ultrasonograficzna guzów przydatków – praktyczna przydatność różnych schematów prognostycznych oceny ryzyka onkologicznego
- s. 218 Trabectedyna w leczeniu raka jajnika





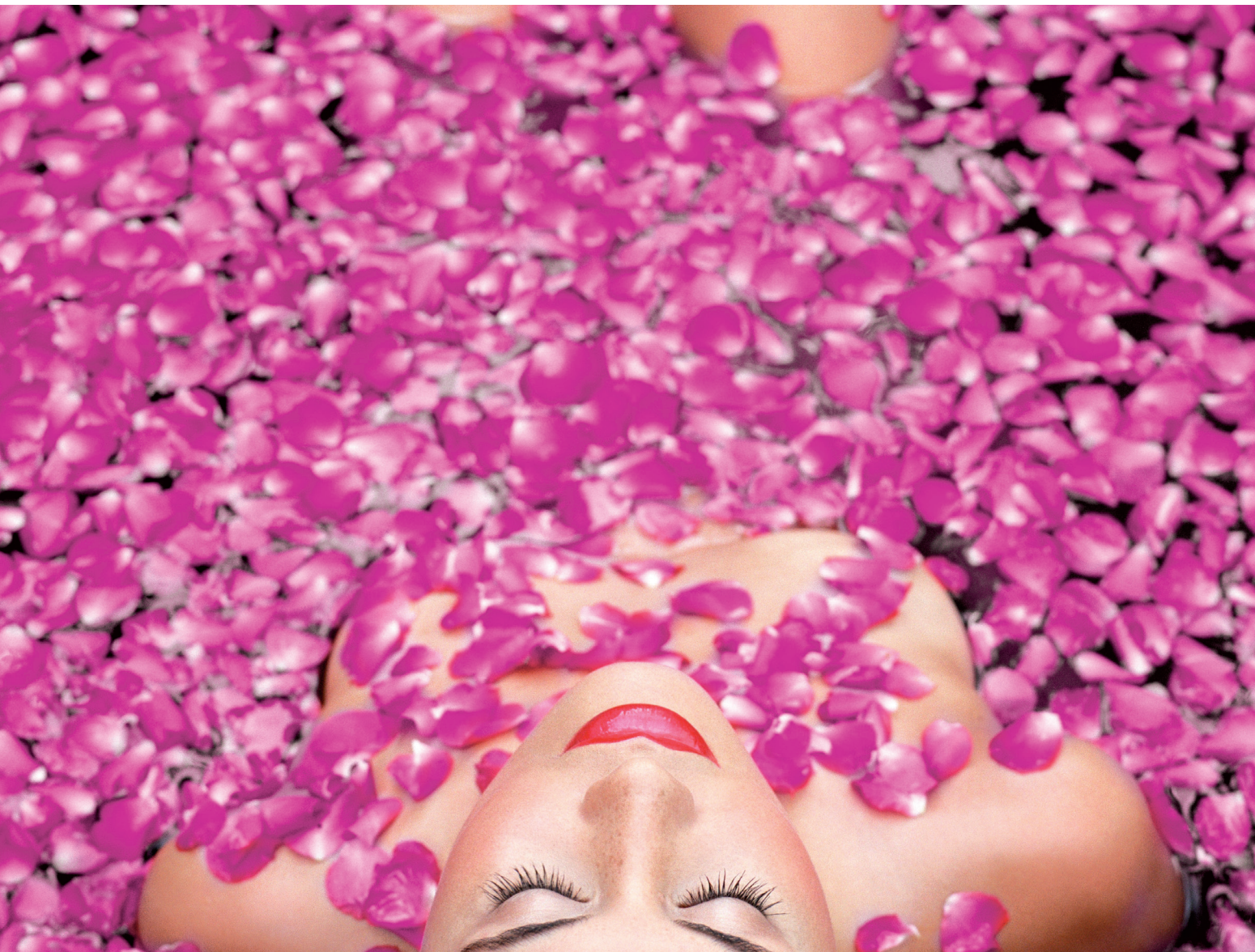
**Yondelis**  
trabectedin

Krok naprzód w leczeniu  
mięsaków tkanek miękkich  
i nowa opcja w leczeniu  
nawrotowego raka jajnika

# CANDIVAC®

Suplement diety

## BĄDŹ ZE MNĄ INTYMNIEMIE



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 kapsułek 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.

# 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,

Agnieszka Frankiewicz,

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 Bahyrycz**

**Tomasz Banaś**

**Artur Ludwin**

**Jan Skupień**

## Komitet Honorowy

*Honorary Committee*

**Jörg Baltzer**

Niemcy

**Jan Kornafel**

Wrocław

**Jerzy Stelmachów**

Warszawa

**Janusz Emerich**

Gdańsk

**Joseph G. Schenker**

Jerozolimka

**Krzysztof Urbański**

Kraków

## Komitet Naukowy

*Editorial Board*

**Nadeem Abu-Rastum**

Nowy Jork

**Kazimierz Karolewski**

Kraków

**Raj Naik**

London

**Jan Stend**

Bratysława

**Paweł Basta**

Kraków

**Vesna Kesić**

Belgrad

**Anita Olejek**

Bytom

**Jacek Sznurkowski**

Gdańsk

**Mariusz Bidziński**

Warszawa

**Paweł Knapp**

Białystok

**Ryszard Poręba**

Tychy

**Beata Śpiewankiewicz**

Warszawa

**Andrzej Bieńkiewicz**

Łódź

**Zbigniew Kojs**

Kraków

**Denis Querleu**

Tuluza

**Laszlo Ungar**

Gynor

**Paweł Blecharz**

Kraków

**Jan Kotarski**

Lublin

**Piotr Richter**

Kraków

**Rene Verheijen**

Utrecht

**Lubomir Bodnar**

Warszawa

**Jolanta Kupryjańczyk**

Warszawa

**Andrzej Roszak**

Poznań

**Ludmyla Vorobyeva**

Kijów

**Marek Budner**

Berlin

**Maria Marchetti**

Padwa

**Hüseyin Sahinbas**

Bochum

**Holger Wehner**

Wielmshaven

**Tenqiz Charkviani**

Tbilisi

**Janusz Marcickiewicz**

Göteborg

**Stefan Sajdak**

Poznań

**Łukasz Wicherek**

Bydgoszcz

**Piotr Chłosta**

Kraków

**Anna Markowska**

Poznań

**Włodzimierz Sawicki**

Warszawa

**Gerald Gitsch**

Fryburg

**Janina Markowska**

Poznań

**Paolo Scollo**

Catania

**Robert Jach**

Kraków

**Radosław Mądry**

Poznań

**Jalid Sehouli**

Berlin



Ministerstwo Nauki  
i Szkolnictwa Wzroszego

Current Gynecologic Oncology  
(stworzenie anglojęzycznych wersji  
wydawanych publikacji) – zadanie  
finansowane w ramach umowy  
518/P-DUNdem/2017 ze środków  
Ministra Nauki i Szkolnictwa Wzroszego  
przeznaczonych na działalność  
upowszechniającą naukę.

# Spis treści

## Table of contents

Czasopismo jest indeksowane  
w bazach: BASE – Bielefeld  
Academic Search Engine,  
EBSCO, EMBASE, Exeley,  
Google Scholar,  
Index Copernicus,  
Journal TOCs, Keepers Registry,  
MIAR, OpenAIRE,  
MNI SW, POL-index,  
Polish Scientific  
Journals Database,  
Polskiej Bibliografii Lekarskiej,  
Portico, ProQuest – Summon,  
Scopus i WorldCat.

Zasady  
prenumeraty  
na stronie 193

Copyright 2017  
by Medical  
Communications

„Current Gynecologic Oncology”  
jest czasopisem 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.

### PRACE ORYGINALNE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS ..... 157

**Sylwia Koryga-Wszolek, Paweł Wojas,  
Ewa Iwańska, Maja Janeczek, Kazimierz Karolewski,  
Wiktor Szatkowski, Paweł Biecharz**

Ocena czynników prognostycznych raka sromu  
ze szczególnym uwzględnieniem klasyfikacji zaawansowania  
według FIGO 2009 – wyniki własne i przegląd piśmiennictwa  
*Analysis of prognostic factors in vulvar cancer, with special  
emphasis on FIGO 2009 staging classification –  
results of own study and literature review* ..... 157

**Joanna Trawińska, Joanna Skręt-Magierło,  
Renata Raś, Bogusław Gawlik, Andrzej Skręt,  
Edyta Barnaś**

Ocena poradnictwa przedoperacyjnego i jakości życia  
dokonywana przez chore na raka endometrium  
*Assessment of preoperative counselling and quality  
of life of patients with endometrial cancer* ..... 172

**Seung Hyun Lee, Jung-Woo Park,  
Myeongsuk Han, Yeon Jin Cho**

Lymphovascular space invasion, a prognostic marker  
for disease recurrence in patients with early  
endometrioid endometrial cancer  
*Inwazja przestrzeni limfatycznej jako wskaźnik  
prognostyczny wznowy u chorych na endometrioidalnego  
raka trzonu macicy we wczesnym stopniu  
zaawansowania* ..... 183

**Josefo Ferro, Marcella Schiavone, Francesco Di Gennaro,  
Giovanni Putoto, Alessandro Bertoldo, Damiano Pizzol**

Frequency and pattern of gynecologic cancers  
from 2010 to 2014 in Beira, Mozambique  
*Częstość występowania i profil nowotworów kobiecych  
narządów płciowych w latach 2010–2014  
w mieście Beira w Mozambiku* ..... 189

### PRACE POGŁĄDOWE

REVIEWS ..... 194

**Krzysztof Nowosielski, Andrzej Witek,  
Ewa Kapuśniak, Ewelina Stawicka-Ociepka**

Diagnostyka ultrasonograficzna guzów przydatków –  
praktyczna przydatność różnych schematów prognostycznych  
oceny ryzyka onkologicznego  
*Ultrasound diagnosis of adnexal masses:  
the practical usefulness of various malignancy  
risk prediction models* ..... 194

**Janina Markowska, Mariusz Bidziński,  
Zbigniew Kojs, Jan Kotarski**

Trabectedyna w leczeniu raka jajnika  
*Trabectedin for the treatment of ovarian cancer* ..... 218

### REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS ..... 225

Sylwia Koryga-Wszolek<sup>1</sup>, Paweł Wojas<sup>2</sup>, Ewa Iwańska<sup>3</sup>, Maja Janeczek<sup>3</sup>,  
Kazimierz Karolewski<sup>3</sup>, Wiktor Szatkowski<sup>3</sup>, Paweł Blecharz<sup>3</sup>

Received: 16.03.2017  
Accepted: 19.10.2017  
Published: 30.11.2017

## Ocena czynników prognostycznych raka sromu ze szczególnym uwzględnieniem klasyfikacji zaawansowania według FIGO 2009 – wyniki własne i przegląd piśmiennictwa

Analysis of prognostic factors in vulvar cancer, with special emphasis on FIGO 2009 staging classification – results of own study and literature review

<sup>1</sup> NZOZ Szpital na Siemiradzkiego w Krakowie, Kraków, Polska

<sup>2</sup> Szpital Położniczo-Ginekologiczny Ujastek w Krakowie, Kraków, Polska

<sup>3</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Ewa Iwańska, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, tel.: +48 12 634 83 31, e-mail: ewa.iwanska@onet.pl

<sup>1</sup> Non-Public Health Care Center, Siemiradzki Hospital, Krakow, Poland

<sup>2</sup> Ujastek Obstetric and Gynecological Hospital, Krakow, Poland

<sup>3</sup> Department of Gynecologic Oncology, Center of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Cracow Branch, Krakow, Poland

Correspondence: Ewa Iwańska, Department of Gynecologic Oncology, Center of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Cracow Branch, Garncarska 11, 31-115 Krakow, Poland, tel.: +48 12 634 83 31, e-mail: ewa.iwanska@onet.pl

### Streszczenie

**Cel pracy:** Celem pracy była analiza czynników prognostycznych w grupie obejmującej 160 chorych na raka sromu, poddanych pierwszorazowemu leczeniu chirurgicznemu w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie, ze szczególnym uwzględnieniem wartości prognostycznej klasyfikacji zaawansowania raka sromu według FIGO 2009. **Materiał i metody:** Dokonano analizy materiału klinicznego obejmującego chore na inwazyjnego raka sromu, leczone pierwotnie chirurgicznie w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii – Instytutu w latach 1985–2009. U 6 (3,8%) pacjentek wykonano częściowe wycięcie sromu i limfadenektomię jednostronną, u 65 (40,6%) – całkowite wycięcie sromu i limfadenektomię jednostronną, a u 89 (55,6%) – całkowite wycięcie sromu i limfadenektomię obustronną. Prawdopodobieństwo przeżycia oszacowano metodą Kaplana i Meiera, a w celu oceny wpływu wybranych czynników na przeżycia chorych posłużono się modelem proporcjonalnego hazardu Coxa. **Wyniki:** Średni czas obserwacji wyniósł 9 lat (zakres 0,6–23 lat). Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 45,6%. W analizie wieloczynnikowej chore z przerzutami w pachwinowych węzłach chłonnych cechowały się ponad 15-krotnie większym ryzykiem zgonu niż chore bez przerzutów. Zastosowanie klasyfikacji FIGO z 2009 roku pogorszyło w analizie jednoczynnikowej wyniki leczenia w stopniu IB w porównaniu z klasyfikacją z roku 1988; 5-letnie przeżycia wyniosły odpowiednio 69% i 88%. Nie stwierdzono różnic w wynikach leczenia w pozostałych stopniach zaawansowania według obu klasyfikacji. **Wnioski:** Jedynym niezależnym czynnikiem prognostycznym co do 5-letnich przeżyć całkowitych był stan mikroskopowy regionalnych węzłów chłonnych.

**Słowa kluczowe:** rak sromu, czynniki prognostyczne, leczenie chirurgiczne

### Abstract

**Aim:** The study is aimed at the analysis of prognostic factors in a group of 160 patients with vulvar cancer managed with primary surgery at the Center of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Cracow Branch, with special emphasis on the prognostic value of FIGO 2009 staging classification for vulvar cancer. **Material and method:** The clinical data of patients affected with invasive vulvar cancer treated with primary surgery at the Center of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Cracow Branch in the years 1985–2009. In 6 (3.8%) patients, partial radical vulvectomy and unilateral lymphadenectomy were performed, in 65 (40.6%) – complete radical vulvectomy and unilateral lymphadenectomy, and in 89 (55.6%) – complete radical vulvectomy and bilateral lymphadenectomy. The survival probability

was estimated with the Kaplan–Meier method, and the Cox proportional hazards model was used to evaluate the effect of selected factors on patient survival. **Results:** The mean follow-up time was 9 years (range 0.6–23 years). The 5-year survival rate equaled 45.6%. Multivariate analysis showed patients with cancer spread to inguinal lymph nodes to be characterized by an over 15 times higher risk of death than patients without lymph node metastases. In univariate analysis, the use of FIGO 2009 staging classification for vulvar cancer deteriorated the outcomes for stage IB patients compared with FIGO 1988 classification, with 5-year survival rates amounting to 69% and 88%, respectively. No differences in outcomes were identified for the remaining FIGO stages compared between the two classifications. **Conclusions:** The microscopic status of regional lymph nodes was identified as the sole independent prognostic factor of 5-year overall survival rates.

**Keywords:** vulvar cancer, prognostic factors, surgical management

## WSTĘP

W piśmiennictwie przedstawia się wiele potencjalnych czynników prognostycznych, zarówno klinicznych oraz mikroskopowych, jak i molekularnych, immunohistochemicznych czy immunologicznych. Jednym z najistotniejszych jest zaawansowanie choroby nowotworowej<sup>(1–9)</sup>. Przez prawie 20 lat w ocenie zaawansowania procesu nowotworowego u chorych na raka sromu posługiwano się klasyfikacją Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) z 1969 roku, opierającą się na ocenie klinicznej zarówno guza pierwotnego, jak i regionalnych węzłów chłonnych. Prowadzone przez ten czas badania wykazały jednak, że kliniczna ocena stanu regionalnych węzłów chłonnych była znacząco nieadekwatna. U około 20% chorych kwalifikowanych przez FIGO 1969 jako N0 (zmiany niebadalne palpacyjnie) lub N1 (zmiany badalne palpacyjnie, ale niepowiększone lub niepodjęzane) w badaniu mikroskopowym materiału operacyjnego stwierdzono przerzuty raka, natomiast u około 22% chorych z klinicznie podejrzanymi węzłami chłonnymi wg FIGO 1969 (N2 – powiększone, twarde, ruchome, podejrzone klinicznie lub N3 – nieruchome bądź owrzodzone) nie stwierdzono przerzutów raka w usuniętych chirurgicznie węzłach.

W 1988 roku FIGO odeszła od klasyfikacji klinicznej. Uzasadnieniem tej zmiany był fakt, że podstawową metodą leczenia chorych na raka sromu jest postępowanie chirurgiczne, a najsilniejszym czynnikiem prognostycznym w tej grupie chorych okazał się stan regionalnych węzłów chłonnych. Klasyfikacja FIGO 1988 była prezentowana kolejno w latach 1994 i 1996 (z uściśleniami dotyczącymi I stopnia zaawansowania) i stosowana powszechnie przez około 20 lat<sup>(10)</sup>.

W 2002 roku Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (American Joint Committee on Cancer, AJCC) opublikował klasyfikację, która miała łączyć klasyfikację FIGO 1988 z systemem TNM opracowanym przez Międzynarodową Unię Walki z Rakiem (Union for International Cancer Control, UICC).

W 2009 roku FIGO zaprezentowała zmodyfikowaną klasyfikację zaawansowania raka sromu, a w 2010 roku UICC zmodyfikowała system TNM, dopasowując go do

## INTRODUCTION

Numerous potential prognostic factors, including clinical, microscopic, molecular, immunohistochemical and immunological, have been suggested in the literature, with cancer stage being one of the most significant ones<sup>(1–9)</sup>. For nearly 20 years, FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 1969 staging classification for vulvar cancer was used, relying on clinical evaluation of both the primary tumor and regional lymph nodes. Research conducted during that period, however, proved clinical assessment of regional lymph nodes to be largely inadequate. In approximately 20% of patients classified as N0 (no nodes in the groin palpable) or N1 (nodes in the groin palpable but not enlarged or not clinically suspicious of neoplasm) according to FIGO 1969 staging system, the microscopic evaluation of surgical specimens revealed metastases, whilst in 22% of patients with lymph nodes clinically suspicious of neoplasm according to FIGO 1969 (N2 – nodes enlarged, firm, mobile, clinically suspicious, or N3 – fixed or ulcerated nodes) no metastases were identified in the surgically removed specimens.

FIGO changed the clinical staging procedure recommended in 1969 to surgical staging from 1988 onwards. This was justified by the fact that surgical management is the cornerstone of therapy for vulvar cancer, and the status of regional lymph nodes was recognized as the strongest prognostic factor in this group of patients. FIGO 1988 staging system was later revised in 1994 and 1996, with modifications regarding stage I introduced, and broadly used for approximately next 20 years<sup>(10)</sup>.

In 2002, the American Joint Committee on Cancer (AJCC) published a classification aimed at combining FIGO 1988 staging system with the TNM (tumor, node, metastasis) system developed by the Union for International Cancer Control (UICC).

In 2009, FIGO published a modified staging classification for vulvar cancer, and in 2010 UICC revised their TNM system, adjusting it to accommodate the prognostic assumptions at the core of FIGO 2009 classification. The changes were aimed at making the two systems more uniform, whilst also updating them to the current knowledge concerning the clinical course of vulvar cancer and the major

założeń prognostycznych, które były podstawą wprowadzenia nowego systemu klasyfikacji FIGO 2009. Zmiany miały na celu z jednej strony ujednoczyć systemy, z drugiej zaś dostosować je do stanu wiedzy na temat przebiegu klinicznego raka sromu i najważniejszych czynników prognostycznych i predykcyjnych, jakimi są liczba i wielkość przerzutów w węzłach pachwinowych.

Jak wynika z przedstawionych powyżej danych z piśmiennictwa, klasyfikacja zaawansowania raka sromu budzi od dawna liczne kontrowersje. Zmieniające się klasyfikacje utrudniają realny podział chorych na grupy prognostyczne, a tym samym możliwość oceny szansy pojedynczej chorej na wyleczenie; utrudniają również porównywanie wyników leczenia uzyskiwanych w różnych ośrodkach onkologicznych. Od 2009 roku powszechnie używa się nowego systemu klasyfikacji FIGO, który – podobnie jak poprzedni z roku 1988 – jest przedmiotem dyskusji, wywołując wiele, choć zupełnie innego rodzaju, wątpliwości<sup>(4-6)</sup>.

### CEL PRACY

Celem prezentowanej pracy jest analiza czynników prognostycznych w grupie chorych na raka sromu ze szczególnym uwzględnieniem wartości prognostycznej klasyfikacji zaawansowania raka sromu wg FIGO 2009.

### MATERIAŁ I METODY

Metodykę pracy oparto na analizie materiału klinicznego obejmującego chore na inwazyjnego raka sromu, poddane pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie (COOK). W latach 1985–2009 w ambulatorium COOK badano 340 chorych na raka sromu, których losy przedstawia tab. 1.

prognostic and predictive factors, such as the number and the size of metastases to inguinal lymph nodes.

Hence, vulvar cancer staging has been a subject of a heated debate. A realistic classification of patients into valid prognostic groups and thus the possibility of assessing an individual patient's outlook have been hampered by the shifts in staging systems. They have also made it difficult to compare outcomes achieved by different oncology centers. Since 2009, the most recent FIGO staging classification has been in use, which, similarly to its predecessor of 1988, has been a source of vivid controversies, even if for altogether different reasons<sup>(4-6)</sup>.

### AIM OF THE STUDY

The aim of this study is to analyze the prognostic factors in the group of vulvar cancer patients, with special emphasis on the prognostic value of FIGO 2009 staging classification for vulvar cancer.

### MATERIAL AND METHOD

The methodology of this study involved the analysis of the clinical data of vulvar cancer patients treated with primary surgery at the Center of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Cracow Branch (MCMCC). During the period of 1985–2009, a total number of 340 vulvar cancer patients were evaluated at the MCMCC, whose further medical history has been presented in Tab. 1.

The extent of surgery depended on an individual's general condition and age as well as the clinical and radiological status of the inguinal lymph nodes. Patients with vulvar infiltration involving both labial folds and/or the clitoris underwent bilateral lymphadenectomy. Patients with unilateral infiltration, without clinically suspicious contralateral

Losy chorych <i>Management</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	(%)
Odmowa leczenia przez chorą <i>Refused treatment</i>	12	(3,5)
Skierowanie do innych zakładów leczniczych <i>Referred to another medical institution</i>	32	(9,4)
Leczenie paliatywne lub wyłącznie objawowe <i>Palliative care or symptomatic treatment only</i>	94	(27,6)
Pierwotna radio- lub radiochemioterapia <i>Primary radiation or chemoradiation therapy</i>	6	(1,8)
Pierwotne leczenie chirurgiczne: <i>Primary surgery:</i>		
• szerokie wycięcie guza lub częściowe wycięcie sromu bez usuwania regionalnych węzłów chłonnych <i>wide local excision or partial vulvectomy without lymphadenectomy</i>	36	(10,6)
• częściowe lub całkowite wycięcie sromu z jedno- lub obustronnym wycięciem regionalnych węzłów chłonnych <i>partial or complete vulvectomy with uni- or bilateral lymphadenectomy</i>	160	(47,1)
Razem <i>Total</i>	340	100,0

Tab. 1. Losy chorych leczonych w ambulatorium COOK w latach 1985–2009

Tab. 1. Management of patients treated at the MCMCC in 1985–2009



Zakres leczenia chirurgicznego zależał od stanu ogólnego i wieku chorych oraz klinicznej i radiologicznej oceny pachwinowych węzłów chłonnych. Chore z naciekiem sromu obejmującym obie wargi sromowe i/lub lechtaczkę miały usuwane węzły chłonne pachwinowe obustronnie. Chore z jednostronnym naciekiem, bez klinicznie podejrzanym kontralateralnym węzłom pachwinowym miały usuwane węzły jedynie po stronie nacieku. Limfadenektomię miedniczną wykonywano oprócz pachwinowej jedynie w przypadku stwierdzenia limfadenopatii miednicznej w badaniach obrazowych (3 chore). Od 1988 roku, to jest od momentu wprowadzenia klasyfikacji chirurgicznej, limfadenektomię wykonywano u wszystkich chorych na raka sromu bez przeciwwskazań internistycznych na zasadach opisanych powyżej. Protokół leczenia w późniejszym okresie nie ulegał istotnym zmianom w stosunku do opisanego wcześniej. U wszystkich chorych z dodatnim marginesem operacyjnym i/lub przerzutami do węzłów chłonnych stosowano uzupełniającą radioterapię sromu i/lub pachwin.

Przedmiotem prezentowanej szczegółowej analizy jest grupa 160 chorych na raka sromu, poddanych pierwszorazowemu leczeniu chirurgicznemu metodą częściowego lub całkowitego wycięcia sromu z jedno- lub obustronnym wycięciem regionalnych węzłów chłonnych.

W badanej grupie chorych przeprowadzono szczegółową analizę obrazu populacyjnego, klinicznego i mikroskopowego raka sromu; oceniano skuteczność metod leczenia.

W celu określenia czynników prognostycznych w badanej grupie przeanalizowano zależność wyników leczenia od cech populacyjnych, klinicznych i mikroskopowych. Przeprowadzono analizę wartości dwóch powszechnie stosowanych klasyfikacji zaawansowania raka sromu (FIGO 1988 i FIGO 2009), porównując zarówno kwalifikację, jak i wyniki leczenia chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania według obu klasyfikacji.

Jako kryterium oceny skuteczności leczenia przyjęto 5-letnie przeżycie bez objawów nowotworu, licząc od daty wykonania zabiegu operacyjnego. Średni czas obserwacji wyniósł 9 lat. Prawdopodobieństwo przeżycia oszacowano metodą Kaplana–Meiera. W ocenie istotności różnic stwierdzonych w materiale posłużono się testem log-rank wg Peto i wsp., za poziom znamienności statystycznej przyjęto  $p < 0,05$ . Zmienne o charakterze ciągłym (np. wiek) zostały przetestowane zarówno w wersji oryginalnej, jak i jako zmienne skokowe, w celu znalezienia przedziałów zmienności istotnie różniących przeżycia.

W ocenie wpływu wybranych czynników na przeżycia chorych posłużono się modelem proporcjonalnego hazardu Coxa.

Wyboru ostatecznego zbioru czynników prognostycznych dokonano metodą krokową, polegającą na kolejnej eliminacji czynników niewykazujących istotnego wpływu na przeżycia, do momentu aż wszystkie uwzględnione czynniki były znamienne na przyjętym poziomie istotności. Siłę wpływu badanych czynników

lymph nodes in the groin underwent unilateral lymphadenectomy (on the affected side). Pelvic lymphadenectomy was performed in addition to inguinal lymphadenectomy only if pelvic lymphadenopathy was identified on imaging studies (3 patients). Since 1988, i.e. since surgical classification was introduced, lymphadenectomy was performed in all vulvar cancer patients without systemic counter-indications, according to the principles specified above. The treatment protocol did not undergo any further significant changes. In all patients with a positive surgical margin and/or cancer spread to the lymph nodes, adjuvant radiation therapy of the vulva and/or groin was used.

The detailed analysis we are presenting covers a group of 160 vulvar cancer patients treated with primary surgery involving partial or complete vulvectomy with uni- or bilateral regional lymphadenectomy.

In the studied group, a detailed analysis of the demographic, clinical and microscopic picture of vulvar cancer has been conducted, and treatment efficiency has been evaluated.

To determine prognostic factors, the relationship between treatment outcomes and the demographic, clinical and microscopic characteristics found in the studied group has been analyzed. The prognostic significance of two commonly employed staging systems for vulvar cancer (FIGO 1988 and FIGO 2009) has been analyzed by comparing both the classification and the treatment outcomes of patients classified as given cancer stages according to both systems.

The 5-year disease-free survival (DFS) rate, calculated from the date of surgery, was assumed as the criterion of treatment efficiency. The mean follow-up period was 9 years. The survival probability was estimated with the Kaplan–Meier method. Peto's log-rank test was applied to determine the statistical significance of the differences found, with  $p$  set up at  $<0.05$ . Continuous variables, such as age, were additionally tested as discrete variables to identify the confidence intervals statistically significant for survival rates.

To evaluate the impact of selected factors on patient survival, the Cox proportional hazards model was used.

The ultimate set of prognostic factors was identified using stepwise regression, involving the gradual elimination of factors not demonstrating a significant impact on the survival rates, until all the factors accounted for met the significance criteria. The impact of the studied prognostic factors has been presented as the relative hazard ratio (RHR). The values were then standardized.

## RESULTS

The analyzed group consisted of 160 vulvar cancer patients treated with primary surgery in the period of 1985–2009 at the MCMCC. The surgical procedures used have been listed in Tab. 2. Complete radical vulvectomy with bilateral inguinal lymphadenectomy was the most common method of management, whilst partial vulvectomy with unilateral inguinal lymphadenectomy was the least frequently performed one.

rokowniczych przedstawiono w postaci relatywnego ryzyka hazardu (RRH). Wartości te zostały wystandaryzowane względem wszystkich pozostałych zmiennych modelu.

## WYNIKI

Przedmiotem szczegółowej analizy jest grupa 160 chorych na raka sromu, poddanych pierwszorazowemu leczeniu chirurgicznemu w latach 1985–2009 w COOK. W tab. 2 przedstawiono metody leczenia chirurgicznego tych chorych. Najczęściej wykonywanym zabiegiem w tej grupie było całkowite wycięcie sromu z obustronnymi węzłami chłonnyymi pachwinowymi, a najrzadszym – częściowe wycięcie sromu z limfadenektomią pachwinową jednostronną.

Cechy mikroskopowe i kliniczne badanej grupy chorych przedstawia tab. 3. Najczęstszym typem nowotworu był rak płaskonabłonkowy, ponad 59% chorych miało guza większego niż 2 cm. Wolny margines operacyjny stwierdzono u ponad 95% chorych, a przerzuty w węzłach chłonnych – u ponad 45% analizowanych chorych. W badanej grupie 5 lat bez objawów nowotworu przeżyły 72 (45,0%) chore, natomiast 5-letnie przeżycie całkowite uzyskano u 73 (45,6%) chorych.

W tab. 4 przedstawiono zależność wyników leczenia od cech populacyjnych, klinicznych i mikroskopowych w analizie jednocechowej. Istotnie statystycznie negatywny wpływ na przeżycia miały stopień zróżnicowania G2/G3, przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz stopień zaawansowania wg FIGO 1988 (stopień III + IV vs I + II, II vs I oraz III + IV vs II).

W tab. 5 zestawiono wyniki wielocechowej analizy czynników prognostycznych dla 5-letnich przeżyć całkowitych w badanej grupie 160 chorych na raka sromu. Jedynym niezależnym czynnikiem prognostycznym dla 5-letnich przeżyć bez objawów raka w badanej grupie chorych był stan mikroskopowy regionalnych węzłów chłonnych.

Na ryc. 1 zilustrowano podział 160 chorych z badanej grupy według stopni zaawansowania, zgodnie z klasyfikacją FIGO 1988 i FIGO 2009.

W tab. 6 zawarto szczegółowe porównanie klasyfikacji FIGO 1988 i FIGO 2009 w badanej grupie 160 chorych na raka sromu.

Porównawcza ocena wyników leczenia chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania raka sromu wg FIGO 1988 i FIGO 2009 wykazała, że:

- przejście 46 chorych z guzem >2 cm z II stopnia FIGO 1988 do stopnia IB FIGO 2009 obniżyło znamienne statystycznie odsetek 5-letnich przeżyć bezobjawowych w całym I stopniu zaawansowania z 89,7% do 70,7% (test log rank,  $p < 0,05$ );
- przejście 20 chorych z obustronnymi N+ ze stopnia IVA FIGO 1988 do stopni IIIB i IIIC FIGO 2009 zmniejszyło odsetek przeżyć 5-letnich bezobjawowych z 26,7% do 20,0% (różnica nieznamienna statystycznie);

Rodzaj zabiegu operacyjnego <i>Type of surgery</i>	Liczba chorych (%) <i>Number of patients (%)</i>
Częściowe wycięcie sromu + limfadenektomia jednostronna <i>Partial vulvectomy + unilateral lymphadenectomy</i>	6 (3,8)
Całkowite wycięcie sromu + limfadenektomia jednostronna <i>Complete vulvectomy + unilateral lymphadenectomy</i>	65 (40,6)
Całkowite wycięcie sromu + limfadenektomia obustronna <i>Complete vulvectomy + bilateral lymphadenectomy</i>	89 (55,6)
Razem <i>Total</i>	160 (100,0)

Tab. 2. Metody leczenia chirurgicznego w badanej grupie chorych

Tab. 2. Types of surgery performed in patients from the studied group

The microscopic and clinical features of the studied group have been listed in Tab. 3. The most prevalent type of cancer was squamous cell carcinoma, with 59% of the affected patients displaying a tumor >2 cm. A free surgical margin was found in 95%, whilst cancer spread to lymph nodes – in over 45% of the analyzed patients. Seventy-two (45.0%) patients achieved DFS  $\geq 5$  years, whilst 73 (45.6%) patients achieved overall survival (OS)  $\geq 5$  years.

Tab. 4 shows the relationship between treatment outcomes and demographic, clinical and microscopic characteristics according to univariate analysis. The following features were identified as having a statistically significant adverse impact on survival: G2/G3 tumors, regional lymph node metastases and FIGO 1988 stage (stage III + IV vs. I + II, II vs. I and III + IV vs. II).

Tab. 5 shows the results of multivariate analysis of the prognostic factors for 5-year OS in the studied group of 160 vulvar cancer patients. The sole independent prognostic factor for 5-year DFS in the studied group was the microscopic status of the regional lymph nodes.

Fig. 1 shows the classification of 160 patients from the analyzed group according to their FIGO 1988 and FIGO 2009 stages.

Tab. 6 shows a detailed comparison of patient classification in the studied group of 160 patients according to FIGO 1988 and FIGO 2009 staging systems.

The comparison of treatment outcomes of patients classified according to FIGO 1988 and FIGO 2009 systems has yielded the following results:

- the shift of 46 patients with tumor >2 cm from FIGO 1988 stage II to FIGO 2009 stage IB resulted with a statistically significant reduction in the 5-year DFS rate for the entire FIGO stage I, from 89.7% to 70.7% (log-rank test,  $p < 0.05$ );
- the shift of 20 patients with bilateral N+ from FIGO 1988 stage IVA to FIGO 2009 stage IIIB and IIIC resulted with

Cechy mikroskopowe i kliniczne <i>Microscopic and clinical characteristics</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	(%)
<b>Menopauza:</b> <i>Menopausal status:</i>		
• po <i>premenopausal</i>	136	(85,0)
• przed i w trakcie <i>postmenopausal or during menopause</i>	24	(15,0)
<b>Porody:</b> <i>Parity:</i>		
• nieródki <i>nullipara</i>	19	(11,9)
• rodziły 1 raz <i>para 1</i>	30	(18,8)
• rodziły 2 razy i więcej <i>para ≥2</i>	111	(69,3)
<b>Czas trwania objawów chorobowych:</b> <i>Duration of symptoms:</i>		
• do 3 lat <i>≤3 years</i>	108	(67,5)
• powyżej 3 lat <i>&gt;3 years</i>	52	(32,5)
<b>Lokalizacja zmian na sromie:</b> <i>Location of vulvar lesions:</i>		
• jednostronna <i>unilateral</i>	100	(62,5)
• obustronna <i>bilateral</i>	20	(12,5)
• środkowa <i>medial</i>	40	(25,0)
<b>Typ wzrostu guza pierwotnego:</b> <i>Primary tumor's growth pattern:</i>		
• egzofityczny <i>exophytic</i>	64	(40,0)
• endofityczny <i>endophytic</i>	96	(60,0)
<b>Postać mikroskopowa raka:</b> <i>Histologic classification:</i>		
• płaskonabłonkowy <i>squamous cell carcinoma</i>	153	(95,6)
• brodawkowy <i>verrucous</i>	4	(2,5)
• kłykinowaty <i>condylomatous</i>	3	(1,9)
<b>Stopień zróżnicowania raka:</b> <i>Tumor grade:</i>		
• G1	56	(35,0)
• G2	61	(38,1)
• G3	43	(26,9)
<b>Głębokość naciekania guza:</b> <i>Depth of tumor invasion:</i>		
• poniżej 4 mm <i>&lt;4 mm</i>	85	(53,1)
• 4 mm i więcej <i>≥4 mm</i>	75	(46,9)

Cechy mikroskopowe i kliniczne <i>Microscopic and clinical characteristics</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	(%)
<b>Zajęcie przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (<i>lymphovascular space invasion, LVSI</i>):</b> <i>Lymphovascular space invasion (LVSI):</i>		
• tak <i>yes</i>	32	(20,0)
• nie <i>no</i>	74	(46,3)
• brak danych <i>not known</i>	54	(33,7)
<b>Rozmiary guza pierwotnego:</b> <i>Primary tumor size:</i>		
• do 2 cm <i>≤2 cm</i>	65	(40,6)
• powyżej 2 cm <i>&gt;2 cm</i>	95	(59,4)
<b>Stan mikroskopowy regionalnych węzłów chłonnych:</b> <i>Microscopic status of regional lymph nodes:</i>		
• bez przerzutów raka <i>negative</i>	85	(53,1)
• jednostronne przerzuty raka <i>unilaterally positive</i>	45	(28,1)
• obustronne przerzuty raka <i>bilaterally positive</i>	30	(18,8)
<b>Liczba przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych:</b> <i>Number of positive lymph nodes:</i>		
• 0	85	(53,1)
• 1	15	(9,4)
• 2	23	(14,4)
• 3 i więcej <i>3 and more</i>	37	(23,1)
<b>Przejęcie nacieku raka poza torebkę węzła chłonnego:</b> <i>Extracapsular spread:</i>		
• tak <i>yes</i>	15	(9,4)
• nie <i>no</i>	145	(90,6)
<b>Margines operacyjny:</b> <i>Surgical margin:</i>		
• wolny od nacieku raka <i>negative</i>	153	(95,6)
• nacieki raka w marginesie operacyjnym <i>positive</i>	7	(4,4)
<b>Zaawansowanie procesu nowotworowego wg klasyfikacji FIGO:</b> <b>FIGO 1988:</b> <i>FIGO 1988 stage:</i>		
• IA	4	2,5
• IB	25	15,6
• II	56	35,0
• III	45	28,1
• IVA	30	18,8
<b>FIGO 2009:</b> <i>FIGO 2009 stage:</i>		
• IA	4	2,5
• IB	71	44,4
• II	10	6,2
• IIIA	15	9,4
• IIIB	35	21,9
• IIIC	15	9,4
• IVA	10	6,2

Tab. 3. Cechy mikroskopowe i kliniczne badanej grupy chorych  
Tab. 3. Microscopic and clinical characteristics of the studied group

Cechy populacyjne, kliniczne i mikroskopowe <i>Demographic, clinical and microscopic characteristics</i>	Liczba leczonych chorych <i>Number of patients</i>	5-letnie przeżycie bezobjawowe <i>5-year DFS</i>	p
		Liczba chorych (%) <i>Number of patients (%)</i>	
<b>Wiek:</b> <i>Age:</i>			
• poniżej 70 lat <i>&lt;70 years old</i>	91	41 (45,1) 31 (44,9)	ns.
• 70 lat i więcej <i>≥70 years old</i>	69		
<b>Menopauza:</b> <i>Menopausal status:</i>			
• po <i>premenopausal</i>	136	61 (44,9)	ns.
• przed i w trakcie <i>postmenopausal/during menopause</i>	24	11 (45,8)	
<b>Porody:</b> <i>Parity:</i>			
• nieródki <i>nullipara</i>	19	8 (42,1)	ns.
• rodziły 1 raz <i>para 1</i>	30	14 (46,7)	
• rodziły 2 razy i więcej <i>para ≥2</i>	111	50 (45,0)	
<b>Czas trwania objawów chorobowych:</b> <i>Duration of symptoms:</i>			
• do 3 lat <i>≤3 years</i>	108	48 (44,4)	ns.
• powyżej 3 lat <i>&gt;3 years</i>	52	24 (46,2)	
<b>Lokalizacja zmian na sromie:</b> <i>Location of vulvar lesions:</i>			
• jednostronna <i>unilateral</i>	100	45 (45,0)	ns.
• obustronna <i>bilateral</i>	20	9 (45,0)	
• środkowa <i>medial</i>	40	19 (47,5)	
<b>Typ wzrostu guza pierwotnego:</b> <i>Primary tumor's growth pattern:</i>			
• egzofityczny <i>exophytic</i>	64	30 (46,9)	ns.
• endofityczny <i>endophytic</i>	96	42 (43,8)	
<b>Postać mikroskopowa raka:</b> <i>Histologic classification:</i>			
• płaskonabłonkowy <i>squamous cell</i>	153	69 (45,1)	ns.
• brodawkowy <i>verrucous</i>	4	2 (50,0)	
• kłykinowaty <i>condylomatous</i>	3	1 (33,3)	
<b>Stopień zróżnicowania raka:</b> <i>Tumor grade:</i>			
• G1	56	32 (57,1)	0,02
• G2	61	24 (39,3)	
• G3	43	16 (37,2)	

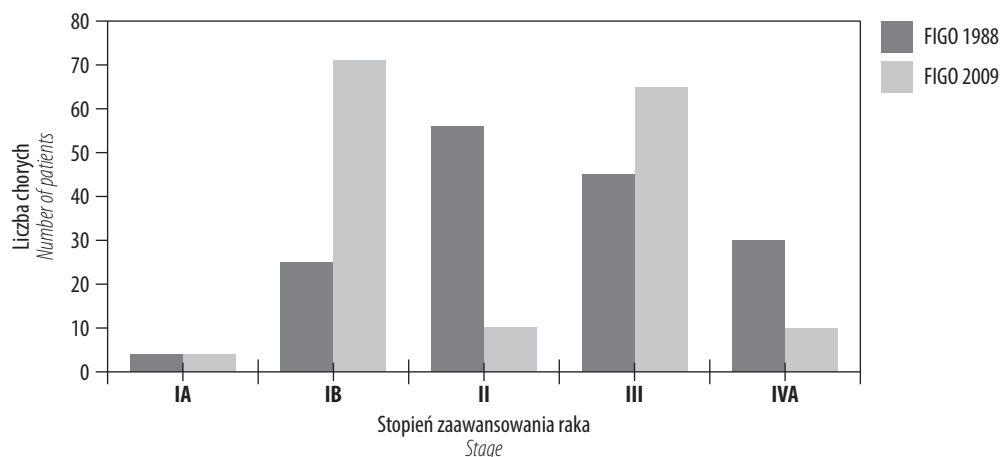
Cechy populacyjne, kliniczne i mikroskopowe <i>Demographic, clinical and microscopic characteristics</i>	Liczba leczonych chorych <i>Number of patients</i>	5-letnie przeżycie bezobjawowe <i>5-year DFS</i>	p
		Liczba chorych (%) <i>Number of patients (%)</i>	
<b>Głębokość nacieku raka:</b> <i>Depth of tumor invasion:</i>			
• poniżej 4 mm <i>&lt;4 mm</i>	85	39 (45,9)	ns.
• 4 mm i więcej <i>≥4 mm</i>	75	33 (44,0)	
<b>Zajęcie przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (LVSI):</b> <i>LVSI:</i>			
• tak <i>yes</i>	32	14 (43,8)	ns.
• nie <i>no</i>	74	33 (44,6)	
• brak danych <i>not known</i>	54	25 (46,3)	
<b>Rozmiary guza pierwotnego:</b> <i>Size of primary tumor:</i>			
• do 2 cm <i>≤2 cm</i>	65	30 (46,2)	ns.
• powyżej 2 cm <i>&gt;2 cm</i>	95	42 (44,2)	
<b>Stan mikroskopowy regionalnych węzłów chłonnych:</b> <i>Microscopic status of regional lymph nodes:</i>			
• bez przerzutów raka <i>negative</i>	85	59 (69,4)	0,0003
• jednostronne przerzuty raka <i>unilaterally positive</i>	45	8 (17,8)	
• obustronne przerzuty raka <i>bilaterally positive</i>	30	5 (16,7)	
<b>Liczba przerzutów zmienionych węzłów chłonnych regionalnych:</b> <i>Number of positive regional lymph nodes:</i>			
• 0	85	59 (69,4)	0,003
• 1	15	5 (33,3)	
• 2	23	8 (34,8)	
• 3 i więcej <i>≥3</i>	37	0 (0,0)	
<b>Przejęcie nacieku raka poza torebkę węzła chłonnego:</b> <i>Extracapsular spread:</i>			
• tak <i>yes</i>	15	5 (33,3)	ns.
• nie <i>no</i>	145	67 (46,2)	
<b>Margines operacyjny:</b> <i>Surgical margin:</i>			
• wolny od nacieku raka <i>negative</i>	153	70 (45,8)	ns.
• nacieki raka w marginesie operacyjnym <i>positive</i>	7	2 (28,6)	
<b>Zaawansowanie procesu nowotworowego wg klasyfikacji FIGO 1988:</b> <i>FIGO 1988 stage:</i>			
• IA	4	4 (100,0)	0,0001
• IB	25	22 (88,0)	
• II	56	33 (58,9)	
• III	45	12 (26,7)	
• IVA	30	1 (3,3)	

Tab. 4. Zależność wyników leczenia od cech populacyjnych, klinicznych i mikroskopowych

Tab. 4. The correlation of treatment outcomes with demographic, clinical and microscopic characteristics

Zmienna Variable	Wariant Variant	Ryzyko względne Relative risk	Znamiennosc p dla ryzyka względnego p-value for relative risk
Stan mikroskopowy regionalnych węzłów chłonnych Microscopic status of regional lymph nodes	pN0	1,00	–
	pN+	15,48	0,0001

Tab. 5. Wyniki analizy czynników prognostycznych  
Tab. 5. The results of the analysis of prognostic factors



Ryc. 1. Podział 160 chorych z badanej grupy według stopni zaawansowania raka, zgodnie z klasyfikacją FIGO 1988 i 2009  
Fig. 1. The classification of 160 patients from the studied group according to FIGO 1988 and FIGO 2009 stages

Stopień zaawansowania procesu nowotworowego Stage	FIGO 1988		FIGO 2009	
	Liczba chorych (%) Number of patients (%)	5-letnie przeżycie bezobjawowe 5-year DFS	Liczba chorych (%) Number of patients (%)	5-letnie przeżycie bezobjawowe 5-year DFS
IA	4 (2,5)	100,0%	4 (2,5)	100,0%
IB	25 (15,6)	88,0%	71 (44,4)	69,0%
II	56 (35,0)	58,9%	10 (6,2)	60,0%
IIIA			15 (9,4)	20,0%
IIIB	45 (28,1)	26,7%	35 (21,9)	20,0%
IIIC			15 (9,4)	20,0%
IVA	30 (18,8)	3,3%	10 (6,2)	0,0%

Tab. 6. Porównanie klasyfikacji FIGO 1988 i FIGO 2009 w badanej grupie  
Tab. 6. FIGO 1988 and FIGO 2009 classification applied to the studied group

- nie stwierdzono żadnych lub istotnych różnic w bezobjawowych przeżyciach 5-letnich pomiędzy chorymi sklasyfikowanymi wg FIGO 1988 i FIGO 2009 jako stopień zaawansowania IA (100,0% vs 100,0%), II (58,9% vs 60,0%) i IVA (3,3% vs 0%);
- nie stwierdzono różnic w 5-letnich przeżyciach bezobjawowych pomiędzy stopniem zaawansowania IIIA, IIIB i IIIC wg FIGO 2009.

- a reduction in the 5-year DFS rate from 26.7% to 20% (a statistically non-significant difference);
- no differences or no statistically significant differences in 5-year DFS rates have been identified for patients classified as stage IA (100.0% vs. 100.0%), stage II (58.9% vs. 60.0%) and IVA (3.3% vs. 0%) according to FIGO 1988 and FIGO 2009, respectively;
- no differences in 5-year DFS rates between FIGO 2009 IIIA, IIIB and IIIC have been identified.

## OMÓWIENIE

### Stan regionalnych węzłów chłonnych jako czynnik prognostyczny

Wielocechowa analiza czynników prognostycznych metodą Coxa wykazała, że w badanej grupie chorych jedynym niezależnym czynnikiem prognostycznym był stan mikroskopowy regionalnych węzłów chłonnych; 5 lat bez objawów nowotworu przeżyło 69,4% chorych bez przerzutów raka do węzłów chłonnych i tylko 17,3% z obecnością tych przerzutów.

W piśmiennictwie przyjmuje się powszechnie, że stan mikroskopowy regionalnych węzłów chłonnych jest najważniejszym, pojedynczym czynnikiem prognostycznym w grupie chorych na raka sromu<sup>(2-5,7,10-19)</sup>. Szansa wyleczenia chorej na raka sromu waha się od 60 do ponad 90% przy braku przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i spada do 20–50% w przypadku ich obecności<sup>(3,4,10,11,13,14,17)</sup>. Przykładowo, Baiocchi i wsp. uzyskali 5-letnie przeżycie całkowite u 58,7% chorych bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (pN0) i u 21,8% z obecnością tych przerzutów (pN+)<sup>(4)</sup>, z kolei Homesley i wsp. – odpowiednio u 80% i 30%<sup>(13)</sup>. W materiale klinicznym zaprezentowanym przez Woelber i wsp. w 2009 roku 5-letni czas przeżycia bez objawów choroby (*disease-free survival*, DFS) odnotowano u 84,1% chorych z pN0 i 37,0% pN+<sup>(3)</sup>. W publikacji z 2013 roku Woelber i wsp. stwierdzają, że odsetek 5-letnich przeżyć do zgonu wywołanego chorobą (*disease-specific survival*, DSS) wynosi od 70 do 93% u chorych pN0 i od 24 do 41% u chorych pN+<sup>(11)</sup>.

Wielu autorów podkreśla znaczenie rokownicze nie tylko obecności, ale również liczby zajętych przez nowotwór regionalnych węzłów chłonnych<sup>(4,7,9,10,13,20,21)</sup> i uważa, że obecność przerzutów raka w 2 lub więcej węzłach chłonnych znamienne pogarsza rokowanie<sup>(4,6,10,22)</sup>. Wybrane dane piśmiennictwa w tym zakresie przedstawia tab. 7.

Jak wynika z danych przedstawionych w tab. 7, w miarę wzrostu liczby przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych spada szansa wyleczenia chorej na raka sromu; u chorych z 1–2 N+ szansa na 5-letnie przeżycie całkowite waha się od około 35 do 70%, natomiast u chorych z 3 i więcej N+ – od 0 do 36%. W badanej grupie chorych 5 lat przeżyło około 34% chorych z 1–2 N+ i 0% chorych z 3 lub więcej N+; liczba przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych była czynnikiem rokowniczym jedynie w analizie jednocechowej. Woelber i wsp., Origoni i wsp. oraz Raspagliesi i wsp. podają w wątpliwość prognostyczne znaczenie liczby przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych<sup>(2,14,15)</sup>.

Część autorów zwraca uwagę na ewentualną zależność przeżyć chorych na raka sromu od wielkości przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych; w materiale Paladiniego i wsp. 5-letnie przeżycie całkowite uzyskano u 90,0% chorych z N+ o średnicy poniżej 5 mm, u 41,6% chorych z N+ o średnicy 5–15 mm i tylko u 20,6% z N+ o średnicy powyżej 15 mm<sup>(20)</sup>. Wyraźne kontrowersje budzi znaczenie

## DISCUSSION

### The status of regional lymph nodes as a prognostic factor

Multivariate analysis of prognostic factors using the Cox method has shown the microscopic status of the regional lymph nodes to be the sole independent prognostic factor in the studied group of patients. 69.4% of patients without cancer spread to lymph nodes achieved a 5-year DFS, with only 17.3% of patients with lymph node metastasis achieving 5-year DFS.

In the literature of the subject, the microscopic status of regional lymph nodes is commonly assumed as the most important single prognostic factor in the vulvar cancer patient group<sup>(2-5,7,10-19)</sup>. The odds of cure for an individual vulvar cancer patient fall in the range of 60–90% if cancer has not spread to regional lymph nodes, decreasing to 20–50% where nodal metastases are present<sup>(3,4,10,11,13,14,17)</sup>. For instance, Baiocchi et al. achieved 5-year OS in 58.7% of their patients without metastases to lymph nodes (pN0) and in 21.8% of patients with nodal metastases (pN+)<sup>(4)</sup>, whilst in a study by Homesley et al., the respective values amounted to 80% and 30%<sup>(13)</sup>. In the body of clinical data published by Woelber et al. in 2009, 5-year DFS was noted for 84.1% of patients with pN0 and 37.0% with pN+<sup>(3)</sup>. In a publication released in 2013, Woelber et al. determined the rate of 5-year disease-specific survival (DSS) to range from 70% to 93% in pN0 patients and from 24% to 41% in pN+ patients<sup>(11)</sup>.

Many authors have stressed the prognostic value associated with not only the presence, but also the number of the positive regional lymph nodes<sup>(4,7,9,10,13,20,21)</sup>, suggesting that cancer spread to 2 or more lymph nodes significantly worsens the prognosis<sup>(4,6,10,22)</sup>. The selected data from the literature have been presented in Tab. 7.

According to the information included in Tab. 7, the greater the number of the positive lymph nodes, the worse the prognosis. In patients with 1–2 N+, the odds of 5-year OS range from approximately 35% to 70%, whereas in patients with 3 and more N+ – from 0% to 36%. In the studied group of patients, 5-year OS was noted in 34% of patients with 1–2 N+ vs. 0% of patients with 3 or more N+. The number of the positive regional lymph nodes was a prognostic factor only in multivariate analysis. Woelber et al., Origoni et al. and Raspagliesi et al., in turn, have questioned the prognostic value of the number of the positive lymph nodes<sup>(2,14,15)</sup>.

Some authors point out the potential relationship between vulvar cancer patients' survival and the size of the positive lymph nodes. In a study by Paladini et al., 5-year OS was achieved in 90.0% of patients with N+ <5 mm, in 41.6% of patients with N+ 5–15 mm and only 20.6% with N+ >15 mm<sup>(20)</sup>. The prognostic value of uni- vs. bilateral involvement of regional lymph nodes remains a point of contention. Hacker et al., Raspagliesi et al.,

Autorzy, rok publikacji, pozycja piśmiennictwa <i>Authors, year of publication, item on the reference list</i>	5-letnie przeżycie całkowite <i>5-year OS rate</i>	Uwagi <i>Additional information</i>
Hacker i wsp., 1983 <sup>(10)</sup> <i>Hacker et al., 1983<sup>(10)</sup></i>	N0 + 1 N+ – 94%	
	2 N+ – 80%	
	3 i więcej N+ ≥ 3 N+ – 12%	
Hoffman i wsp., 1985 <sup>(23)</sup> <i>Hoffman et al., 1985<sup>(23)</sup></i>	1 N+ – 100%	
	2 N+ – 65%	
Homesley i wsp., 1991 <sup>(13)</sup> <i>Homesley et al., 1991<sup>(13)</sup></i>	N0 – 90,9%	
	1–2 N+ – 75,2%	
	3–4 N+ – 36,1%	
	5–6 N+ – 24,0%	
	7 i więcej N+ ≥ 7 N+ – 0%	
Hopkins i wsp., 1991 <sup>(19)</sup> <i>Hopkins et al., 1991<sup>(19)</sup></i>	1–2 N+ – 39%	Rak sromu w III i IV stopniu zaawansowania <i>Stage III and IV vulvar cancer</i>
	3–8 N+ – 8%	
	9 i więcej N+ ≥ 9 N+ – 0%	
Paladini i wsp., 1994 <sup>(20)</sup> <i>Paladini et al., 1994<sup>(20)</sup></i>	1 N+ – 46%	
	2–3 N+ – 20%	
	3 i więcej N+ ≥ 3 N+ – 23%	
Fons i wsp., 2009 <sup>(9)</sup> <i>Fons et al., 2009<sup>(9)</sup></i>	–	1 N+ { – DSF (63%) – DSS (68%)
Van der Steen i wsp., 2010 <sup>(7)</sup> <i>Van der Steen et al., 2010<sup>(7)</sup></i>	1 N+ – 67%	1 N+ – 77% 2–3 N+ – 62% 4 i więcej N+ – 28% ≥ 4 N+ – 28% } DSS
	2 N+ – 55%	
	3 N+ – 48%	
	4 i więcej N+ ≥ 4 N+ – 25%	
Woelber i wsp., 2012 <sup>(2)</sup> <i>Woelber et al., 2012<sup>(2)</sup></i>	–	1 N+ – 60% 2 N+ – 43% > 2 N+ – 24% } DSF
Baiocchi i wsp., 2013 <sup>(4)</sup> <i>Baiocchi et al., 2013<sup>(4)</sup></i>	N0 – 64,7%	N0 – 78,2% 1–2 N+ – 48,7% ≥ 3 N+ – 0% } DSS
	1–2 N+ – 41,0%	
	3 i więcej N+ ≥ 3 N+ – 23,6%	
Koryga-Wszółek, 2015 (praca niepublikowana) <i>Koryga-Wszółek, 2015 (unpublished study)</i>	N0 – 69,4%	
	1 N+ – 33,3%	
	2 N+ – 34,8%	
	3 i więcej N+ ≥ 3 N+ – 0%	

Tab. 7. Wyniki leczenia chorych na raka sromu w zależności od liczby przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych  
Tab. 7. Treatment outcomes of vulvar cancer patients according to the number of positive regional lymph nodes

prognostyczne jedno- lub obustronności przerzutów do węzłów chłonnych. Zwolennikami tej zależności są między innymi Hacker i wsp., Raspagliesi i wsp., Gonzalez Bosquet i wsp., a także Hopkins i wsp. oraz Lataifeh i wsp.<sup>(10,15,16,24,25)</sup>. Woelber i wsp. wykazali, że w grupie chorych z przerzutami jednostronnymi ryzyko nawrotu jest 5,1-krotnie większe niż u chorych bez przerzutów, a w grupie chorych z obustronnymi przerzutami – 16,9-krotnie większe; autorzy ci uzyskali 91,4% 5-letnich przeżyć całkowitych u chorych bez przerzutów i 52,0% z przerzutami jednostronnymi<sup>(3)</sup>. W 2009 roku Fons i wsp. opublikowali analizę grupy 75 chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych i wykazali, że obustronność przerzutów ma znaczenie prognostyczne, ale

Gonzalez Bosquet et al., Hopkins et al. and Lataifeh et al.<sup>(10,15,16,24,25)</sup> are among the proponents of this view. Woelber et al. have demonstrated that in the group of patients with unilateral lymph node metastases, the risk of recurrence is 5.1 times higher than in patients without cancer spread to lymph nodes, whilst in the group of patients with bilateral lymph node involvement, it is as much as 16.9 times higher. The authors achieved 91.4% of 5-year OS in patients free from nodal involvement and in 52.0% of patients with unilateral nodal involvement<sup>(3)</sup>. In 2009, Fons et al. published an analysis of a group of 75 patients with metastases in regional lymph nodes, showing bilateral lymph node involvement to be

tylko wtedy, kiedy do analizy włączone są chore z 1 N+; jeżeli analizowana grupa obejmuje chorych z 2 i więcej N+, jedno- lub obustronność nie mają znaczenia prognostycznego<sup>(9)</sup>. Do podobnych wniosków doszli Baiocchi i wsp., Tabbaa i wsp. oraz van der Steen i wsp.<sup>(4,6,7)</sup> Część autorów w ogóle podważa znaczenie prognostyczne jedno- lub obustronności przerzutów do węzłów chłonnych, uważając, że negatywny prognostycznie efekt obustronności wynika po prostu z większej liczby N+<sup>(4)</sup>. Klasyfikacja zaawansowania raka sromu FIGO 2009 nie uwzględnia problemu jedno- lub obustronności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Kolejne kontrowersje budzi problem znaczenia prognostycznego przejścia nacieku raka poza torebkę węzła chłonnego; zagadnienie to podnoszą tacy autorzy, jak Baiocchi i wsp., van der Steen i wsp., Origoni i wsp., Paladini i wsp., van der Velden i wsp. oraz Hacker<sup>(4,7,14,17,20,22)</sup>. W materiale klinicznym zaprezentowanym przez Baiocchi i wsp. 3 lata przeżyło 37,4% chorych bez nacieku raka poza torebkę węzłów chłonnych i 9,7% chorych, u których takie naciekanie stwierdzono; w materiale van der Steen i wsp. 5-letnie przeżycie wyniosło odpowiednio 66% i 34%, a w pracy Paladini i wsp. 85,7% i 25,0%<sup>(4,7,20)</sup>. Van der Velden i wsp. wykazali, że nawet w grupie chorych z obecnością przerzutu raka tylko w 1 węźle chłonnym przejście nacieku raka poza torebkę węzła chłonnego obniża 5-letnie przeżycie całkowite chorych z 88% do 44%<sup>(22)</sup>. Tabbaa i wsp. oraz Katz i wsp. uważają, że przejście nacieku poza torebkę węzła nie ma niezależnego znaczenia prognostycznego, zwłaszcza u chorych napromieniowanych na teren po usuniętych przerzutowo zmienionych węzłach chłonnych<sup>(6,18)</sup>. W klasyfikacji FIGO 2009 chore z przejściem nacieku poza torebkę węzła chłonnego są automatycznie kwalifikowane do stopnia IIIC.

Raspagliesi i wsp., van der Velden i wsp. oraz Faul i wsp. zwracają uwagę na ewentualną rolę prognostyczną odsetka usuniętych węzłów chłonnych z przerzutami raka<sup>(8,15,22)</sup>, a Oonk i wsp. sugerują gorsze rokowanie u chorych na niezaawansowanego raka sromu, u których usunięty węzeł wartowniczy miał średnicę większą niż 2 mm<sup>(26)</sup>.

Szczególnie niekorzystnym czynnikiem prognostycznym jest obecność przerzutów raka sromu w węzłach chłonnych miednicy; w klasyfikacji FIGO 2009 chore te są kwalifikowane do najwyższego stopnia zaawansowania IVB na równi z chorymi z przerzutami odległymi.

W badanej grupie żaden z wymienionych powyżej potencjalnych czynników prognostycznych nie miał znaczącego statystycznie wpływu na wyniki leczenia.

### **Różnica klasyfikacji FIGO 1988 i 2009 w zakresie wartości prognostycznej w poszczególnych stopniach zaawansowania raka sromu**

Analiza porównawcza wyników leczenia chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania raka sromu wg FIGO 1988 i FIGO 2009 przedstawiona przez van der Steen i wsp.<sup>(7)</sup> wykazała, że:

of a prognostic value, yet only when patients with 1 N+ were included in the analysis. If the analyzed group comprised patients with 2 or more N+, uni- vs. bilaterality had no prognostic value<sup>(9)</sup>. Baiocchi et al., Tabbaa et al. and van der Steen et al. all reached similar conclusions<sup>(4,6,7)</sup>. Some authors question the prognostic value of uni- vs. bilateral involvement of lymph nodes in general, suggesting the negative prognostic effect to result simply from the greater number of N+<sup>(4)</sup>. FIGO 2009 staging system does not account for uni- vs. bilaterality of metastases in regional lymph nodes.

Further controversies are associated with the prognostic value of extracapsular spread of lymph node metastases. This is an issue that has been discussed by many authors, including Baiocchi et al., van der Steen et al., Origoni et al., Paladini et al., van der Velden et al. and Hacker<sup>(4,7,14,17,20,22)</sup>. According to the clinical data presented by Baiocchi et al., 3-year survival was achieved by 37.4% of patients in their study without extracapsular spread vs. 9.7% of those with extracapsular infiltration. In a study by van der Steen et al., 5-year survival rate was 66% and 34%, respectively, whilst in a study by Padini et al. – 85.7% and 25.0%, respectively<sup>(4,7,20)</sup>. Van der Velden et al. demonstrated that even in the group of patients with cancer spread to just 1 lymph node, extracapsular growth reduced 5-year OS rate from 88% to 44%<sup>(22)</sup>. Tabbaa et al. and Katz et al. have suggested that extracapsular spread has no independent prognostic value, especially in patients treated with irradiation of the site where the removed metastasized lymph nodes were located<sup>(6,18)</sup>. According to FIGO 2009 staging system, patients with extracapsular lymph node metastases are automatically classified as stage IIIC.

Raspagliesi et al., van der Velden et al. and Faul et al. have pointed out the potential prognostic value of the percentage of the removed positive lymph nodes<sup>(8,15,22)</sup>, and Oonk et al. have suggested a worse outlook of patients with early-stage vulvar cancer in whom the removed sentinel lymph node was larger than 2 mm<sup>(26)</sup>.

A particularly unfavourable prognostic factor is vulvar cancer spread to the pelvic lymph nodes. According to FIGO 2009 staging system, the patients are classified as IVB (the most advanced stage) just like patients with distant metastases.

In our study, we have not been able to identify any of the potential prognostic factors listed above as having a statistically significant effect on treatment outcomes.

### **The differences between FIGO 1988 and FIGO 2009 staging systems in terms of the prognostic value for given vulvar cancer stages**

A comparative analysis of the treatment outcomes of patients with given FIGO 1988 and FIGO 2009 stages of vulvar cancer presented by van der Steen et al.<sup>(7)</sup> yielded the following results:



- chore N0 miały dobre rokowanie i nie stwierdzono różnic w przeżyciach, bez względu na to, czy guz pierwotny był mniejszy czy większy od 2 cm, stąd też chore ze stopniem II FIGO 1988 zostały przeniesione do stopnia IB FIGO 2009 (80% chorych);
- chore z miejscowo zaawansowanym rakiem (stopień III), ale N0, miały lepsze rokowanie niż chore z jednostronnym N+, stąd 7 z nich przeniesiono ze stopnia III FIGO 1988 do stopnia II FIGO 2009;
- liczba N+ jest znaczącym czynnikiem rokowniczym: całkowite przeżycie 5-letnie wyniosło 67%, 55%, 48% i 25% odpowiednio u chorych z 1 N+, 2 N+, 3 N+ oraz 4 i więcej N+;
- przejście nacieku raka poza torebkę węzła chłonny jest złym czynnikiem prognostycznym, co uzasadnia kwalifikację takich chorych do stopnia IIIC FIGO 2009;
- obustronność N+ nie jest samodzielnym czynnikiem prognostycznym, gdyż wyraża się poprzez ogólną liczbę N+;
- różnice przeżyć pomiędzy stopniami zaawansowania IIIA, IIIB i IIIC w klasyfikacji FIGO 2009 są znamienne statystycznie.

W konkluzji van der Steen i wsp. stwierdzili, że wprowadzenie klasyfikacji FIGO 2009 było całkowicie uzasadnione. Artykuł van der Steen i wsp.<sup>(7)</sup> wywołał jednak falę krytyki, którą rozpoczął list do redakcji Sznurkowskiego<sup>(27)</sup>, a którą później wyrażali autorzy kilku kolejnych publikacji, w tym Tabbaa i wsp. w 2012 roku. Celem tego ostatniego opracowania było zbadanie, jak wprowadzenie klasyfikacji FIGO 2009 wpłynęło na klasyfikację chorych do poszczególnych stopni zaawansowania raka sromu i jaka jest wartość prognostyczna tej kwalifikacji<sup>(6)</sup>. Porównanie systemów klasyfikacji FIGO 1988 i FIGO 2009 dokonane przez autorów wykazało, że:

- przeklasyfikowanie chorych z guzem >2 cm ze stopnia II FIGO 1988 do stopnia IB FIGO 2009 obniżyło odsetek przeżyć 5-letnich z 91,7% do 86,4% (Tabbaa i wsp.<sup>(6)</sup>) oraz z 83,0% do 61,0% (Sznurkowski i wsp.<sup>(5)</sup>) (z 89,7% do 70,7% – materiał własny);
- nie stwierdzono istotnych różnic w przeżyciach 5-letnich pomiędzy podstopniami IIIA, IIIB i IIIC (materiał własny, Tabbaa i wsp.<sup>(6)</sup>);
- nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciach 5-letnich chorych zaklasyfikowanych do stopnia III w FIGO 1988 i 2009 (materiał własny: 26,7% vs 20,0%, Sznurkowski i wsp.: 41% vs 36%<sup>(5)</sup>), choć w obu materiałach klinicznych odsetek 5-letnich przeżyć był niższy przy zastosowaniu klasyfikacji FIGO 2009.

Porównując przeżycia chorych z N+ jedno- i obustronnymi, z uwzględnieniem co najmniej 2 N+, nie stwierdzono różnic znamienych statystycznie.

W podsumowaniu autorzy opracowania podkreślają, że:

- o ile klasyfikacja FIGO 1988 źle różnicowała wyniki leczenia chorych w stopniach zaawansowania II i III raka sromu, o tyle klasyfikacja FIGO 2009 stosunkowo słabo różnicuje wyniki leczenia chorych w stopniach zaawansowania I i II;

- N0 patients were found to have a good prognosis, with no differences in survival rates identified, regardless whether the primary tumor was smaller or larger than 2 cm, hence patients with FIGO 1988 stage II patients were shifted to FIGO 2009 stage IB (80% of patients);
- patients with locally advanced cancer (stage III) but N0 had a better prognosis than patients with unilateral N+, hence 7 of them were reclassified from FIGO 1988 stage III to FIGO 2009 stage II;
- the number of N+ was identified as a significant prognostic factor; 5-year OS rate amounted to 67%, 55%, 48% and 25%, respectively, for patients with 1 N+, 2 N+, 3 N+ and 4 or more N+;
- extracapsular growth of lymph node metastases was determined as an adverse prognostic factor, justifying the classification of such patients as FIGO 2009 stage IIIC;
- bilaterality of N+ was not found to be an independent prognostic factor, whereas the overall N+ number was;
- the differences in survival rates between FIGO 2009 stages IIIA, IIIB and IIIC were identified as statistically significant.

Van der Steen et al. concluded the introduction of FIGO 2009 staging classification to have been fully justified.

The study by van der Steen et al.<sup>(7)</sup> was widely criticized, starting with a letter to the editor written by Sznurkowski<sup>(27)</sup>, and continued by authors of several other publications, including a study by Tabbaa et al. in 2012. The latter was aimed at investigating how the implementation of FIGO 2009 criteria affected the classification of vulvar cancer patients and identifying its actual prognostic value<sup>(6)</sup>. Its authors compared FIGO 1988 and FIGO 2009 staging classifications demonstrating that:

- the shift of patients with a tumor >2 cm from FIGO 1988 stage II to FIGO 2009 stage IB reduced the 5-year OS rate from 91.7% to 86.4% (Tabbaa et al.<sup>(6)</sup>) and from 83.0% to 61.0% (Sznurkowski et al.<sup>(5)</sup>) (from 89.7% to 70.7% in our study);
- no significant differences in 5-year survival rates were identified between substages IIIA, IIIB and IIIC (our study, Tabbaa et al.<sup>(6)</sup>);
- no statistically significant differences were found in 5-year survival rates of patients classified as FIGO 1988 stage III vs. FIGO 2009 stage III (our study: 26.7% vs. 20.0%, Sznurkowski et al.: 41% vs. 36%<sup>(5)</sup>), even though in both studies the 5-year survival rate was lower when FIGO 2009 was employed.

The comparison of the survival rates of patients with uni- and bilateral N+, taking into account at least 2 N+, demonstrated no statistically significant differences.

In their summary, the authors emphasized that:

- even though FIGO 1988 staging system was inefficient in accurately predicting the differences in the treatment outcomes between vulvar cancer stage II and stage III patients, FIGO 2009 is relatively inefficient in stratifying the treatment outcomes of stage I and II patients;

- klasyfikacja FIGO 2009 obniżyła wyniki przeżyć chorych w stopniu zaawansowania I;
- łącząc dawne stopnie I i II w prosty I, zminimalizowano wpływ wielkości guza na wyniki leczenia, o ile guz jest ograniczony do sromu i krocza, a przedstawione wyniki wykazały, że wymiar guza pierwotnego może być istotnym czynnikiem prognostycznym w tej grupie chorych;
- stwierdzono niewielki zysk prognostyczny w nowej klasyfikacji w stopniu zaawansowania III, szczególnie w IIIA i IIIB, a więc mały wpływ wielkości i liczby N+;
- obustronność N+ nie wywiera znaczącego wpływu na przeżycia, co uzasadnia jej usunięcie z klasyfikacji FIGO 2009;
- słuszne jest oddzielenie chorych N– od N+ (stopnie I i II vs III FIGO 2009).

W 2013 roku ukazała się praca Sznurkowskiego i wsp., której celem było porównanie wartości prognostycznej klasyfikacji FIGO 1994 oraz nowej klasyfikacji FIGO 2009<sup>(5)</sup>. W badanej przez autorów grupie 76 chorych na raka sromu w analizie wielocechowej czynnikami prognostycznymi dla 5-letnich przeżyć całkowitych były wiek, stopień zróżnicowania raka wg FIGO 1994, ale nie FIGO 2009.

Opisując klasyfikację FIGO 2009, autorzy stwierdzają, że przesunęła ona chorobę o zaawansowaniu lokoregionalnym w zakresie dolnej części cewki moczowej, pochwy i odbytu do stopnia II, efektywnie oddzielając chorych z N+. Dodatkowo chore z dużymi guzami, ale N0, zostały zaklasyfikowane do I stopnia zaawansowania wraz z chorymi, u których guz miał niewielkie rozmiary. Istotna zmiana, zdaniem autorów, dotyczyła stopnia III; został on zarezerwowany dla chorych z N+ (chore z guzem o jakimkolwiek wymiarze, z naciekaniami lub bez naciekania sąsiednich struktur, z N+) i składa się z trzech podstopni: IIIA, IIIB i IIIC, opartych na liczbie i wielkości N+. Autorzy podkreślają, że o ile wartość prognostyczna FIGO 1988 była wielokrotnie badana w piśmiennictwie, o tyle wartość prognostyczną FIGO 2009 analizowano jedynie w dwóch wcześniej omówionych publikacjach<sup>(6,7)</sup>.

Słabością przedstawionej analizy jest fakt, że u znacznego odsetka chorych, tj. 44,4%, wykonano jedynie limfadenektomię jednostronną, co mogło prowadzić do przeoczenia chorych z przerzutami do kontralateralnych węzłów chłonnych. Zaniechanie obustronnej limfadenektomii wynikało po części z tendencji do ograniczania zakresu zabiegu u chorych obciążonych internistycznie, a po części z szerokiego stosowania radioterapii w ośrodku i przekonania, że postępowanie chirurgiczne z następową radioterapią znacznie zwiększa ryzyko obrzęku limfatycznego, nie poprawiając kontroli lokalnej ani przeżyć u tych chorych. Cykl opublikowanych później badań GROINSS, które przeprowadzili van der Zee i wsp., pokazał, że założenie to było błędne<sup>(26)</sup>.

Podsumowując przeprowadzone analizy dotyczące wartości prognostycznej klasyfikacji FIGO 2009 w porównaniu z FIGO 1988 oraz opierając się na licznych danych z piśmiennictwa, należy stwierdzić, że poza niewątpliwymi

- the use of FIGO 2009 classification resulted with decreased OS rates of stage I vulvar cancer patients;
- by combining former stages I and II into a simple single stage I, the impact of the tumor's size on outcomes was minimized in cases where the tumor is confined to the vulva and the groin, whilst the presented results showed that the primary tumor's size could be a significant prognostic factor in this group of patients;
- the prognostic gain achieved in the new classification in stage III, particularly IIIA and IIIB, was identified as small, i.e. the impact of the size and the number of the positive regional lymph nodes was identified as small;
- bilaterality of N+ had no significant impact on the survival rates, thus justifying its omission from FIGO 2009 classification;
- the separate categories of N– vs. N+ patients (FIGO 2009 stages I and II vs. III) were justified.

In 2013, a study by Sznurkowski et al. was published, aimed at comparing the prognostic value of FIGO 1994 vs. that of the more recent FIGO 2009 staging system<sup>(5)</sup>. In the group of 76 vulvar cancer patients investigated in this study, multivariate analysis identified age and FIGO 1994 stage, but not FIGO 2009 stage, as valid prognostic factors.

Describing FIGO 2009 staging system, the authors concluded that it shifted locoregional disease to the lower urethra, vagina and anus to stage II, effectively separating these cases from N+ patients. Additionally, patients with large lesions but with N0 were grouped together with patients with small lesions into stage I. A substantial change, in the authors' opinion, regarded stage III, as it was reserved for patients with positive regional lymph nodes (patients with a tumor of any size, with or without infiltration of the adjacent structures, with N+) and is now broken down to three substages: IIIA, IIIB and IIIC, based on the number and size of N+. The authors emphasized that even though the prognostic value of FIGO 1988 staging classification had been evaluated many times, the prognostic value of FIGO 2009 had only been analyzed by the two publications mentioned above<sup>(6,7)</sup>.

The limitation of the analysis is the fact that in a large percentage of patients, i.e. in 44.4%, only unilateral lymphadenectomy was performed, which could prevent the recognition of metastases in the contralateral lymph nodes. The failure to perform bilateral lymphadenectomy was partially the result of a trend for limiting the extent of surgery in patients with internal comorbidities, and partially due to the broad use of radiation therapy in the treating center and the belief that surgery followed by adjuvant radiotherapy significantly increased the risk for lymphatic edema without improving local control or the survival rates. The subsequently published GROINSS study series by van der Zee et al. proved this approach to be misguided<sup>(26)</sup>.

Summarizing the existing analyses of the prognostic value of FIGO 2009 vs. FIGO 1988 classification, and based on the robust body of the available literature data, it must be

zaletami klasyfikacja FIGO 2009 ma również wiele wad<sup>(4-7,10,13,15,16,22,27)</sup>. Należy więc odrzucić opinię van der Steen i wsp. z 2010 roku<sup>(7)</sup> podkreślającą wyłącznie zalety FIGO 2009; badania własne, choć oczywiście niepozba-wione braków (retrospektywny charakter badań, materiał kliniczny obejmujący długi czas, w którym zmieniały się metody diagnostyki i oceny zaawansowania raka, jak również metody leczenia, trudności w określeniu niektórych parametrów, np. głębokości naciekania, wielkości guza itp.), potwierdzają i poszerzają liczne wątpliwości dotyczące tej klasyfikacji, które przedstawili Tabbaa i wsp. w 2012 roku<sup>(6)</sup>, Baiocchi i wsp. w 2013 roku<sup>(4)</sup> oraz Sznurkowski i wsp. w latach 2011 i 2013<sup>(5,27)</sup>.

## WNIOSKI

1. W analizie wieloczechowej metodą Coxa jedynym niezależnym czynnikiem prognostycznym dla 5-letnich przeżyć bezobjawowych okazał się stan mikroskopowy regionalnych węzłów chłonnych.
2. Znaczenie prognostyczne kwalifikacji wg FIGO 2009 wyraża się poprzez:
  - pogorszenie zróżnicowania rokowania chorych w stopniach zaawansowania I i II w porównaniu z FIGO 1988 poprzez włączenie do stopnia I chorych z guzem pierwotnym >2 cm;
  - zminimalizowanie wpływu prognostycznego wielkości guza pierwotnego, szczególnie w grupie chorych bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.

### 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.*

## Piśmiennictwo / References

1. Blecharz P, Urbański K, Karolewski K et al.: Czynniki prognostyczne u chorych na raka sromu w materiale krakowskiego oddziału Centrum Onkologii. *Gin Onkol* 2007; 5: 22–28.
2. Woelber L, Eulenburg C, Choschzick M et al.: Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 503–508.
3. Woelber L, Mahner S, Voelker K et al.: Clinicopathological prognostic factors and patterns of recurrence in vulvar cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 545–552.
4. Baiocchi G, Silva Cestari FM, Rocha RM et al.: Prognostic value of the number and laterality of metastatic inguinal lymph nodes in vulvar cancer: revisiting the FIGO staging system. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 780–785.
5. Sznurkowski JJ, Milczek T, Emerich J: Prognostic factors and a value of 2009 FIGO staging system in vulvar cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287: 1211–1218.
6. Tabbaa ZM, Gonzalez J, Sznurkowski JJ et al.: Impact of the new FIGO 2009 staging classification for vulvar cancer on prognosis and stage distribution. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 147–152.
7. van der Steen S, de Nieuwenhof HP, Massuger L et al.: New FIGO staging system of vulvar cancer indeed provides a better reflection of prognosis. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 520–525.

concluded that aside from its undeniable merits, FIGO 2009 also has numerous shortcomings<sup>(4-7,10,13,15,16,22,27)</sup>. Hence, van der Steen's opinion dating back to 2010, which only highlighted the advantages of FIGO 2009 staging system, cannot be perceived as valid. Our own study, despite not being entirely free from setbacks and limitations (e.g. its retrospective character, clinical data spanning a long period of time during which diagnostic and staging methods as well as management protocols changed, the difficulties in identifying certain parameters, such as the depth of tumor invasion, lesion size, etc.), confirm and deepen the numerous controversies concerning the classification, articulated by Tabbaa et al. in 2010<sup>(6)</sup>, Baiocchi et al. in 2013<sup>(4)</sup>, and Sznurkowski et al. in 2011 and 2013<sup>(5,27)</sup>.

## CONCLUSIONS

1. Multivariate analysis using the Cox model indicated the microscopic status of regional lymph nodes as the sole independent prognostic factor for 5-year DFS.
2. The prognostic value of FIGO 2009 staging classification is reflected by:
  - the deteriorated stratification of prognosis for stage I and stage II patients compared with FIGO 1988, due to including patients with a primary tumor >2 cm as stage I patients;
  - minimizing the prognostic impact of the size of the primary tumor, especially in the group of patients without cancer spread to regional lymph nodes.

### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal links to any persons or organizations who could adversely affect the content of this publication and/or claim any rights thereto.*

8. Faul CM, Mirmow D, Huang Q et al.: Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 381–389.
9. Fons G, Groenen SM, Oonk MH et al.: Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 343–345.
10. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD et al.: Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 408–412.
11. Woelber L, Trillsch F, Kock L et al.: Management of patients with vulvar cancer: a perspective review according to tumour stage. *Ther Adv Med Oncol* 2013; 5: 183–192.
12. Blecharz P, Karolewski K, Bieda T et al.: Prognostic factors in patients with carcinoma of the vulva – our own experience and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 260–263.
13. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al.: Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 997–1003; discussion 1003–1004.
14. Origoni M, Sideri M, Garsia S et al.: Prognostic value of pathological patterns of lymph node positivity in squamous cell carcinoma of the vulva stage III and IVA FIGO. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 313–316.

15. Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A et al.: Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 333–337.
16. Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Gaffey TA et al.: Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 828–833.
17. Hacker NF: Vulvar cancer. In: Berek JS, Hacker NF (eds.): *Practical Gynecologic Oncology*. 4<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 543–581.
18. Katz A, Eifel PJ, Jhingran A et al.: The role of radiation therapy in preventing regional recurrences of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 409–418.
19. Hopkins MP, Reid GC, Vettrano I et al.: Squamous cell carcinoma of the vulva: prognostic factors influencing survival. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 113–117.
20. Paladini D, Cross P, Lopes A et al.: Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 1994; 74: 2491–2496.
21. Blecharz P, Skreń-Magierło J, Basta P et al.: Stężenie sHLA-G i sRCAS1 w osoczu kobiet leczonych operacyjnie z powodu raka sromu jako wskaźnik stanu mikrośrodowiska raka. *Curr Gynecol Oncol* 2009; 7: 192–198.
22. van der Velden J, van Lindert AC, Lammes FB et al.: Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival. *Cancer* 1995; 75: 2885–2890.
23. Hoffman JS, Kumar NB, Morley GW: Prognostic significance of groin lymph node metastases in squamous carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 402–405.
24. Hopkins MP, Reid GC, Johnston CM et al.: A comparison of staging systems for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 34–37.
25. Lataifeh I, Nascimento MC, Nicklin JL et al.: Patterns of recurrence and disease-free survival in advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 701–705.
26. Oonk MH, de Hullu JA, van der Zee AG: Current controversies in the management of patients with early-stage vulvar cancer. *Curr Opin Oncol* 2010; 22: 481–486.
27. Sznurkowski JJ: Letter to the Editor referring to the manuscript entitled: “New FIGO staging system of vulvar cancer indeed provides a better reflection of prognosis” recently reported by van der Steen S. et al., (*Gynecol Oncol* 2010;119:520-5. Epub 2010 Sep 28). *Gynecol Oncol* 2011; 121: 424–425.

Joanna Trawińska<sup>1</sup>, Joanna Skręt-Magierło<sup>1</sup>, Renata Raś<sup>1</sup>,  
Bogusław Gawlik<sup>2</sup>, Andrzej Skręt<sup>1</sup>, Edyta Barnaś<sup>3</sup>

Received: 07.10.2017  
Accepted: 21.11.2017  
Published: 30.11.2017

## Ocena poradnictwa przedoperacyjnego i jakości życia dokonywana przez chore na raka endometrium

### Assessment of preoperative counselling and quality of life of patients with endometrial cancer

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii i Położnictwa, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska

<sup>2</sup> Oddział Ginekologii i Położnictwa, Zespół Opieki Zdrowotnej, Dębica, Polska

<sup>3</sup> Instytut Położnictwa i Ratownictwa Medycznego, Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska

Adres do korespondencji: Edyta Barnaś, Instytut Położnictwa i Ratownictwa Medycznego, Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, ul. Pigionia 6, 35-310 Rzeszów, tel.: +48 17 872 11 98, faks: +48 17 872 11 95, e-mail: ebarnas@interia.eu

<sup>1</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Frederick Chopin Voivodeship Teaching Hospital No. 1, University of Rzeszów, Rzeszów, Poland

<sup>2</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Healthcare Centre, Dębica, Poland

<sup>3</sup> Institute of Obstetrics and Emergency Medicine, Medical Faculty, University of Rzeszów, Rzeszów, Poland

Correspondence: Edyta Barnaś, Institute of Obstetrics and Emergency Medicine, Medical Faculty, University of Rzeszów, Pigionia 6, 35-310 Rzeszów, Poland, tel.: +48 17 872 11 98, fax: +48 17 872 11 95, e-mail: ebarnas@interia.eu

#### Streszczenie

**Cel:** Głównym celem niniejszej pracy było uzyskanie od pacjentek z rakiem endometrium opinii na temat jakości informacji przekazanych im przed operacją. Dodatkowym celem było skorelowanie tych opinii z czynnikami socjodemograficznymi. **Materiał i metody:** Prospektywnym badaniem kohortowym objęto 123 chore z rakiem endometrium potwierdzonym w badaniu histopatologicznym, leczone operacyjnie w Klinice Ginekologii i Położnictwa w Rzeszowie w latach 2012–2014. W badaniu zastosowano kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-INFO25 wypełniane przed wypisem z oddziału. W analizie statystycznej za pomocą analizy korelacji rang oceniono wpływ czynników mających charakter porządkowy. W przypadku czynników o charakterze nominalnym wyliczono wartości średnie i wartości środkowe w porównywanych grupach, a następnie za pomocą testu Kruskala–Wallisa lub testu Manna–Whitneya oceniano różnicę w rozkładzie miar jakości informacji w tych grupach. **Wyniki:** Z danych uzyskanych od pacjentek, które wypełniły moduł INFO25, wynika, że najczęściej informacji otrzymały one na temat badań (60,3%) i choroby (55%), mniej dowiedziały się o leczeniu (43,4%), a najmniej o jego kontynuacji (28,5%). Chore oceniły najwyższą przydatność informacji (64,5%). Ogólna jakość ich życia wynosiła  $55 \pm 22$ . Wykazano niską korelację między oceną informacji a jakością życia. Z lepszą oceną uzyskanych informacji wiązały się młodszy wiek, wyższy poziom wykształcenia i bycie w związku partnerskim. **Wnioski:** Ocena jakości informacji przekazywanych w okresie przedoperacyjnym jest uzależniona od indywidualnych cech odbiorcy, co należy uwzględnić w procesie informowania. Ponadto należy zwrócić większą uwagę na przekazywanie informacji odnośnie do zasad leczenia i jego kontynuacji.

**Słowa kluczowe:** rak endometrium, informacja, jakość życia

#### Abstract

**Purpose:** The main aim of the study was to obtain feedback from patients with endometrial cancer on the quality of information provided to them prior to surgery. An additional aim was to correlate these opinions with sociodemographic factors. **Material and methods:** One hundred and twenty-three patients with endometrial cancer diagnosed by means of tissue sampling, treated surgically at the Department of Gynecology and Obstetrics in Rzeszów, Poland in 2012–2014 were enrolled in a prospective cohort study. The questionnaires used were: EORTC QLQ-C30 and QLQ-INFO25, completed before discharge from hospital. Statistical analysis assessed the influence of ordinal categorical variables by means of rank correlation analysis. For nominal variables, the mean and median values in the groups compared were calculated, and then the difference in the distribution of the domains of information quality in these groups was estimated using the Kruskal–Wallis test or the Mann–Whitney test. **Results:** According to data supplied by the patients who filled out INFO-25, they received the largest amount of information about medical tests (60.3%) and the disease itself (55%). They were informed less adequately about

treatment (43.4%), and the scarcest information was provided in regard to follow-up (28.5%). The helpfulness of the information received (64.5%) was assessed the highest. Overall quality of their life amounted to  $55 \pm 22$ . A low correlation was found between the assessment of information and the quality of life. A younger age, higher level of education and having a partner correlated with a higher score awarded to the information received. **Conclusion:** The assessment of the quality of the information provided preoperatively depends on the individual characteristics of the recipient, which should be taken into account in the information process. In addition, more attention should be paid to the provision of information concerning the treatment protocol and follow-up.

**Keywords:** endometrial cancer, information, quality of life

## WSTĘP

Rak endometrium jest najczęstszym, ale i najlepiej rokującym nowotworem złośliwym narządu płciowego u kobiet. W krajach zachodnich występuje z częstością 15–25 na 100 000 kobiet rocznie. Ponad 75% nowotworów trzonu macicy jest rozpoznawanych we wczesnym stadium, co skutkuje dobrym rokowaniem z pięcioletnim przeżyciem sięgającym 80% w Stanach Zjednoczonych i Holandii<sup>(1,2)</sup>. Pacjentki z rakiem endometrium to zwykle kobiety po menopauzie, otyłe, z dodatkowymi chorobami współistniejącymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia i cukrzyca<sup>(3–5)</sup>. Rozpoznawanie niższych stadiów zaawansowania nowotworów wiąże się z możliwością zastosowania leczenia operacyjnego. Interesującym zagadnieniem jest dokonywana przez chore ocena informacji uzyskanych w okresie przedoperacyjnym, jak również uwarunkowania tej opinii. Zbadanie poziomu przekazanych informacji i ocena stopnia zadowolenia z ich jakości są niezbędne, by ustalić, czy są one wystarczające, czy też wymagają pogłębienia.

Jak wynika z licznych badań, zakres i sposób przekazywania informacji o diagnozie i zasadach leczenia, w tym skutkach ubocznych terapii, mogą wpływać na lepszą współpracę z pacjentem onkologicznym, co przekłada się na jego zadowolenie z opieki i poczucie kontroli sytuacji<sup>(6–8)</sup>. Chorzy onkologicznie są grupą szczególnie wymagającą i chcą otrzymywać jak najwięcej informacji<sup>(9–11)</sup>. Stąd często spotykamy się z sytuacją, w której pacjenci, nie uzyskawszy dostatecznej ilości danych od personelu medycznego, sięgają do dodatkowych źródeł: różnego rodzaju broszur lub wiadomości z internetu<sup>(12)</sup>. Ostatnie badania Papadakis i wsp. jednoznacznie wykazują, że chore na nowotwory narządu rodowego przywiązują największą wagę do otrzymywania informacji medycznych<sup>(13)</sup>. Jest to zgodne z wynikami wcześniejszych doniesień, według których dla chorych onkologicznie najważniejsze są informacje o istocie (rozprzestrzenianiu się) choroby i działaniach niepożądanych związanych z leczeniem<sup>(14–16)</sup>. Badania z udziałem żyjących chorych na raka wskazują, że pacjenci, którzy są zadowoleni z przekazanych im informacji, cechują się lepszą jakością życia oraz niższym poziomem depresji i lęku<sup>(17,18)</sup>, zwłaszcza gdy ich potrzeby informacyjne są zaspokajane na każdym etapie choroby nowotworowej<sup>(19)</sup>.

## INTRODUCTION

Endometrial cancer is one of the most frequent malignancies in women, but also one associated with the best prognosis. The incidence rate in Western Europe amounts to 15–25 per 100,000 women per year. More than 75% of the cases of uterine body cancers are diagnosed at an early stage, resulting in a good prognosis with 80% rate of five-year survival in the United States and the Netherlands<sup>(1,2)</sup>. Patients with endometrial cancer are usually postmenopausal, obese women with comorbidities including hypertension, hyperlipidemia and diabetes<sup>(3–5)</sup>. Frequent diagnosis of earlier stages of cancer is associated with the possibility of surgical management. It seems an interesting issue how patients assess preoperative information they are provided with and what the determinants of this opinion at this stage of treatment are. It is essential to evaluate the scope of information provided and patients' satisfaction with its quality to determine whether it is sufficient or should be more thorough.

According to numerous studies, the scope and manner of providing information about the diagnosis and treatment protocol, including the side effects of the therapy, may lead to improved cooperation between the oncologic patient and the medical team, resulting with patients' increased satisfaction with received care and their sense of staying in control of the situation<sup>(6–8)</sup>. Oncologic patients are a particularly demanding group in terms of information and are keen to receive as much information as possible<sup>(9–11)</sup>. Hence, if patients feel information received from the medical staff is inadequate, they frequently look for additional sources of information, such as various brochures or online resources<sup>(12)</sup>. A recent study by Papadakis et al. has clearly shown gynecologic cancer patients to attach the greatest importance to receiving adequate medical information<sup>(13)</sup>. This is consistent with previous reports that oncologic patients find the information about the character of the disease (proliferation) and treatment-related adverse events key<sup>(14–16)</sup>. Studies covering cancer survivors have shown that patients who are satisfied with the information received have a better quality of life and a lower level of depression and anxiety<sup>(17,18)</sup>, especially when their information needs are met at every stage of the disease<sup>(19)</sup>.

## CEL PRACY

Cele niniejszej pracy obejmowały: 1) uzyskanie opinii pacjentek na temat jakości uzyskanej informacji przedoperacyjnej; 2) skorelowanie dokonanych przez pacjentki ocen informacji przedoperacyjnej z czynnikami socjodemograficznymi.

## MATERIAŁ I METODY

Kohortowym badaniem prospektywnym objęto 123 chore na potwierdzonego histopatologicznie raka endometrium, hospitalizowane w Klinice Ginekologii i Położnictwa Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 1 w Rzeszowie. Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Rzeszowskim (uchwała nr 13/12/2012). Badanie przeprowadzono w latach 2012–2014.

Wszystkie ankietowane kobiety wyraziły świadomą pisemną zgodę na znieczulenie i zabieg operacyjny po uzyskaniu informacji o proponowanym leczeniu, metodach alternatywnych, możliwych powikłaniach oraz przebiegu rekonwalescencji pooperacyjnej. Informacje te były przekazywane przez lekarza prowadzącego i położną, wchodzących w skład zespołu diagnostyczno-terapeutycznego. Chore wyraziły również pisemną zgodę na udział w badaniu. Spełniały one następujące warunki włączenia do badania: a) pacjentki z rakiem endometrium potwierdzonym wynikiem badania histopatologicznego, bez oznak przechodzenia nowotworu na sąsiadujące struktury w badaniach obrazowych (badanie ultrasonograficzne, tomografia komputerowa); b) kwalifikacja do zabiegu operacyjnego; c) świadoma zgoda na zabieg operacyjny; d) pisemna zgoda na udział w projekcie; e) kompletnie wypełnione kwestionariusze. Warunkiem wyłączenia był brak zgody na udział w badaniu, którego nie deklarowała żadna pacjentka.

W badaniu wykorzystano kwestionariusz zawierający dane socjodemograficzne i kliniczne oraz nomotetyczne kwestionariusze grupy European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 (*core*) z modulem QLQ-INFO25.

Dane socjodemograficzne i kliniczne obejmowały: wiek, wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI), miejsce zamieszkania, poziom wykształcenia, stan cywilny, wynik histopatologiczny, stopień zaawansowania nowotworu według Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), rodzaj operacji i choroby współistniejące. Dane zebrano na podstawie ankiet samodzielnie wypełnionych przez pacjentki oraz dokumentacji medycznej.

Kwestionariusz QLQ-C30 przeznaczony jest do badania jakości życia u chorych onkologicznie. Składa się z 30 pytań pogrupowanych w trzy części: skala funkcjonalna (funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, społeczne), skala objawów (zmęczenie, nudności i wymioty, ból, duszność, bezsenność, obniżenie łaknienia, zaparcia,

## PURPOSE

The aim of the study was to: 1) collect patients' opinion about the quality of preoperative information; 2) correlate patients' assessment of preoperative information with sociodemographic factors.

## MATERIAL AND METHODS

The prospective cohort study included patients with endometrial cancer diagnosed by endometrial biopsy, hospitalized at the Department of Gynecology and Obstetrics of the Voivodeship Teaching Hospital in Rzeszów, Poland. The study was approved by the Bioethics Committee of the University of Rzeszów (Ref. No. 13/12/2012). The study was conducted in 2012–2014.

All the surveyed women provided their written informed consent for anesthesia and surgery after receiving information about the suggested treatment protocol, alternative methods of treatment, possible complications and the course of postoperative recovery. This information was provided by the attending physician and gynecologic nurse who were members of the diagnostic and therapeutic team. The patients also provided their written consent to participate in the study. The inclusion criteria for the study were as follows: a) patients with endometrial cancer confirmed by histopathological findings, with no signs of tumor progression to adjacent structures in imaging studies (ultrasound, computed tomography); b) eligible for surgical treatment c) informed consent for surgery; d) written consent for the participation in the study; e) questionnaires filled in completely. The exclusion criterion was a lack of consent to participate in the study, with none of the patients declaring a lack of consent to participate in the study. The study covered 123 women.

The tools used for the study were a sociodemographic and clinical data questionnaire, and nomothetic questionnaires of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), QLQ-C30 (*core*) with module QLQ-INFO25.

The sociodemographic and clinical data questionnaire was designed to collect information such as age, body mass index (BMI), place of residence, educational level, marital status, histopathological findings, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage, type of surgical procedure, and comorbidities. The data were collected directly from the participants and from medical records.

QLQ-C30 questionnaire is designed to assess the quality of life among oncologic patients. It consists of 30 questions grouped into three parts: functional scales (physical, role, emotional, social and cognitive functioning), symptom scales (fatigue, nausea and vomiting, pain, dyspnea, insomnia, reduced appetite, constipation, diarrhea, financial difficulty) and the overall health status/QOL<sup>(20)</sup>.

Module QLQ-INFO25 includes 25 questions grouped in four scales containing subscales related to the information

biegunka, trudności finansowe) i ogólny stan zdrowia oraz jakość życia<sup>(20)</sup>.

Moduł QLQ-INFO25 zawiera 25 pytań pogrupowanych w cztery skale zawierające subscale odnoszące się do informacji otrzymanych podczas obecnej choroby i leczenia (dotyczących choroby, diagnostyki, leczenia, badań kontrolnych) i osiem pojedynczych skal (informacje na temat miejsc opieki zdrowotnej, samopielęgnacji, informacja na piśmie, informacja na CD, satysfakcja z informacji, chęć uzyskania mniejszej lub większej ilości informacji i ogólna ocena przydatności informacji). Dla 21 pozycji odpowiedzi zaznaczano na czteropunktowej skali („wcale”, „niewiele”, „dość dużo”, „bardzo dużo”), dla 4 pozycji wskazywano odpowiedzi twierdzące lub przeczące: „tak” lub „nie”. Miary oceny uzyskanych informacji przedstawiono w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższa wartość oznaczała wyższą ocenę dostarczonych informacji w danym zakresie<sup>(21)</sup>.

Badanie przeprowadzono według następującego schematu: po kwalifikacji pacjentek do operacji wykonywano rutynowe badania, dodatkowo uzyskiwano zgodę na leczenie i udział w badaniu. Następnie chore wypełniały kwestionariusze: socjodemograficzny i EORTC QLQ-C30. Po operacji, przed wypisem z oddziału (6. doba), pacjentki uzupełniały kwestionariusz EORTC QLQ-INFO25 w celu oceny jakości informacji przekazywanych przed zabiegiem operacyjnym. Opracowanie statystyczne wykonano za pomocą programu Statistica 10. Za poziom istotności statystycznej przyjęto 0,05. Dane zebrane przy wykorzystaniu kwestionariuszy grupy EORTC opracowano na bazie instrukcji otrzymanej wraz ze zgodą na ich zastosowanie. Zastosowano statystykę opisową, wyliczając wartości średnie, wartości środkowe, odchylenie standardowe i wartości minimalne oraz maksymalne. Korelacje pomiędzy dwiema cechami liczbowymi dla skali jakości życia QLQ-C30 i jakości informacji QLQ-INFO25 zbadano przy użyciu współczynnika korelacji rang Spearmana. W przypadku czynników mających charakter nominalny wyliczono wartości średnie i wartości środkowe w porównywanych grupach, a następnie oceniano różnicę w rozkładzie miar jakości informacji w tych grupach za pomocą testu Kruskala-Wallisa lub Manna-Whitneya – dotyczyło to danych socjodemograficznych i oceny jakości informacji QLQ-INFO25.

## WYNIKI

Badanie obejmowało grupę 123 chorych na raka endometrium. Średni wiek badanych pacjentek wyniósł 62,5 roku. Zanotowano stosunkowo wysoką średnią wartość BMI – 31,5 kg/m<sup>2</sup>. U większości kobiet stwierdzono wczesny stopień zaawansowania klinicznego według FIGO – IA i IB. Dominowały przypadki gruczolakoraka endometrium. W badanej grupie było więcej mieszkanek miast (52,8%) niż terenów wiejskich (47,2%). Przeważały pacjentki ze średnim poziomem wykształcenia (39%). Wykazano wysoki odsetek chorób współistniejących, w tym najczęściej nadciśnienie tętnicze i cukrzycę. Najczęstszą metodą leczenia operacyjnego

received during the patient's current disease and its treatment (disease, diagnostic process, treatment, follow-up) as well as eight individual scales (information about the places of receiving care, self-help attempts, receiving written information, receiving digital information – CD, satisfaction with the information received, a wish to receive less or more information and overall helpfulness of the information received). The answers to 21 items were selected from a four-point Likert-like scale (“not at all,” “a little,” “quite a bit,” “very much”), while the answers to four items were “yes” or “no.” The assessment of the information received was presented within the range from 0 to 100, with higher values representing better quality of the information provided<sup>(21)</sup>.

The study was carried out according to the following protocol: after the patients were found eligible for surgery, routine tests were conducted and consent for treatment and participation in the study were obtained. Subsequently, the subjects completed the sociodemographic and EORTC QLQ-C30 questionnaire. After surgery, the patients completed EORTC QLQ-INFO25 questionnaire to assess the quality of the information provided preoperatively.

The statistical analysis was conducted with Statistica 10 software. The level of significance was set at 0.05. The data collected with the EORTC questionnaires was processed on the basis of the instruction provided with the permission to use the questionnaires. Descriptive statistics was used to calculate mean values, median values, standard deviation, minimum and maximum values. Correlations between two numerical characteristics of the quality of life QLQ-C30 and the quality of information QLQ-INFO25 questionnaires were analyzed using Spearman's rank correlation coefficient. For nominal values, mean values and median values in the compared groups were calculated, and then the difference in the distribution of information quality measures in these groups was assessed using the Kruskal-Wallis or Mann-Whitney test. This included sociodemographic data and assessment of the quality of information QLQ-INFO25.

## RESULTS

The study covered 123 women with endometrial cancer, with a mean age of 62.5 years. They had a relatively high mean BMI of 31.5 kg/m<sup>2</sup>. Most of them had an early FIGO clinical stage – IA and IB. Endometrial adenocarcinoma was the most prevalent type of cancer in the group. There were more urban dwellers (52.8%) than rural dwellers (47.2%) in the studied group. In terms of the education level, the largest group were women with secondary education, accounting for 39% of the patients. A high rate of comorbidities such as hypertension and diabetes was observed. The most common method of surgical treatment was hysterectomy and adnexectomy with pelvic lymphadenectomy (65.9%). Pelvic lymphadenectomy was



było usunięcie macicy z przydatkami z limfadenektomią miedniczną (65,9%), którą wykonano u 70% kobiet; w 5 przypadkach była ona uzupełniona o omentektomię. Dane socjodemograficzne i kliniczne przedstawiono w tab. 1.

Zmienna <i>Characteristics</i>	Średnia (SD) <i>Mean (SD)</i>	Liczba (%) <i>Frequency (%)</i>
<b>Wiek (lata):</b> <i>Age:</i>	62,5 ± 10,7	
<b>BMI:</b>	31,5 ± 7,3	
<b>Miejsce zamieszkania:</b> <i>Place of residence:</i>		
• wieś <i>rural area</i>		58 (47,2)
• miasto <i>urban area</i>		65 (52,8)
<b>Wykształcenie:</b> <i>Education level:</i>		
• podstawowe <i>primary</i>		24 (19,5)
• zawodowe <i>vocational</i>		25 (20,4)
• średnie <i>secondary</i>		48 (39,0)
• wyższe <i>higher</i>		26 (21,1)
<b>Stan cywilny:</b> <i>Marital status:</i>		
• samotna lub wdowa <i>single or widowed</i>		46 (37,4)
• mężatka <i>married</i>		77 (62,6)
<b>Wynik histologiczny:</b> <i>Histopathology findings:</i>		
• endometrialny G1 <i>endometrium G1</i>		75 (61,0)
• endometrialny G2 <i>endometrium G2</i>		33 (26,8)
• endometrialny G3 <i>endometrium G3</i>		10 (8,2)
• śluzowy <i>mucosa</i>		1 (0,8)
• płaskonabłonkowy <i>squamous cell</i>		1 (0,8)
• surowiczy <i>serosa</i>		3 (2,4)
<b>Klasyfikacja FIGO:</b> <i>FIGO stage:</i>		
• IA		68 (55,3)
• IB		28 (22,8)
• II		27 (21,9)

performed in 70% of the women, in 5 cases it was accompanied by omentectomy. The sociodemographic and clinical data are presented in Tab. 1.

Zmienna <i>Characteristics</i>	Średnia (SD) <i>Mean (SD)</i>	Liczba (%) <i>Frequency (%)</i>
<b>Rodzaj operacji:</b> <i>Type of surgery:</i>		
• usunięcie macicy z przydatkami <i>hystero-adenectomy</i>		37 (30,0)
• usunięcie macicy z przydatkami + limfadenektomia <i>hystero-adenectomy + lymphadenectomy</i>		81 (65,9)
• usunięcie macicy z przydatkami + limfadenektomia + omentektomia <i>hystero-adenectomy + lymphadenectomy + omentectomy</i>		5 (4,1)
<b>Choroby współistniejące:</b> <i>Comorbidities:</i>		
• nadciśnienie tętnicze <i>hypertension</i>		70 (56,9)
• cukrzyca <i>diabetes</i>		23 (18,7)
• niedoczynność tarczycy <i>hypothyroidism</i>		12 (9,8)
• nadczynność tarczycy <i>hyperthyroidism</i>		6 (4,9)
• astma <i>asthma</i>		5 (4,1)
• jaskra <i>glaucoma</i>		5 (4,1)
• depresja <i>depression</i>		4 (3,3)
• osteoporoza <i>osteoporosis</i>		3 (2,4)
• zakrzepica żył <i>thrombosis</i>		2 (1,6)
• marskość wątroby <i>cirrhosis</i>		2 (1,6)
• alergie <i>allergies</i>		1 (0,8)
• choroba nerek <i>renal disease</i>		1 (0,8)
• niedokrwistość <i>anemia</i>		1 (0,8)
• arytmia <i>arrhythmia</i>		1 (0,8)
• niewydolność serca <i>heart failure</i>		1 (0,8)
• brak schorzeń <i>no comorbidities</i>		37 (30,0)

Tab. 1. Dane socjodemograficzne i kliniczne badanej grupy (n = 123)

Tab. 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the sample (n = 123)

<b>QLQ-C30 – miary:</b> <i>QLQ-C30 – domains:</i>	$\bar{x}$	<b>Mediana</b> <i>Median</i>	<b>SD</b>	<b>Min.</b> <i>Min.</i>	<b>Maks.</b> <i>Max.</i>
• skala funkcyjna – razem <i>functional scales – total</i>	55%	50%	22%	0%	100%
• funkcjonowanie fizyczne <i>physical functioning</i>	86%	93%	18%	13%	100%
• pełnienie ról <i>role functioning</i>	85%	100%	25%	0%	100%
• funkcjonowanie emocjonalne <i>emotional functioning</i>	67%	75%	27%	0%	100%
• funkcjonowanie poznawcze <i>cognitive functioning</i>	86%	100%	20%	0%	100%
• funkcjonowanie społeczne <i>social functioning</i>	81%	100%	27%	0%	100%
• zmęczenie <i>fatigue</i>	21%	11%	21%	0%	89%
• nudności i wymioty <i>nausea and vomiting</i>	3%	0%	11%	0%	67%
• ból <i>pain</i>	16%	0%	26%	0%	100%
• duszność <i>dyspnea</i>	6%	0%	15%	0%	100%
• bezsenność <i>insomnia</i>	21%	0%	29%	0%	100%
• obniżenie łaknienia <i>appetite loss</i>	7%	0%	18%	0%	100%
• zaparcia <i>constipation</i>	17%	0%	23%	0%	67%
• biegunka <i>diarrhea</i>	4%	0%	14%	0%	100%
• trudności finansowe <i>financial difficulties</i>	17%	0%	28%	0%	100%
• informacje na temat miejsc opieki zdrowotnej <i>places of receiving care</i>	28,7%	33,3%	26,8%	0,0%	100,0%
• informacje o samopielęgnacji <i>self-help attempts</i>	35,5%	33,3%	30,4%	0,0%	100,0%
• satysfakcja z otrzymanych informacji <i>satisfaction with the information received</i>	56,6%	66,7%	28,3%	0,0%	100,0%
• ogólna ocena przydatności informacji <i>overall helpfulness of the information received</i>	64,6%	66,7%	28,2%	0,0%	100,0%
• ogólny wskaźnik (QLQ-INFO25) <i>overall index of QLQ-INFO25</i>	44,4%	44,0%	12,4%	17,4%	78,0%
<b>QLQ-INFO25 – miary:</b> <i>QLQ-INFO25 – domains:</i>	<b>N</b>		<b>Procent*</b> <i>Percent*</i>		
• informacja pisemna <i>receiving written information</i>	114		92,7		
• chęć uzyskania większej ilości informacji <i>wish to receive more information</i>	80		65,0		
• chęć uzyskania mniejszej ilości informacji <i>wish to receive less information</i>	3		2,4		
• informacja na CD <i>receiving digital information (CD)</i>	0		0,0		
* Suma nie musi wynosić 100%, gdyż można było wskazać dowolną liczbę wariantów odpowiedzi. <i>* The sum does not need to equal 100%, since any number of answer variants could be selected.</i>					

Tab. 2. Jakość życia i jakość informacji medycznej mierzone kwestionariuszami EORTC QLQ-C30 i QLQ-INFO25  
Tab. 2. Quality of life and medical information measured with EORTC QLQ-C30 and QLQ-INFO25 questionnaires

Przed zabiegiem operacyjnym pacjentki określiły ogólną jakość życia średnio na 55%. Najwyżej oceniły funkcjonowanie fizyczne (86%) i pełnienie ról (85%), gorzej zaś – funkcjonowanie emocjonalne (67%). Natężenie objawów i dolegliwości było największe w przypadku zmęczenia i bezsenności (21%), a najmniejsze w przypadku nudności i wymiotów (3%). Po operacji respondentki oceniały jakość informacji uzyskanych w okresie przedoperacyjnym (QLQ-INFO25). Najlepiej oceniły informacje o badaniach (60,3%) i chorobie (55%), gorzej – informacje o leczeniu (43,4%), natomiast najgorzej – o badaniach kontrolnych po zakończonym leczeniu operacyjnym (28,5%). Przydatność informacji została oceniona najwyżej (64,5%), satysfakcja – niżej (56,6%). Chęć uzyskania większej ilości informacji wyraziło 65% pacjentek. Tylko 2,4% chorych uznało, że otrzymało zbyt wiele informacji. Ogólny wskaźnik oceny informacji wyniósł 44,4%. Analizę poziomu jakości życia i informacji medycznej przedstawiono w tab. 2.

Przeanalizowano wpływ różnych czynników na ocenę jakości informacji. Wykazano istotne zależności pomiędzy wiekiem, wykształceniem, miejscem zamieszkania, stanem cywilnym a komponentami skali QLQ-INFO25. Nie uzyskano wzajemnych korelacji w przypadku BMI i czasu oczekiwania na zabieg. Starsze kobiety oceniły niżej informacje o chorobie, wyżej zaś – satysfakcję z otrzymanych informacji. Na odbiór informacji o chorobie miało wpływ wykształcenie: pacjentki z wykształceniem wyższym oceniły je najlepiej, z podstawowym – najgorzej. Znamienne statystycznie różnice między miastem a wsią dotyczą tylko ogólnej oceny przydatności przekazanych informacji – w tej kategorii wyższe oceny przyznawały mieszkanki miast. Po uwzględnieniu ogólnego wskaźnika kwestionariusza wynikającego z odpowiedzi respondentek okazało się, że mężatki oceniały informacje o badaniach lepiej w porównaniu z osobami samotnymi. Analizę wpływu wybranych czynników na ocenę jakości uzyskanej informacji medycznej zaprezentowano w tab. 3.

## OMÓWIENIE

W ginekologii operacyjnej, podobnie jak w chirurgii, od kilku lat postulowane jest wdrożenie szybkiej terapii. Niniejsze badanie wpisuje się w tę strategię w kontekście analizy jakości życia i satysfakcji z informacji medycznej u chorych poddawanych operacji z powodu nowotworu endometrium.

Interesującą kwestię stanowi wykazany wpływ wybranych czynników demograficznych na ocenę jakości informacji uzyskanych w okresie przedoperacyjnym. W tym obszarze istotne wydaje się kryterium wieku. Jak wykazano, starsze pacjentki niżej oceniły przekazane im informacje o chorobie, ale interesujący jest fakt, że ogólny poziom satysfakcji z otrzymanych informacji był w tej grupie wyższy niż wśród młodszych pacjentek. Te dane wyraźnie wskazują na potrzebę indywidualizacji przekazywanych informacji, z uwzględnieniem możliwości percepcyjnych odbiorcy

Prior to surgery, the mean result of the quality of life assessment was 55%. Physical functioning and role functioning scored the highest (at 86% and 85%, respectively), whilst emotional functioning scored lower (67%). The most common symptoms and ailments in the studied group were fatigue and insomnia (21%), and the least frequent – nausea and vomiting (3%). Following surgery, the respondents assessed the information received preoperatively (QLQ-INFO25). The information about the medical tests (60.3%) and the disease (55%) was assessed the highest, whilst the information about treatment (43.4%) scored lower, and information regarding follow-up was assessed the lowest (28.5%). The helpfulness of the information received was assessed by the patients the highest (64.5%), satisfaction with it was lower (56.6%). 65% of the patients reported the willingness to get more information. Only 2.4% of them thought they had received overwhelming information. Overall information assessment index amounted to 44.4%. The analysis of the level of quality of life and medical information is presented in Tab. 2.

The impact of various factors on the quality of information was analyzed, with significant relationships between the patients' age, educational level, place of residence, marital status and the items in QLQ-INFO25 found. There was no correlation between BMI and the waiting time for the procedure. Older women assessed the information concerning the disease lower, while their satisfaction with the information – higher. The education level influenced the reception of the information about the disease. Patients with higher education evaluated the information the best, whilst those with primary education – the worst. Statistically significant differences between residents of urban and rural areas only apply to the overall assessment of the helpfulness of the information received – urban dwellers awarded higher scores in this category. The overall questionnaire score based on the subjects' responses was analyzed, with married women found to have assessed information regarding medical tests higher than single subjects. The analysis of the influence of selected items on the assessment of the quality of medical information is presented in Tab. 3.

## DISCUSSION

The fast-track protocol in patient management has been growing in popularity recently, both in surgery and surgical gynecology. Our study is a part of this strategy with regard to the quality of life and satisfaction with medical information in patients undergoing surgery due to endometrial cancer.

The impact of selected demographic factors on patients' assessment of the quality of information in the preoperative period seems an interesting issue. In this respect, the age of patients treated for endometrial cancer seems very important. As we have demonstrated, older patients assessed the information they were provided with about the disease lower, but it seems interesting that the overall level of satisfaction

Zmienne Variables	Ocena jakości informacji (QLQ-INFO25) The assessment of information quality QLQ-INFO25								
	Informacje o chorobie Information about the disease	Informacje o badaniach Information about medical tests	Informacje o leczeniu Information about treatment	Informacje na temat dalszej pomocy Information about further care	Informacje na temat miejsc opieki zdrowotnej Information about places of receiving care	Informacje o sposobach samopielęgnacji Information about self-help attempts	Satisfakcja z otrzymanych informacji Satisfaction with the information received	Ogólna ocena przydatności informacji Overall helpfulness of the information received	Ogólny wskaźnik QLQ-INFO25 Overall QLQ-INFO25 index
Wykształcenie <sup>a</sup> Educational level <sup>a</sup>	0,0071*	0,1240	0,2357	0,3945	0,8591	0,6611	0,7699	0,7559	0,8090
Miejsce zamieszkania <sup>b</sup> Place of residence <sup>b</sup>	0,1308	0,5262	0,8380	0,6807	0,1649	0,1825	0,1876	0,0387**	0,1068
Stan cywilny <sup>b</sup> Marital status <sup>b</sup>	0,2416	0,0684**	0,1445	0,9150	0,5474	0,3284	0,8903	0,7174	0,0961**
Wiek Age	$R = -0,21$ 0,0202	$R = -0,10$ 0,2629	$R = -0,10$ 0,2484	$R = 0,01$ 0,9287	$R = -0,06$ 0,5278	$R = -0,10$ 0,2816	$R = 0,26$ 0,0032	$R = 0,06$ 0,5029	$R = -0,08$ 0,4088
BMI	$R = 0,07$ 0,4290	$R = -0,02$ 0,8251	$R = -0,05$ 0,5836	$R = -0,06$ 0,5002	$R = -0,02$ 0,7943	$R = -0,06$ 0,5092	$R = 0,02$ 0,8239	$R = -0,08$ 0,3670	$R = -0,04$ 0,6663
Czas oczekiwania na zabieg Waiting time for the procedure	$R = -0,14$ 0,1156	$R = -0,10$ 0,2646	$R = -0,12$ 0,1705	$R = -0,12$ 0,1772	$R = -0,17$ 0,0667	$R = -0,12$ 0,1991	$R = -0,04$ 0,6543	$R = -0,17$ 0,0641	$R = -0,17$ 0,0659

<sup>a</sup> Wartość prawdopodobieństwa testowego obliczona za pomocą testu Kruskala–Wallisa.  
<sup>a</sup> The value of test probability calculated with Kruskal–Wallis test.  
<sup>b</sup> Wartość prawdopodobieństwa testowego obliczona za pomocą testu Manna–Whitneya.  
<sup>b</sup> The value of test probability calculated with Mann–Whitney test.  
 $R$  – współczynnik korelacji rang Spearmana ( $R < 0,3$  – brak korelacji;  $0,3 \leq R < 0,5$  – słaba korelacja;  $0,5 \leq R < 0,7$  – przeciętna korelacja;  $0,7 \leq R < 0,9$  – silna korelacja;  $0,9 \leq R < 1$  – bardzo silna korelacja;  $R = 1$  – idealna korelacja).  
 $R$  – Spearman rank correlation coefficient ( $R < 0,3$  – no correlation;  $0,3 \leq R < 0,5$  – weak correlation;  $0,5 \leq R < 0,7$  – average correlation;  $0,7 \leq R < 0,9$  – strong correlation;  $0,9 \leq R < 1$  – very strong correlation;  $R = 1$  – perfect positive correlation).  
\*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,05$ .  
\*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,05$ .

Tab. 3. Wpływ wybranych czynników na ocenę jakości informacji medycznej

Tab. 3. The influence of selected factors on the assessment of the quality of medical information

oraz, jak wykazali autorzy niniejszej pracy, jego wykształcenia. Osoby z wyższym wykształceniem zdecydowanie łatwiej przyjmują/interpretują otrzymane informacje o chorobie. Niewątpliwie jest to w dużej mierze determinowane stopniem sprawności umysłowej danej osoby. Zdaniem Beekers i wsp. oprócz potencjału intelektualnego chorego ważne są także moment przekazania informacji, nastrój pacjenta, warunki, w jakich odbywa się rozmowa, a także to, kto i w jaki sposób przekazuje wiadomości<sup>(18)</sup>. Na związek między zachowaniem lekarza (jego empatycznością, dyspozycyjnością czasową) a poziomem satysfakcji z informacji medycznej wskazuje także Tustin<sup>(22)</sup>. Ciekawe spostrzeżenia odnotowali Lei i wsp., którzy wykazali wyraźne różnice w postrzeganiu ważności informacji przez chore na raka piersi i sprawujące opiekę pielęgniarki. Autorzy postulują konieczność zmiany paradygmatu, ze szczególnym wyeksponowaniem roli pacjenta: przekazywanie choremu informacji przez personel powinno uwzględniać możliwości percepcyjne pacjenta<sup>(23)</sup>. Innym istotnym elementem zaburzającym zrozumienie i percepcję informacji jest używanie przez personel medycznego żargonu<sup>(24)</sup>. Z kolei Husson i wsp. wykazali, że na satysfakcję chorych z otrzymanej informacji medycznej wpływa ich typ osobowości – osoby

with the information received was higher in this group than in younger patients, who were the least satisfied. These data clearly indicate the need to individualize the information provided, taking into account a given recipient's perception capability and level of education, as we have demonstrated. The subjects with higher education were much more likely to accept/interpret the information they received about the disease. This is likely largely determined by the person's mental capabilities. According to Beekers et al., apart from the intellectual potential of the patient, the moment of informing the patient, the patient's mood, the circumstances in which the conversation takes place, who communicates the information and the way it is communicated are also important<sup>(18)</sup>. The relationship between the doctor's behavior (empathy, a lack of time pressure during the conversation) and the level of satisfaction with medical information is also pointed out by Tustin<sup>(22)</sup>. Interesting insights have been put forward by Lei et al., who demonstrated clear differences in the perception of the importance of a given piece of information between patients with breast cancer and the attending nurses. The authors concluded a paradigm change to be necessary, with a special emphasis on taking into account the patient's perceptive abilities<sup>(23)</sup>. Another important element that

z typem osobowości D, z natury cechujące się wysokim poziomem neurotyczności, są zdecydowanie częściej nieusatisfakcjonowane otrzymywanymi informacjami<sup>(25)</sup>.

Wyniki własne wskazują na deficyty informacji w obszarach związanych z „dalszą pomocą”, „miejscami opieki zdrowotnej” i „samopielęgnacją”. Zbliżone wyniki zaprezentowali Nicolajje i wsp., którzy przy użyciu narzędzia EORTC QLQ-INFO25 odnotowali w grupie 742 żyjących chorych na raka endometrium przypisanie najwyższych ocen informacjom o badaniach, chorobie i leczeniu. Podobnie jak autorzy niniejszego badania, wykazali oni również, że chore młodsze, z wyższym wykształceniem, posiadające partnera oceniły wyżej wszystkie składowe skali QLQ-INFO25<sup>(26)</sup>. W badaniu własnym mężatki oceniły ogólny wskaźnik QLQ-INFO25 nieco wyżej, choć nie były to istotne różnice w porównaniu z grupą kobiet samotnych. Konieczność indywidualnego podejścia przy przekazywaniu informacji kobietom, szczególnie pacjentkom cechującym się gorszym stanem zdrowia przed operacją, wykazali również Lithner i wsp. W grupie chorych na raka jelita grubego aż 49% badanych deklaroowało potrzebę uzyskania większej ilości informacji. Pacjenci zgłosili zapotrzebowanie na informacje dotyczące choroby, badań, a także – w mniejszym zakresie – na informacje o innych usługach medycznych i wsparciu w opiece ambulatoryjnej<sup>(27)</sup>. Z kolei Bergenmar i wsp. w grupie 93 kobiet chorych na raka piersi leczonych radioterapią adiuwantową wykazali, że młodsze kobiety były mniej zadowolone z otrzymanych informacji. Ponadto 48% badanych wykazywało chęć uzyskania większej ilości informacji<sup>(28)</sup>. W badaniu własnym potrzebę tę deklarowało aż 65% badanych. Warto zauważyć, że 92,7% ogółu otrzymało informację pisemną. Randomizowane badanie włoskie, przeprowadzone w grupie 190 pacjentek leczonych operacyjnie z powodu raka endometrium, wyraźnie wskazuje na wyższą efektywność informacji pisemnej. Nie tylko uzyskano w nim lepsze wyniki w odniesieniu do satysfakcji chorych, ale także odnotowano krótszy czas hospitalizacji, mniejsze natężenie dolegliwości bólowych w Visual Analogue Scale (VAS) i mniejsze użycie leków przeciwbólowych<sup>(29)</sup>. Ciekawe spostrzeżenia przedstawili także Beaver i wsp., którzy w wielośrodkowym randomizowanym badaniu obejmującym 259 kobiet z rakiem endometrium w stopniu I wykazali, że nie ma różnic w odbiorze informacji medycznej uzyskiwanej w formie tradycyjnej w porównaniu z drogą telefoniczną<sup>(30)</sup>.

Pozytywny związek między jakością życia a satysfakcją z informacji medycznej wykazali m.in. Bergenmar i wsp. W przypadku pacjentów zadowolonych z jakości otrzymanej informacji odnotowano znacząco wyższy poziom ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania emocjonalnego oraz mniejszy poziom zmęczenia<sup>(28)</sup>. Podobne wyniki uzyskali Pinto i wsp., którzy w grupie chorych poddawanych chemioterapii, głównie z powodu raka piersi, wykazali, że większy zakres informacji wiązał się z wyższą jakością życia i większą satysfakcją pacjentów<sup>(31)</sup>. Z kolei w badaniu Lamers i wsp. obejmującym chorych na raka prostaty aż 1/3 ankietowanych była niezadowolona z jakości informacji medycznej,

distorts understanding and perception of information provided is the use of medical jargon<sup>(24)</sup>. Husson et al. showed an important factor influencing the satisfaction of patients with medical information to be their personality type, with people with Type D personality, who are naturally unhappy, being significantly more likely to be unsatisfied with the information they receive<sup>(25)</sup>.

Our results point to information deficits in the areas of “information about further care,” “places of receiving care” and “self-help attempts.” Similar results are reported by Nicolajje et al., who, based on a study conducted on a cohort of 742 endometrial cancer survivors, using the EORTC QLQ-INFO25, showed information concerning medical tests, the disease itself and treatment to be assessed the highest by the patients. As in our study, they also found that younger patients with a higher education level who had a partner awarded higher scores in all domains of QLQ-INFO25<sup>(26)</sup>. In our study, married patients assessed the overall index of QLQ-INFO25 a little higher, although the differences were not statistically significant compared with the group of single women. The need for an individualized approach to informing especially patients with a poorer preoperative health status was demonstrated by Lithner et al. In the group of patients with colorectal cancer, as many as 49% reported the need for more information, including information concerning the disease itself, medical tests and to a lesser degree also information regarding other medical services and support in outpatient care<sup>(27)</sup>. Bergenmar et al. in their study conducted on a group of 93 breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy showed that younger women were less satisfied with the information they received. In addition, 48% of the respondents were willing to receive more information<sup>(28)</sup>. In our study, 65% of the respondents declared this need. It is worth noting that 92.7% of the total group of patients received written information. A randomized Italian study of 190 patients treated surgically for endometrial cancer clearly indicated the higher efficiency of written information. Better results were obtained not only in regard to patients’ satisfaction but also to shorter hospitalization time, lower pain intensity in Visual Analogue Scale (VAS), and less pain medication needed<sup>(29)</sup>. Interesting observations have been also by Beaver et al. In a multicentre randomized study of 259 women with endometrial cancer stage I, they showed there was no difference in the reception of medical information provided in the traditional hospital-based follow-up vs. nurse-led telephone follow-up<sup>(30)</sup>.

A positive relationship between quality of life and satisfaction with medical information was demonstrated by i.e. Bergenmar et al. Patients satisfied with the information received scored significantly higher in global health status and emotional functioning, and reported less fatigue<sup>(28)</sup>. Similar results were obtained by Pinto et al. In the group of patients undergoing chemotherapy mainly due to breast cancer, they demonstrated more information to be associated with a higher quality of life and greater patient

co negatywnie korelowało z jakością ich życia. Wielowymiarowe analizy regresji liniowej wykazały pozytywną zależność między zadowoleniem z dostarczonej informacji a ogólnym stanem zdrowia, funkcjonowaniem emocjonalnym, funkcjonowaniem społecznym, funkcjonowaniem fizycznym i realizowaniem się w swojej roli życiowej<sup>(32)</sup>. W badaniu własnym ogólna jakość życia chorych na raka endometrium przed operacją wynosiła średnio  $55 \pm 22$  i była podobna do stwierdzonej we wcześniejszym badaniu przeprowadzonym w tym samym ośrodku w grupie 80 pacjentek z rakiem endometrium poddawanych operacji<sup>(33)</sup>. Chore oceniły najgorzej swoje funkcjonowanie emocjonalne ( $67 \pm 27$ ), co jest zbliżone z wynikami Jeppesen i wsp., którzy w grupie 52 pacjentek z rakiem endometrium wykazali istotny spadek funkcjonowania emocjonalnego u chorych<sup>(34)</sup>. Natomiast Reitsma i wsp. w grupie 460 kobiet poddawanych planowej operacji ginekologicznej wykazali wyraźny spadek jakości życia chorych przed operacją i 6 tygodni po niej. Tendencja wzrostowa w poszczególnych płaszczyznach jakości życia została zaobserwowana dopiero w kolejnym badaniu, przeprowadzonym po 6 miesiącach po operacji<sup>(35)</sup>. Pozytywny wpływ informacji przedoperacyjnej dostosowanej do indywidualnych potrzeb kobiet na jakość ich życia po operacji wykazali Hempowicz i wsp.<sup>(36)</sup> Z kolei badanie jakościowe oparte na pogłębionych, półstrukturalnych wywiadach u kobiet z nowo zdiagnozowaną chorobą nowotworową endometrium wykazało, że w tym wypadku wpływ leczenia na jakość życia pacjentek jest zasadniczo odmienny niż w przypadku innych nowotworów ginekologicznych, dlatego kluczową rolę wydaje się odgrywać jakość przekazywanych informacji, ponieważ wywiera ona zasadniczy wpływ na doświadczenie choroby i sposoby radzenia sobie z nią<sup>(37)</sup>.

Ograniczeniem badania autorów niniejszej pracy jest jednorazowy pomiar jakości życia i przekazywanej informacji medycznej. W przyszłości należałoby przeprowadzić długoterminowe badanie chorych z rakiem endometrium, uwzględniające okres przed- i pooperacyjny.

## WNIOSKI

Rak endometrium jest nowotworem ginekologicznym rozpoznawanym coraz częściej we wczesnych stopniach zaawansowania, co wiąże się z lepszym rokowaniem i wpływa pozytywnie na jakość życia chorych. Identyfikacja potrzeb informacyjnych jest ważnym elementem opieki przedoperacyjnej i może istotnie oddziaływać na włączenie pacjentki we współpracę z zespołem terapeutycznym. Jakość informacji przekazywanych w okresie przedoperacyjnym jest uzależniona od indywidualnych cech odbiorcy, co należy uwzględnić w procesie informowania. Ponadto należy zwrócić większą uwagę na przekazywanie informacji dotyczących zasad terapii, w tym uzupełniającej, oraz kontroli po zakończonym leczeniu operacyjnym.

### Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesu.

satisfaction<sup>(31)</sup>. Lamers et al. in the group of patients with prostate cancer showed that as many as 1/3 of them were dissatisfied with medical information, which negatively correlated with the quality of their lives. Multivariate linear regression analyses showed a significant positive association between the satisfaction with information provided and global health, emotional functioning, social function, physical function, and role function<sup>(32)</sup>. In our study, the overall quality of life of the patients with endometrial cancer was  $55 \pm 22$  before surgery, and was similar to that of a previous study conducted in the same center on 80 patients with endometrial cancer who had undergone surgery<sup>(33)</sup>. The patients assessed their emotional functioning the lowest, at  $67 \pm 27$ , which is consistent with the results obtained by Jeppesen et al., who showed a significant decrease in emotional functioning in the group of 52 patients with endometrial cancer<sup>(34)</sup>. However, Reitsma et al. in study conducted on a cohort of 460 women undergoing elective gynecological surgery found there was a marked decrease in the quality of life of patients before surgery and 6 weeks following it. An upward trend in individual quality of life domains was observed in a subsequent study performed 6 months after surgery<sup>(35)</sup>. The positive effect of preoperative information tailored to the individual needs of women on the quality of their lives after surgery was demonstrated by Hempowicz et al.<sup>(36)</sup> In turn, a qualitative study based on in-depth, semi-structured interviews with women with newly diagnosed endometrial cancer showed that the effect of treatment on quality of life differs substantially from other gynecologic cancers; therefore, the quality of the information provided seems to be crucial, as it has a substantial impact on the way the disease is experienced and ways of dealing with it<sup>(37)</sup>.

The limitation of our study is the fact that the assessment of quality of life and the provided medical information was performed only once. In the future, a longitudinal study of patients with endometrial cancer, covering both the preoperative and postoperative period, is recommended.

## CONCLUSIONS

Endometrial cancer is increasingly often diagnosed in its early stages, which is associated with a better prognosis, and contributes to the patients' improved quality of life. The identification of information needs is an important element of preoperative care, and it can significantly influence the patient's ability to cooperate with the therapeutic team. The quality of the information presented pre-operatively depends on the individual characteristics of the recipient, which should be taken into account in the process of informing patients. In addition, more attention should be paid to the provision of information on the treatment protocol and follow-up.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Piśmiennictwo / References

- Baekelandt MM, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group: Endometrial carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4: 29–31.
- van de Poll-Franse LV, Pijnenborg JMA, Boll D et al.: Health related quality of life and symptoms after pelvic lymphadenectomy or radiotherapy vs. no adjuvant regional treatment in early-stage endometrial carcinoma: a large population-based study. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 153–160.
- Reis N, Beji NK: Risk factors for endometrial cancer in Turkish women: Results from a hospital-based case-control study. *Eur J Oncol Nurs* 2009; 13: 122–127.
- McCarroll ML, Armbruster S, Frasure HE et al.: Self-efficacy, quality of life, and weight loss in overweight/obese endometrial cancer survivors (SUCCEED): a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol* 2014; 132: 397–402.
- Arem H, Chlebowski R, Stefanick ML et al.: Body mass index, physical activity, and survival after endometrial cancer diagnosis: results from the Women's Health Initiative. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 181–186.
- Mallinger JB, Griggs JJ, Shields CG: Patient-centered care and breast cancer survivors' satisfaction with information. *Patient Educ Couns* 2005; 57: 342–349.
- Mesters I, van den Borne B, De Boer M et al.: Measuring information needs among cancer patients. *Patient Educ Couns* 2001; 43: 253–262.
- Arraras JI, Kuljanic-Vlasic K, Bjordal K et al.; EORTC Quality of Life Group: EORTC QLQ-INFO26: a questionnaire to assess information given to cancer patients a preliminary analysis in eight countries. *Psychooncology* 2007; 16: 249–254.
- Meredith C, Symonds P, Webster L et al.: Information needs of cancer patients in west Scotland: a cross sectional survey of patients' views. *BMJ* 1996; 313: 724–726.
- Jenkins V, Fallowfield L, Saul J: Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. *Br J Cancer* 2001; 84: 48–51.
- Rutten LJ, Arora NK, Bakos AD et al.: Information needs and sources of information among cancer patients: a systematic review of research (1980–2003). *Patient Educ Couns* 2005; 57: 250–261.
- Lee SY, Hawkins R: Why do patients seek an alternative channel? The effects of unmet needs on patients' health-related Internet use. *J Health Commun* 2010; 15: 152–166.
- Papadakos J, Bussière-Côté S, Abdelmutti N et al.: Informational needs of gynecologic cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 452–457.
- Booth K, Beaver K, Kitchener H et al.: Women's experiences of information, psychological distress and worry after treatment for gynaecological cancer. *Patient Educ Couns* 2005; 56: 225–232.
- Beaver K, Booth K: Information needs and decision-making preferences: comparing findings for gynaecological, breast and colorectal cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2007; 11: 409–416.
- Bruner DW, Barsevick A, Tian C et al.: Randomized trial results of quality of life comparing whole abdominal irradiation and combination chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Qual Life Res* 2007; 16: 89–100.
- Husson O, Mols F, van de Poll-Franse LV: The relation between information provision and health-related quality of life, anxiety and depression among cancer survivors: a systematic review. *Ann Oncol* 2011; 22: 761–772.
- Beekers N, Husson O, Mols F et al.: Symptoms of anxiety and depression are associated with satisfaction with information provision and Internet use among 3080 cancer survivors: results of the PROFILES registry. *Cancer Nurs* 2015; 38: 335–342.
- Neumann M, Wirtz M, Ernstmann N et al.: Identifying and predicting subgroups of information needs among cancer patients: an initial study using latent class analysis. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1197–1209.
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al.: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365–376.
- Arraras JI, Greimel E, Sezer O et al.: An international validation study of the EORTC QLQ-INFO25 questionnaire: an instrument to assess the information given to cancer patients. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2726–2738.
- Tustin N: The role of patient satisfaction in online health information seeking. *J Health Commun* 2010; 15: 3–17.
- Lei CP, Har YC, Abdullah KL: Informational needs of breast cancer patients on chemotherapy: differences between patients' and nurses' perceptions. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 797–802.
- Castro CM, Wilson C, Wang F et al.: Babel babble: physicians' use of unclarified medical jargon with patients. *Am J Health Behav* 2007; 31 Suppl 1: S85–S95.
- Husson O, Denollet J, Oerlemans S et al.: Satisfaction with information provision in cancer patients and the moderating effect of Type D personality. *Psychooncology* 2013; 22: 2124–2132.
- Nicolajie KAH, Husson O, Ezendam NPM et al.: Endometrial cancer survivors are unsatisfied with received information about diagnosis, treatment and follow-up: a study from the population-based PROFILES registry. *Patient Educ Couns* 2012; 88: 427–435.
- Lithner M, Johansson J, Andersson E et al.: Perceived information after surgery for colorectal cancer – an explorative study. *Colorectal Dis* 2012; 14: 1340–1350.
- Bergenmar M, Johansson H, Sharp L: Patients' perception of information after completion of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2014; 18: 305–309.
- Angioli R, Plotti F, Capriglione S et al.: The effects of giving patients verbal or written pre-operative information in gynecologic oncology surgery: a randomized study and the medical-legal point of view. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 177: 67–71.
- Beaver K, Williamson S, Sutton C et al.: Comparing hospital and telephone follow-up for patients treated for stage-I endometrial cancer (ENDCAT trial): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BJOG* 2017; 124: 150–160.
- Pinto AC, Ferreira-Santos F, Lago LD et al.: Information perception, wishes, and satisfaction in ambulatory cancer patients under active treatment: patient-reported outcomes with QLQ-INFO25. *Ecancermedicalscience* 2014; 8: 425.
- Lamers RE, Cuyppers M, Husson O et al.: Patients are dissatisfied with information provision: perceived information provision and quality of life in prostate cancer patients. *Psychooncology* 2016; 25: 633–640.
- Skręt-Magierło J, Raś R, Barnaś E et al.: Evaluation of the hospital environment for women with endometrial cancer. *Ann Agric Environ Med* 2016; 23: 511–516.
- Jeppesen MM, Mogensen O, Dehn P et al.: Needs and priorities of women with endometrial and cervical cancer. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2015; 36: 122–132.
- Reitsma ML, Vandenkerkhof EG, Johnston SL et al.: Does health-related quality of life improve in women following gynaecologic surgery? *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33: 1241–1247.
- Hempowicz C, Matthes A, Radosa M et al.: [The influence of medical informed consent discussion on postoperative satisfaction and quality of life of patients with uterine fibroids after myomectomy or hysterectomy]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2013; 63: 381–386.
- Bowes H, Jones G, Thompson J et al.: Understanding the impact of the treatment pathway upon the health-related quality of life of women with newly diagnosed endometrial cancer – a qualitative study. *Eur J Oncol Nurs* 2014; 18: 211–217.

Seung Hyun Lee, Jung-Woo Park, Myeongsuk Han, Yeon Jin Cho

## Lymphovascular space invasion, a prognostic marker for disease recurrence in patients with early endometrioid endometrial cancer

Inwazja przestrzeni limfatycznej jako wskaźnik prognostyczny wznowy u chorych na endometrioidalnego raka trzonu macicy we wczesnym stopniu zaawansowania

Department of Obstetrics and Gynecology, Dong-A University, College of Medicine, 26, Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan, 49201, Republic of Korea

Correspondence: Jung-Woo Park MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, Dong-A University, College of Medicine, 26, Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan, 49201, Republic of Korea, tel.: +82-51-240-5090, fax: +82-52-244-9558, e-mail: mdpjw1216@gmail.com

### Abstract

**Aim of the study:** To evaluate the clinicopathologic factors of early International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage I–II endometrioid endometrial cancer in a single institution and to emphasize factors contributing to recurrence. **Material and methods:** We selected several clinicopathologic factors including age, height, body weight, body mass index, cancer antigen-125, FIGO tumor grade, myometrial invasion, lymphovascular space invasion, estrogen receptor/progesterone receptor status, and adjuvant radiation therapy or systemic chemotherapy. Univariate and multivariate Cox proportional hazard model and Kaplan–Meier estimates were used for analyzing all clinicopathologic factors related to the risk of disease recurrence. **Results:** The median age was 55.05 years, and the median follow-up time was 35 months. Eleven patients (11%) showed disease recurrence, 3 patients – distant, and 8 patients – local metastasis. In univariate analysis, tumor grade ( $P = 0.0045$ ) and lymphovascular space invasion ( $P = 0.0374$ ) were associated with disease recurrence. Multivariate analysis demonstrated an association between any type of recurrence and lymphovascular space invasion (hazard ratio, HR, 6.308; 95% confidence interval, CI 1.851–11.484). **Conclusions:** Our study showed that the presence of lymphovascular space invasion is an important factor for disease recurrence in early endometrial cancer. Therefore, adjuvant systemic chemotherapy may be considered in patients with early endometrial cancer with lymphovascular space invasion.

**Keywords:** endometrial cancer, recurrence, lymphovascular space invasion

### Streszczenie

**Celem pracy** była ocena kliniczno-patologicznych cech endometrioidalnego raka błony śluzowej trzonu macicy w stadium I–II według klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) w jednym ośrodku oraz podkreślenie czynników wpływających na wznowę choroby. **Materiał i metody:** W pracy wybrano kilka kliniczno-patologicznych czynników, takich jak wiek, wzrost, masa ciała, wskaźnik masy ciała, wartość antygenu nowotworowego CA-125, stopień w klasyfikacji FIGO, inwazja myometrium, inwazja przestrzeni limfatycznej, status receptorów estrogenowych/progesteronowych, a także radioterapia lub chemioterapia adiuwantowa. W celu oceny wszystkich cech kliniczno-patologicznych związanych z ryzykiem nawrotu choroby zastosowano jedno- i wieloczynnikowy model proporcjonalnego ryzyka Coxa oraz analizę metodą Kaplana–Meiera. **Wyniki:** Mediana wieku wynosiła 55,05 roku, a mediana czasu obserwacji – 35 miesięcy. Nawrót choroby odnotowano u 11 chorych (11%): przerzuty odległe w 3, a wznowę miejscową w 8 przypadkach. W analizie jednoczynnikowej z nawrotem choroby powiązane były stopień złośliwości guza ( $P = 0,0045$ ) oraz inwazja przestrzeni limfatycznej ( $P = 0,0374$ ). Analiza wieloczynnikowa wykazała związek między każdym rodzajem nawrotu a inwazją przestrzeni limfatycznej (współczynnik ryzyka – hazard ratio, HR, 6,308; 95% przedział ufności CI 1,851–11,484). **Wnioski:** Wyniki niniejszego badania wskazują, że obecność inwazji przestrzeni limfatycznej jest ważnym czynnikiem nawrotu wczesnego raka endometrium. Można zatem rozważyć zastosowanie adiuwantowej chemioterapii u chorych na raka endometrium we wczesnym stopniu zaawansowania z inwazją przestrzeni limfatycznej.

**Słowa kluczowe:** rak błony śluzowej trzonu macicy, nawrót, inwazja przestrzeni limfatycznej



## INTRODUCTION

Endometrial cancer (EM CA) is the most common gynecologic malignancy in developed countries, especially the United States, with 60,050 new diagnosed cases, 10,470 deaths and a lifetime probability of developing this cancer estimated at 1 in 36 women as of 2016 alone<sup>(1)</sup>. EM CA can be divided into two categories (type I and type II), which differ in incidence, responsiveness to estrogen, clinical characteristics, prognosis, and risk factors. Type I tumors account for about 80% of EM CA; these are grade 1–3 tumors of endometrioid histology. The most important risk factor for type I tumors is unopposed and excessive endo-/exogenous estrogen. Type II tumors include tumors of non-endometrioid type, which accounts for 10 to 20% of EM CA. Such tumors are related to endometrial atrophy; primarily surgical treatment is commonly followed by adjuvant therapy. Patients with type II tumors are at higher risk of recurrence and metastatic cancer than those with type I tumors. Typically, because patients with type I tumors experience vaginal bleeding at an early stage and are diagnosed earlier, their prognosis is better than those with type II tumors<sup>(2)</sup>.

For the aforementioned reasons, the overall prognosis of EM CA is favorable; the 5-year survival rate is 84%. In addition, a lower stage of the disease according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (stages I–II) is associated with a better prognosis, with an overall 5-year survival rate of 94%<sup>(3)</sup>. Previously, many studies have shown that overall prognosis depends on many factors, including pathologic factors, such as the stage of the disease, FIGO grade, histologic type, depth of myometrial invasion (DMI), and lymphovascular space invasion (LVSI) as well as patient age at diagnosis and comorbidities<sup>(4)</sup>. These prognostic factors are criteria for assessing the risk of recurrence or persistent disease, and based on these factors, physicians decide whether adjuvant treatment should be performed following primary surgical treatment. Currently, the criteria for the administration of adjuvant therapy in early cancer are under debate. Adjuvant radiation therapy also has an effect on local recurrence of the disease but does not improve overall survival<sup>(5)</sup>. Despite having a better prognosis than other gynecologic cancers, 15–20% of patients with stage I EM CA experience a recurrence of the disease<sup>(5)</sup>. Consequently the demand for a more independent prognostic factor has been increasing, and studies are being conducted<sup>(6–9)</sup>.

This study is aimed to investigate the clinicopathologic factors that affect recurrence in early type I EM CA in a single institution and to emphasize factors contributing to recurrence.

## MATERIAL AND METHODS

After an Institutional Review Board approval was obtained, a single-institutional study was conducted at

the Dong-A University Hospital. Our institution maintained an EM CA database of retrospectively gathered clinicopathologic data that was utilized to identify all patients with stages I–II EM CA treated at our institution from June 1995 until August 2016. All the medical records were reviewed and summarized, including operation records, pathology records, and laboratory findings. Demographics of patients, pathologic characteristics, adjuvant therapy data, and outcome (recurrence) were collected. Women of any age with a histologically proven endometrioid endometrial adenocarcinoma, postoperative FIGO stages I and II, and all grades with any myometrial invasion were eligible for this study. In the World Health Organization performance status, all patients obtained a score of 0–2. A total of 143 patients received primary surgical treatment including hysterectomy, with or without salpingo-oophorectomy/lymph node dissection (LND). Surgical staging was performed if the patient had any of the following: grade 3 lesions, grade 2 lesions >2 cm in diameter, clear cell or serous type, deep myometrial invasion (greater than 50% of the myometrium), and cervical extension<sup>(10)</sup>. Follow-up data and patient information were searched from the electronic medical records. Patients were excluded if they had histological cell types other than endometrioid carcinoma, or had a history of advanced cancer or synchronous malignancies and if they had previously received chemotherapy, radiation therapy, or hormonal therapy. Eighteen of 143 patients had non-endometrioid type tumors, 24 patients had advanced stages (stage III–IV), and one patient was diagnosed with a synchronous malignancy in the form of simultaneous ovarian cancer. As a result, 43 patients were excluded, and a total of 100 patients were enrolled.

A specialized pathologist at our institution reviewed all pathologies. Pathologic data collected included histologic type, FIGO stage, grade, presence of LVSI, DMI, and cancer antigen (CA)-125, and estrogen receptor/progesterone receptor (ER/PR) status. Assessment of risk based on age, stage, histologic grade, DMI, and LVSI was performed. Adjuvant therapy with radiation therapy and/or systemic chemotherapy was prescribed at the physician's discretion, taking into account the risk factors including FIGO grade, deep myometrial invasion, cervical or adnexal spread, and positive peritoneal cytology results<sup>(11)</sup>. For the first 2 years, the patients were assessed every three months, for the next 3 to 5 years, every six months, and then annually. At each visit, history concerning treatment morbidity was taken, and physical/pelvic examination was done. A chest radiograph and blood count as well as chemistry tests were performed at each visit. After treatment for recurrence, patients were reevaluated every 3 months for the first 2 years. Local recurrence and distant metastasis were evaluated as recurrence without distinction.

The time of recurrence is expressed in months. The primary endpoint of the study is progression-free survival. Kaplan–Meier estimates with log-rank significance tests ( $P < 0.05$ ) were determined for time-dependent endpoints.

## RESULTS

Factors contributing to tumor recurrence (age, height, body weight, body mass index, CA-125, FIGO tumor grade, DMI, LVSI, ER/PR status, radiation therapy/chemotherapy) were included in Cox univariate and multivariate proportional hazard analysis. If these factors were found to have independent prognostic value ( $P < 0.05$ ) by univariate/multivariate analysis, a hazard ratio (HR) with a 95% confidence interval (CI) was calculated. Analyses were performed using SPSS Version 22 [Copyright IBM Corporation, Data Solution Inc. and other(s), 1989, 2014].

Characteristics	Total number (n = 100)	Percentage (%)
Age [year, mean ± SD]	55 ± 9.34	-
Height [cm, mean ± SD]	154.0 ± 15.71	-
Weight [kg, mean ± SD]	61.19 ± 13.67	-
BMI [m <sup>2</sup> /kg, mean ± SD]	24.88 ± 4.24	-
CA-125 [U/mL, mean ± SD]	44.94 ± 101.60	-
<b>FIGO stage:</b>		
• IA	50	50
• IB	41	41
• II	9	9
<b>FIGO grade:</b>		
• 1	65	65
• 2	26	26
• 3	9	9
<b>Depth of myometrial invasion:</b>		
• confined to the endometrium	20	20
• inner half	58	58
• outer half	22	22
<b>LVSI:</b>		
• (+)	10	10
• (-)	90	90
<b>ER/PR:</b>		
• (+)	54	54
• (-)	15	15
• NC	31	31
<b>Adjuvant treatment:</b>		
• radiation therapy	17	17
• chemotherapy	6	6
• NAT	77	77
<b>BMI</b> – body mass index; <b>LVSI</b> – lymphovascular space invasion; <b>ER/PR</b> – estrogen receptor/progesterone receptor; <b>NC</b> – not checked; <b>NAT</b> – no adjuvant therapy.		

Tab. 1. Demographics of patients, patterns of treatment, and clinicopathologic outcomes

Detailed demographics of the patients, patterns of treatment, and clinicopathologic outcomes are listed in Tab. 1. The median age at first diagnosis was 55 years (range, 25–78 years), and the median follow-up was 35 months (range, 2–155 months). The majority of the patients had grade 1 or 2 differentiated EM CA (91%). In 20 cases (20%), the tumor was confined to the endometrium, in 58 cases (58%), it invaded the inner half or less of the myometrium, and in 22 cases (22%), it involved the outer half of the myometrium. In our study, 45.5% of the cases in the recurrence group had deep myometrial invasion, compared to 36.4% in the group with myometrial invasion in the inner half. Of the 69 patients who underwent the ER/PR test, 54 patients had positive receptor results. After the primary surgery, 76 patients did not receive any adjuvant therapy, 17 patients received radiation therapy, and 7 patients received chemotherapy. The types of primary surgery are listed in Tab. 2. Three patients underwent only hysterectomy, and 3 patients were treated with hysterectomy and bilateral pelvic lymph node dissection (BPLND) and/or para-aortic lymph node dissection (PALND). Four patients received hysterectomy and unilateral salpingo-oophorectomy (USO) and 3 patients underwent hysterectomy and USO and BPLND and/or PALND. Of the remaining 87 patients, 57 patients had staging operation including hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and BPLND and/or PALND. Thirty patients received the same type of surgery except for LND. The disease recurred in 11 patients (11%); 8 patients had local recurrence, and 3 patients developed distant metastasis. All the cases of distant failure occurred in the lungs ( $n = 3$ ). The median time to recurrence was 27 months (range, 6–76 months). LVSI was confirmed in 10 patients (10%). As for the recurrence rate, recurrence was more common in patients with LVSI (3/10; 30%) than in patients without LVSI (8/90; 9.4%).

Characteristics	Total number (n = 100)	Percentage (%)
Hysterectomy, BSO, and BPLND/PALND	57	57
Hysterectomy and BSO	30	30
Hysterectomy, USO, and BPLND/PALND	3	3
Hysterectomy and USO	4	4
Hysterectomy and BPLND/PALND	3	3
Hysterectomy only	3	3
<b>BSO</b> – bilateral salpingo-oophorectomy; <b>BPLND/PALND</b> – including BPLND only, PALND only, and both lymph node dissections; <b>USO</b> – unilateral salpingo-oophorectomy.		

Tab. 2. Type of primary surgical treatment

Characteristics	Hazard ratio	95% CI		P-value
		Low	High	
Age [year]	1.049	0.920	1.197	0.4747
Height [cm]	0.869	0.743	1.016	0.0786
Weight [kg]	0.972	0.894	1.057	0.5040
BMI [m <sup>2</sup> /kg]	1.039	0.977	1.104	0.2203
CA-125 [U/mL]	0.993	0.977	1.010	0.4239
FIGO grade	2.947	1.024	8.478	0.0045
Depth of myometrial invasion	0.834	0.217	3.209	0.7913
LVSI	0.142	0.023	0.892	0.0374
ER/PR	0.000	0.000	0.000	0.9289
<b>Adjuvant treatment:</b>				
• radiation therapy	1.602	0.448	5.735	0.4688
• chemotherapy	2.445	0.580	10.301	0.2232

BMI – body mass index; LVSI – lymphovascular space invasion; ER/PR – estrogen receptor/progesterone receptor.

Tab. 3. Results of univariate risk analysis

### Univariate analysis

FIGO grade and LVSI were associated with recurrence in a statistically significant way: FIGO grade (hazard ratio, HR, 2.947; 95% confidence interval, CI 1.024–8.478,  $P = 0.0045$ ), LVSI (HR, 0.142; 95% CI 0.023–0.892,  $P = 0.0374$ ) (Tab. 3). DMI, patients' age, and adjuvant chemo/radiation therapy did not reach significance as prognostic markers for recurrence ( $P > 0.05$ ).

### Multivariate analysis

Presence of LVSI (HR, 6.308; 95% CI 1.852–11.484,  $P = 0.0307$ ) could be an independent strong predictor of disease recurrence (Tab. 4). Kaplan–Meier survival plot for progression-free survival was extrapolated for LVSI (Fig. 1). In LVSI-positive patients, progression-free survival was significantly reduced ( $P < 0.05$ ). In the adjuvant radiation therapy group, the recurrence rate was statistically significantly different from that in the non-radiation therapy group ( $P = 0.0357$ ). FIGO grade, DMI, and patients' age did not reach significance as prognostic markers for recurrence ( $P > 0.05$ ).

### DISCUSSION

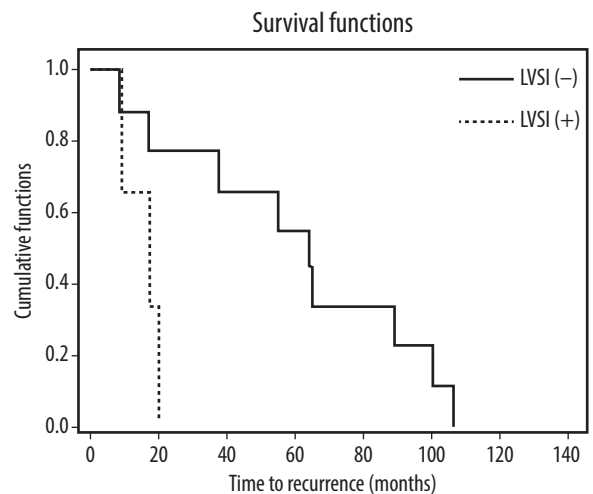
In type I EM CA, prognostic factors are indispensable for determining the need for adjuvant therapy after surgery. The prognostic factors recognized to date are surgical FIGO stage, histologic type of cancer, grade of differentiation, and DMI<sup>(12)</sup>. In the present study, LVSI was a factor for predicting recurrence with statistical significance based on the multivariate analysis.

Characteristics	Hazard ratio	95% CI		P-value
		Low	High	
Age [year]	0.745	0.500	1.110	0.1475
Height [cm]	1.688	0.913	3.121	0.0948
Weight [kg]	0.779	0.560	1.082	0.1358
BMI [m <sup>2</sup> /kg]	0.141	0.013	1.579	0.1120
CA-125 [U/mL]	0.920	0.852	0.994	0.0347
FIGO grade	0.864	0.289	1.560	0.1210
Depth of myometrial invasion	2.754	0.109	69.291	0.5382
LVSI	6.308	1.852	11.484	0.0307
ER/PR	-	-	-	-
<b>Adjuvant treatment:</b>				
• radiation therapy	2.974	1.642	8.103	0.0357
• chemotherapy	0.002	0.000	12.381	0.1637

BMI – body mass index; LVSI – lymphovascular space invasion; ER/PR – estrogen receptor/progesterone receptor.

Tab. 4. Results of multivariate risk analysis

Although numerous studies have been published to support the claim that LVSI is an important prognostic factor<sup>(7–9,13–15)</sup>, the significance of LVSI has been emphasized since the Gynecologic Oncology Group (GOG) 99 study was reported<sup>(16)</sup>. Based on the GOG-33, GOG-99 reanalyzed the study and observed that LVSI was a factor associated with an increase in the recurrence rate. Keys et al. first noted that LVSI became one of the crucial factors in defining risk groups, thereby changing the importance of LVSI in clinical decision-making<sup>(16,17)</sup>. Guntupalli et al. applied the “high-intermediate-risk (HIR) subgroup” of the GOG-99 study to their study and validated that the nodal disease and poor outcome were



LVSI – lymphovascular space invasion

Fig. 1. Progression-free survival of patients with and without LVSI ( $P < 0.05$ )

increased in the HIR group (95% CI 2.72–7.32,  $P < 0.0001$ ) and the LVSI-positive group (95% CI 6.39–19.07,  $P < 0.0001$ ), thereby emphasizing the importance of these as biomarkers of poor prognosis<sup>(14)</sup>. Similarly, of 207 cases of EM CA studied, Gilani et al. observed that LVSI was an independent factor predictive of lymph node metastasis (95% CI 1.8–22.9,  $P = 0.004$ )<sup>(18)</sup>. Kondalsamy-Chennakesavan et al., who studied 338 cases of EM CA, arrived at the same conclusion (95% CI 1.8–22.9,  $P = 0.017$ )<sup>(19)</sup>.

The cure rate is high especially in early EM CA; however, it still recurs, thus eventually leading to death. Gemer et al. quantified the relative risk associated with LVSI on outcome measures in patients with stage I EM CA. In 699 stage 1 EM CA patients, 5.7% were positive for LVSI and were associated with a twofold increase in the risk of recurrence (95% CI 0.9–4.5,  $P = 0.0003$ ), disease-specific death (95% CI 1.1–7.4,  $P = 0.0007$ ), and overall death (95% CI 1.1–3.8,  $P < 0.0001$ )<sup>(20)</sup>. Even in non-surgically staged early EM CA, Nofech-Mozes et al. showed that the only prognostic factor for distant recurrence is LVSI and also suggested that this could be a significant predictor of survival rate reduction (95% CI 1.28–6.30,  $P = 0.0004$ )<sup>(6)</sup>. Taken together, these data show that LVSI is one of the histopathologic markers for recurrence and poor outcomes and is becoming increasingly important in treatment planning. Keys et al. demonstrated that postoperative adjuvant radiation therapy in early EM CA decreases the risk of recurrence but should be limited to patients in the HIR group<sup>(16)</sup>. Controversially, LVSI has been shown not to be a prognostic factor in other studies<sup>(21,22)</sup>. Alektiar et al. demonstrated that LVSI was associated with DMI directly and found a significant increase in the LVSI-positive frequency between EM CA that invades to one- or two-thirds<sup>(22)</sup>.

The main site of local recurrence is the vagina, especially the vaginal vault. Because this site is favorable for salvage external or intracavitary radiation therapy, 75% of patients with local recurrence underwent radiation therapy for curative intent, of which 85% were cured<sup>(2)</sup>. In addition to therapeutic efficacy of radiation therapy, studies on the effect of this therapy for the prevention of recurrence have been conducted. Theoretically, assuming 100% effectiveness of brachytherapy, this might have spared three-quarters of local recurrences. However, the rate of local recurrence shows a smaller reduction than that of the control group, and a survival benefit was not expected. Therefore, in conclusion, prophylactic adjuvant radiation therapy should be applied selectively to high-risk subgroups in which uncontrolled pelvic disease is expected<sup>(5)</sup>. Similarly, ASTEC/EN.5 study suggested that external beam radiation therapy could be an effective strategy for local control, although it is difficult to expect a survival benefit in intermediate- to high-risk groups<sup>(23)</sup>. Our study showed that there was a statistically significant difference in the recurrence rate between the radiation group and non-radiation group ( $P = 0.0357$ ). In addition, several studies have reported that adjuvant radiation therapy is effective for local control, but in the

present study, the recurrence rate in the observation group was lower than that in the radiation group: 2 (13.5%) local recurrences of 15 cases in the radiation group and 6 (7.3%) local recurrences per 82 cases in the observation group. By analogy, this discrepancy could be attributed to the small sample size and to the tendency to apply radiation therapy more in patients with FIGO stage IB and above.

The strength of our study is that the research was conducted at a single institution and a pathologic review was performed by a single team, which is highly reproducible. However, this study has several limitations, for instance: the sample size was small because the study was performed at a single institution; inherent biases are common in retrospective studies; because different clinicians were involved in the study, patient heterogeneity in terms of surgical staging/adjuvant therapy may have yielded inconsistent results; there may have been differences in the timing of recurrence and the accuracy of diagnosis of recurrence because different clinicians have different follow-up appointments and varying intervals.

## CONCLUSIONS

This study showed that the presence of LVSI is an important predictor for disease recurrence in early EM CA. Therefore, adjuvant systemic chemotherapy may be considered in patients with early EM CA with LVSI. Future prospective multicenter studies considering systemic chemotherapy in LVSI-positive early endometrial cancer are required to investigate improvements in recurrence and survival rates.

### Conflict of interest

*There are no conflicts of interest to declare.*

### Acknowledgments

*The present study was supported by a research grant from Dong-A University.*

### Reference

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7–30.
2. Amant F, Moerman P, Neven P et al.: Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491–505.
3. Kumar VJ, Nin CY, Kuei LY et al.: Survival and disease relapse in surgical stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus after adjuvant vaginal vault brachytherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 564–569.
4. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL et al.: Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage – a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1996; 77: 1115–1121.
5. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al.: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 2000; 355: 1404–1411.

6. Nofech-Mozes S, Ackerman I, Ghorab Z et al.: Lymphovascular invasion is a significant predictor for distant recurrence in patients with early-stage endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 912–917.
7. Long KC, Zhou Q, Hensley ML et al.: Patterns of recurrence in 1988 FIGO stage IC endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 99–102.
8. Moschiano EJ, Barbuto DA, Walsh C et al.: Risk factors for recurrence and prognosis of low-grade endometrial adenocarcinoma; vaginal versus other sites. *Int J Gynecol Pathol* 2014; 33: 268–273.
9. Esselen KM, Boruta DM, del Carmen M et al.: Defining prognostic variables in recurrent endometrioid endometrial cancer: a 15-year single-institution review. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 1078–1083.
10. Hacker NF, Friedlander ML: Uterine cancer. In: Berek JS, Hacker NF (eds.): *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology*. 6<sup>th</sup> ed., Wolters Kluwer, Philadelphia 2015: 403–406.
11. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL et al.: High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 120–126.
12. Ayhan A, Tuncer ZS, Tuncer R et al.: Risk factors for recurrence in clinically early endometrial carcinoma: an analysis of 183 consecutive cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 57: 167–170.
13. Cohn DE, Horowitz NS, Mutch DG et al.: Should the presence of lymphovascular space involvement be used to assign patients to adjuvant therapy following hysterectomy for unstaged endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002; 87: 243–246.
14. Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT et al.: Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 31–35.
15. Briët JM, Hollema H, Reesink N et al.: Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 799–804.
16. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al.: A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 744–751.
17. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ et al.: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55–65.
18. Gilani S, Anderson I, Fathallah L et al.: Factors predicting nodal metastasis in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 1187–1193.
19. Kondalsamy-Chennakesavan S, van Vugt S, Sanday K et al.: Evaluation of tumor-free distance and depth of myometrial invasion as prognostic factors for lymph node metastases in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 1217–1221.
20. Gemer O, Arie AB, Levy T et al.: Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 644–647.
21. Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Turley H et al.; Tumour and Angiogenesis Research Group: Phosphorylated KDR expression in endometrial cancer cells relates to HIF1 $\alpha$ /VEGF pathway and unfavourable prognosis. *Mod Pathol* 2006; 19: 701–707.
22. Alektiar KM, McKee A, Lin O et al.: The significance of the amount of myometrial invasion in patients with Stage IB endometrial carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 316–321.
23. ASTEC/EN.5 Study Group; Blake P, Swart AM, Orton J et al.: Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 137–146.

Josefo Ferro<sup>1,2</sup>, Marcella Schiavone<sup>3</sup>, Francesco Di Gennaro<sup>4</sup>,  
Giovanni Putoto<sup>5</sup>, Alessandro Bertoldo<sup>6</sup>, Damiano Pizzol<sup>3</sup>

Received: 25.07.2017  
Accepted: 06.10.2017  
Published: 30.11.2017

## Frequency and pattern of gynecologic cancers from 2010 to 2014 in Beira, Mozambique

Częstość występowania i profil nowotworów kobiecych narządów płciowych w latach 2010–2014 w mieście Beira w Mozambiku

<sup>1</sup> Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Central da Beira, Beira, Mozambique

<sup>2</sup> Universidade Católica de Moçambique, Beira, Mozambique

<sup>3</sup> Operational Research Unit, Doctors with Africa, Beira, Mozambique

<sup>4</sup> Clinic of Infectious Diseases, University of Bari, Bari, Italy

<sup>5</sup> Operational Research Unit, Doctors with Africa, Padua, Italy

<sup>6</sup> Zerouno Procreazione, Centro di Medicina, Venezia Mestre (VE), Italy

Correspondence: Damiano Pizzol, MD, PhD, Operational Research Unit, Doctors with Africa CUAMM, Rua Fernao Mendes Pinto 165, Ponta Gea 1363 Beira, tel.: (+39) 3668731237, e-mail: d.pizzol@cuamm.org

### Abstract

**Objective:** Gynecologic cancers represent a large health, social and economic burden worldwide. In low-income countries, particularly in Mozambique, little data is available and no effective policies are implemented to fight these diseases. Our objective was to trace the epidemiological profile of gynecologic cancers from 2010 to 2014 in Beira, Mozambique. **Methods:** We retrospectively reviewed the registers of the Department of Pathology of Central Hospital of Beira to identify all cases of gynecologic malignancies recorded from January 2010 to December 2014. **Results:** Most of the diagnosed female cancers (43.4%) were gynecologic and, among these, cervical cancer was definitely the most commonly reported cancer every year, ranging from 86.7% in 2013 to 93.3% in 2014. **Conclusion:** As in many low-income countries, the access to screening programs for gynecologic cancer is not effective in Mozambique; therefore urgent preventive policies are crucial to address this emergent issue.

**Keywords:** gynecologic cancers, low-income countries, epidemiology, cervical cancer

### Streszczenie

**Cel:** Nowotwory kobiecych narządów płciowych stanowią istotne obciążenie zdrowotne, społeczne i ekonomiczne na całym świecie. W krajach o niskich dochodach, w szczególności w Mozambiku, brak jest zarówno dostępnych danych, jak i skutecznych strategii walki z tymi chorobami. Celem badania było prześledzenie profilu epidemiologicznego nowotworów ginekologicznych w latach 2010–2014 w mieście Beira w Mozambiku. **Metoda:** Autorzy dokonali retrospektywnego przeglądu rejestrów medycznych Oddziału Patologii Szpitala Centralnego w Beirze w celu wyodrębnienia wszystkich przypadków nowotworów kobiecych narządów płciowych odnotowanych w okresie od stycznia 2010 do grudnia 2014 roku. **Wyniki:** W większości przypadków (43,4%) rozpoznane u kobiet nowotwory dotyczyły narządów rodnych, przy czym rak szyjki macicy był zdecydowanie najczęściej odnotowywanym nowotworem w każdym roku (od 86,7% w 2013 do 93,3% w 2014 roku). **Wniosek:** Podobnie jak w wielu krajach o niskich dochodach, również w Mozambiku dostęp do programów przesiewowych nowotworów narządów rodnych jest ograniczony – niezbędne jest pilne podjęcie działań prewencyjnych.

**Słowa kluczowe:** nowotwory kobiecych narządów płciowych, kraje o niskich dochodach, epidemiologia, rak szyjki macicy

## INTRODUCTION

Gynecologic cancers are a spectrum of malignancies affecting the cervix, vulva, ovaries, endometrium, vagina, and placenta, with a high rate of mortality worldwide, which varies significantly depending on the region, age and the stage of presentation.

Cervical cancer is the third most common cancer among women and a leading cause of mortality worldwide, with 265,653 deaths estimated in 2012<sup>(1)</sup>. Eighty-three percent of cases occur in the developing world, where cervical cancer accounts for 15% of female cancers, compared to just 3.6% in developed countries<sup>(2)</sup>. This large decline of cervical cancer incidence and mortality in high-income countries is largely credited to effective screening programs and the Pap test<sup>(3)</sup>.

Vulvar neoplasia accounts for 4–5% of all malignant tumors of the female genital tract and it is estimated that more than 5,000 cases were diagnosed in the United States in 2015, with approximately 1,000 deaths<sup>(4)</sup>. In developing countries, such as Algeria and Zimbabwe, the incidence varies from 0.1 to 1.6 per 100,000 population, respectively<sup>(5)</sup>. It is usually diagnosed in older women, who often have lichen sclerosus et atrophicus or differentiated vulvar intraepithelial neoplasm but, unfortunately, the rate of diagnosed young women is on the rise due to persistent infection with HPV and HIV<sup>(6)</sup>.

The term “ovarian cancer” summarizes a heterogenous group of malignant epithelial tumors and, despite advances in medicine, it remains the most fatal gynecologic malignancy<sup>(7,8)</sup>. Malignant ovarian germ cell tumors occur predominantly in girls, adolescents, and young women and are often unilateral tumors of early stage, although advanced-stage disease occurs in approximately 30% of patients<sup>(9)</sup>. Previous studies listed well known risk factors such as increasing age, family history of ovarian and breast cancer, nulliparity, and tobacco smoking<sup>(10)</sup>. Moreover, it has a strong association with breast and anal cancer and, recent studies showed the possible involvement of *BRCA2* gene mutation<sup>(11)</sup>. Subtypes of ovarian cancer can originate from the fallopian tube (high-grade serous carcinoma) or the sex cords (sex cord stromal tumors)<sup>(12,13)</sup>. Ovarian cancer incidence rates vary remarkably depending on geographic locations. Countries with the highest rates are those in Scandinavia, North America and Israel and the lowest rates were found in developing countries and Asia<sup>(14)</sup>.

Endometrial carcinoma is the most common gynecologic malignancy in industrialized countries and the incidence is still rising<sup>(15)</sup>. Frequently, this cancer is diagnosed in older patients, with a higher incidence in urban rather than rural environment. Moreover, endometrial hyperplasia is frequently diagnosed in peri- and postmenopausal patients, identified due to abnormal uterine bleeding<sup>(16)</sup>.

Vaginal cancer is less common, accounting for approximately 2% of all cancers of the female genital tract. It mostly affects women over 60 years, and only 10% to 15% of those under 50 years<sup>(17)</sup>. The most common types of vaginal

cancer are squamous carcinoma (80% to 90%) and adenocarcinoma (4% to 10%), and recent evidence suggests the role of HPV infection<sup>(18)</sup>.

Finally, gestational trophoblastic neoplasms usually occur in child-bearing age women, have high malignant and metastatic potential and can be fatal<sup>(19)</sup>.

In high income countries, the survival of patients is improving due to prevention, early diagnosis and different treatment strategies, whereas most women with cancer in developing countries have advanced, untreatable disease and minimal access to anticancer therapies. Furthermore, in low-income countries, in most cases, there is no perception of the burden and the profile of these diseases. The aim of this study is to perform a retrospective analysis at the Department of Pathology of Beira Central Hospital (BCH), Mozambique, in order to trace the epidemiological profile of gynecologic cancers from 2010 to 2014.

## MATERIAL AND METHODS

### Setting and population

Beira is the second largest city of Mozambique with about 500,000 inhabitants, of which 17% are less than 5 years old. BCH is a 733-bed government tertiary referring and teaching hospital for the central region of the country (population of about 7 million) in Mozambique and the second hospital in the country<sup>(20)</sup>.

### Data collection

Data registers of BCH's Department of Pathology were retrospectively reviewed to identify all cases of gynecologic malignancies recorded from January 2010 to December 2014. Data extraction was performed by a trained external member (not involved in clinical activities or in the study design) using a piloted clinical report form in order to ensure consistent data collection regarding gynecologic diseases. Information based on the site of affliction, patient's age and histopathological diagnosis according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification was collected.

### Statistical analysis

Descriptive statistics were used to compare baseline characteristics of the study groups. The chi-square test was used for binary variables. A *p*-value <0.05 was considered statistically significant. All data were analyzed with SPSS 17.0 for Windows (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL).

## RESULTS

A total of 2,112 new histologically diagnosed cancer cases were registered at the Department of Pathology at the Central Hospital of Beira between January 2010 and December

2014 (Tab. 1). Female cancers accounted for 56.3% and, among these, 517 (43.4%) were gynecologic cancers. The sites of involvement included the cervix (460 cases, 89%), vulva (30, 5.8%), ovary (9; 1.7%), endometrium (6; 1.2%) vagina (5; 1%) and placenta (7; 1.3%) (Tab. 2). Cervical cancer was definitely the most commonly reported cancer each year, ranging from 86.7% in 2013 to 93.3% in 2014. Age distribution is reported in Tab. 3. The average

age of females with cervical cancer, the most representative group, was  $43 \pm 12.7$  years, ranging from 20 to 85 years. The youngest group was represented by women with placental cancer with an average age of  $29.6 \pm 10.8$  years (17–48 years) while the oldest one was that of endometrial cancer with an average age of  $58.2 \pm 18.1$  (34–81 years). Only 92 histopathologically diagnosed cervical precancerous lesions were reported during 5 years (Tab. 4).

Year	Total cancer N	Male cancer N (%)	Female cancer N (%)	Gynecologic cancer N (%)*
2010	375	165 (44)	210 (56)	83 (22.1)**
2011	420	166 (39.5)	254 (60.5)****	106 (25.2)**
2012	438	185 (42.2)	253 (57.8)***	111 (25.3)**
2013	413	191 (46.2)	222 (53.8)	98 (23.7)**
2014	466	215 (46.1)	251 (53.9)	119 (25.5)**
Total	2112	922 (43.7)	1190 (56.3)	517 (24.4)**

\* Percentage referred to the total cancer.  
 \*\*  $p < 0.01$  vs. total cancers.  
 \*\*\*  $p < 0.05$  vs. male cancers.  
 \*\*\*\*  $p < 0.1$  vs. male cancers.

Tab. 1. Distribution of cancers at Central Hospital of Beira in 2010–2014

Year	Total N (%)	Cervix N (%)	Vulva N (%)	Ovary N (%)	Endometrium N (%)	Vagina N (%)	Placenta N (%)
2010	83	74 (89.2)*	3 (3.6)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (3.6)	–
2011	106	92 (86.8)*	8 (7.6)	1 (0.9)	2 (1.9)	–	3 (2.8)
2012	111	98 (88.3)*	6 (5.4)	3 (2.7)	–	2 (1.8)	2 (1.8)
2013	98	85 (86.7)*	8 (8.2)	3 (3.1)	1 (1)	–	1 (1)
2014	119	111 (93.3)*	5 (4.2)	–	2 (1.7)	–	1 (0.8)
Total	517	460 (89)*	30 (5.8)	9 (1.7)	6 (1.2)	5 (1)	7 (1.3)

\*  $p < 0.01$  vs. total.

Tab. 2. Gynecologic cancer profile at Central Hospital of Beira in 2010–2014

Type	Number of cases	Mean age	Age range
Cervix	460	$43 \pm 12.7$	20–85
Vulva	30	$38.3 \pm 10.2$	21–65
Ovary	9	$30.9 \pm 13.2$	13–61
Endometrium	6	$58.2 \pm 18.1$	34–81
Vagina	5	$50 \pm 21.2$	35–86
Placenta	7	$29.6 \pm 10.8$	17–48
Total	517	$42.5 \pm 13$	13–86

Tab. 3. Age distribution of gynecologic cancer at Central Hospital of Beira in 2010–2014

Year	Cases number	Mean age
2010	22	$32 \pm 7.2$
2011	29	$36.4 \pm 9.9$
2012	7	$41.6 \pm 11.3$
2013	5	$37.2 \pm 6.6$
2014	29	$37.1 \pm 6$
Total	92	$36 \pm 8.3$

Tab. 4. Precancerous cervical cancer lesions



## DISCUSSION

It is well known that gynecologic cancer, cervical cancer in particular, is very common in the developing countries with a high mortality rate<sup>(21)</sup>. The main reasons for this are the lack of prevention strategies, well-equipped diagnostic facilities and medical service as well as the lack of well-trained healthcare workers<sup>(22)</sup>. In BCH, gynecologic cancers represent over 40% of all female cancers and, among these, cervical tumors account for almost 90%. Our data are consistent with the World Health Organization (WHO), which estimates that one million-plus women worldwide live with cervical cancer and, many of them have no access to health services for prevention, curative treatment or palliative care<sup>(22)</sup>. The high prevalence of cervical cancer indicates the lack of awareness, especially among rural and poorer women, who are at an increased risk of invasive cervical cancer, because they often do not have access to crucial prevention, screening and treatment services. Moreover, from 2010 to 2014, the Department of Pathology recorded only 92 cases of precancerous lesions, rising concerns about the inequitable access to screening programs. Prevention is the strongest weapon against cervical cancer and the WHO declared vaccination and screening as an essential tool in the fight against this malignancy. It is crucial to develop effective strategies in order to prevent hundreds of unnecessary deaths. Safe and effective HPV vaccination is now available and has been adopted in many high-income countries, but only to a minimum in low income countries, such as Mozambique. Thus, preventive and vaccination campaigns need to be increased and improved in order to achieve the WHO goal of vaccinating over 30 million girls in more than 40 countries by 2020. Even though HPV vaccination reduces the risk of developing cervical cancer, regular screening remains essential. In fact, vaccination does not protect against all HPV types and, when vaccination coverage is low, non-vaccinated girls continue to be at risk.

Another important finding of our study is the diagnosis of ovarian cancer, which was low. In fact, the lack of early symptoms and high mortality rates in developing countries often lead to the lack of diagnosis. Considering the familial nature of this cancer, it will be interesting to conduct further and more adequate studies on the subject.

To the best of our knowledge, this is the first study in Mozambique focusing on gynecologic cancers. However, since it is a retrospective study in a developing country, several limitations reduce its possible impact: data are incomplete, it is not possible to calculate incidence and prevalence rates, clinical data are unavailable and, genetic and immunohistochemical relevant tests are not performed. Moreover, it is very likely that the number of diagnosed cancers is underestimated.

Despite these limitations, our findings showed a significant presence of cervical cancer in the years compared to other gynecologic tumors. Thus, considering the lack of health

service for oncologic patients, it is assumed that there is a high incidence of mortality caused by this tumor both in the present and in the years to come.

Regardless of the strategies that local and national health policies will be able to implement, the *conditio sine qua non* is the force of health systems in order to guarantee access to health services. Finally, to improve and increase the impact of future interventions, an operational research approach should be implemented to win the challenges against cervical cancer and HPV infection.

### Conflict of interest

*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.*

### Acknowledgment

*The authors thank Dr. Annamaria Stasolla, of the University of Bari, Italy, for her kind and careful editing.*

### References

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> [cited: July 2016].
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al.: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
3. US Centers for Disease Control and Prevention, 2006/2007 National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program fact sheet. 2006.
4. American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2015. Available from: <https://oralcancerfoundation.org/facts/> [cited: July 2016].
5. Chhabra S, Bhavani M, Deshpande A: Trends of vulvar cancer. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34: 165–168.
6. Wagner M, Bennetts L, Patel H et al.: Global availability of data on HPV genotype-distribution in cervical, vulvar and vaginal disease and genotype-specific prevalence and incidence of HPV infection in females. *Infect Agent Cancer* 2015; 10: 13.
7. Nezhat FR, Apostol R, Nezhat C et al.: New insights in the pathophysiology of ovarian cancer and implications for screening and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 262–267.
8. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I: The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 839–842.
9. Brown J, Friedlander M, Backes FJ et al.: Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) consensus review for ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (Suppl 3): S48–S54.
10. Banas T, Juszczak G, Pitynski K et al.: Incidence and mortality rates in breast, corpus uteri, and ovarian cancers in Poland (1980–2013): an analysis of population-based data in relation to socioeconomic changes. *Oncotargets Ther* 2016; 9: 5521–5530.
11. Zheng G, Yu H, Hemminki A et al.: Familial associations of male breast cancer with other cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 166: 897–902.
12. Reade CJ, McVey RM, Tone AA et al.: The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 133–140.
13. Ray-Coquard I, Brown J, Harter P et al.: Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (Suppl 3): S42–S47.
14. Ness RB, Grisso JA, Klapper J et al.: Racial differences in ovarian cancer risk. *J Natl Med Assoc* 2000; 92: 176–182.

15. Visser NC, Bulten J, van der Wurff AA et al.: Pipelle Prospective ENDometrial carcinoma (PIPENDO) study, pre-operative recognition of high risk endometrial carcinoma: a multicentre prospective cohort study. *BMC Cancer* 2015; 15: 487.
16. Cărăuleanu A, Lupașcu IA, Cărăuleanu DM et al.: Clinico-epidemiological study of endometrial hyperplasia – a risk factor for the development of endometrial carcinoma? *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2015; 119: 154–161.
17. Prameela CG, Ravind R, Gurram BC et al.: Prognostic factors in primary vaginal cancer: a single institute experience and review of literature. *J Obstet Gynaecol India* 2016; 66: 363–371.
18. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB: Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res* 2017; 179: 168–182.
19. Yousefi Z, Mottaghi M, Rezaei A et al.: Abnormal presentation of choriocarcinoma and literature review. *Iran J Cancer Prev* 2016; 9: e4389.
20. World Health Organization: Beira, Mozambique – Ipswich, England. Available from: [http://www.who.int/patientsafety/implementation/apps/first\\_wave/beira\\_ipswich/en/](http://www.who.int/patientsafety/implementation/apps/first_wave/beira_ipswich/en/) [cited: September 2016].
21. Johnston C, Ng JS, Manchanda R et al.: Variations in gynecologic oncology training in low (LIC) and middle income (MIC) countries (LMICs): common efforts and challenges. *Gynecol Oncol Rep* 2017; 20: 9–14.
22. World Health Organization: Screening as well as vaccination is essential in the fight against cervical cancer. Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/cancers/fight-cervical-cancer/en/> [cited: April 2017].

## 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](http://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](mailto:redakcja@ginekologia.com.pl).
  - Filling-in a subscription form, which may be found on the page [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl).
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.

Krzysztof Nowosielski<sup>1</sup>, Andrzej Witek<sup>2</sup>, Ewa Kapuśniak<sup>1</sup>, Ewelina Stawicka-Ociepka<sup>3</sup>

## Diagnostyka ultrasonograficzna guzów przydatków – praktyczna przydatność różnych schematów prognostycznych oceny ryzyka onkologicznego

Ultrasound diagnosis of adnexal masses: the practical usefulness of various malignancy risk prediction models

<sup>1</sup> Oddział Ginekologii i Położnictwa, Śląski Instytut Matki i Noworodka, Chorzów, Polska

<sup>2</sup> Oddział Ginekologii i Położnictwa, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Szpital Ligota – CSK, Katowice, Polska

<sup>3</sup> Oddział Ginekologiczno-Położniczy z Pododdziałem Ginekologii Onkologicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Tychach, Tychy, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Krzysztof Nowosielski, prof. WSM (Wyższa Szkoła Medyczna w Sosnowcu), Śląski Instytut Matki i Noworodka, ul. Strzelców Bytomskich 11, 41-500 Chorzów, tel.: +48 502 027 943, e-mail: dr.krzysztof.nowosielski@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Silesian Institute of Mother and Neonate, Chorzów, Poland

<sup>2</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital of the Medical University of Silesia, Ligota – CSK Hospital, Katowice, Poland

<sup>3</sup> Gynecologic and Obstetrics Department with a Gynecologic Oncology Subunit, Voivodeship Specialist Hospital in Tychy, Tychy, Poland

Correspondence: Professor Krzysztof Nowosielski, MD, PhD, Silesian Institute of Mother and Neonate, Strzelców Bytomskich 11, 41-500 Chorzów, Poland, tel.: +48 502 027 943, e-mail: dr.krzysztof.nowosielski@gmail.com

### Streszczenie

Guzy przydatków występują u kobiet w różnym wieku, zarówno przed menopauzą, jak i po niej. Zdecydowana większość z nich ma charakter łagodny i jest rozpoznawana przypadkowo. Część zmian przydatków budzi jednak wątpliwości diagnostyczno-kliniczne co do charakteru zmiany (łagodna czy złośliwa). Właściwe rozpoznanie przedoperacyjne warunkuje odpowiednie postępowanie w odniesieniu zarówno do zakresu i techniki operacji, jak i ośrodka wykonującego daną procedurę medyczną (ośrodek ginekologii onkologicznej/oddział ginekologiczny). W wielośrodkowych badaniach dotyczących diagnostyki guzów przydatków analizowane są różne metody obrazowania, z których każda cechuje się odpowiednim poziomem czułości i specyficzności. Prace międzynarodowych grup, w tym grupy IOTA, wskazują na możliwość zastosowania różnych schematów diagnostycznych, opartych na ocenie obrazów ultrasonograficznych (model prostych reguł), złożonych modelach matematycznych (LR1, LR2), markerach biochemicznych (ROMA, ROCA, OVERA) czy wreszcie skojarzeniu danych klinicznych, markerów biochemicznych i cech ultrasonograficznych (ADNEX, RMI). Wszystkie te schematy mają na celu diagnostykę różnicową guzów i ustalenie przynależności do grup niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka. Dzięki takiemu postępowaniu nawet przy braku możliwości oceny dokonanej przez eksperta możliwa staje się właściwa kwalifikacja pacjentek, co z kolei optymalizuje jakość zapewnianej im opieki medycznej. Niniejsza praca ma charakter poglądowy i prezentuje dostępne metody diagnostyki obrazowej guzów przydatków, oparte na ultrasonografii, markerach biochemicznych oraz złożonych modelach matematycznych. Przedstawia również nowe propozycje schematów diagnostycznych guzów przydatków, oparte na wynikach najnowszych opracowań naukowych i wytycznych towarzystw ginekologów i położników. Mogą one być pomocne w codziennej praktyce lekarzy ginekologów w przedoperacyjnej klasyfikacji guzów jako prawdopodobnie łagodnych lub wysokiego ryzyka onkologicznego.

**Słowa kluczowe:** guzy przydatków, diagnostyka, ocena ryzyka onkologicznego

### Abstract

Adnexal masses are found in women of all ages, both pre- and postmenopausal. A large majority of them are benign and are diagnosed incidentally. Some cases, nonetheless, pose diagnostic and clinical challenges regarding the character of the lesion (whether benign or malignant). Correct preoperative classification is crucial for proper management both in terms of the scope and technique of surgery as well as the choice of the medical center where a given medical procedure is to be held (an gynecologic oncology center/a gynecologic ward). The usefulness of various imaging modalities (each characterized by a given level of sensitivity and specificity) for the diagnosis of ovarian cancer has been analyzed in multicenter studies.

Studies by international groups, such as the IOTA, indicate the possibility of applying various diagnostic algorithms, relying on ultrasound assessment (Simple Rules model), complex mathematical models (LR1, LR2), biomarker measurements (ROMA, ROCA, OVERA), or a conjunction of clinical data, serum marker levels and ultrasound findings (ADNEX, RMI). All these models facilitate a differential diagnosis of ovarian tumors and help to triage patients into low-, moderate- or high-risk groups, thus warranting correct classification of patients for further management even when expert diagnosis is not feasible, and optimizing the quality of care provided. This study is a review of the available predictive formulas utilizing ultrasound findings, serum biomarker measurements and complex mathematical models as well as newly proposed diagnostic algorithms, based on the results of the most recent studies and guidelines of various gynecologic and obstetric societies. They may be helpful in day-to-day practice of gynecologists, aiding preoperative classification of adnexal masses as likely benign or malignant.

**Keywords:** adnexal masses, diagnosis, predicting malignancy risk

## WSTĘP

Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2013 roku wynika, że raka jajnika rozpoznaje się w Polsce rocznie u ponad 3600 kobiet, z których około 2600 umiera<sup>(1)</sup>. Na tle innych krajów Europy Polska cechuje się średnim poziomem zachorowalności przy wysokim poziomie śmiertelności. Szczyt zachorowań przypada na 50.–70. rok życia, a większość nowotworów diagnozuje się w zaawansowanym stadium klinicznym, co najmniej FIGO III<sup>(2)</sup>. Wyniki wieloletniej analizy populacji Polski potwierdzają stabilizację trendu zachorowalności na raka jajnika we wszystkich grupach wiekowych. Współczynnik umieralności w analizie globalnej również wykazuje stabilizację w populacji kobiet młodych i w średnim wieku, natomiast wyraźny wzrost w populacji kobiet po 65. roku życia. Oba wspomniane parametry są w Polsce o 15% wyższe niż średnia dla krajów Unii Europejskiej<sup>(3,4)</sup>.

Badanie ginekologiczne, badanie ultrasonograficzne (USG) oraz oznaczanie markerów biochemicznych są obecnie standardem postępowania w ocenie guzów przydatków. Mimo rozwoju technik obrazowania oraz odkrywania ciągle nowych markerów biochemicznych i genetycznych przedoperacyjna ocena guzów przydatków jest nadal wyzwaniem dla współczesnej ginekologii onkologicznej. Problem ten ma duże znaczenie ze względu na specyfikę postępowania w przypadku nowotworów złośliwych jajnika zarówno w odniesieniu do zakresu operacji [całkowita cytoredukcja do poziomu NGR (*no gross residual disease* – stan bez choroby resztkowej), operacja oszczędzająca (*fertility sparing* i *oncofertility* z zabezpieczeniem komórek jajowych przed operacją)], techniki operacyjnej (laparoscopia, laparotomia), przygotowania przedoperacyjnego (zabezpieczenie krwi, personelu, sprzętu operacyjnego), jak i miejsca operacji (specjalistyczny ośrodek z oddziałem ginekologii onkologicznej vs oddział położniczo-ginekologiczny). Dlatego też zaproponowano wiele schematów i skojarzeń różnych badań w celu coraz lepszej klasyfikacji pacjentek do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka guzów złośliwych oraz ich kwalifikacji do optymalnego postępowania leczniczego<sup>(2,3,5)</sup>.

W niniejszym artykule zostaną przedstawione metody diagnostyki oparte na ultrasonografii i modelach

## INTRODUCTION

According to National Cancer Registry data for 2013, ovarian cancer is annually diagnosed in over 3,600 women in Poland, resulting with approximately 2,600 fatalities<sup>(1)</sup>. Compared with other European countries, Poland has a medium incidence rate, at a high mortality rate. The highest incidence is associated with 50–70 years old age group, with the majority of cases diagnosed in an advanced clinical stage, at least FIGO III<sup>(2)</sup>. The results of a many-year analysis of the Polish population confirm the stabilization of the ovarian cancer incidence trend across all age groups. Global ovarian cancer mortality rate has also been shown to be stable in the population of young and middle-aged women, with a marked increase in the population of women over 65 years old. In Poland, both parameters are 15% higher than the corresponding mean value for European Union countries<sup>(3,4)</sup>.

A bimanual vaginal examination, ultrasound evaluation and biomarker measurements are currently the mainstay of the diagnostic workup of adnexal masses. Despite the advancements in the field of imaging modalities and the ongoing developments regarding novel biochemical and genetic markers, preoperative assessment of adnexal masses remains a challenge for contemporary gynecologic oncology. Preoperative diagnosis is crucial for adequate management of ovarian malignancies, including the extent of surgery (complete cytoreduction aimed at achieving no gross residual disease, NGR), fertility-sparing surgery and oncofertility aimed at preserving ovarian cells, surgical technique (laparoscopy, laparotomy), preoperative management (ensuring sufficient amounts of blood, adequate staffing and equipment) as well as the location where surgery is to take place (an oncology center with a gynecologic oncology department vs. an obstetrics and gynecology ward in a primary or secondary care hospital). Hence, numerous diagnostic formulas and combinations of various tests have been proposed to aid improved classification of patients into groups at low and high risk of malignancy and planning of optimal treatment<sup>(2,3,5)</sup>.

This article discusses the diagnostic formulas based on ultrasonography and mathematical models as well as

matematycznych, a także schematy oparte na badaniach biochemicznych oraz skojarzeniu parametrów biochemicznych, ultrasonograficznych i danych klinicznych.

### MODELE OPARTE NA CECHACH MORFOLOGICZNYCH JAJNIKÓW I ANALIZIE PRZEPŁYWÓW NACZYNIOWYCH

W ostatnich kilkudziesięciu latach powstały różnorodne modele ultrasonograficznej oceny guzów przydatków, uwzględniające elementy budowy guza oraz charakter przepływów naczyniowych. Modele te oceniały różne parametry ultrasonograficzne guzów:

- model Sassone i wsp. – budowa ściany wewnętrznej, grubość ściany, budowa przegród, echogeniczność;
- model DePriesta i wsp. – objętość guza, obecność wyrosła brodawkowatych, budowa przegród;
- model Lerner i wsp. – struktura ściany, cień akustyczny, obecność i grubość przegród, echogeniczność;
- model Ferrazziego i wsp. – grubość i struktura ściany guza, obecność i wielkość wyrosła brodawkowatych, obecność i grubość przegród, echogeniczność;
- morfologiczny indeks ultrasonograficzny wg Merza (*Mainz score*) – całkowita struktura guza, ograniczenia guza, grubość ścian, echa wewnętrzne w części torbielowej, przegrody, kształt echokompleksów lub całkowicie litego guza, echogeniczność kompleksów lub całkowicie litego guza, cień akustyczny, wodobrzusze, przerzuty do wątroby i/lub otrzewnej;
- SM – indeks morfologiczny – objętość torbieli (cm<sup>3</sup>), budowa ściany wewnętrznej, grubość ściany, grubość przegrody, echogeniczność guza, umiejscowienie, płyn w jamie otrzewnej;
- model Alcázara – obecność wyrosła brodawkowatych (tak vs nie), pola lite lub guz lity (tak vs nie), lokalizacja przepływów w guzie (brak lub obwodowy vs centralny), przepływy naczyniowe (*peak systolic velocity*, PSV – maksymalna prędkość skurczowa >10 cm/s i *resistance index*, RI – wskaźnik oporu naczyniowego <0,45 vs inne wartości).

Każdemu parametrowi przyporządkowywano odpowiednią wartość punktową, co pozwalało klasyfikować guzy jako łagodne lub potencjalnie złośliwe. Wartości czułości i specyficzności modeli przedstawia tab. 1<sup>(6-9)</sup>. Ze względu na prowadzone nowe badania wielośrodkowe i obowiązujące nowe modele matematyczne powyższe schematy nie są już stosowane we współczesnej ginekologii onkologicznej do oceny ryzyka onkologicznego guzów miednicy mniejszej.

Analiza przepływów naczyniowych w badaniach dopplerowskich pozwoliła na identyfikację wartości parametrów naczyniowych charakterystycznych dla zmian złośliwych (tab. 2). Mimo zadowalającej swoistości (87,5–99%) ustalenia wymagają nadal punkty odcięcia dla badanych parametrów, co umożliwi identyfikację zmian z wysoką czułością<sup>(10-18)</sup>.

algorithms based on serum biomarker measurements or a combination of serum biomarker levels, ultrasound findings and clinical data.

### MODELS BASED ON MORPHOLOGIC OVARIAN CHARACTERISTICS AND ANALYSIS OF VASCULAR FLOW

Over the last several decades, various ultrasound scoring systems for the evaluation of adnexal masses have been developed, taking into consideration morphologic ovarian characteristics and Doppler velocimetry. The following models employed multiple ultrasonographic parameters:

- Sassone et al. morphology scale – inner wall structure and thickness, the structure of septa, echogenicity;
- sonographic morphology index by DePriest et al. – mass volume, the presence of papillary projections, structure of septa;
- Lerner et al. morphologic score – inner wall structure, acoustic shadow, the presence and thickness of septa, echogenicity;
- Ferrazzi et al. score – wall thickness and structure, the presence and size of papillary projections, the presence and thickness of septa, echogenicity;
- Mainz score – total tumor structure, tumor borders, wall thickness, inner echoes in cystic components, septa, shape of echo complex or of the completely solid tumor, echogenicity of complexes or of an entirely solid mass, acoustic shadow behind tumor, ascites, detection of liver metastases/peritoneal carcinosis;
- SM, morphological index – cyst volume (cm<sup>3</sup>), inner wall structure, wall thickness, septa thickness, mass echogenicity, location, ascites;
- Alcázar's scoring system – papillary projections (yes vs. no), solid areas or solid mass (yes vs. no), blood flow location (not present or peripheral vs. central), velocimetry (peak systolic velocity, PSV >10 cm/s and resistance index, RI <0.45 vs. other).

Each parameter was assigned with a given score, facilitating the classification of masses as benign or potentially malignant. For the sensitivity and specificity values, please see Tab. 1<sup>(6-9)</sup>. As new multi studies are conducted and new mathematical models are currently used, the above scoring systems are no longer employed for the assessment of the malignancy risk of adnexal masses.

Doppler velocimetry has facilitated the identification of vascular parameters characteristic for malignancies (Tab. 2). Despite the satisfactory specificity (87.5–99%), cutoff values still require to be determined to improve sensitivity<sup>(10-18)</sup>.

Accurate analysis of tumor vascularity became possible with the introduction of 3D modalities, yet the method's sensitivity and specificity compared with 2D technique and other diagnostic algorithms has not increased<sup>(10,13-18)</sup>.

GI-RADS classification (the Gynecologic Imaging Report and Data System), based on ultrasound findings including the appearance of the lesion, the appearance of the septa,

Model <i>Model</i>	Punkt odcięcia <i>Cut-off value</i>	Liczba badań <i>Number of trials</i>	Liczba ośrodków <i>Number of centers</i>	Czułość w % [95% CI] <i>Sensitivity in % [95% CI]</i>	Specyficzność w % [95% CI] <i>Specificity in % [95% CI]</i>
<b>Modele oparte na cechach morfologicznych jajników</b> <i>Models based on morphological characteristics of the ovaries</i>					
Sassone <i>Sassone</i>	>9	1	19	85 [77–90]	80 [73–86]
Lerner <i>Lerner</i>	>3	9	17	80 [70–86]	61 [53–68]
DePriest <i>DePriest</i>	>5	8	8	90 [81–95]	68 [57–77]
Ferrazzi <i>Ferrazzi</i>	>9	7	7	86 [77–91]	80 [66–89]
Mainz Score <i>Mainz Score</i>	>9	2	2	96,4 [86–98]	80,7 [72–84]
Indeks morfologiczny – SM <i>Morphological index, SM</i>	>7	2	1	88,3 [87–89]	88,7 [85–93]
Alcázar <i>Alcázar</i>	≥6	2	1	95,0 [94–96]	91,4 [87–95]
Proste reguły <i>Simple Rules</i>	–	5	28	93 [89–95]	81 [76–85]
<b>Modele oparte na skojarzeniu danych klinicznych, parametrów biochemicznych i ultrasonograficznych</b> <i>Models based on the conjunction of clinical data, serum markers and ultrasound findings</i>					
RMI I	200	23	41	72 [67–76]	92 [89–93]
RMI II	200	15	32	75 [69–80]	87 [84–90]
RMI III	200	9	19	70 [60–78]	91 [88–93]
RMI IV	450	3	13	68 [59–76]	94 [91–96]
ADNEX	10%	10	26	94 [89–97]	73 [68–83]
<b>Modele oparte na złożonych modelach matematycznych</b> <i>Models involving complex mathematical models</i>					
Tailor	50%	6	24	35 [24–49]	96 [94–98]
LRa	25%	3	20	76 [70–81]	87 [82–90]
LRb	60%	4	21	82 [77–86]	78 [73–83]
IOTA LR1	10%	3	12	91[72–94]	85 [68–97]
IOTA LR2	10%	4	13	92 [88–95]	83 [77–88]
ANN1	45%	3	20	77 [71–82]	86 [80–90]
ANN2	60%	4	21	97 [95–98]	37 [31–44]
Model ekspercki <i>Subjective assessment by an expert ultrasound practitioners (level 3 practitioner)</i>	–	7	10	90 [83–95]	91 [86–94]
Trójstopniowy model diagnostyczny <i>Three-step strategy</i>	–	2	21	92 [90–94]	91 [89–93]
<b>Modele biochemiczne</b> <i>Models based on bioassays</i>					
ROMA	≥11,4% i ≥29,9%* ≥11.4% and ≥29.9%*	18	23	84 [43–96]	80 [74–94]
OVA1	>5,0 i >4,4* >5.0 and >4.4*	10	40	93 [85–96]	53 [48–58]
OVERA	>5	2	27	91 [83–95]	69 [64–73]
ROCA	>1/3500 i >1/1000# >1/3,500 and >1/1,000#	5	13	85 [79–90]	99 [99–99]
* Odpowiednio dla wieku przed menopauzą i po menopauzie. * For pre- and postmenopausal patients, respectively. # Odpowiednio dla ryzyka pośredniego i wysokiego. # For intermediate and high risk lesions, respectively.					

Tab. 1. Parametry modeli używanych w ocenie guzów przydatków (na podstawie<sup>(6-9)</sup>)

Tab. 1. The parameters incorporated in different models of the assessment of adnexal masses (according to<sup>(6-9)</sup>)

Parametr <i>Parameter</i>	Punkt odcięcia dla zmian złośliwych <i>Cut-off values for malignancies</i>
Indeks pulsacji ( <i>pulsation index, PI</i> ) <i>Pulsation index, PI</i>	<0,8–1,0
Indeks oporu ( <i>resistance index, RI</i> ) <i>Resistance index, RI</i>	<0,4–0,5
Maksymalna prędkość skurczowa ( <i>peak systolic velocity, PSV</i> ) <i>Peak systolic velocity, PSV</i>	>10 cm/s
Średnia maksymalna prędkość przepływu w naczyniach guza ( <i>time-averaged maximum velocity, TAMXV</i> ) <i>Time-averaged maximum velocity, TAMXV</i>	≥12 cm/s
Indeks Novel = (indeks oporu × 100)/CA-125 j.m./ml <i>Novel index = (RI × 100)/CA-125 U/mL</i>	<1,5
Indeks waskularyzacji ( <i>vascularization index, VI</i> )* <i>Vascularization index, VI</i> **	≥1,556%
Indeks przepływu ( <i>flow index, FI</i> )* <i>Flow index, FI</i> **	≥25,212
Indeks przepływowo-naczyniowy ( <i>vascular-flow index, VFI</i> )* <i>Vascular-flow index, VFI</i> **	≥0,323

\* Obliczane automatycznie w opcji dopplera mocy 3D za pomocą oprogramowania 3D View.  
\* Calculated automatically in 3D Power Doppler with 3D View software.  
# Różne wartości punktów odcięcia dla indeksów w poszczególnych badaniach: w badaniach Silvestre i wsp.: VI ≥ 3,4%, FI ≥ 31,2 oraz VFI ≥ 1,6 przy czułości 100%<sup>(10)</sup>; w badaniach Alcázara i wsp.: VI ≥ 3,77%, FI ≥ 21,35 oraz VFI ≥ 2,103 dla czułości odpowiednio 97%, 97% i 93%<sup>(11)</sup>; w badaniach Alcázara i Rodriguez: VI ≥ 1,556%, FI ≥ 25,212 oraz VFI ≥ 0,323 dla czułości odpowiednio 92%, 95% i 93%<sup>(12)</sup>.  
# Different cut-off values for indices in given studies: Silvestre et al.: VI ≥ 3.4%, FI ≥ 31.2 and VFI ≥ 1.6 at a specificity of 100%<sup>(10)</sup>; Alcázar et al.: VI ≥ 3.77%, FI ≥ 21.35 and VFI ≥ 2.103 at a specificity of 97%, 97% and 93%, respectively<sup>(11)</sup>; Alcázar and Rodriguez: VI ≥ 1.556%, FI ≥ 25.212 and VFI ≥ 0.323 at a specificity of 92%, 95% and 93%, respectively<sup>(12)</sup>.

Tab. 2. Parametry przepływów dopplerowskich używane do oceny guzów przydatków<sup>(10-13)</sup>  
Tab. 2. Parameters of Doppler flow used for the assessment of adnexal masses<sup>(10-13)</sup>

Wprawdzie wprowadzenie technik 3D ułatwiło dokładną analizę waskularyzacji guzów, ale nie zwiększyło czułości i specyficzności metody w porównaniu z techniką 2D i innymi algorytmami diagnostycznymi<sup>(10,13-18)</sup>.

Na podstawie kryteriów ultrasonograficznych (wygląd zmiany, wygląd przegrody, obecność wyrosła brodawkowatych, pola lite, centralne unaczynienie, wodobrzusze, indeks oporu RI <0,5) w 2009 roku Amor i wsp. stworzyli klasyfikację GI-RADS (*Gynecologic Imaging Report and Data System*) pozwalającą na kwalifikację pacjentek do pięciu grup ryzyka<sup>(19)</sup>. Klasyfikacja ta nie zyskała jednak większego uznania i jest obecnie stosowana sporadycznie.

Rok przed prezentacją klasyfikacji GI-RADS grupa IOTA (International Ovarian Tumor Analysis – Międzynarodowa Grupa Analizy Guzów Jajnika) opublikowała metodę prostych reguł (*Simple Rules*). Ocena oparta na prostych regułach zakłada analizę pięciu cech ultrasonograficznych zmian, zaklasyfikowanych jako cechy M (*malignant* – złośliwy) i cechy B (*benign* – łagodny). Charakterystykę cech M i B przedstawia tab. 3. W przypadku występowania jednej cechy M i braku cechy B zmianę klasyfikuje się jako złośliwą. Zmianę, w której identyfikuje się przynajmniej jedną cechę B przy braku cech M, klasyfikuje się jako łagodną. Jeśli w guzie nie występuje ani cecha B, ani cecha M lub obie cechy występują jednocześnie, zmiana nie może być zaklasyfikowana i powinna zostać zweryfikowana w ośrodku referencyjnym lub przez eksperta w dziedzinie ultrasonografii. Model prostych reguł cechuje się wysoką czułością

the presence of papillary projections, solid areas, central vascularity, ascites and RI <0.5, was created by Amor et al. in 2009, allowing to classify patients into five risk groups<sup>(19)</sup>. The classification has failed, however, to gain much popularity and is currently only used occasionally.

One year prior to the presentation of GI-RADS classification, the IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) group published the so-called Simple Rules method. Simple Rules analysis involves the evaluation of five ultrasound features, classified either as M (malignant) or B (benign) features. For the characteristics of M and B features, see Tab. 3. Where one M-feature and no B-features are present, the lesion is classified as malignant. A lesion with at least one B-feature and no M-features is classified as benign. Where neither B- nor M-features are found or both types of features are present, the lesion is classified inconclusive, and requires verification at an oncology center or by an expert ultrasound practitioners. The Simple Rules model is characterized by high sensitivity and specificity of 93% and 90%, respectively, allowing for correct classification of 75% of lesions, even when the ultrasound examination is performed by a less experienced examiner<sup>(20,21)</sup>.

Analyses of data evaluating the Simple Rules model allowed to create in 2016 a more detailed evaluation of the malignancy risk of adnexal masses, based on the original model. Depending on the number and type of B- and M-features found in the mass, it may be classified into a given risk group (Tab. 4). Additionally, the B-feature B1

Cecha Feature	Opis Description	Cecha Feature	Opis Description
M1	Lity guz o nieregularnych zarysach <i>Irregular solid tumor</i>	B1	Torbiel jednokomorowa <i>Unilocular cyst</i>
M2	Wodobrzusze <i>Ascites</i>	B2	Obecność pól litych o maksymalnym wymiarze <7 mm <i>Present solid components of maximum size &lt;7 mm</i>
M3	Obecność przynajmniej czterech wyrosła brodawkowatych o wysokości ≥3 mm <i>The presence of at least four papillary projections ≥3 mm long</i>	B3	Obecność cienia akustycznego <i>Acoustic shadow</i>
M4	Guz wielokomorowy torbielowato-lity o nieregularnych obrysach o wymiarze >100 mm <i>Irregular multilocular cystic-solid mass, &gt;100 mm in diameter</i>	B4	Gładkościenna torbiel wielokomorowa o średnicy <100 mm <i>Multilocular cyst with a smooth internal wall, &lt;100 mm in diameter</i>
M5	Nasilone unaczynienie w badaniu dopplerowskim kodowanym kolorem – cecha „kolor” 3 lub 4* <i>Strong Doppler flow – “color” score 3 or 4*</i>	B5	Brak unaczynienia guza w badaniu dopplerowskim – cecha „kolor” 1* <i>No Doppler flow – “color” score 1*</i>

\* Cecha „kolor” – przepływy naczyniowe oceniane przy użyciu opcji dopplera mocy: 1 – brak naczyń w guzie, 2 – przepływ minimalny – obecność do dwóch naczyń na jednym przekroju zrębu lub przegrody, 3 – przepływ umiarkowany – więcej niż dwa naczynia, 4 – przepływ wysoki – bardzo silne unaczynienie guza w całym polu obrazowania zmiany litej lub przegród.  
 \* “Color” score – intratumoral flow surveyed with power Doppler: 1 – no vessels visible in the mass, 2 – minimal flow – presence of up to two vessels in the ovarian stroma or the septum, 3 – moderate flow – more than two vessels, 4 – strong flow – numerous vessels visible in the solid mass or septa in the entire field of vision.

Tab. 3. Charakterystyka cech M i B według modelu prostych reguł<sup>(20,21)</sup>

Tab. 3. The characteristics of M- and B-features according to Simple Rules<sup>(20,21)</sup>

i specyficznością, odpowiednio 93% i 90%, a sama metoda pozwala na prawidłową klasyfikację 75% zmian, nawet jeśli badanie wykonywane jest przez mniej doświadczonego ultrasonografistę<sup>(20,21)</sup>.

Analizy danych oceniających model prostych reguł pozwoliły na stworzenie w 2016 roku bardziej szczegółowej oceny ryzyka guzów złośliwych przydatków, bazującej na pierwotnym modelu. W zależności od liczby i rodzaju cech B i M występujących w guzie można go zakwalifikować do określonej grupy ryzyka (tab. 4). Dodatkowo ustalono, że

(unilocular cyst) was most predictive of a benign tumor, whilst B3 (acoustic shadows) was least predictive. The M-feature M2 (ascites) was most predictive of malignancy, whereas the M-feature M4 (irregular multilocular-solid tumor contour, with largest diameter >100 mm) was least predictive. Currently, an online version is being developed that will facilitate computer-assisted data analysis<sup>(22)</sup>. Based on Simple Rules, a three-step strategy for the assessment of adnexal pathology has also been developed. The first step involves classifying a mass as a benign or

Cechy Features	Obserwowana częstość zmian złośliwych Incidence of malignancies	Indywidualne ryzyko zmiany złośliwej Individual risk of malignancy	Klasyfikacja Classification
Brak cech M i więcej niż dwie cechy B <i>No M-feature and more than two B-features</i>	1/175 (0,06%)	<0,01–0,29%	Bardzo niskie ryzyko <i>Very low risk</i>
• Brak cech M i dwie cechy B <i>No M-feature, two B-features present</i> • Brak cech M i obecna cecha B1 (torbiel jednokomorowa) <i>No M-feature, B1-feature present (unilocular cyst)</i>	20/1560 (1,3%)	0,19–2,7% 1,2–3,1%	Niskie ryzyko <i>Low risk</i>
Brak cech M i jedna cecha B (z wyjątkiem cechy B1) <i>No M-feature, one B-feature present (other than B1)</i>	60/722 (8,3%)	2,4–15,2%	Pośrednie ryzyko <i>Intermediate risk</i>
• Brak cech B i M <i>No B- or M-features</i> • Równa liczba cech B i M <i>Equal number of B- and M-features</i> • Więcej cech B niż M <i>More B- than M-features</i>	451/1096 (41,1%)	27,5–48,7% 5,6–78,1% 1,3–28,4%	Podwyższone ryzyko <i>Increased risk</i>
Więcej cech M niż B <i>More M- than B-features</i>	1133/1295 (87,5%)	42,0 – >99,9%	Bardzo wysokie ryzyko <i>Very high risk</i>

Tab. 4. Podsumowanie klasyfikacji prostych reguł na podstawie nowych danych (n = 4848)<sup>(22)</sup>

Tab. 4. Summary of the Simple Rules classification based on new data (n = 4,848)<sup>(22)</sup>



spośród cech B najbardziej przydatna jest cecha B1 – występowanie zmiany jednokomorowej, a najmniej B3 – występowanie cienia akustycznego. Spośród cech M największe znaczenie ma wodobrzusze – cecha M2, a najmniejsze guz wielokomorowy torbielowato-lity o nieregularnych obrysach o wymiarze >100 mm – cecha M4. Obecnie trwają prace nad wersją online, która pozwoli na komputerową analizę danych<sup>(22)</sup>.

Na podstawie metody prostych reguł opracowano również trójstopniowy schemat diagnostyczny guzów przydatków. W pierwszym etapie zmianę kwalifikuje się jako łagodną albo złośliwą na podstawie cech ultrasonograficznych. Ultrasonograficzne cechy łagodne zdefiniowano następująco: jednokomorowa zmiana o mieszanej echogeniczności i z cieniem akustycznym u kobiet w wieku rozrodczym (odpowiada potworniakowi), jednokomorowa zmiana o echogeniczności pośredniej (odpowiada endometriozie), jednokomorowa hipoechogeniczna zmiana o regularnej torebce i średnicy <10 cm (torbiel prosta lub *cystadenoma*), jednokomorowe torbiele o regularnych ścianach. Cechy zmian złośliwych obejmują: guz z obecnością wodobrzusza i z przynajmniej umiarkowanym przepływem krwi obrazowanym przy zastosowaniu techniki dopplera mocy u kobiet po menopauzie, wiek >50 lat oraz CA-125 >100 j.m./ml. Jak twierdzą Ameye i wsp., na podstawie tej przesiewowej oceny można poprawnie zakwalifikować około 43% pacjentek<sup>(23)</sup>. W przypadku niemożności uznania miarodajności badania przesiewowego zastosowanie metody prostych reguł pozwala poprawnie zakwalifikować i zdiagnozować kolejne 29% chorych na raka jajnika. W przypadku braku możliwości uzyskania miarodajnej oceny na podstawie prostych reguł skierowanie pacjentki na badanie do eksperta ultrasonografii poziomu trzeciego pozwala na poprawne zakwalifikowanie kolejnych 20% chorych. Zastosowany w badaniach trójstopniowy schemat diagnostyczny cechował się czułością i swoistością na poziomie odpowiednio 92% i 93%<sup>(23,24)</sup>.

### MODELE OPARTE NA ZŁOŻONYCH MODELACH MATEMATYCZNYCH

Pierwszy model matematyczny oparty na wieloczynnikowej regresji logistycznej opracowali w 1997 roku Tailor i wsp. W modelu tym uwzględniono trzy parametry: wiek, obecność wyrosła brodawkowatych (tak/nie) oraz średnią maksymalną prędkość przepływu w naczyniach guza (*time-averaged maximum velocity*, TAMXV). Wzór użyty do obliczania ryzyka przedstawiono w tab. 5. Przy punkcie odcięcia 50% uzyskano czułość na poziomie 81,8% i specyficzność 97,6%, dla punktu odcięcia 25% – odpowiednio 86,7% i 98,1%<sup>(25)</sup>.

W 1999 roku grupa badaczy pod przewodnictwem prof. Timmermana zastosowała model bioinformatyczny z użyciem sztucznych sieci neuronalnych. Model ten obrazuje wzajemne interakcje pomiędzy różnymi zmiennymi, w tym markerami biochemicznymi, co pozwala w matematyczny sposób odróżnić osoby zdrowe od chorych.

malignant based on ultrasound findings. Benign ultrasound features have been defined as follows: unilocular cyst with mixed echogenicity and with an acoustic shadow in premenopausal women (represents a teratoma), unilocular cyst with ground glass echogenicity (represents an endometrioma), unilocular hypoechogenic mass with regular walls, maximum diameter of lesion <10 cm (a simple cyst or cystadenoma), unilocular cyst with regular walls. Malignant ultrasound features include: a tumor with ascites and at least moderate vascular Doppler flow in postmenopausal women, age >50 years old and CA-125 >100 U/mL. According to Ameye et al., based on this screening assessment, approximately 43% of patients may be instantly triaged correctly<sup>(23)</sup>. Where the initial ultrasound examination proves inconclusive, Simple Rules are conclusive in further 29% cases of ovarian cancer. Where simple rules are inconclusive, subjective assessment by an experienced, level 3 ultrasound practitioner allows correct classification of further 20% of cases. The three-step strategy applied in the study was characterized by a sensitivity and specificity of 92% and 93% respectively<sup>(23,24)</sup>.

### MODELS INVOLVING COMPLEX MATHEMATICAL MODELS

The first mathematical model based on multivariate logistic regression analysis was developed in 1997 by Tailor et al. Three parameters were analyzed: age, the presence of papillary projections (yes/no) and time-averaged maximum velocity (TAMXV). The equation used for calculating the probability of malignancy has been shown in Tab. 5. At a probability of malignancy greater than 50%, 81.8% sensitivity and 97.6% specificity was obtained, whereas at a probability of malignancy greater than 25% – 86.7% and 98.1%, respectively<sup>(25)</sup>.

In 1999, prof. Timmerman research team employed an artificial neural network model reflecting mutual interactions between different variables, including serum biomarkers, allowing to distinguish healthy women from those affected by ovarian cancer using a mathematical formula. The authors presented the first logistic regression model (LRb) and the assumptions of two artificial neural networks (ANN1 and ANN2). The LRb model incorporated the presence of papillary projections (a structure penetrating into the cyst, larger than 3 mm in length; absent – 0, present – 1), serum CA-125 level in U/mL, power Doppler velocimetry (a score of 1–4), internal walls (smooth – 0, irregular – 1), bilateral tumors (no – 0, yes – 1), ascites (no – 0, yes – 1), locularity (unilocular – 0, unilocular–solid, multilocular, multilocular–solid or solid (a tumor where the solid components comprised 80% or more of the tumor – 1). The mathematical formula used for calculating the risk of malignancy has been presented in Tab. 5. At a probability of malignancy greater than 60%, the obtained sensitivity and specificity was 93.8% and 83.0%, respectively. The following variables were included

Autor Author	Wzór oraz punkt odcięcia dla zmian złośliwych Equation and cut-off value
Tailor i wsp., 1997 Tailor et al., 1997	$1/1 + e^{-z}$ , gdzie $z = (0,1273 \times \text{wiek}) + (0,2794 \times \text{TAMXV}) + (4,4136 \times \text{obecność wyrosli brodawkowatych}) - 14,2046$ ; e – liczba Eulera where $z = (0.1273 \times \text{age}) + (0.2794 \times \text{TAMXV}) + (4.4136 \times \text{papillary projections}) - 14.2046$ ; e – Euler's number <b>Punkt odcięcia: &gt;25% lub &gt;50%</b> Cut-off value: >25% or >50%
Timmerman i wsp., 1999 – LRa Timmerman et al., 1999 – LRa	$1/1 + e^{-z}$ , gdzie $z = (2,6369 \times \text{cecha „kolor”}) + (0,0225 \times \text{CA-125}) + (7,1062 \times \text{obecność wyrosli brodawkowatych } >3 \text{ mm}) + (2,6423 \times \text{status menopauzalny}) - 13,6796$ ; e – liczba Eulera where $z = (2.6369 \times \text{“color” score}) + (0.0225 \times \text{CA-125}) + (7.1062 \times \text{papillary projections } >3 \text{ mm}) + (2.6423 \times \text{menopausal status}) - 13.6796$ ; e – Euler's number <b>Punkt odcięcia: &gt;25%</b> Cut-off value: >25%
Timmerman i wsp., 1999 – LRb Timmerman et al., 1999 – LRb	$1/1 + e^{-z}$ , gdzie $z = (0,5948 \times \text{status menopauzalny}) + (0,0205 \times \text{CA-125}) + (0,5446 \times \text{wodobrzusze}) - (0,7620 \times \text{budowa guza}) - (1,1606 \times \text{ocena ściana guza}) + (1,5049 \times \text{obecność wyrosli}) + (0,7633 \times \text{obustronna obecność guzów}) - 1,0889$ ; e – liczba Eulera where $z = (0.5948 \times \text{menopausal status}) + (0.0205 \times \text{CA-125}) + (0.5446 \times \text{ascites}) - (0.7620 \times \text{mass structure}) - (1.1606 \times \text{evaluation of the internal wall}) + (1.5049 \times \text{papillary projections}) + (0.7633 \times \text{bilateral masses}) - 1.0889$ ; e – Euler's number <b>Punkt odcięcia: &gt;60%</b> Cut-off value: >60%
Timmerman i wsp., 1999 – ANN1 Timmerman et al., 1999 – ANN1	$1/1 + e^{zy}$ , gdzie $zy = 1,9384h1 + 3,2379h2 + 3,3631h3 - 5,4257$ ; $h1 = 1/(1 + e(z1))$ , gdzie $z1 = -0,2425 \times \text{meno} + 0,0782 \times \text{CA-125} - 0,0381 \times \text{cecha „kolor”} + 0,8974 \times \text{brodawki} - 1,2029$ ; $h2 = 1/(1 + e(z2))$ , gdzie $z2 = 0,2636 \times \text{meno} + 0,0106 \times \text{CA-125} + 0,4893 \times \text{cecha „kolor”} + 1,7447 \times \text{brodawki} - 2,2744$ ; $h3 = 1/(1 + e(z3))$ , gdzie $z3 = 0,3075 \times \text{meno} + 0,0001 \times \text{CA-125} + 0,5429 \times \text{cecha „kolor”} + 1,3764 \times \text{brodawki} - 1,8158$ ; e – liczba Eulera where $zy = 1.9384h1 + 3.2379h2 + 3.3631h3 - 5.4257$ ; $h1 = 1/(1 + e(z1))$ , where $z1 = -0.2425 \times \text{meno} + 0.0782 \times \text{CA-125} - 0.0381 \times \text{“color” score} + 0.8974 \times \text{papillarities} - 1.2029$ ; $h2 = 1/(1 + e(z2))$ , where $z2 = 0.2636 \times \text{meno} + 0.0106 \times \text{CA-125} + 0.4893 \times \text{“color” score} + 1.7447 \times \text{papillarities} - 2.2744$ ; $h3 = 1/(1 + e(z3))$ , where $z3 = 0.3075 \times \text{meno} + 0.0001 \times \text{CA-125} + 0.5429 \times \text{“color” score} + 1.3764 \times \text{papillary projections} - 1.8158$ ; e – Euler's number <b>Punkt odcięcia: &gt;45%</b> Cut-off value: >45%
Timmerman i wsp., 1999 – ANN2 Timmerman et al., 1999 – ANN2	$1/1 + e^{zy}$ , gdzie $zy = 2,9753h1 + 4,1980h2 - 3,8616$ ; $h1 = 1/(1 + e(z1))$ , gdzie $z1 = -1,0792 \times \text{meno} + 1,9383 \times \text{CA-125} + 0,7124 \times \text{wodobrzusze} - 1,2664 \times \text{budowa guza} - 1,3741 \times \text{ściana guza} + 0,8298 \times \text{brodawki} + 1,5316 \times \text{obustronność} - 0,5485$ ; $h2 = 1/(1 + e(z2))$ , gdzie $z2 = 1,0766 \times \text{meno} + 0,1376 \times \text{CA-125} + 1,0112 \times \text{wodobrzusze} - 0,8320 \times \text{budowa guza} - 1,6941 \times \text{ściana guza} + 2,9541 \times \text{brodawki} + 1,4654 \times \text{obustronność} - 1,8129$ ; e – liczba Eulera where $zy = 2.9753h1 + 4.1980h2 - 3.8616$ ; $h1 = 1/(1 + e(z1))$ , where $z1 = -1.0792 \times \text{meno} + 1.9383 \times \text{CA-125} + 0.7124 \times \text{ascites} - 1.2664 \times \text{mass structure} - 1.3741 \times \text{internal wall} + 0.8298 \times \text{papillarities} + 1.5316 \times \text{bilateral masses} - 0.5485$ ; $h2 = 1/(1 + e(z2))$ , where $z2 = 1.0766 \times \text{meno} + 0.1376 \times \text{CA-125} + 1.0112 \times \text{ascites} - 0.8320 \times \text{mass structure} - 1.6941 \times \text{internal wall} + 2.9541 \times \text{papillarities} + 1.4654 \times \text{bilateral masses} - 1.8129$ ; e – Euler's number <b>Punkt odcięcia: &gt;60%</b> Cut-off value: >60%
IOTA, 2005 – LR1 IOTA, 2005 – LR1	$1/1 + e^{-z}$ , gdzie $z = -6,7468 + 1,5985 (1) - 0,9983 (2) + 0,0326 (3) + 0,00841 (4) - 0,8577 (5) + 1,5513 (6) + 1,1737 (7) + 0,9281 (8) + 0,0496 (9) + 1,1421 (10) - 2,3550 (11) + 0,4916 (12)$ ; 1–12 – objaśnienia w tekście where $z = -6.7468 + 1.5985 (1) - 0.9983 (2) + 0.0326 (3) + 0.00841 (4) - 0.8577 (5) + 1.5513 (6) + 1.1737 (7) + 0.9281 (8) + 0.0496 (9) + 1.1421 (10) - 2.3550 (11) + 0.4916 (12)$ ; 1–12 – see full text above <b>Punkt odcięcia: &gt;10%</b> Cut-off value: >10%
IOTA, 2005 – LR2 IOTA, 2005 – LR2	$1/1 + e^{-z}$ , gdzie $z = -5,3718 + 0,0354 (1) + 1,6159 (2) + 1,1768 (3) + 0,0697 (4) + 0,9586 (5) - 2,9486 (6)$ ; 1–6 – objaśnienia w tekście where $z = -5.3718 + 0.0354 (1) + 1.6159 (2) + 1.1768 (3) + 0.0697 (4) + 0.9586 (5) - 2.9486 (6)$ ; 1–6 – see full text above <b>Punkt odcięcia: &gt;10%</b> Cut-off value: >10%

Tab. 5. Modele matematyczne stosowane w kwalifikacji guzów przydatków do grup określonego ryzyka onkologicznego<sup>(6,25–30)</sup>  
 Tab. 5. Mathematical models used for the classification of adnexal masses into relevant groups of malignancy risk<sup>(6,25–30)</sup>

Autorzy ci przedstawili pierwszy model regresji logistycznej (LRb) oraz założenia dwóch sieci neuronalnych (ANN1 i ANN2). Model LRb obejmował obecność wyrosła brodawkowatych (struktura skierowana do wnętrza guza o długości  $\geq 3$  mm; brak – 0, obecne – 1), wartość stężenia CA-125 w surowicy w j.m./ml, ocenę unaczynienia zmiany metodą dopplera mocy (skala 1–4), ocenę ścian guza (gładka – 0, nieregularna – 1), obustronną obecność guzów (nie – 0, tak – 1), obecność wodobrzusza (nie – 0, tak – 1), budowę guza (jednokomorowa – 0, jednokomorowa z elementami litymi lub wielokomorowa bądź wielokomorowa z elementami litymi albo lita, w której elementy lite stanowią  $>80\%$  guza – 1). Formułę matematyczną służącą do obliczania ryzyka złośliwości zmiany przedstawia tab. 5. Dla przyjętej wartości odcięcia równej 60% uzyskano czułość i specyficzność odpowiednio 93,8% i 83,0%. Sieci neuronalne uwzględniały następujące zmienne: ANN1: obecność wyrosła brodawkowatych (brak – 0, obecne – 1), ocenę unaczynienia zmiany metodą dopplera mocy – cecha „kolor” (wartości w zakresie 1–4, gdzie: 1 – brak naczyń w guzie, 2 – przepływ minimalny – obecność do dwóch naczyń na jednym przekroju zrębu lub przegrody, 3 – przepływ umiarkowany – więcej niż dwa naczynia, 4 – przepływ wysoki – bardzo silne unaczynienie guza w całym polu obrazowania zmiany litej lub przegrod), stężenie CA-125 w j.m./ml oraz status menopauzalny (0 – przedmenopauzalny, 1 – pomenopauzalny); ANN2: parametry modelu LRb z wyjątkiem cechy „kolor” (tab. 5). Dla obu modeli przy punktach odcięcia odpowiednio 45% i 60% uzyskano czułość i specyficzność odpowiednio 87,5% i 92,7% oraz 93,8% i 95,1%<sup>(26)</sup>. W tym samym roku zespół prof. Timmermana opracował kolejny model matematyczny oparty na skojarzeniu morfologicznych i dopplerowskich cech guzów. Drugi model regresji logistycznej (LRa) był połączeniem oceny przepływów (przepływy naczyniowe oceniane przy użyciu opcji dopplera mocy: 1 – brak naczyń w guzie, 2 – przepływ minimalny – obecność do dwóch naczyń na jednym przekroju zrębu lub przegrody, 3 – przepływ umiarkowany – więcej niż dwa naczynia, 4 – przepływ wysoki – bardzo silne unaczynienie guza w całym polu obrazowania zmiany litej lub przegrod), wartości CA-125 (w j.m./ml), obecności wyrosła brodawkowatych (wartość tak/nie – 1/0) oraz statusu menopauzalnego (wiek przed menopauzą – 0, wiek po menopauzie – 1). Zaproponowany wzór do obliczania ryzyka przedstawia tab. 5. Przy punkcie odcięcia 25% uzyskano czułość i specyficzność odpowiednio 95,9% i 87,1%<sup>(27)</sup>.

Dalsze prace nad modelami matematycznymi, prowadzone w ramach powołanej w 1999 roku grupy IOTA, doprowadziły do powstania kolejnych modeli: LR1 i LR2. Model LR1 uwzględnia 12 parametrów: 1 – rak jajnika w rodzinie (tak – 1, nie – 0), 2 – aktualna terapia hormonalna (tak – 1, nie – 0), 3 – wiek pacjentki (w latach), 4 – największy wymiar guza (w mm), 5 – ból w czasie badania USG (tak – 1, nie – 0), 6 – wodobrzusze (tak – 1, nie – 0), 7 – obecność wyrosła brodawkowatych z przepływem naczyniowym (tak – 1, nie – 0), 8 – guz o budowie litej

in the model: ANN1: the presence of papillary projections (absent – 0, present – 1), the intratumoral flow surveyed with power Doppler – the “color” feature (1–4 score, where: 1 – no arterial blood flow recorded, 2 – minimal flow – up to 2 vessels within ovarian stroma or the septum, 3 – moderately strong flow – more than two vessels, 4 – strong flow – rich vascularity of the solid lesion or the septa in the entire field of vision), CA-125 level in U/mL and menopausal status (0 – premenopausal, 1 – postmenopausal); ANN2: LRb parameters except “color” (Tab. 5). For both models, at a probability of malignancy greater than 45% and 60%, respectively, a sensitivity and specificity of 87.5% and 92.7% and 93.8% and 95.1%, respectively, were obtained<sup>(26)</sup>. In the same year, prof. Timmerman’s team developed another mathematical model based on the conjunction of morphological and Doppler features of ovarian masses. The second logistic regression model (LRa) incorporated the evaluation of intratumoral blood flow (vascular flow surveyed with power Doppler: 1 – no arterial blood flow, 2 – minimal flow, up to two vessels present in the ovarian stroma or septum, 3 – moderately strong flow – more than two vessels, 4 – strong flow – rich vascularity of the solid tumor or the septa within the entire field of vision), CA-125 level in U/mL, the presence of papillary projections (yes/no – 1/0) and menopausal status (premenopausal – 0, postmenopausal – 1). Tab. 5 shows the proposed formula for calculating the risk of malignancy. At a probability of malignancy greater than 25%, sensitivity and specificity were 95.9% and 87.1%, respectively<sup>(27)</sup>.

Further research aimed to the development of mathematical models, conducted within the IOTA group established in 1999, resulted with LR1 and LR2 models. The LR1 model consists of 12 parameters: 1 – personal history of ovarian cancer (yes – 1, no – 0), 2 – current hormonal therapy (yes – 1, no – 0), 3 – age (in years), 4 – the largest diameter of lesion (in mm), 5 – the presence of pain during the examination (yes – 1, no – 0), 6 – ascites (yes – 1, no – 0), 7 – blood flow within a solid papillary projection (yes – 1, no – 0), 8 – the presence of a purely solid tumor (yes – 1, no – 0), 9 – the largest diameter of solid component (in mm; up to 50 mm), 10 – irregular internal cyst walls (yes – 1, no – 0), 11 – acoustic shadows (yes – 1, no – 0), 12 – the “color” score of intratumoral blood flow (score 1–4). The LR2 model comprises six variables 1 – the patient’s age in years, 2 – ascites (yes – 1, no – 0), 3 – blood flow within a solid papillary projection (yes – 1, no – 0), 4 – the largest diameter of solid component (in mm; up to 50 mm), 5 – irregular internal cyst walls (yes – 1, no – 0), 6 – acoustic shadows (yes – 1, no – 0). Both models are characterized by a high sensitivity and specificity at a probability of malignancy greater than 10% – 93% and 77% vs. 92% and 72%, respectively. A mobile version of the LR2 model is available for download from IOTA website, at <http://www.iotagroup.org/index.php/software><sup>(28)</sup>. LR1 and LR2 have been assessed in multiple international

bez części torbielowatej (tak – 1, nie – 0), 9 – największy wymiar części litej (w mm; wartość do 50 mm), 10 – nieregularna ściana zmiany (tak – 1, nie – 0), 11 – obecność cienia akustycznego (tak – 1, nie – 0), 12 – ocena unaczynienia zmiany metodą dopplera mocy – cecha „kolor” (wartości w zakresie 1–4).

Model LR2 obejmuje sześć czynników: 1 – wiek pacjentki w latach, 2 – wodobrzusze (tak – 1, nie – 0), 3 – obecność wyrosła brodawkowatych z przepływem naczyniowym (tak – 1, nie – 0), 4 – największy wymiar części litej (w mm; wartość do 50 mm), 5 – nieregularne ściany torbieli (tak – 1, nie – 0), 6 – obecność cienia akustycznego (tak – 1, nie – 0). Oba modele cechują się wysoką czułością i specyficznoscią przy punkcie odcięcia powyżej 10% – odpowiednio 93% i 77% oraz 92% i 72%. Dodatkowo model LR2 dostępny jest w postaci aplikacji mobilnej na stronach grupy IOTA – <http://www.iotagroup.org/index.php/software><sup>(28)</sup>. Modele LR1 i LR2 były oceniane w wielu badaniach międzynarodowych – nie uzyskano wyższej czułości i specyficznosci niż w pierwszych badaniach<sup>(29,30)</sup>. Oprócz omówionych szczegółowo modeli matematycznych do chwili obecnej opracowano wiele modyfikacji i propozycji, które jednak nie zostały zweryfikowane w dużych populacjach pacjentek: model Chuan Lu, model Heinricha Prömpelera, model Livity Jakubkiene<sup>(6)</sup>.

### MODELE OPARTE NA SKOJARZENIU DANYCH KLINICZNYCH, PARAMETRÓW BIOCHEMICZNYCH I ULTRASONOGRAFICZNYCH

W 1990 roku zespół kierowany przez Jacobsa opracował pierwszy model oparty na skojarzeniu danych klinicznych, biochemicznych i parametrów ultrasonograficznych – RMI (*Risk of Malignancy Index* – Indeks Ryzyka Raka Jajnika). Ryzyko oblicza się z następującego wzoru:

$RMI = U \times M \times CA-125$  (j.m./ml), gdzie:

- U – cechy ultrasonograficzne: wielotorbielowatość, obecność litych obszarów w guzie, obustronne występowanie zmian, wodobrzusze, obecność przerzutów;
- M – status menopauzalny, gdzie status po menopauzie jest definiowany jako brak miesiączki przez okres co najmniej 12 miesięcy lub – w przypadku kobiet po usunięciu macicy – wiek powyżej 50 lat.

Za punkt odcięcia dla RMI przyjęto 200 pkt, przy czułości i specyficznosci odpowiednio 85% i 97%<sup>(31,32)</sup>.

Model RMI doczekał się trzech modyfikacji w zależności od wartości punktowych wskaźników U i M<sup>(33–37)</sup> (tab. 6). Wszystkie wskaźniki cechują się wysoką czułością i specyficznoscią przy kwalifikacji pacjentek do grup niskiego i wysokiego ryzyka zmian złośliwych, przy czym największą czułość w wykrywaniu zmian złośliwych wykazano dla RMI II i RMI IV – 95% zmian prawidłowo zakwalifikowano jako nowotworowe<sup>(36,37)</sup>. Ocena oparta na metodologii RMI zakłada klasyfikację dwustopniową: zmiana łagodna lub zmiana złośliwa – przy stosowaniu RMI nie

studies, without yielding a greater sensitivity and specificity than in the original study<sup>(29,30)</sup>. Since the introduction of the mathematical models discussed here in detail, numerous modifications and proposals have been developed, yet have not been verified by studies on large populations of patients. These have included models by Chuan Lu, Heinrich Prömpeler or Livity Jakubkiene<sup>(6)</sup>.

### MODELS BASED ON THE COMBINATION OF CLINICAL DATA, SERUM PARAMETERS AND ULTRASOUND FINDINGS

In 1990, a team led by Jacobs developed the first model based on a combination of clinical data, serum CA-125 levels and ultrasound scan results, known as RMI (Risk of Malignancy Index). The following equation is used to calculate the malignancy risk:  $RMI = U \times M \times CA-125$  (U/mL), where:

- U – ultrasound features: multiplicity, solid areas in the tumor, bilaterality, ascites, metastases;
- M – the menopausal status, with postmenopausal status defined as no menstruation for a minimum period of 12 consecutive months, or – in the case of hysterectomized women – age over 50 years old.

Using an RMI cut-off level of 200, the sensitivity and specificity of the method were 85% and 97%, respectively<sup>(31,32)</sup>.

RMI has had three modification varying by U and M scores<sup>(33–37)</sup> (Tab. 6). All the resulting indices are characterized by a high sensitivity and specificity in discriminating low- and high-risk of malignancy, with the highest sensitivity in detecting malignant disease shown by RMI II and RMI IV – 95% of masses correctly classified as cancer<sup>(36,37)</sup>. The evaluation based on RMI methodology assumes a binary classification: benign vs. malignant, as RMI does not facilitate staging (preoperative Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique – FIGO classification). The inadequacy of this method in respect of staging should be stressed here. In one of the most recent analyses, Yamamoto et al. obtained a high rate of false negative results classifying lesions as borderline tumors or FIGO stage I malignancies vs more advanced FIGO stages, with the rate of tumors incorrectly classified as borderline or FIGO stage I amounting to 23%, 17.6%, 23% and 20% for RMI I–IV, respectively<sup>(37)</sup>. Preoperative classification of adnexal masses facilitates planning surgery location, technique and scope. This is of paramount clinical importance, as in the case of borderline tumors and FIGO stage I malignancies, an over-radical approach may increase the risk for peri- and postoperative complications at no improved progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), whilst insufficiently radical approach in advanced FIGO stage cases significantly decreases PFS and OS. Thus, in 2014 IOTA embarked on an attempt to design a mathematical model allowing to preoperatively discriminate between five different categories of adnexal

Autor <i>Author</i>	Wzór <i>Equation</i>
RMI I Jacobs i wsp., 1990 <i>Jacobs et al., 1990</i>	$RMI = U \times M \times CA-125$ U = 0 – brak jakiegokolwiek cechy U; 1 – jedna cecha; 3 – więcej niż dwie cechy M = 1 – przed menopauzą; 3 – po menopauzie <i>U = 0 – no feature present U; 1 – one feature; 3 – more than two features present</i> <i>M = 1 – premenopausal; 3 – postmenopausal</i>  <b>Punkt odcięcia: 200</b> <i>Cut-off value: 200</i>
RMI II Tingulstad i wsp., 1996 <i>Tingulstad et al., 1996</i>	$RMI = U \times M \times CA-125$ U = 1 – maksymalnie jedna cecha U; 4 – dwie lub więcej cech M = 1 – przed menopauzą; 4 – po menopauzie <i>U = 1 – maximum one feature present U; 4 – two or more features present</i> <i>M = 1 – premenopausal; 4 – postmenopausal</i>  <b>Punkt odcięcia: 200</b> <i>Cut-off value: 200</i>
RMI III Tingulstad i wsp., 1999 <i>Tingulstad et al., 1999</i>	$RMI = U \times M \times CA-125$ U = 1 – maksymalnie jedna cecha; 3 – dwie lub więcej cech M = 1 – przed menopauzą; 3 – po menopauzie <i>U = 1 – maximum one feature present; 3 – two or more feature present</i> <i>M = 1 premenopausal; 3 – postmenopausal</i>  <b>Punkt odcięcia: 200</b> <i>Cut-off value: 200</i>
RMI IV Yamamoto i wsp., 2009 <i>Yamamoto et al., 2009</i>	$RMI = U \times M \times S \times CA-125$ U = 1 – maksymalnie jedna cecha; 4 – dwie lub więcej cech M = 1 – przed menopauzą; 4 – po menopauzie S = 1 – największy wymiar guza <7 cm; 2 – największy wymiar guza $\geq 7$ cm <i>U = 1 – maximum one feature present; 4 – two or more features present</i> <i>M = 1 – premenopausal; 4 – postmenopausal</i> <i>S = 1 – largest dimension &lt;7 cm; 2 – largest dimension <math>\geq 7</math> cm</i>  <b>Punkt odcięcia: 450</b> <i>Cut-off value: 450</i>

Tab. 6. Charakterystyka modeli RMI<sup>(36,37)</sup>Tab. 6. The characteristics of different RMI models<sup>(36,37)</sup>

można klasyfikować pacjentek do stopni zaawansowania choroby (przedoperacyjna klasyfikacja Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników – Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO). Warto przy tym podkreślić niedoskonałość tej metody w szacowaniu stopnia zaawansowania – w jednej z ostatnich analiz Yamamoto i wsp. przy zastosowaniu RMI uzyskali wysoki odsetek wyników fałszywie ujemnych dla klasyfikacji zmian jako te o granicznej złośliwości i FIGO I oraz bardziej zaawansowane (od FIGO II) – odsetek zmian nieprawidłowo zakwalifikowanych jako zmiany o granicznej złośliwości lub FIGO I (pooperacyjnie stwierdzono wyższy stopień zaawansowania) wynosił odpowiednio dla wartości wskaźników RMI I–IV 23%, 17,6%, 23% i 20%<sup>(37)</sup>. Przedoperacyjna kwalifikacja guzów przydatków pozwalała na zaplanowanie miejsca operacji, jej techniki i zakresu. Ma to niebagatelne znaczenie kliniczne, ponieważ w przypadku zmian o granicznej złośliwości i FIGO I zbyt radykalne postępowanie przy braku korzyści w okresie wolnym od objawów choroby (*progression-free survival*, PFS) i przeżyciu całkowitym (*overall survival*, OS) może w nieuzasadniony sposób zwiększać ryzyko powikłań okołoperacyjnych, a przy zmianach zaawansowanych brak

masses, i.e. the ADNEX model (Assessment of Different Neoplasias in the adnexa). The model facilitates the following classification: benign, borderline, FIGO stage I invasive, FIGO stage II–IV invasive, metastatic cancer to the adnexa<sup>(38)</sup>.

ADNEX contains serum CA-125 level, two clinical parameters (age and type of center: oncology centers vs. other hospitals) and six ultrasound predictors: maximal diameter of lesion (in mm), maximal diameter of solid component (in mm), more than 10 locules, number of papillary projections, acoustic shadows, ascites. Imputing the data into an online calculator available at <http://www.iota-group.org/adnexmodel/site%20iota.html> allows to triage the patient into the relevant risk group.

Further external and internal multi-studies confirmed the model's high predictive value at a cut-off of 10% (with sensitivity and specificity of 96.5% and 71.3%, respectively). A study by Meys et al. showed a slightly higher specificity at a probability for malignancy greater than 26.1% (76%), with a sensitivity of 90%<sup>(39)</sup>. The model has also been validated in Poland, with an assumption made that ultrasound evaluations are performed not only by expert examiners. The prior doubts regarding differences in the classification

radikalności zabiegu istotnie obniża PFS i OS. Dlatego też w 2014 roku IOTA podjęła próbę stworzenia modelu matematycznego umożliwiającego klasyfikację zmian do pięciu różnych kategorii – model ADNEX (*Assessment of Different Neoplasias in the adneXa*). Model ten klasyfikuje pacjentki do następujących grup: zmiana łagodna, zmiana o granicznej złośliwości, zmiana FIGO I, zmiana FIGO II–IV, zmiana przerzutowa do jajnika<sup>(38)</sup>.

Model ADNEX uwzględnia stężenie CA-125, dwa parametry kliniczne (wiek pacjentki i typ ośrodka: wyspecjalizowany oddział ginekologii onkologicznej vs oddział niereferencyjny) oraz sześć parametrów ultrasonograficznych: maksymalny wymiar guza (w mm), największy wymiar części litej (w mm), obecność >10 komórek w guzach wielokomorowych, liczba wyrosła brodawkowatych, cień akustyczny za zmianą, wodobrzusze. Wprowadzenie danych do kalkulatora internetowego dostępnego online pod adresem: <http://www.iotagroup.org/adnexmodel/site%20iota.html> pozwala zakwalifikować pacjentkę do wspomnianych grup ryzyka. Kolejne zewnętrzne i wewnętrzne wielośrodkowe badania modelu potwierdziły jego wysoką wartość predykcyjną przy wartości ryzyka dla zmiany złośliwej równej lub większej niż 10% (czułość i specyficzność odpowiednio 96,5% i 71,3%). Badania Meys i wsp. wykazały nieznacznie wyższą wartość specyficzności dla punktu odcięcia 26,1% (76%) przy czułości na poziomie 90%<sup>(39)</sup>. Weryfikację modelu przeprowadzono również w Polsce, przy założeniu, że badanie USG wykonują nie tylko specjaliści na poziomie eksperckim. Wcześniej wątpliwości dotyczące różnic w klasyfikacji pacjentek w wieku przed- i pomenopauzalnym nie zostały potwierdzone – status menopauzalny nie wpływał na czułość i specyficzność metody<sup>(39,40)</sup>.

### MODEL „EKSPERCKI”

Model ten opiera się na analizie danych klinicznych i ocenie ultrasonograficznej guzów przydatków (w odniesieniu do definicji i kryteriów grupy IOTA) dokonywanej przez doświadczonych ultrasonografistów podzielonych na trzy grupy eksperckie na podstawie wytycznych Europejskiej Federacji Towarzystw Ultrasonograficznych w Medycynie i Biologii (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology):

- Ekspert poziomu pierwszego. Wykonanie co najmniej 240 badań USG w ciągu 6 miesięcy szkolenia z zakresu położnictwa i ginekologii. Specjalista poziomu pierwszego ma kompetencje do wykonywania typowych badań w bezpieczny i dokładny sposób, rozpoznawania i odróżniania zmian fizjologicznych od patologii, diagnozowania nieprawidłowości w obrębie narządu rodowego oraz wie, kiedy skierować pacjentkę na konsultację u specjalisty wyższego poziomu. Poziom ten można osiągnąć w czasie stażu podyplomowego.
- Ekspert poziomu drugiego. Wykonywanie co najmniej 600 badań USG rocznie. Specjalista poziomu drugiego ma kompetencje do weryfikowania wątpliwości

of pre- and postmenopausal patients were proved invalid, with menopausal status not affecting the method's sensitivity and specificity<sup>(39,40)</sup>.

### SUBJECTIVE ASSESSMENT MODEL

The model is based on the analysis of clinical data and ultrasound assessment of adnexal masses (using IOTA definitions and criteria) performed by experienced ultrasound practitioners as classified into three levels by the guidelines of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology:

- A level 1 practitioner has performed a minimum of 240 ultrasound examinations in the course of 6 months of specialist obstetrics and gynecology training. A level 1 practitioner has adequate skills to perform standard examinations safely and accurately, recognize and discriminate between normal anatomy and pathology, diagnose common abnormalities found in reproductive organs, and is able to recognize when a referral for a second level opinion is indicated. This level of expertise can be achieved during a postgraduate specialist training program.
- A level 2 practitioner performs a minimum of 600 ultrasound scans yearly, is able to manage referrals from level 1 practitioners, can identify and correctly diagnose most abnormal findings within reproductive organs, performs basic ultrasound-guided interventions, teaches ultrasound to trainees and level 1 practitioners, designs and conducts academic research in the field of ultrasound diagnostics. This level is typically achieved during a period of subspecialist training.
- A level 3 practitioner spends the majority of their time undertaking gynecologic ultrasound and/or teaching, research and development, managing referrals from level 1 and 2 practitioners, and is an “expert” in this area, performs advanced ultrasound-guided interventions, designs and performs academic research in the field of ultrasound diagnostics, trains practitioners of all levels, and contributes to the development of ultrasonography<sup>(41,42)</sup>.

Based on the analysis of medical data and ultrasound findings, an expert evaluates the lesion applying a six-degree confidence scale (malignant, likely malignant, inconclusive yet likely malignant, inconclusive yet likely benign, likely benign, benign) and triages patients for further treatment. In a study by Timmerman et al., the use of such evaluation was characterized by a high sensitivity – 92% on average (95% confidence interval, CI: 86–96%) and specificity – 86% (95% CI: 81–91%), depending on the practitioner's experience (highest for level 3 practitioners). The majority of lesions posed no diagnostic challenges, with greatest diagnostic difficulties being related to the diagnosis of adenofibromas and tubo-ovarian abscesses. Lesions difficult to identify conclusively accounted for 10% of all adnexal masses examined, with

dotyczących badania USG specjalisty poziomu pierwszego, potrafi rozpoznawać i prawidłowo diagnozować większość patologii w zakresie narządu rodowego, wykonuje podstawowe procedury inwazyjne pod kontrolą USG, uczy rezydentów i specjalistów w trakcie szkolenia na poziomie pierwszym, projektuje i przeprowadza badania naukowe z zakresu diagnostyki ultrasonograficznej. Poziom ten można uzyskać w trakcie szkolenia specjalizacyjnego.

- Ekspert poziomu trzeciego. Poświęcanie większości czasu na badania USG w dziedzinie ginekologii, nauczanie technik ultrasonograficznych oraz pracę naukową z zakresu ultrasonografii. Specjalista poziomu trzeciego ma kompetencje do weryfikowania wątpliwości dotyczących badania USG specjalistów poziomu pierwszego i drugiego, przeprowadza badania eksperckie, wykonuje zaawansowane procedury inwazyjne pod kontrolą USG, projektuje i przeprowadza badania naukowe z zakresu diagnostyki ultrasonograficznej, szkoli specjalistów wszystkich poziomów oraz dba o rozwój ultrasonografii<sup>(41,42)</sup>.

Na podstawie analizy danych medycznych oraz badania USG ekspert ocenia zmianę, stosując sześciostopniową skalę pewności (złośliwa, prawdopodobnie złośliwa, niejednoznaczna, ale raczej złośliwa, niejednoznaczna, ale raczej łagodna, prawdopodobnie łagodna, łagodna) i kwalifikuje pacjentki do dalszego leczenia. W badaniach Timmermana i wsp. zastosowanie takiej oceny cechowało się wysoką czułością – średnio na poziomie 92% [95% przedział ufności (*confidence interval*, CI): 86–96%] i specyficznością – 86% (95% CI: 81–91%), w zależności od poziomu doświadczenia eksperta (największe dla poziomu trzeciego). Większość zmian nie nastroczała problemów diagnostycznych, a największe trudności dotyczyły gruczolakowłókników oraz ropni jajnikowo-jajowodowych. Zmiany trudne do jednoznacznej klasyfikacji stanowiły 10%, a około 1% zmian zostało nieprawidłowo zaklasyfikowanych przez wszystkich ekspertów<sup>(43)</sup>. Późniejsze badania i metaanalizy potwierdziły, że zastosowanie modelu eksperckiego cechuje się wysoką czułością i specyficznością – odpowiednio 93% (95% CI: 92–95%) i 89% (95% CI: 86–92%). W przypadku braku dostępności badania eksperckiego podobną czułość wykazało zastosowanie metody prostych reguł i weryfikacji wyników wątpliwych przez eksperta<sup>(29)</sup>. Podobną czułość i swoistość badania eksperckiego w ocenie ryzyka złośliwości guzów stwierdzili Manegold-Brauer i wsp. – odpowiednio 85% i 92% dla modelu dwustopniowego (ocena na podstawie modelu RMI i weryfikacji podejrzanych zmian przez eksperta)<sup>(44)</sup>.

Model ekspercki znajduje coraz większe zastosowanie we współczesnej diagnostyce guzów przydatków. Należy jednak pamiętać, że opiera się on na dostępności eksperta i jego indywidualnym doświadczeniu, a co za tym idzie – wiąże się z brakiem konkretnych punktów odcięcia i możliwości obiektywnego udoskonalania metody. Mimo to ocenę dokonaną przez eksperta uważa się obecnie za podstawę diagnostyki guzów przydatków<sup>(30,45)</sup>.

approximately 1% incorrectly diagnosed by all examiners<sup>(43)</sup>. Further studies and meta-analyses confirmed the subjective evaluation model to be characterized by a high sensitivity and specificity of 93% (95% CI: 92–95%) and 89% (95% CI: 86–92%), respectively. Where immediate subjective examination by an expert examiner was not available, Simple Rules combined with referral for subjective assessment of ultrasound findings by an expert ultrasound practitioners where the result was inconclusive yielded a similar sensitivity<sup>(29)</sup>. A similar sensitivity and specificity of the “expert” model for the prediction of the malignancy risk was obtained in a study by Manegold-Brauer et al. – 85% and 92%, respectively for the two-step model (evaluation based on RMI and further verification of suspicious lesions by an expert examiner)<sup>(44)</sup>.

The significance of the subjective assessment model in the contemporary diagnostic approach to adnexal masses is growing. However, it should be remembered that it relies on the availability of an expert ultrasound practitioners and their individual experience, hence no specific cut-off points are available, and it is impossible to objectively improve the method. Nonetheless, subjective assessment by an expert ultrasound practitioners is currently considered the mainstay of adnexal masses diagnosis<sup>(30,45)</sup>.

### BIOASSAYS (ROMA, OVA1, OVERA, ROCA)

ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), introduced by Moore et al. in 2009, utilizes the combination of the patient’s CA-125 and HE4 (human epididymis secretory protein 4) levels taking into account their menopausal status. Where an adnexal mass is found, ROMA facilitates the classification of patients into a low and high malignancy risk group. The cut-off values for pre- and postmenopausal patients are  $\geq 13.15\%$  and  $\geq 27.7\%$ , respectively<sup>(46)</sup>. Various cut-off values are applied in Poland, most commonly of  $\geq 11.4\%$  and  $29.9\%$ , respectively<sup>(47)</sup>. The most recent meta-analysis demonstrated a high sensitivity and specificity of ROMA, at 87.3% (95% CI: 75.2–94.0%) and 85.5% (71.9–93.2%), respectively, with AUC (area under curve) of 0.921 (0.855–0.960), higher than for CA-125 and HE4 levels measured separately<sup>(46)</sup>. Nonetheless, guidelines issued by international societies do not include ROMA as a first-line test for the assessment of adnexal masses, only a secondary method, characterized by a lower sensitivity than other models, based on mathematical algorithms (ADNEX, LR2) or ultrasound assessment (Simple Rules, subjective assessment model)<sup>(49)</sup>.

OVA1 test, approved in 2009 by the U.S. Food and Drug Administration (FDA), is a multivariate index assay (MIA) incorporating five biomarkers: CA-125, transferin, transthyretin, apolipoprotein A-1, and microglobulin  $\beta_2$ . Ovacal software calculates the risk for malignancy at a cut-off of  $>5.0$  for malignancies in premenopausal and  $>4.4$  in postmenopausal women. OVA1 has a high

## MODELE BIOCHEMICZNE (ROMA, OVA1, OVERA, ROCA)

Algorytm ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*), wprowadzony przez Moore'a i wsp. w 2009 roku, opiera się na skojarzeniu wartości osoczowego stężenia CA-125 oraz podfrakcji czwartej ludzkiego białka z komórek nabłonkowych najądrza (HE4) z uwzględnieniem statusu menopauzalnego. W przypadku obecności guza w przydatkach ROMA pozwala na zakwalifikowanie pacjentek do grupy niskiego lub wysokiego ryzyka zmiany złośliwej. Punkty odcięcia dla pacjentek przed menopauzą i po menopauzie wynoszą odpowiednio  $\geq 13,15$  oraz  $\geq 27,7\%$ <sup>(46)</sup>. W Polsce funkcjonują różne punkty odcięcia, najczęściej odpowiednio  $\geq 11,4\%$  i  $29,9\%$ <sup>(47)</sup>. Ostatnia metaanaliza wykazała wysoką czułość i swoistość ROMA, odpowiednio 87,3% (95% CI: 75,2–94,0%) i 85,5% (71,9–93,2%), przy polu pod krzywą (*area under curve*, AUC) 0,921 (0,855–0,960), wyższe niż dla CA-125 i HE4 oznaczanych osobno<sup>(48)</sup>. Mimo to w zaleceniach towarzystw międzynarodowych ROMA nie jest testem pierwszego rzutu w ocenie guzów przydatków, a jedynie metodą dodatkową, cechującą się niższą czułością niż pozostałe testy, oparte na modelach matematycznych (ANDEX, LR2) czy ocenie ultrasonograficznej (proste reguły, model ekspercki)<sup>(49)</sup>.

Test OVA1 – zatwierdzony w 2009 roku przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) – stanowi ocenę skojarzenia pięciu markerów nowotworowych: CA-125, transferyny, transtyretyny, apolipoproteiny A-1 oraz mikroglobuliny  $\beta_2$ . Za pomocą oprogramowania Ovacal dokonuje się kalkulacji ryzyka przy punkcie odcięcia powyżej 5,0 dla zmian złośliwych u kobiet w wieku rozrodczym i powyżej 4,4 u kobiet po menopauzie. Test OVA1 cechuje się wysoką czułością (96%), ale niską specyficznością (35%), co wiąże się z dużą liczbą wyników fałszywie dodatnich, szczególnie u pacjentek z wysokim stężeniem czynnika reumatoidalnego (choroby z autoagresji), wysokim stężeniem triglicerydów czy przebyłą chorobą nowotworową w ciągu ostatnich 5 lat. Kolejne analizy czułości testu wykazały przewagę skojarzenia badania klinicznego opartego na kryteriach Amerykańskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (American Congress of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) z testem OVA1 nad samym testem lub samym badaniem. Czułość takiego skojarzenia jest jednak niższa niż czułość badania przedmiotowego przeprowadzanego przez lekarza rodzinnego (tab. 7). Podobne wyniki uzyskano dla zaakceptowanego w 2016 roku przez FDA nowego testu OVERA, który ocenia pięć markerów [CA-125, transferyna, apolipoproteina A-1, HE4 oraz hormon folikulotropowy (*follicle-stimulating hormone*, FSH)] i dla którego ustalono niezależny od statusu menopauzalnego punkt odcięcia powyżej 5 dla zmian złośliwych (tab. 7). Dlatego też żaden z testów OVA1 i OVERA nie znajduje zastosowania w rutynowej diagnostyce guzów przydatków. Dodatkowo, w przeciwieństwie do CA-125 oraz HE4, testów OVA1 i OVERA nie można

sensitivity (96%), but low specificity (35%) which is associated with a large rate of false positive results, especially in patients with elevated rheumatoid factor (RF) (autoaggressive diseases) and triglyceride levels or a history of cancer within the past 5 years. Subsequent sensitivity analyses showed the advantage of the combination of clinical evaluation based on the criteria of the American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and OVA1 over the test or the evaluation alone. The sensitivity of that combination is, nonetheless, still lower than the sensitivity of a physical exam conducted by a family physician (Tab. 7). Similar results were obtained for the new OVERA multivariate index essay, FDA-cleared in 2016, incorporating five biomarkers [CA-125, transferrin, apolipoprotein A-1, HE4 and follicle-stimulating hormone (FSH)], for which a cutoff value, independent of the menopausal status,  $>5.0$  was set for malignancies (Tab. 7). Hence, neither OVA1 nor OVERA are utilized in routine diagnostics of adnexal masses. Moreover, unlike CA-125 and HE4 tests, OVA1 and OVERA multivariate index assays cannot be used to evaluate cancer remission in the course of cancer treatment, or for identifying ovarian relapse<sup>(46–58)</sup>.

ROCA (Risk of Ovarian Cancer Algorithm) is based on the calculation of individual risk of ovarian cancer, considering the patient's age, menopausal status, the initial odds of ovarian cancer for a given age group and serum CA-125 level. The algorithm allows to compare a woman's longitudinal CA-125 pattern with the relevant patterns in ovarian cancer patients and healthy women. Patients are stratified into three risk groups: high (over 1/1,000), intermediate (over 1/3,500) and low risk (under 1/3,500). According to this algorithm, patients in the low risk group are screened for ovarian cancer on a yearly basis. Patients in the intermediate risk group are reassessed at an interval of 12 weeks. Women in the high risk group are referred for TVS (transvaginal scan), and where the image is unsatisfactory or it is satisfactory but the woman is at an elevated risk of ovarian cancer, a consult from a gynecologic oncologist including ultrasound assessment is warranted. Patients are also referred for a consult from a gynecologic oncologist if after 12 weeks the risk is recalculated as intermediate. The algorithm yields a high sensitivity and specificity, higher than serum CA-125 level measurement and a clinical examination<sup>(56–58)</sup>.

## MEDICAL IMAGING TECHNIQUES – CT, MRI AND PET

Ultrasound used for the diagnosis of ovarian malignancies is characterized by a high sensitivity (86–91%) at a low specificity (68–81%)<sup>(6–9,15,17)</sup>. Computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) may also be used to evaluate adnexal masses. Owing to the high cost of these procedures and their sensitivity and specificity



Test <i>Test</i>	Czułość <i>Sensitivity</i>	Specyficzność <i>Specificity</i>	PPV	NPV
ACOG* + CA-125	77	68	52	87
ACOG <sup>#</sup> + CA-125	80	71	55	88
ACOG <sup>#</sup> + OVA1	94	35	40	93
Badanie przedmiotowe <i>Physical exam</i>	75	79	62	88
Badanie przedmiotowe + OVA1 <i>Physical exam + OVA1</i>	96	35	40	95
Badanie przedmiotowe + OVERA <i>Physical exam + OVERA</i>	93	65	38	98
CA-125	69–77	73–84	56–65	86–88
OVA1	93	43	42	93
OVERA	91	69	40	97

PPV – positive predictive values – wartość predykcyjna dodatnia; NPV – negative predictive values – wartość predykcyjna ujemna.  
 PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value.  
 \* Kryteria ACOG<sup>(54)</sup>.  
 \* ACOG criteria<sup>(54)</sup>.  
 # Zmodyfikowane kryteria ACOG<sup>(55)</sup>.  
 # Modified ACOG criteria<sup>(55)</sup>.

Tab. 7. Charakterystyka testów opartych na markerach biochemicznych w diagnostyce guzów przydatków (wartości w procentach)<sup>(46–58)</sup>  
 Tab. 7. The characteristics of tests based on serum biomarker assays used in the diagnosis of adnexal masses (%)<sup>(46–58)</sup>

stosować w ocenie remisji w trakcie leczenia onkologicznego czy wykrywaniu wznowy raka jajnika<sup>(46–58)</sup>.

Algorytm ROCA (*Risk of Ovarian Cancer Algorithm*) opiera się na ocenie indywidualnego ryzyka raka jajnika w odniesieniu do wieku, statusu menopauzalnego, podstawowego ryzyka raka jajnika dla grupy wiekowej oraz wartości CA-125. Algorytm ten umożliwia porównanie indywidualnych zmian stężenia CA-125 następujących z wiekiem z profilami takich zmian dla kobiet z rozpoznanym rakiem jajnika i zdrowych. Na podstawie ROCA pacjentki są dzielone na trzy grupy: wysokiego ryzyka (powyżej 1/1000), pośredniego ryzyka (powyżej 1/3500) oraz niskiego ryzyka (poniżej 1/3500). Zgodnie z algorytmem kobiety cechujące się niskim ryzykiem poddawane są corocznym badaniom przesiewowym. U kobiet z grupy pośredniej ROCA ocenia się dwukrotnie, co 12 tygodni. U kobiet z grupy wysokiego ryzyka wykonuje się badanie USG przezpochwowe, a w przypadku niesatysfakcjonującego obrazu lub satysfakcjonującego obrazu i podwyższonego ryzyka raka jajnika zaleca się konsultację u ginekologa onkologa z oceną USG. Analogicznie konsultację u ginekologa onkologa zaleca się w przypadku dwukrotnego stwierdzenia w kolejnych badaniach ROCA, wykonywanych w odstępach 12 tygodni, pośredniego ryzyka onkologicznego. Algorytm ROCA cechuje się wysoką czułością i specyficznością, wyższą niż w przypadku CA-125 i badania klinicznego<sup>(56–58)</sup>.

## METODY OBRAZOWANIA – CT, MRI I PET

Badanie USG w wykrywaniu nowotworów złośliwych jajnika cechuje się wysoką czułością – na poziomie 86–91% – przy niskiej specyficzności – na poziomie 68–81%<sup>(6–9,15,17)</sup>.

(58% and 76%, respectively), comparable with TVS for CT and MRI and lower for PET, their use is not indicated for the initial diagnostics of adnexal masses<sup>(59)</sup>. CT and MRI are, however, recommended for preoperative staging if ovarian cancer is suspected (evaluation of lymph nodes and cancerous foci in the peritoneum and parenchymal organs), and to identify the primary source of cancer where a secondary metastatic ovarian tumor is suspected. It must, nevertheless, be noted that the specificity of CT in preoperative diagnostics seems inadequate for the assessment of the infiltration of the tissues of the uterus, parametrium or bladder (specificity – 70%, sensitivity – 92%), even though it increases to 86% in patients with an elevated serum CA-125 level (>76.5 U/mL). MRI has a slightly higher sensitivity and specificity, of 91.0% (95% CI: 86.0–94.0%) and 87.0% (95% CI: 83.0–90.0%), respectively<sup>(60)</sup>. PET is not recommended as a first-line imaging modality in asymptomatic patients or for preoperative assessment of suspected ovarian cancer cases. It may be helpful in women with a diagnosis of ovarian malignancy, to survey for metastases or for the evaluation of relapse following radical surgery<sup>(2,61)</sup>.

## SCREENING FOR OVARIAN CANCER

Despite many years of robust clinical research, no screening tools useful for identifying early stages of ovarian cancer have emerged so far. The ovarian cancer arm of the PLCO study (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian – a study designed to develop screening tests for prostate, lung, colorectal and ovarian cancers), where women without a significant cancer history were tested annually

Zmiany guzowate przydatków mogą być również oceniane w tomografii komputerowej (*computed tomography*, CT), rezonansie magnetycznym (*magnetic resonance imaging*, MRI) oraz pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography*, PET). Ze względu na wysokie koszty tych procedur oraz czułość i specyficzność (odpowiednio 58% i 76%) porównywalne z wartościami dopochwowego badania USG w przypadku CT i MRI i niższe w przypadku PET metody te nie są zalecane w diagnostyce wstępnej zmian guzowatych przydatków<sup>(59)</sup>. Badania CT i MRI są natomiast rekomendowane do stopniowania przedoperacyjnego przy podejrzeniu raka jajnika (ocena węzłów chłonnych oraz ognisk nowotworowych w otrzewnej i narządach mięszkowych) oraz w poszukiwaniu ogniska pierwotnego przy podejrzeniu wtórnego nowotworu złośliwego jajnika. Należy jednak pamiętać, że swoistość CT w diagnostyce przedoperacyjnej wydaje się niewystarczająca do oceny nacieku tkanek macicy, przmacicza czy pęcherza moczowego (specyficzność 70%, czułość 92%), choć parametry swoistości rosną u pacjentek z podwyższoną wartością CA-125 (powyżej 76,5 j.m./ml) – do 86%. Nieco większą czułością i specyficznością cechuje się MRI – odpowiednio 91,0% (95% CI: 86,0–94,0%) i 87,0% (95% CI: 83,0–90,0%)<sup>(60)</sup>. Badania PET nie zaleca się ani jako badania wstępnego przy braku objawów, ani w diagnostyce przedoperacyjnej przy podejrzeniu raka jajnika. Może ono być przydatne u kobiet z rozpoznaną chorobą nowotworową w jajnikach do oceny występowania przerzutów lub do oceny wznowy po operacjach radykalnych raka jajnika<sup>(2,61)</sup>.

### **BADANIA PRZESIEWOWE W KIERUNKU RAKA JAJNIKA**

Do chwili obecnej, mimo wieloletnich badań klinicznych, nie udało się stworzyć narzędzi przydatnych w badaniach przesiewowych w kierunku raka jajnika do wykrywania wczesnych stadiów choroby. Ramię badania PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian – badanie dotyczące testów przesiewowych w raku prostaty, płuc, jelita grubego, odbytu oraz jajnika) dotyczące raka jajnika, w którym kobiety bez obciążonego wywiadu onkologicznego poddawano corocznej ocenie stężenia CA-125 przez 6 lat i corocznemu przezpochwowemu badaniu USG przez 4 lata, nie wykazało zmniejszenia śmiertelności z powodu raka jajnika w okresie 15 lat obserwacji<sup>(62,63)</sup>. Podobnie zastosowanie algorytmu ROCA nie zmniejszyło tej śmiertelności po 12 latach obserwacji – test został wycofany z rynku na skutek ostrzeżeń FDA przed stosowaniem markerów biochemicznych w badaniach przesiewowych w kierunku raka jajnika<sup>(58)</sup>. Dlatego też, na podstawie dostępnych danych i metaanaliz, zarówno FDA, jak i ACOG czy RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – Królewskie Towarzystwo Położników i Ginekologów) nie zalecają żadnego z dostępnych testów biochemicznych (CA-125, HE4, ROMA, ROCA, OVA1, OVERA) w badaniach przesiewowych w kierunku raka jajnika u bezobjawowych pacjentek. Jedynym sposobem na

for serum CA-125 levels for 6 years, and underwent a yearly TVS for 4 years, did not demonstrate a decreased mortality rate related to ovarian cancer in a 15-year follow-up<sup>(62,63)</sup>. Similarly, the application of ROCA failed to decrease the mortality rate in a 12-year follow-up period, with the test taken off the market following FDA warnings against the use of biomarkers as screening tools for ovarian cancer<sup>(58)</sup>. Hence, relying on the available data and meta-analyses, neither FDA, nor ACOG or RCOG (the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) recommend any of the available serum marker tests (including CA-125, HE4, ROMA, ROCA, OVA1 and OVERA) as screening tools for ovarian cancer in asymptomatic patients. The sole method of early ovarian cancer diagnosis relies on the gynecologist having a high index of suspicion, particularly in the case of patients with a significant cancer history and symptomatic patients (long-term flatulence, pelvic or abdominal pain, satiety after small meals, rapid weight loss). Biomarker assay results and the algorithms incorporating them can be used to classify patients into groups of low and high malignancy risk if an adnexal mass is found<sup>(64)</sup>.

### **DIAGNOSIS OF ADNEXAL MASSES – RECOMMENDATIONS**

Correct classification of patients with adnexal masses has two primary objectives: avoiding unnecessary radical surgery limiting fertility and associated with a risk for complications in the case of benign lesions, and preventing shortened PFS and OS in the case of failing to perform complete cytoreduction where an ovarian malignancy is incorrectly diagnosed as benign. The predictive models discussed above are therefore used to facilitate stratification of patients into low and high risk groups. Different recommendations exist in various countries regarding the workup. British associations such as NICE (National Institute for Health and Care Excellence) and RCOG favor the use of RMI, whilst ACOG recommends the application of a conjunction of clinical, demographic, laboratory and imaging data. Some models are based on biomarker assays (CA-125), which may produce normal serum level results despite the presence of borderline or early stage ovarian tumors as well as falsely elevated results in cases of endometriosis, uterine fibroids, pregnancy, infection or following previous surgery. Even though no single optimal predictive formula currently seems to exist in regards of complex models utilizing multivariate index biomarker assays such as ROMA or OVA1, the authors of most recent meta-analyses recommend the use of LR2 or IOTA Simple Rules<sup>(65)</sup>. On the other hand, the results of the evaluation of various predictive models seem to highlight the highest efficiency of the subjective assessment and LR2 models both in the premenopausal and postmenopausal group, Simple Rules and ADNEX models for premenopausal, and ADNEX for

wczesne wykrycie raka jajnika nadal pozostaje czujność kliniczna lekarza ginekologa, szczególnie w przypadku pacjentek z obciążonym wywiadem w kierunku chorób nowotworowych oraz tych, które uskarżają się na długotrwałe wzdęcia, ból w obrębie miednicy mniejszej lub w jamie brzusznej, częste uczucie przepełnienia po niewielkim posiłku lub szybką utratę masy ciała. Testy biochemiczne i oparte na nich algorytmy znajdują zastosowanie w klasyfikacji pacjentek do grup niskiego lub wysokiego ryzyka onkologicznego w przypadku występowania guza przydatków<sup>(64)</sup>.

## DIAGNOSTYKA GUZÓW PRZYDATKÓW – REKOMENDACJE

Poprawna kwalifikacja do leczenia pacjentek ze zmianami w przydatkach ma dwa podstawowe cele: z jednej strony uniknięcie niepotrzebnej operacji radykalnej, ograniczającej płodność i związanej z ryzykiem powikłań, w przypadku zmian łagodnych, a z drugiej zapobieganie skróceniu PFS i OS w przypadku niewykonania całkowitej cytoredukcji w raku jajnika uznanym błędnie za zmianę łagodną. Omawiane modele predykcyjne mają więc pomóc klinicytom w selekcji pacjentek do grup niskiego i wysokiego ryzyka onkologicznego. W poszczególnych krajach obowiązują różne zalecenia co do metody tej kwalifikacji. Wytuczne towarzystw brytyjskich NICE (National Institute for Health and Care Excellence – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej) i RCOG postulują używanie wskaźnika RMI, podczas gdy ACOG rekomenduje wykorzystywanie skojarzenia danych klinicznych, demograficznych, laboratoryjnych i pochodzących z badań obrazowych. Niektóre ze schematów opierają się na ocenie markerów biochemicznych (CA-125), których stężenie w surowicy jest często prawidłowe w przypadku nowotworów o granicznej złośliwości czy we wczesnych stadiach raka jajnika lub fałszywie podwyższone w przypadku endometriozy, mięśniaków macicy, ciąży, infekcji lub po przebytych wcześniej operacjach. Wprawdzie w odniesieniu do zastosowania bardziej złożonych modeli z użyciem markerów biochemicznych, takich jak ROMA czy OVA1, w chwili obecnej nie istnieje jeden, najlepszy schemat diagnostyczny, ale autorzy najnowszych metaanaliz sugerują stosowanie modelu LR2 lub modelu prostych reguł opracowanych przez grupę IOTA<sup>(65)</sup>. Z drugiej strony wyniki oceny różnych modeli prognostycznych pokazują, że zarówno w grupie kobiet przed menopauzą, jak i po menopauzie najlepszymi metodami są subiektywna ocena dokonana przez eksperta oraz model LR2, prostych reguł i ADNEX dla kobiet w wieku rozrodczym, a także ADNEX dla kobiet po menopauzie – AUC odpowiednio 0,914, 0,918, 0,917 oraz 0,943<sup>(22,39)</sup>.

W 2007 roku ACOG wprowadziło rekomendacje odnośnie do kierowania pacjentek do lekarzy specjalistów ginekologii onkologicznej. Dla kobiet w wieku reprodukcyjnym były to: znacznie podwyższone wartości CA-125 (powyżej 200 j.m./ml), wodobrzusze, stwierdzenie w badaniach obrazowych przerzutów w jamie brzusznej lub innych narządach,

postmenopausal women, with AUC of 0.914, 0.918, 0.917 and 0.943, respectively<sup>(22,39)</sup>.

In 2007, ACOG released recommendations concerning the referral of patients to gynecologic oncologists. For premenopausal women, these included a significantly elevated serum CA-125 level (>200 U/mL), ascites, evidence of metastases to the abdomen or other organs present on imaging studies, a significant family or personal history of ovarian or breast cancer (one or more first-degree relatives). For postmenopausal women, the indications included serum CA-125 >35 U/mL, a nodular or fixed pelvic mass, ascites and a significant family history of ovarian or breast cancer (one or more first-degree relatives). Where at least one of the criteria were met, the patient required referral to a gynecologic oncologist<sup>(54)</sup>. The criteria were subsequently modified in 2011, with cut-off for premenopausal women set at serum CA-125 level >67 U/mL, and a significant family history removed from the list<sup>(55)</sup>. After the introduction of novel biomarkers, the recommendations were amended again, with OVA1 test included in the consideration, comprising a nodular or fixed pelvic mass, ascites, evidence of metastases to the abdomen or other organs present on imaging studies, a positive OVA1 result (the recommendations are the same for all age groups)<sup>(52)</sup>.

The latest recommendations, issued in 2016, list the following criteria for women with adnexal masses: serum CA-125 level >67 U/mL for premenopausal and >35 U/mL for postmenopausal women, ultrasound findings suggestive of a malignancy, ascites, a nodular or fixed pelvic mass, evidence of metastases to the abdomen or other organs present on imaging studies or a positive result yielded by one of the following malignancy risk prediction tools: OVA1, OVERA, ROCA, ROMA, or IOTA algorithms<sup>(2)</sup>.

The majority of scientific gynecologic associations such as ACOG, RCOG, ANCOG (Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists) have offered diagnostic workup protocols, with general principles being as follows:

- Transvaginal ultrasound (TVS) is a method of choice for the evaluation of adnexal masses (except for virgo patients);
- Suspicious masses are defined as lesions with the largest diameter >10 cm, with solid components, papillary projections, irregular shape, accompanied by ascites and strong intratumoral power Doppler flow.
- In postmenopausal women, the presence of an adnexal mass accompanied by an elevated serum CA-125 level >35 U/mL is suspicious for malignancy and should be invariably managed in oncology centers.
- A simple cyst of a largest diameter <10 cm both in pre- and postmenopausal women is typically benign and may be further surveilled on an outpatient basis.
- Aspiration of suspicious cysts is not recommended, except to obtain tissue samples for histological examination prior to scheduled neoadjuvant therapy in advanced ovarian cancer.

występowanie raka jajnika lub piersi u jednego lub więcej krewnych pierwszego stopnia, a dla kobiet po menopauzie – wartość CA-125 powyżej 35 j.m./ml, guzowata lub nieruchoma zmiana w jamie brzusznej, wodobrzusze, występowanie raka jajnika lub piersi u jednego lub więcej krewnych pierwszego stopnia. Przy wystąpieniu jednego z wymienionych kryteriów pacjentka powinna zostać skierowana na konsultację do ginekologa onkologa<sup>(54)</sup>. W 2011 roku kryteria te zostały zmodyfikowane – za punkt odcięcia dla kobiet przed menopauzą przyjęto wartość CA-125 powyżej 67 j.m./ml, usunięto zaś obciążony wywiad onkologiczny<sup>(55)</sup>. Po wprowadzeniu nowych markerów biochemicznych rekomendacje ponownie zmieniono, uwzględniając zastosowanie testu OVA1: guzowata lub nieruchoma zmiana w jamie brzusznej, wodobrzusze, stwierdzenie w badaniach obrazowych przerzutów w jamie brzusznej lub innych narządach, dodatni wynik testu OVA1 (zalecenia takie same dla każdej grupy wiekowej)<sup>(52)</sup>.

Najnowsze rekomendacje – z 2016 roku – wymieniają następujące kryteria dla kobiet ze zmianami guzowatymi w przydatkach: CA-125 powyżej 67 j.m./ml w przypadku kobiet przed menopauzą i powyżej 35 j.m./ml w przypadku kobiet po menopauzie, wyniki badania USG sugerujące zmianę złośliwą, wodobrzusze, guzowatą lub nieruchomą zmianę w jamie brzusznej, stwierdzenie w badaniach obrazowych przerzutów w jamie brzusznej lub innych narządach albo pozytywny wynik badania przy użyciu jednego z narzędzi do oceny ryzyka zmian złośliwych przydatków: OVA1, OVERA, ROCA, ROMA, algorytmy grupy IOTA<sup>(2)</sup>.

Schematy diagnostyki pacjentek z guzami przydatków zostały zaproponowane przez większość związanych z ginekologią towarzystw naukowych (ACOG, RCOG, ANCOG – Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists – Australijskie i Nowozelandzkie Towarzystwo Położników i Ginekologów). Ogólne zasady diagnostyki są następujące:

- Zastosowanie USG przezpochwowego stanowi metodę z wyboru w ocenie zmian przydatków (z wyjątkiem kobiet, które nie rozpoczęły współżycia).
- Zmiany podejrzane to zmiany o średnicy >10 cm, z komponentami litymi, wyrosłami brodawkowatymi, o nieregularnym kształcie, obecność wodobrzusza i znacznie nasilony przepływ obserwowany przy wykorzystaniu techniki dopplera mocy.
- U kobiet po menopauzie guz w przydatkach z równoczesnym stężeniem CA-125 >35 j.m./ml budzi podejrzenie zmiany złośliwej i powinien być operowany w ośrodkach referencyjnych.
- Torbiel prosta o średnicy <10 cm zarówno u kobiet przed menopauzą, jak i po menopauzie ma najczęściej charakter łagodny i może być obserwowana w warunkach ambulatoryjnych.
- Aspiracja torbieli w przydatkach podejrzanych o złośliwość nie jest zalecana, z wyjątkiem uzyskania materiału do badania histopatologicznego przed planowanym leczeniem neoadiuwantowym w zaawansowanym raku jajnika.

- CA-125 is the preferred serum marker for the diagnosis of nodular or fixed pelvic mass. Other markers may be used in selected cases to determine the need for referral to an oncology center.
- Surgical management of teratomas or endometriomas should be considered when the lesion is large, symptomatic, increasing in size, or suspicious for malignancy. In all other cases, the lesions may be managed conservatively and followed up.
- The majority of adnexal masses occurring in pregnancy are benign and do not require surgical intervention<sup>(2,59,61,66–69)</sup>.

Polish guidelines, developed by Moszynski et al., recommend the use of mathematical and biomarker-based RMI and ROMA predictive models or subjective assessment by an expert examiner for premenopausal patients, whilst for postmenopausal women, ultrasound evaluation in conjunction with a biomarker algorithm such as RMI, LRa, LRb are proposed<sup>(70)</sup>.

The Polish Gynecological Oncology Society recommends calculating RMI and performing ROMA or IOTA ADNEX test in all cases of adnexal masses. Where the obtained results indicate classification into a high risk of cancer group, the patient should be referred to a tertiary care center specializing in management of ovarian cancer<sup>(71)</sup>.

According to IOTA recommendations, the highest sensitivity and specificity is yielded by subjective assessment performed by a level 3 ultrasound practitioner, allowing for a correct classification of 92% of cases<sup>(23,24,39)</sup>. A Polish study by Czekerowski et al. also demonstrated the advantage of the subjective expert assessment model over other predictive models<sup>(72)</sup>. In the remaining cases, additional diagnostic tests (such as MRI scan, novel serum markers) are necessary to warrant a correct diagnosis. For non-oncological centers, IOTA recommends a diagnostic workup employing one of the following models: ADNEX, LR2, Simple Rules, or a three-step method (Fig. 1)<sup>(22,30)</sup>. In cases where no expert is available for referral, the three-step strategy allows to predict the risk of adnexal malignancy using one of the models and referring the patient to an oncology center if a malignancy is suspected. At an oncology center, subjective assessment performed by an expert facilitates preoperative classification for further optimum management. This is an approach that seems the most reasonable, allowing for correct triage of the majority of patients.

Once a patient has been classified into a given risk of malignancy (low vs. high) group, planning further management is necessary. For the recommended management protocol based on the guidelines of relevant scientific associations, see Fig. 2.

## SUMMARY

The primary objective of the diagnosis of adnexal masses is identifying their malignancy risk. The promotion of the optimal diagnostic models is aimed at creating and

- Preferowanym markerem w diagnostyce zmian guzowatych jest CA-125. Inne markery mogą być stosowane w wybranych przypadkach w celu ustalenia wskazań do konsultacji w ośrodku onkologicznym.
- Leczenie operacyjne zmian o charakterze *teratoma* lub *endometrioma* należy rozważyć wówczas, gdy zmiana jest duża, objawowa, rosnąca lub istnieje podejrzenie zmiany złośliwej. W pozostałych przypadkach zmiany te mogą być leczone zachowawczo i obserwowane.
- Większość zmian przydatków w okresie ciąży ma charakter łagodny i nie wymaga interwencji chirurgicznej<sup>(2,59,61,66–69)</sup>.

W zaleceniach polskich Moszynski i wsp. rekomendują dla kobiet przed menopauzą stosowanie modeli matematycznych i biochemicznych RMI oraz ROMA lub badanie eksperckie, natomiast w przypadku kobiet po menopauzie proponują metody ultrasonograficzne w połączeniu z biomarkerami (RMI, LRa, LRb)<sup>(70)</sup>.

Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej zaleca we wszystkich przypadkach guzów przydatków wyznaczenie indeksu RMI oraz wykonanie testu ROMA lub zastosowanie IOTA ADNEX. Jeżeli uzyskane wartości wskazują na przynależność do grupy wysokiego ryzyka onkologicznego, konieczne jest skierowanie pacjentki do ośrodka wyspecjalizowanego w leczeniu raka jajnika<sup>(71)</sup>.

practicing appropriate management model, with an emphasis on the significance of primary complete cytorreduction in the case of malignancies, and avoidance of a radical approach in the case of benign lesions. Overall survival of ovarian cancer patients is contingent on a timely referral to a specialist oncology center, hence the importance of proper diagnostics. No basic criteria allowing hospitals to manage ovarian cancer patients exist under the current hospital care system in Poland, resulting with over 50% of the cases surgically managed outside oncology centers. The challenge gynecologic oncology in Poland is thus facing to ensure that the adopted diagnostic model is followed by the optimal model of further patient management. This is an altogether demanding task that may be facilitated by the predictive formulas suggested in this review. Promoting the discussed predictive protocols warrants improved detection of malignancies at early stage and fine-tune management decisions.

#### Conflict of interest

The authors do not declare any financial or personal links to other persons or organizations that might adversely affect the content of this publication or claim rights thereto.

Modele predykcyjne <i>Prediction models</i>				Rozpoznanie <i>Diagnosis</i>
Model ANDEX IOTA <i>IOTA ADNEX</i>	Model LR2 IOTA <i>IOTA LR2</i>	Proste reguły IOTA <i>IOTA Simple Rules</i>		Subiektywna ocena ekspertów <i>Subjective assessment by an expert ultrasound practitioners</i>
Ryzyka <i>Risk classification</i>	Ryzyka <i>Risk classification</i>	Ryzyka <i>Risk classification</i>	Standardowy <i>Standard</i>	Diagnostyka szczegółowa <i>Detailed diagnostics</i>
Łagodny <i>Benign</i>	Łagodny <i>Benign</i>	Łagodny <i>Benign</i>	Łagodny <i>Benign</i>	Łagodny <i>Benign</i>
Złośliwy <i>Malignant</i>	Złośliwy <i>Malignant</i>	Złośliwy <i>Malignant</i>	Złośliwy <i>Malignant</i>	Złośliwy <i>Malignant</i>
Graniczny <i>Borderline</i>			Nierozstrzygający <i>Inconclusive</i>	
FIGO I			Traktować jak złośliwy <i>Proceed as if malignant</i>	
FIGO II–IV			Subiektywna ocena ekspertów <i>Subjective assessment by an expert ultrasound practitioners</i>	
Guz przerzutowy <i>Metastatic</i>				

Ryc. 1. Proponowany przez grupę IOTA schemat diagnostyczny guzów przydatków<sup>(22)</sup>  
Fig. 1. The diagnostic protocol recommended by the IOTA<sup>(22)</sup>

Zgodnie z rekomendacjami IOTA największą czułością i specyficznością cechuje się badanie eksperckie (trzeci stopień), które pozwala na prawidłową klasyfikację 92% przypadków<sup>(23,24,39)</sup>. Polskie badania Czekaierdowskiego i wsp. również wykazały przewagę badania eksperckiego nad innymi modelami prognostycznymi<sup>(72)</sup>. W pozostałych przypadkach konieczna jest dodatkowa diagnostyka (np. MRI, nowe markery). W ośrodkach niereferencyjnych IOTA zaleca przeprowadzenie diagnostyki przy wykorzystaniu jednego z modeli: ADNEX, LR2, prostych reguł lub metody trójstopniowej (ryc. 1)<sup>(22,30)</sup>. W ośrodkach, gdzie nie jest dostępny ekspert, trójstopniowy schemat umożliwia dokonanie oceny ryzyka zmian w przydatkach dzięki zastosowaniu jednego z modeli i przekazanie pacjentki do ośrodka onkologicznego przy podejrzeniu zmiany złośliwej. W ośrodku onkologicznym badanie eksperckie umożliwia przedoperacyjną kwalifikację do optymalnej metody leczenia. Takie podejście wydaje się najrozsądniejsze i pozwala na prawidłową klasyfikację większości pacjentek. Po zakwalifikowaniu pacjentki do określonej grupy ryzyka konieczne jest zaplanowanie dalszego postępowania. Schemat postępowania proponowany na podstawie rekomendacji towarzystw naukowych przedstawia ryc. 2.

## PODSUMOWANIE

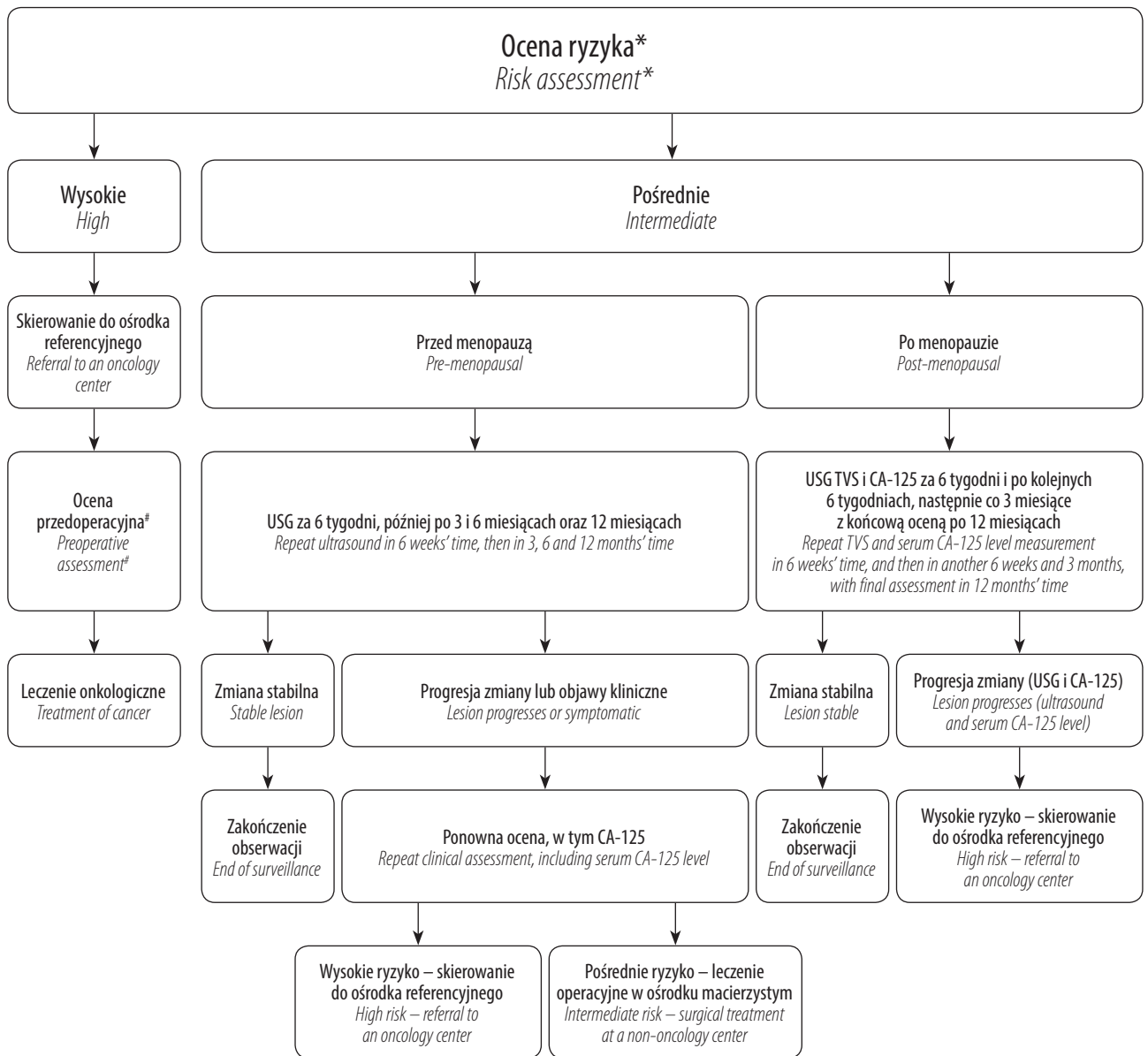
Najważniejszym celem diagnostyki guzów przydatków jest ustalenie ich przynależności do określonej grupy ryzyka onkologicznego. Konsekwencją rozpowszechniania i stosowania najlepszych modeli diagnostycznych powinno być tworzenie i utrwalanie właściwego modelu leczenia, z jednoczesnym podkreśleniem znaczenia pierwotnej, całkowitej cytoredukcji w guzach złośliwych, jak również unikania nadmiernego leczenia zmian łagodnych. Przeżycie chorej z rakiem jajnika zależy od tego, czy zostanie skierowana do ośrodka wyspecjalizowanego w leczeniu tej choroby, dlatego właśnie etap postępowania diagnostycznego jest tak ważny. System lecznictwa szpitalnego w Polsce nie wymusza spełnienia podstawowych wymogów niezbędnych do właściwego leczenia chorych na raka jajnika, dlatego ponad połowa przypadków jest operowana poza wyspecjalizowanymi ośrodkami. Wyzwaniem dla ginekologii onkologicznej w Polsce jest zatem to, aby w ślad za przyjętym modelem diagnostycznym podążał właściwy model leczenia. W tym trudnym działaniu pomocne mogą być modele prognostyczne proponowane w niniejszym artykule. Upowszechnianie przedstawionych schematów diagnostycznych powinno zwiększyć wykrywalność guzów złośliwych we wczesnym stadium zaawansowania i poprawić kwalifikację chorych do odpowiedniego postępowania leczniczego.

### 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.*

## Piśmiennictwo / References

1. Didkowska J, Wojciechowska U: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku / Cancer in Poland in 2013. Krajowy Rejestr Nowotworów, Zakład Epidemiologii, Warszawa 2015. Available from: <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/BIUL2013.pdf>.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins–Gynecology: Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e210–e226.
3. Biggs WS, Marks ST: Diagnosis and management of adnexal masses. *Am Fam Physician* 2016; 93: 676–681.
4. Wojciechowska U, Didkowska J: Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Available from: [www.onkologia.org.pl/raporty/](http://www.onkologia.org.pl/raporty/).
5. Ertas S, Vural F, Tufekci EC et al.: Predictive value of malignancy risk indices for ovarian masses in premenopausal and postmenopausal women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 2177–2183.
6. 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.
7. Merz E, Weber G, Bahlmann F et al.: A new sonomorphologic scoring system (Mainz Score) for the assessment of ovarian tumors using transvaginal ultrasonography. Part I: A comparison between the scoring-system and the assessment by an experienced sonographer. *Ultraschall Med* 1998; 19: 99–107.
8. Szczublewski P, Szperek D, Moszyński R et al.: [Assessment of ultrasonography markers and CA125 usefulness in the diagnosis of ovarian cysts]. *Ginekol Pol* 2008; 79: 856–861.
9. Abdalla N, Winiarek J, Bachanek M et al.: Clinical, ultrasound parameters and tumor marker-based mathematical models and scoring systems in pre-surgical diagnosis of adnexal tumors. *Ginekol Pol* 2016; 87: 824–829.
10. Silvestre L, Martins WP, Candido-dos-Reis FJ: Limitations of three-dimensional power Doppler angiography in preoperative evaluation of ovarian tumors. *J Ovarian Res* 2015; 8: 47.
11. Alcázar JL, García-Manero M, Laparte C et al.: OP21.04: 3D power Doppler for predicting ovarian cancer in vascularized complex adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 507.
12. Alcázar JL, Rodriguez D: Three-dimensional power Doppler vascular sonographic sampling for predicting ovarian cancer in cystic-solid and solid vascularized masses. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 275–281.
13. Alcázar JL, Castillo G: Comparison of 2-dimensional and 3-dimensional power-Doppler imaging in complex adnexal masses for the prediction of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 807–812.
14. Tailor A, Jurkovic D, Bourne TH et al.: A comparison of intratumoural indices of blood flow velocity and impedance for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22: 837–843.
15. Smoleń A, Stachowicz N, Czekaierdowski A: Evaluating the diagnostic accuracy of ultrasonography in differential diagnosis of adnexal tumours. *Fam Med Prim Care Rev* 2016; 18: 340–344.
16. Abbas AM, Sheha AM, Salem MN et al.: Three-dimensional power Doppler ultrasonography in evaluation of adnexal masses. *Middle East Fertil Soc J* 2017; 22: 241–245.
17. Czekaierdowski A, Stachowicz N, Daniłó J et al.: [Three-dimensional high-definition color Doppler flow imaging and vascular tumor biopsy to assess complex ovarian masses – a preliminary experience]. *Prz Menopauzalny* 2009; 6: 291–298.
18. Hossain F, Karim MN, Rahman SM et al.: Preoperative detection of ovarian cancer by color Doppler ultrasonography and CA 125. *Bangladesh Med Res Counc Bull*; 36: 68–73.
19. Amor F, Vaccaro H, Alcázar JL et al.: Gynecologic Imaging Reporting and Data System: a new proposal for classifying adnexal masses on the basis of sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 285–291.



\* Rodzaj ryzyka.

# Na podstawie badania klinicznego, eksperckiego lub modelu ADNEX.

§ Bezobjawowe torbiele proste o średnicy <5 cm u kobiet w wieku reprodukcyjnym oraz do 1 cm u kobiet po menopauzie nie wymagają obserwacji ani leczenia.

& Laparoscopia (preferowana) lub laparotomia.

Wysokie ryzyko – guz przydatków i jedno z poniższych:

- cechy w USG TVS (obecność komponenty litej, obecność przegród o średnicy >2–3 mm, wodobrzusze, nieruchoma lita masa w jamie brzusznej, wysoka prędkość przepływów w badaniu z użyciem dopplera mocy;
- CA-125 > 35 po menopauzie i >200 przed menopauzą;
- ROCA > 1/1000;
- RMI > 200;
- wysokie ryzyko w modelu prostych reguł, ADNEX, LR2.

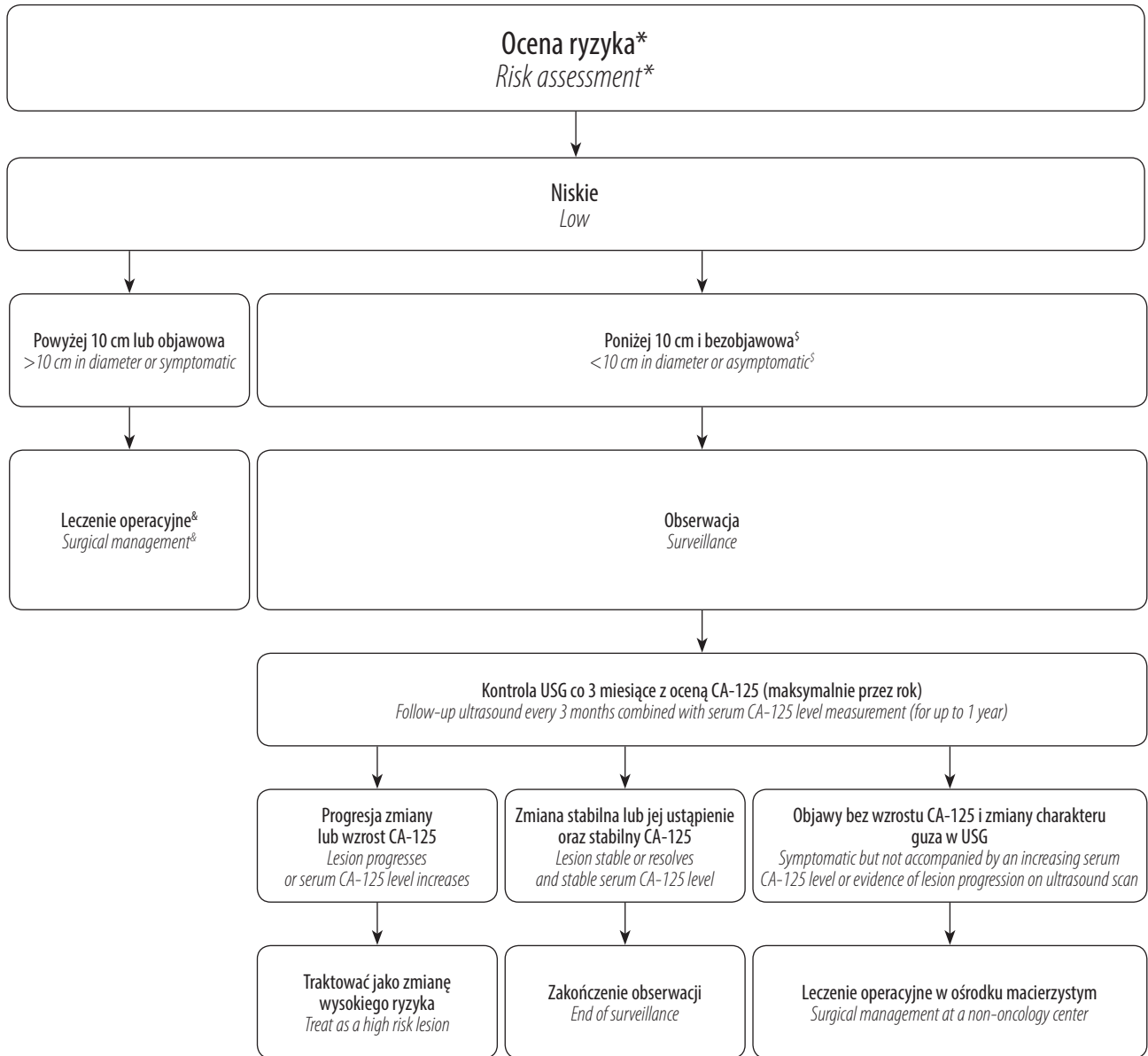
Pośrednie ryzyko – ryzyko guza złośliwego >1% – guz przydatków i jedno z poniższych:

- niejednoznaczny obraz guza w USG;
- ROCA > 1/3500;
- RMI 25–200;
- pośrednie ryzyko wg modelu prostych reguł;
- guzy endometrialne, torbiele krwotoczne, wodniaki jajowodu, łagodne nowotwory jajnika.

Niskie ryzyko – ryzyko <1% – guz o obrazie torbieli prostej.

Ryc. 2. Proponowany schemat oceny guzów przydatków (na podstawie<sup>(2,59,61,66–69)</sup>)

Fig. 2. The recommended diagnostic protocol for the assessment of adnexal masses (based on<sup>(2,59,61,66–69)</sup>)



\* Risk category

# Based on clinical evaluation, subjective examination by an expert ultrasound practitioners or ADNEX model.

§ Asymptomatic cysts <5 cm in diameter in premenopausal women and ≤1 cm in postmenopausal women do not require surveillance or treatment.

& Laparoscopy (preferred) or laparotomy.

High risk – an adnexal mass and the presence of one of the features listed below:

- malignancy features present in TVS (the presence of a solid component, septa >2–3 mm in diameter, fixed solid pelvic mass, ascites, high flow velocity on power Doppler studies);
- CA-125 > 35 in postmenopausal women and CA-125 > 200 in premenopausal women;
- ROCA > 1/1,000;
- RMI > 200;
- high risk according to Simple Rules, ADNEX or LR2 models.

Intermediate risk – a risk of malignancy >1% – an adnexal mass and the presence of one of the features listed below:

- inconclusive ultrasound findings;
- ROCA > 1/3,500;
- RMI 25–200;
- intermediate risk of malignancy according to Simple Rules;
- endometriomas, hemorrhagic cysts, hydrosalpingis, benign ovarian tumors.

Low risk – risk <1% – simple cyst.



20. Timmerman D, Testa AC, Bourne T et al.: Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 681–690.
21. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D et al.: Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010; 341: c6839.
22. Timmerman D, Van Calster B, Testa A et al.: Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the *Simple Rules* from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 424–437.
23. Ameye L, Timmerman D, Valentin L et al.: Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 582–591.
24. Alcázar JL, Pascual MA, Graupera B et al.: External validation of IOTA simple descriptors and simple rules for classifying adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 397–402.
25. Tailor A, Jurkovic D, Bourne TH et al.: Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 41–47.
26. Timmerman D, Verrelst H, Bourne TH et al.: Artificial neural network models for the preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 17–25.
27. Timmerman D, Bourne TH, Tailor A et al.: A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: the development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 57–65.
28. Timmerman D, Testa AC, Bourne T et al.; International Ovarian Tumor Analysis Group: Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8794–8801.
29. Meys EM, Kaijser J, Kruitwagen RF et al.: Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016; 58: 17–29.
30. Kaijser J: Towards an evidence-based approach for diagnosis and management of adnexal masses: findings of the International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) studies. *Facts Views Vis Obgyn* 2015; 7: 42–59.
31. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J et al.: A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 922–929.
32. Al-Musalhi K, Al-Kindi M, Ramadhan F et al.: Validity of cancer antigen-125 (CA-125) and risk of malignancy index (RMI) in the diagnosis of ovarian cancer. *Oman Med J* 2015; 30: 428–434.
33. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE et al.: Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 826–831.
34. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE et al.: The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 448–452.
35. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H et al.: Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144: 163–167.
36. Aktürk E, Karaca RE, Alanbay İ et al.: Comparison of four malignancy risk indices in the detection of malignant ovarian masses. *J Gynecol Oncol* 2011; 22: 177–182.
37. Yamamoto Y, Tsuchida A, Ushiwaka T et al.: Comparison of 4 risk-of-malignancy indexes in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses: a prospective study. *Clinical Ovarian and Other Gynecologic Cancer* 2014; 7: 8–12.
38. 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.
39. Meys EMJ, Jeelof LS, Achten NMJ et al.: Estimating risk of malignancy in adnexal masses: external validation of the ADNEX model and comparison with other frequently used ultrasound methods. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 784–792.
40. Szubert S, Wojtowicz A, Moszynski R et al.: External validation of the IOTA ADNEX model performed by two independent gynecologic centers. *Gynecol Oncol* 2016; 142: 490–495.
41. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH et al.; International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group: Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 500–505.
42. Education and Practical Standards Committee, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology: Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound. *Ultraschall Med* 2006; 27: 79–105.
43. Timmerman D, Schwärzler P, Collins WP et al.: Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 11–16.
44. Manegold-Brauer G, Buechel J, Knipprath-Mészáros A et al.: Improved detection rate of ovarian cancer using a 2-step triage model of the risk of malignancy index and expert sonography in an outpatient screening setting. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1062–1069.
45. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC et al.: Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 226–234.
46. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK et al.: A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 40–46.
47. Michalak M, Gąsiorowska E, Markwitz EN: Diagnostic value of CA125, HE4, ROMA and logistic regression model in pelvic mass diagnostics – our experience. *Ginekol Pol* 2015; 86: 256–261.
48. Dayyani F, Uhlig S, Colson B et al.: Diagnostic performance of risk of ovarian malignancy algorithm against CA125 and HE4 in connection with ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1586–1593.
49. Kaijser J, Van Gorp T, Smet ME et al.: Are serum HE4 or ROMA scores useful to experienced examiners for improving characterization of adnexal masses after transvaginal ultrasonography? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 89–97.
50. Coleman RL, Herzog TJ, Chan DW et al.: Validation of a second-generation multivariate index assay for malignancy risk of adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 82.e1–82.e11.
51. Nolen MB, Lokshin AE: Ovarian cancer screening and early detection. In: Farghaly SA (ed.): *Advances in Diagnosis and Management of Ovarian Cancer*. Springer, New York 2014.
52. Ware Miller R, Smith A, DeSimone CP et al.: Performance of the American College of Obstetricians and Gynecologists' ovarian tumor referral guidelines with a multivariate index assay. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 1298–1306.
53. Longoria TC, Ueland FR, Zhang Z et al.: Clinical performance of a multivariate index assay for detecting early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 78.e1–78.e9.
54. Gostout BS, Brewer MA: Guidelines for referral of the patient with an adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 448–458.
55. Dearing AC, Aletti GD, McGree ME et al.: How relevant are ACOG and SGO guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol* 2007; 110: 841–848.
56. Usha Menon, Andy Ryan, Jatinderpal Kalsi et al.: Risk algorithm using serial biomarker measurements doubles the number of screen-detected cancers compared with a single-threshold rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2062–2071.

57. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R et al.: Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10: 327–340.
58. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A et al.: Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 945–956.
59. Yeoh M: Investigation and management of an ovarian mass. *Aust Fam Physician* 2015; 44: 48–52.
60. Cerci ZC, Sakarya DK, Yetimalar MH et al.: Computed tomography as a predictor of the extent of the disease and surgical outcomes in ovarian cancer. *Ginekol Pol* 2016; 87: 326–332.
61. The Management of Ovarian Cysts in Postmenopausal Women. RCOG Green-top Guideline No. 34. Available from: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg\\_34.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_34.pdf) [cited: 26 December 2016].
62. Buys SS, Partridge E, Black A et al.; PLCO Project Team: Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011; 305: 2295–2303.
63. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS et al.: Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up. *Gynecol Oncol* 2016; 143: 270–275.
64. Gellhaus T: ACOG Statement on FDA Safety Communication on Ovarian Cancer Screening Tests. Available from: <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Statements/2016/ACOG-Statement-on-FDA-Safety-Communication-on-Ovarian-Cancer-Screening-Tests> [cited: 26 December 2016].
65. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K et al.: Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 449–462.
66. Zając A, Stachowiak G, Jędrzejczyk S et al.: [Adnexal tumours in reproductive period and after menopause]. *Prz Menopauzalny* 2011; 5: 386–392.
67. Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE: Diagnosis and management of ovarian cancer. *Am Fam Physician* 2016; 93: 937–944.
68. Liu JH, Zanotti KM: Management of the adnexal mass. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 1413–1428.
69. Woźniak S, Szkodziak P, Czuczwar P et al.: [Ovarian tumor in women of the late childbearing age: how to assess the risk of cancer]. *Prz Menopauzalny* 2013; 1: 78–82.
70. Moszynski R, Zywicka P, Wojtowicz A et al.: Menopausal status strongly influences the utility of predictive models in differential diagnosis of ovarian tumors: an external validation of selected diagnostic tools. *Ginekol Pol* 2014; 85: 892–899.
71. Basta A, Bidziński M, Bienkiewicz A et al.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15: 5–23.
72. Czekerowski A, Koneczny J, Borowski D et al.: OC14.07: The predictive value of subjective assessment, IOTA simple rules (SR), IOTA logistic regression model 1 (LR1), Alcazar's GI-RADS model and a risk of malignancy (RMI) model in the preoperative discrimination of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42 (Suppl 1): 29.

Janina Markowska<sup>1</sup>, Mariusz Bidziński<sup>2</sup>, Zbigniew Kojs<sup>3</sup>, Jan Kotarski<sup>4</sup>

## Trabectedyna w leczeniu raka jajnika

### Trabectedin for the treatment of ovarian cancer

<sup>1</sup> Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa, Polska

<sup>3</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Krakowie, Kraków, Polska

<sup>4</sup> I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Janina Markowska, Oddział Ginekologii – Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, e-mail: jmarkmed@poczta.onet.pl

<sup>1</sup> Department of Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

<sup>2</sup> Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw, Warsaw, Poland

<sup>3</sup> Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Krakow, Krakow, Poland

<sup>4</sup> I Department of Gynecologic Oncology and Gynecology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Correspondence: Professor Janina Markowska, MD, PhD, Department of Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, Poland, e-mail: jmarkmed@poczta.onet.pl

#### Streszczenie

W pracy opisano postępowanie terapeutyczne standardowo stosowane u chorych na raka jajnika, oparte m.in. na rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej. Terapia obejmuje postępowanie operacyjne i systemowe leczenie cytostatykami (standardowo: pochodnymi platyny i paklitakselu w pierwszej linii leczenia). Istotnym elementem leczenia operacyjnego jest całkowita, ewentualnie optymalna cytoredukcja. Również odpowiedź na pierwszą linię adiuwantowej chemioterapii stanowi ważny czynnik prognostyczny. Podawanie bevacizumabu w pierwszej linii leczenia chemicznego i w platynowrażliwym nawrotowym raku jajnika jest skutecznym sposobem terapii. U pacjentek ze wznową (w czasie 6–12 miesięcy po pierwszej linii chemioterapii) raka jajnika – częściowo platynowrażliwego – skutecznym lekiem okazała się trabectedyna (Yondelis). Stosowana z pegylowaną liposomalną doksorubicyną, wydłużyła znamiennie czas wolny od progresji (9,2 vs 7,2 miesiąca,  $p = 0,017$ ) w stosunku do stosowanej wyłącznie liposomalnej doksorubicyny. Wykazano też wydłużenie całkowitego przeżycia (22,4 vs 18,9 miesiąca,  $p = 0,835$ ), choć statystycznie różnica nie była znamienna. Zaletami trabectedyny stosowanej we wznowie raka jajnika są zwiększenie wrażliwości guza na preparaty platyny oraz niska toksyczność.

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, operacje raka jajnika, chemioterapia, trabectedyna

#### Abstract

The paper describes standard therapeutic management used in patients with ovarian cancer, which is based, among other things, on the recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society. Therapeutic management encompasses surgical treatment and systemic therapy with cytostatic drugs (typically derivatives of platinum and paclitaxel as first-line therapy). Total or optimal cytoreduction is an important element of surgical treatment. Additionally, the response to first-line adjuvant chemotherapy is a highly significant prognostic factor. Bevacizumab is an effective treatment in the first-line chemotherapy and in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. Trabectedin (Yondelis) used in patients with relapsed ovarian cancer (partially platinum-sensitive) (relapse within 6–12 months after first-line chemotherapy) proved to be an effective drug. Used in combination with pegylated liposomal doxorubicin, the drug significantly improved progression-free survival (time to progression ranging between 9.2 vs. 7.2 months,  $p = 0.017$ ) as compared to pegylated liposomal doxorubicin alone. Improvement of overall survival was also demonstrated (22.4 vs. 18.9 months,  $p = 0.835$ ), however, it was insignificant. In addition, trabectedin used in relapsed ovarian cancer increased sensitivity to platinum and exhibited low toxicity.

**Keywords:** ovarian cancer, surgery in ovarian cancer, chemotherapy, trabectedin

## STANDARDOWE TERAPIE W RAKU JAJNIKA

**R**aki jajnika stanowią ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika i są główną przyczyną zgonów kobiet chorych na nowotwory ginekologiczne.

Według ostatnich polskich danych epidemiologicznych w roku 2012 na raka jajnika zachorowały 3544 kobiety (współczynnik standaryzowany 10,8) – to 4,6% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet. Około 75% raków jajnika jest wykrywanych dopiero w III i IV stopniu zaawansowania, a odsetek 5-letnich przeżyć wynosi odpowiednio 39% i 17%<sup>(1,2)</sup>.

Terapia raka jajnika obejmuje postępowanie skojarzone: leczenie chirurgiczne oraz chemioterapię, ewentualnie leczenie celowane.

### LECZENIE CHIRURGICZNE<sup>(3-5)</sup>

Celami pierwotnego leczenia chirurgicznego są:

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

Najistotniejszym celem operacji jest całkowita cytoredukcja – usunięcie makroskopowo widocznych ognisk choroby. W przypadku braku takiej możliwości należy wykonać cytoredukcję optymalną (pozostawienie resztek raka <1 cm średnicy). Jeżeli i to jest niemożliwe, u części chorych trzeba rozważyć ograniczenie zakresu operacji do usunięcia zmienionej sieci i ewentualnie dużych guzów przydatków. Wykazano, że optymalne zabiegi istotnie wydłużają zarówno czas do wystąpienia progresji (*progression-free survival*, PFS), jak i całkowity czas przeżycia (*overall survival*, OS). Pacjentki, które nie rokują uzyskania co najmniej optymalnej cytoredukcji z uwagi na zaawansowanie choroby, są kandydatkami do chemioterapii neoadiutantowej, a po trzech lub czterech kursach – do przeprowadzenia operacji odroczonej (*interval debulking surgery*, IDS) i kontynuacji chemioterapii do zaplanowanej liczby kursów<sup>(6,7)</sup>.

### CHEMIOTERAPIA

Większość chorych na raka jajnika ma wskazania do leczenia chemicznego. Jedynie w nielicznej grupie pacjentek z rakiem w stopniu IA lub IB (według International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) o zróżnicowaniu histologicznym G1 i G2 – czyli w grupie dobrego rokowania – po pełnej chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania (wykonana limfadenektomia miednicza i okołoaortalna) możliwa jest ścisła obserwacja bez stosowania chemioterapii.

U wszystkich pozostałych chorych w stopniu I i w wyższych stopniach zaawansowania raka jajnika obowiązuje adiuwantowa chemioterapia, stosowana co 21 dni oraz

## STANDARD THERAPY IN OVARIAN CANCER

**O**varian cancers account for 95% of ovarian malignancies and are the main cause of mortality among patients with gynecologic neoplasms.

According to recent Polish epidemiological data, 3,544 women (standardized rate 10.8) were diagnosed with ovarian cancer in 2012, accounting for 4.6% of all cases of female malignancies. About 75% of ovarian cancers are detected as stage III and IV disease, with 5-year survival rates of 39% and 17%, respectively<sup>(1,2)</sup>.

Therapeutic management in ovarian cancer involves combination therapy: surgical treatment and chemotherapy or targeted therapy.

### SURGICAL TREATMENT<sup>(3-5)</sup>

The goal of primary surgical treatment is to:

- confirm the diagnosis of ovarian cancer;
- determine the stage of disease;
- ensure total or optimal cytoreduction of the tumor.

Total cytoreduction, i.e. removal of macroscopically visible tumor, is the primary goal of surgical treatment. If this is not possible, optimal cytoreduction should be performed (leaving residual disease <1 cm in tumor diameter). If this is also not possible, a surgery limited to the removal of omentum and, alternatively, large uterine appendage tumors should be contemplated in some patients. It has been demonstrated that optimal procedures significantly improve both progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). Patients who are unlikely to achieve optimal cytoreduction due to advanced stage of disease are candidates for neoadjuvant chemotherapy and, after three or four courses, for interval debulking surgery (IDS) and completion of all planned chemotherapy courses<sup>(6,7)</sup>.

### CHEMOTHERAPY

Chemotherapy is indicated in most patients with ovarian cancer. A close follow-up without chemotherapy is possible only in a small group of patients with FIGO stage IA/IB and grade 1–2 (G1/G2) ovarian cancer, i.e. a group with good prognosis, following a full surgical staging procedure (pelvic and para-aortic lymphadenectomy).

Adjuvant chemotherapy with platinum compounds (carboplatin or cisplatin) and paclitaxel at 21-day intervals is obligatory in all other patients with stage I or more advanced stage of disease<sup>(3,8,9)</sup>.

Intraperitoneal treatment in combination with systemic therapy is effective in the group of patients with residual tumor <1 cm in diameter<sup>(9,10)</sup>. Bevacizumab, antiangiogenic antibody, is used in stage III disease with residual tumor >1 cm and stage IV disease<sup>(3,11)</sup>.

zawierająca pochodne platyny (karboplatinę lub cisplatinę) i paklitaksel<sup>(3,8,9)</sup>.

W grupie pacjentek z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami o średnicy <1 cm skuteczną terapią jest leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym<sup>(9,10)</sup>. W przypadku stopnia III z resztkami raka >1 cm oraz stopnia IV stosuje się leczenie przeciwciałem antyangiogennym – bewacyzumabem<sup>(3,11)</sup>.

## OCENA WYNIKÓW LECZENIA

Po zakończeniu pierwszej linii chemioterapii analizuje się wyniki leczenia na podstawie:

- badania ogólnego i ginekologicznego;
- badań podstawowych krwi i moczu;
- badania stężeń markerów w surowicy;
- badań obrazowych (tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy mniejszej, tomografii komputerowej klatki piersiowej). Obrazową ocenę wyników należy oprzeć na kryteriach RECIST 1.1. Mimo że w wyniku leczenia operacyjnego i chemioterapii u większości chorych (50–70%) uzyskuje się całkowitą odpowiedź, u około 80% pacjentek występuje wznowa choroby<sup>(3,12,13)</sup>.

## CHEMIOTERAPIA W PRZYPADKU NAWROTÓW

Podstawą wyboru schematu chemioterapii drugiej linii są: wrażliwość na uprzednie leczenie pochodnymi platyny, efekt leczenia pierwszego rzutu i czas, jaki upłynął od jego zakończenia. Dodatkowym istotnym czynnikiem jest tolerancja chemioterapii pierwszej linii<sup>(9,14)</sup>.

Odpowiedź na leczenie pochodnymi platyny można określić jako:

- platynoniewrażliwość – progresja nowotworu występuje w trakcie pierwszej linii leczenia (5,3% pacjentek);
- platynooporność – nawrót choroby stwierdza się w czasie do 6 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia (17,2% pacjentek);
- częściowa platynowrażliwość – progresja następuje w okresie 6–12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia (20–40% pacjentek);
- platynowrażliwość – nawrót choroby jest stwierdzony po 12 miesiącach od zakończenia pierwszej linii leczenia (33,5% pacjentek).

Najliczniejszą grupę stanowią zatem pacjentki częściowo platynowrażliwe oraz platynowrażliwe<sup>(15,16)</sup>. Możliwości leczenia chemicznego w tej grupie chorych przedstawiono w tab. 1.

Kojarzenie leczenia cytostatykami z podawaniem bewacyzumabu istotnie wydłuża OS u pacjentek platynowrażliwych (42,2 vs 37,3 miesiąca); u większości kobiet z grupy prezentowanej przez Colemana i wsp.<sup>(17)</sup> występowały jednak objawy uboczne, co oznacza konieczność ścisłej selekcji chorych do tej terapii<sup>(18)</sup>.

## ASSESSMENT OF TREATMENT OUTCOMES

First-line chemotherapy is followed by an assessment of treatment outcomes based on:

- general and gynecologic examination;
- urinalysis and blood tests;
- serum marker assays;
- imaging (abdominal and pelvic computed tomography or magnetic resonance imaging, chest computed tomography).

Imaging assessment should be based on RECIST 1.1 criteria. Although a full response to treatment is achieved in most patients (50–70%) as a result of surgical treatment and chemotherapy, cancer recurrence affects up to 80% of women<sup>(3,12,13)</sup>.

## CHEMOTHERAPY IN RECURRENT DISEASE

The choice of second-line chemotherapy regimen is based on the sensitivity to previous treatment with platinum compounds, the effect of first-line therapy as well as time elapsed since its completion. Tolerance of first-line chemotherapy is an additional important factor<sup>(9,14)</sup>.

Response to platinum-based treatment may be defined as:

- platinum-refractory – tumor progression during first-line therapy (5.3% of patients);
- platinum-resistant – recurrence within 6 months of completing first-line therapy (17.2% of patients);
- partially platinum-sensitive – progression within 6–12 months of completing first-line therapy (20–40% of patients);
- platinum-sensitive – recurrence after 12 months of completing first-line therapy (33.5% of patients).

Therefore, patients partially sensitive and sensitive to platinum are the largest group<sup>(15,16)</sup>. Chemotherapy options for this group of patients are presented in Tab. 1.

Cytostatics combined with bevacizumab significantly improve OS in platinum-sensitive patients (42.2 vs. 37.3 months); however, adverse effects were observed in most women in the group presented by Coleman et al.<sup>(17)</sup>, indicating the need for careful selection of patients for this therapy<sup>(18)</sup>.

## TRABECTEDIN

Despite the use of many systemic therapies (including the gold standard), neoadjuvant therapy or intraperitoneal treatment, the rate of 5-year survival is, as already mentioned, very low<sup>(2)</sup>.

Trabectedin belongs to therapies with long PFS, which are used in the treatment of recurrent partially platinum-sensitive (recurrence within 6–12 months of completing first-line chemotherapy) ovarian cancer<sup>(19)</sup>. This cytostatic agent of marine origin, originally isolated from the ascidian

Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny Response to platinum compounds	Chemioterapia Chemotherapy
Pierwotna niewrażliwość (refractory) Primary platinum-refractory Platynoooporność (resistance) Platinum-resistant	Udział w badaniach klinicznych Participation in clinical trials Liposomalna doksorubicyna Liposomal doxorubicin Topotekan Topotecan Gemcytabina Gemcitabine Paklitaksel w rytmie co 7 dni Paclitaxel every 7 days Liposomalna doksorubicyna lub topotekan, lub paklitaksel w rytmie co 7 dni + bewacyzumab Liposomal doxorubicin or topotecan, or paclitaxel every 7 days + bevacizumab
Częściowa wrażliwość na platynę Partially platinum-sensitive Wrażliwość na platynę Platinum-sensitive	Udział w badaniach klinicznych Participation in clinical trials Karboplatyna/cisplatyna + paklitaksel Carboplatin/cisplatin + paclitaxel Karboplatyna/cisplatyna + gemcytabina Carboplatin/cisplatin + gemcitabine Karboplatyna + liposomalna doksorubicyna Carboplatin + liposomal doxorubicin Karboplatyna + gemcytabina + bewacyzumab Carboplatin + gemcitabine + bevacizumab Karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab Karboplatyna w monoterapii Carboplatin monotherapy

Tab. 1. Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii (z zaleceń Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej<sup>(3)</sup>)  
Tab. 1. Response to platinum and second-line therapy (according to the recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society<sup>(3)</sup>)

## TRABEKTEDYNA

Mimo stosowania wielu terapii systemowych (w tym „złoto standardu”), terapii neoadiuwantowej albo leczenia dootrzewnowego odsetek 5-letnich przeżyć jest, jak już wspomniano, bardzo niski<sup>(2)</sup>.

Do terapii z długim PFS stosowanych we wznowie częściowo platynowrażliwego raka jajnika (wznowa w okresie 6–12 miesięcy po pierwszej linii chemioterapii) należy trabectedyna<sup>(19)</sup>. Cytostatyk ten, pierwotnie wyizolowany z organizmu morskiego, osłonicy *Ecteinascidia turbinata*, obecnie produkowany jest syntetycznie. Według Monka i wsp.<sup>(20)</sup> PFS w ramieniu trabectedyna + pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD) wynosi 9,2 miesiąca, a w ramieniu z PLD – 7,2 miesiąca ( $p = 0,017$ ).

Analiza przedstawiona podczas spotkania European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) w 2011 roku wykazała, że OS pacjentek leczonych trabectedyną i PLD wynosiło 22,4 miesiąca ( $p = 0,835$ ), a pacjentek leczonych tylko PLD – 18,9 miesiąca<sup>(21)</sup>.

Największą korzyść (3,2 miesiąca) odniosły chore z grupy częściowo wrażliwych na platynę (wznowa między 6. a 12. miesiącem po pierwszej linii chemioterapii)<sup>(21)</sup>.

Badania Kaye’a i wsp.<sup>(19)</sup> wykazały, że stosowanie trabectedyny we wznowie raka jajnika prowadzi do wzrostu wrażliwości na platynę jako następną chemioterapię po trabectedynie + PLD.

*Ecteinascidia turbinata*, is currently produced synthetically. According to Monk et al.<sup>(20)</sup> the PFS was 9.2 months in the trabectedin/pegylated liposomal doxorubicin (PLD) arm and 7.2 months in the PLD arm ( $p = 0.017$ ).

An analysis presented during the conference of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) in 2011 showed that the OS was 22.4 months ( $p = 0.835$ ) in patients treated with trabectedin plus PLD and 18.9 months in patients receiving PLD alone<sup>(21)</sup>.

The highest benefit (3.2 months) was demonstrated for patients partially sensitive to platinum (recurrence between 6 and 12 months after first-line chemotherapy)<sup>(21)</sup>.

Kaye et al.<sup>(19)</sup> demonstrated that trabectedin used in recurrent ovarian cancer increased sensitivity to platinum as the next chemotherapy after trabectedin + PLD.

Beneficial toxicity profile (only cases of neutropenia and increased transaminase levels were reported) is an additional advantage of trabectedin<sup>(22)</sup>.

The use of platinum compounds is associated with hypersensitivity and allergic reactions. These are observed in 6.5% of patients during six cycles, and 22% of patients receiving more than 7 cycles. The total rate of hypersensitivity reactions increases up to 44% in third-line therapy<sup>(23)</sup>.

Why should trabectedin be used in the group of patients partially sensitive to platinum with recurrence between month 6 and 12 after first-line therapy? Because:

Dodatkową zaletą trabectedyny jest korzystny profil toksyczności: odnotowano jedynie przypadki neutropenii i zwiększonego poziomu transaminaz<sup>(22)</sup>.

Z kolei przyjmowanie pochodnych platyny wiąże się z występowaniem reakcji nadwrażliwości i reakcji uczuleniowych. W czasie sześciu cykli spotyka się je u 6,5% chorych, a stosowanie więcej niż 7 cykli zwiększa ten odsetek do 22%. W trzeciej linii leczenia całkowity odsetek uczuleń na pochodne platyny wzrasta do 44%<sup>(23)</sup>.

Dlaczego trabectedyna powinna być stosowana w grupie chorych częściowo wrażliwych na platynę, u których wznowa wystąpiła między 6. a 12. miesiącem po chemioterapii pierwszej linii? Ponieważ:

- cytowane wyżej badania kliniczne wskazują, że omawiany lek wydłuża zarówno PFS, jak i OS w tej grupie pacjentek<sup>(20,21)</sup>;
- stosowanie trabectedyny z PLD uwrażliwia na pochodne platyny podawane w kolejnych liniach leczenia<sup>(19)</sup>;
- trabectedynę cechuje niska toksyczność<sup>(20,22)</sup>;
- lek ten można stosować w przypadku uczulenia na pochodne platyny<sup>(24)</sup>.

Najbardziej interesującą analizę przedstawili Poveda i wsp.<sup>(25)</sup>, których badanie dotyczyło pacjentek częściowo platynowrażliwych. W grupie otrzymującej trabectedynę w połączeniu z PLD uzyskano wydłużenie mediany PFS o 1,9 miesiąca w porównaniu z grupą przyjmującą tylko PLD. Jednocześnie odnotowano redukcję ryzyka progresji choroby o 35% (współczynnik ryzyka – *hazard ratio*, HR = 0,65; 95-procentowy przedział ufności – *confidence interval*, 95% CI 0,45–0,92;  $p = 0,015$ ). W analizie końcowej odnotowano znamienne statystycznie wydłużenie OS o 6 miesięcy w grupie chorych częściowo platynowrażliwych leczonych terapią skojarzoną trabectedyna + PLD w porównaniu z monoterapią PLD (mediana wyniosła odpowiednio 22,4 i 16,4 miesiąca). Zaobserwowano także 36-procentową redukcję ryzyka zgonu w tej grupie pacjentek (HR = 0,64; 95% CI 0,47–0,86;  $p = 0,002$ ).

Obecnie zalecanym sposobem leczenia w grupie kobiet z częściowo platynowrażliwym rakiem jajnika są schematy oparte na karboplatynie w skojarzeniu z gemcytabiną lub paklitaksem<sup>(26)</sup>.

Według danych końcowych próby OVA-301 trabectedyna z PLD wydłużyła PFS o 3 miesiące i OS o 9,7 miesiąca, a zarazem korzystnie wpłynęła na jakość życia (*quality of life*, QoL)<sup>(26)</sup>.

W 2017 roku ukazała się praca oceniająca retrospektywnie leczenie wznów raka jajnika<sup>(24)</sup>. Uwzględniono 42 pacjentki leczone z powodu wznowy wyłącznie trabectedyną (monoterapia) – w ramach drugiej lub trzeciej (12% chorych), czwartej lub piątej (43%) bądź co najmniej szóstej linii (45%). Stwierdzono, że 45% pacjentek było platynoopornych. Średnio podawano sześć cykli leczenia. Całkowitą odpowiedź (*complete response*, CR) odnotowano u 19% kobiet, częściową odpowiedź (*partial response*, PR) – u 29%, stabilizację choroby (*stable disease*, SD) – u 33%, a progresję choroby (*progressive disease*, PD) – u 19%. Mediana PFS

- the above cited clinical trials show that the discussed drug improves both PFS and OS in this group of patients<sup>(20,21)</sup>;
- the use of trabectedin with PLD increases sensitivity to platinum used in subsequent lines of therapy<sup>(19)</sup>;
- trabectedin shows low toxicity<sup>(20,22)</sup>;
- the drug may be used in patients with allergy to platinum compounds<sup>(24)</sup>.

The most interesting analysis was presented by Poveda et al.<sup>(25)</sup>, who included patients partially sensitive to platinum in their study. Improvement in PFS by 1.9 months compared to PLD alone was achieved in the group receiving trabectedin plus PLD. At the same time, a 35% reduction in the risk of disease progression (*hazard ratio*, HR = 0.65; 95% confidence interval, CI 0.45–0.92;  $p = 0.015$ ) was observed. Final analysis revealed statistically significantly increased OS by 6 months in the group of partially platinum-sensitive patients treated with trabectedin plus PLD compared to PLD monotherapy (the median was 22.4 and 16.4, respectively). Also, a 36% reduction in the risk of death was reported in this group of patients (HR = 0.64; 95% CI 0.47–0.86;  $p = 0.002$ ).

Carboplatin-based regimens combined with gemcitabine or paclitaxel are currently recommended for patients with partially platinum-sensitive ovarian cancer<sup>(26)</sup>.

Final data of the OVA-301 trial indicate that trabectedin plus PLD increased PFS by 3 months and the OS by 9.7 months, as well as improved the quality of life (QoL)<sup>(26)</sup>.

A paper presenting a retrospective evaluation of treatment in patients with recurrent ovarian cancer was published in 2017<sup>(24)</sup>. A total of 42 patients treated with trabectedin alone (monotherapy) due to cancer recurrence as a three- (12% of patients), four- or five- (43%) or at least six-line (45%) therapy were included in the study. A total of 45% of patients were resistant to platinum. Six treatment cycles were administered on average. Complete response (CR) was reported in 19%, partial response (PR) – in 29%, stable disease (SD) – in 33%, and progressive disease (PD) – in 19% of women. Median PFS was 4.3 months and OS was 16.2 months. The authors observed good treatment tolerance. The MITO15 project demonstrated that trabectedin belongs to moderately emetogenic cytostatics<sup>(27)</sup>.

Recent data (2017) indicate that trabectedin is a treatment option in patients with BRCAness<sup>(28,29)</sup>.

It appears that considering the use of trabectedin as monotherapy or in combination with liposomal doxorubicin is an appropriate management for recurrent ovarian cancer in partially platinum-sensitive patients.

#### Conflict of interest

*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.*

wynosiła 4,3 miesiąca, a OS – 16,2 miesiąca. Autorzy zaobserwowali dobrą tolerancję leczenia. W projekcie MITO15 oceniono, że trabectedyna należy do średnio emetogennych cytostatyków<sup>(27)</sup>.

Jedne z ostatnich danych, pochodzące z 2017 roku, wskazują na opcję leczenia trabectedyną u chorych z deficytem *BRCA* (*BRCAness*)<sup>(28,29)</sup>.

Wydaje się, że rozważenie zastosowania trabectedyny w monoterapii lub w połączeniu z liposomalną doksorubicyną jest właściwym postępowaniem w przypadku terapii nawrotowego raka jajnika u pacjentek z nowotworem częściowo platynowrażliwym.

#### 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.

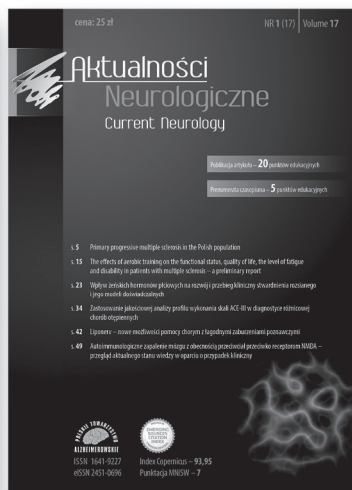
#### Piśmiennictwo / References

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2014.
2. Survival Rates for Ovarian Cancer, by Stage. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
3. Basta A, Bidziński M, Bienkiewicz A et al.: Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15: 5–23.
4. Wallace S, Kumar A, Mc Gree M et al.: Efforts at maximal cytoreduction improve survival in ovarian cancer patients, even when complete gross resection is not feasible. *Gynecol Oncol* 2017; 145: 21–26.
5. Raspagliesi F, Bogani G, Ditto A et al.: Implementation of extensive cytoreduction resulted in improved survival outcomes for patients with newly diagnosed advanced-stage ovarian, tubal, and peritoneal cancers. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3396–3405.
6. 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.
7. Shih KK, Chi DS: Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *J Gynecol Oncol* 2010; 21: 75–80.
8. 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.
9. Eskander RN, Tewari KS: American Society of Clinical Oncology 2013: summary of scientific advancements in gynecologic cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 13–18.
10. Wright AA, Cronin A, Milne DE et al.: Use and effectiveness of intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2841–2847.
11. 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.
12. Chen J, Wang J, Zhang Y et al.: Observation of ovarian cancer stem cell behavior and investigation of potential mechanisms of drug resistance in three-dimensional cell culture. *J Biosci Bioeng* 2014; 118: 214–222.
13. Craveiro V, Yang-Hartwich Y, Holmberg JC et al.: Phenotypic modifications in ovarian cancer stem cells following Paclitaxel treatment. *Cancer Med* 2013; 2: 751–762.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Bilgetekin I, Cetin B, Ozet A: Antiangiogenic therapy in ovarian cancer – for whom and when? *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15: 78–85.
19. Kaye SB, Colombo N, Monk BJ et al.: Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. *Ann Oncol* 2011; 22: 49–58.
20. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB et al.: Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3107–3114.
21. Azvolinsky A: ESGO: Role for Trabectedin Plus Pegylated Doxorubicin in Advanced Ovarian Cancer, OVA-301 Final Results Presented at ESGO – September 16, 2011. Available from: <http://www.cancernetwork.com/ovarian-cancer/esgo-role-trabectedin-plus-pegylated-doxorubicin-advanced-ovarian-cancer-ova-301-final-results>.
22. Krasner CN, Poveda A, Herzog T et al.: Health-related quality of life/patient-reported outcomes in relapsed ovarian cancer: results from a randomized phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD alone. 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, abstr. 5526.
23. Sliesoraitis S, Chikhale PJ: Carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 13–18.
24. Adam JP, Boumedien F, Letarte N et al.: Single agent trabectedin in heavily pretreated patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 147: 47–53.
25. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S et al.: Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6–12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 39–48.
26. Fisher M, Gore M: Cost-effectiveness of trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of women with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer in the UK: analysis based on the final survival data of the OVA-301 trial. *Value Health* 2013; 16: 507–516.
27. Di Napoli M, Della Pepa C, Arenare L et al.: Emesis and nausea related to single agent trabectedin in ovarian cancer patients: a sub-study of the MITO15 project. *Support Care Cancer* 2017; 25: 1743–1748.
28. Monk BJ, Lorusso D, Italiano A et al.: Trabectedin as a chemotherapy option for patients with BRCA deficiency. *Cancer Treat Rev* 2016; 50: 175–182.
29. Lorusso D, Perotto S: Ovarian cancer treatment in mutation carriers/BRCAness. *Minerva Ginecol* 2016; 68: 566–578.

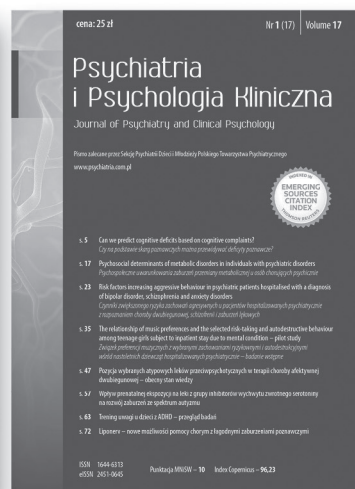
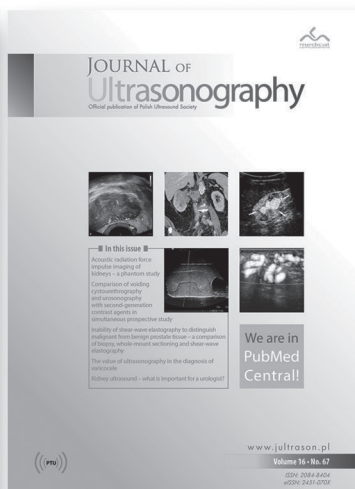
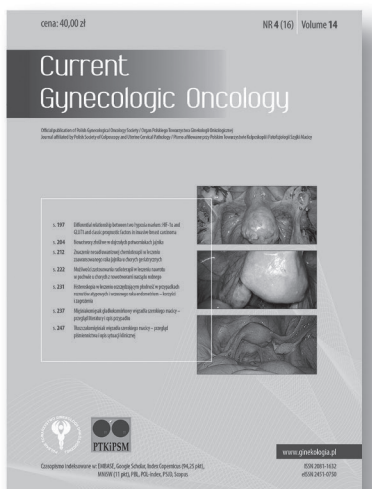


# Zapraszamy do publikowania prac oraz prenumeraty

Czasopismo adresowane do lekarzy pediatrów i lekarzy medycyny rodzinnej – profesjonalistów zainteresowanych najnowszymi doniesieniami naukowymi, przygotowywane na najwyższym edytorskim, graficznym i redakcyjnym poziomie.



Kwartalnik o niekwestionowanej renomie na rynku polskich czasopism z zakresu neurologii, współtworzony przez znamienitych Autorów – uznanych profesorów, ale także młodych, świetnie rokujących adeptów medycyny.



Jedyny periodyk w Polsce poświęcony kompleksowemu leczeniu chorych na nowotwory złośliwe narządów płciowych kobiecych, oficjalny organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej.

Dwujęzyczny naukowy organ Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego, promujący ultrasonografię w środowisku lekarzy różnych specjalności.

Czasopismo naukowe o profilu ogólnopsychiatrycznym, publikujące zarówno prace kliniczne, dotyczące diagnostyki i leczenia zaburzeń psychicznych, jak i prace przedstawiające badania translacyjne oraz z pogranicza psychiatrii i innych dziedzin, takich jak neurologia, geriatria, pediatria, kardiologia czy diabetologia.

## Publikacje:

Marcin Mruczyński  
Tel.: 501 235 577  
E-mail: marcin.mruczynski@medical.pl

## Reklama:

Elżbieta Tkaczyk - Iwanicka  
Tel.: 501 507 044  
E-mail: elzbieta.tkaczyk@medical.pl

## Prenumerata:

Irena Pachecka  
Tel.: 501 235 588  
E-mail: irena.pachecka@medical.pl

# 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](http://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](http://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 biotycznej 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](http://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](http://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 imię 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 Kowalska<sup>1</sup>, Justyna Nowak<sup>2</sup>:

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet...

<sup>2</sup> 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](http://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. Skróty 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 obiektywność. 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 Kowalska<sup>1</sup>, Justyna Nowak<sup>2</sup>:

<sup>1</sup> Department of Gynecologic Oncology, University...

<sup>2</sup> 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](http://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. kropek, 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*. 5<sup>th</sup> 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 przesyłać pocztą elektroniczną na adres: [redakcja@ginekologia.com.pl](mailto: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](http://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*. 5<sup>th</sup> 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](mailto: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](http://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 dołączonym 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](http://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](http://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.