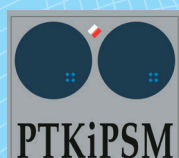
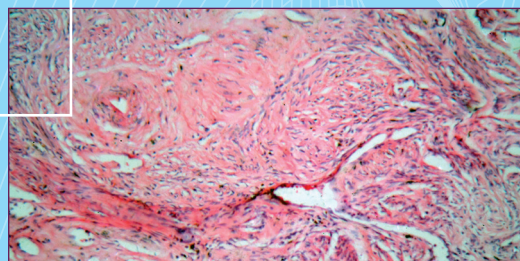
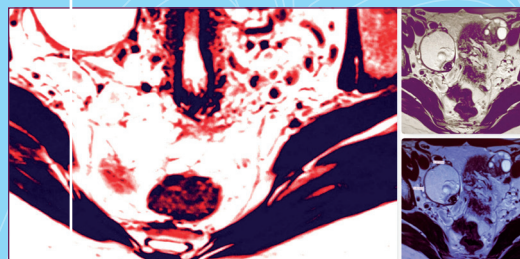
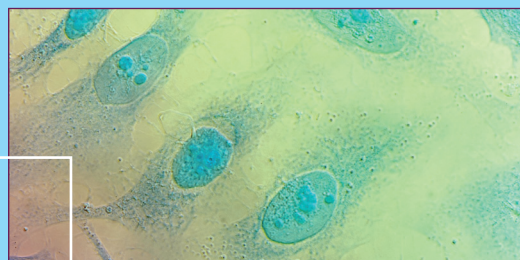


Current Gynecologic Oncology

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. 3 Evaluation of the effectiveness of histopathological verification of the endometrium by means of an outpatient aspiration biopsy
- s. 10 Aktualizacja klasyfikacji stopni zaawansowania raka szyjki macicy – stan na 2019 rok
- s. 19 Analiza efektywności operacji i bezpieczeństwa laparoskopowej radykalnej histerektomii w raku szyjki macicy na podstawie najnowszego piśmiennictwa
- s. 27 Płynna biopsja w raku endometrium
- s. 43 Leczenie oszczędzające raka endometrium – sposoby i wyzwania z uwzględnieniem oceny stopnia zaawansowania i zróżnicowania



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

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

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:

Marcin Haze

Translation:

Biuro Tłumaczeń Lingua Line

Proofreading:

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

Janusz Emerich

Gdańsk

Jan Kornafel

Wrocław

Joseph G. Schenker

Jerozolimka

Jerzy Stelmachów

Warszawa

Krzysztof Urbański

Kraków

Komitet Naukowy

Editorial Board

Nadeem Abu-Rastum

Nowy Jork

Paweł Basta

Kraków

Mariusz Bidziński

Warszawa

Andrzej Bienkiewicz

Łódź

Paweł Blecharz

Kraków

Lubomir Bodnar

Warszawa

Marek Budner

Berlin

Tenqiz Charkviani

Tbilisi

Piotr Chłosta

Kraków

Gerald Gitsch

Fryburg

Robert Jach

Kraków

Kazimierz Karolewski

Kraków

Vesna Kesić

Belgrad

Paweł Knapp

Białystok

Zbigniew Kojs

Kraków

Jan Kotarski

Lublin

Jolanta Kupryjańczyk

Warszawa

Maria Marchetti

Padwa

Janusz Marcickiewicz

Göteborg

Anna Markowska

Poznań

Janina Markowska

Poznań

Radosław Mądry

Poznań

Raj Naik

London

Anita Olejek

Bytom

Ryszard Poręba

Tychy

Denis Querleu

Tuluza

Piotr Richter

Kraków

Andrzej Roszak

Poznań

Hüseyin Sahinbas

Bochum

Stefan Sajdak

Poznań

Włodzimierz Sawicki

Warszawa

Paolo Scollo

Catania

Jalid Sehouli

Berlin

Jan Stend

Bratysława

Jacek Sznurkowski

Gdańsk

Beata Śpiewankiewicz

Warszawa

Laszlo Ungar

Gynor

Rene Verheijen

Utrecht

Ludmyla Vorobyeva

Kijów

Holger Wehner

Wielmshaven

Łukasz Wicherek

Bydgoszcz



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego

Current Gynecologic Oncology –
zadanie finansowane w ramach
umowy 789/P-DUNdem/2019
ze środków Ministra Nauki
i Szkolnictwa Wyższego
przeznaczonych na działalność
upowszechniającą naukę.

Spis treści

Table of contents

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

Zasady
prenumeraty
na stronie 48

Copyright 2019
by Medical
Communications

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

PRACE ORYGINALNE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS 3

Bartosz Rajs, Marcin Wiecheć, Ewa Wiercińska, Kazimierz Pityński

Evaluation of the effectiveness of histopathological
verification of the endometrium by means
of an outpatient aspiration biopsy

*Ocena skuteczności weryfikacji histopatologicznej
endometrium za pomocą ambulatoryjnej*

biopsji aspiracyjnej 3

PRACE POGLĄDOWE

REVIEWS 10

Piotr Lepka, Marcin Jędryka, Marcin Misiek, Rafał Matkowski, Kamil Zalewski

Aktualizacja klasyfikacji stopni zaawansowania
raka szyjki macicy – stan na 2019 rok

*An update of the cervical cancer staging system
as of 2019* 10

Katarzyna Wójcik-Krowiranda, Tomasz Michalski, Joanna Wrońska-Stefaniak, Andrzej Bieńkiewicz

Analiza efektywności operacji i bezpieczeństwa
laparoskopowej radykalnej histerektomii
w raku szyjki macicy na podstawie
najnowszej piśmiennictwa

*Efficacy and safety of laparoscopic
radical hysterectomy in cervical cancer*

based on the latest literature 19

Nikola Zmarzły, Ewelina Hermyt, Andrzej Witek, Joanna Gola, Urszula Mazurek

Płynna biopsja w raku endometrium

Liquid biopsy in endometrial cancer 27

Kamila Trepka, Piotr Bodzek, Anita Olejek

Leczenie oszczędzające raka endometrium –
sposoby i wyzwania z uwzględnieniem oceny
stopnia zaawansowania i zróżnicowania

Fertility-sparing treatment of endometrial cancer 43

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 49

Bartosz Rajs¹, Marcin Wiecheć¹, Ewa Wiercińska², Kazimierz Pityński¹

Evaluation of the effectiveness of histopathological verification of the endometrium by means of an outpatient aspiration biopsy

Ocena skuteczności weryfikacji histopatologicznej endometrium za pomocą ambulatoryjnej biopsji aspiracyjnej

¹ Chair of Gynecology and Obstetrics, Jagiellonian University in Krakow, Krakow, Poland

² Voivodeship Sanitary-Epidemiological Station in Krakow, Krakow, Poland

Correspondence: Professor Kazimierz Pityński, MD, PhD, Chair of Gynecology and Obstetrics, Jagiellonian University in Krakow, 23 Kopernik Street, 31-501 Krakow, Poland, e-mail: pitynski@wp.pl

Abstract

Objectives: 1) Examining the effectiveness of an outpatient aspiration biopsy from the uterine cavity in the context of satisfactory sampling. 2) Assessing risk factors of obtaining a non-diagnostic sample. 3) Search for ultrasound image patterns according to the International Endometrial Tumor Analysis that may indicate potential ineffectiveness of the biopsy. 4) Assessment of effectiveness of an outpatient biopsy in detection of endometrial cancer. **Methods:** Observational prospective study on a non-selected population of women suspected of endometrial pathologies. **Results:** 116 endometrial aspiration biopsies have been analyzed. Diagnostic histopathological samples were obtained in 100 cases (86.2%). There was no statistical significance in obtaining a non-diagnostic result of a biopsy in terms of the menopausal status, presence of uterine fibroids, occurrence of abnormal uterine bleeding, age, endometrial thickness and the number of deliveries. A large variety of ultrasound images were obtained according to the International Endometrial Tumor Analysis parameters. There were no clearly dominant patterns of endometrial ultrasound parameters in patients with non-diagnostic biopsy results. 100% of endometrial cancer cases were reported in postmenopausal patients with the history of abnormal uterine bleeding. The mean thickness of the endometrium was statistically the largest in this group: 16.2 mm (4–22.3 mm) ($p = 0.025$). **Conclusions:** An outpatient endometrial aspiration biopsy is an effective, low-impact procedure in case of indications for histopathological assessment of the endometrium.

Keywords: endometrial cancer, endometrial biopsy, abnormal uterine bleeding, suction curette, endometrium sampler

Streszczenie

Cele badań: 1) Sprawdzenie skuteczności ambulatoryjnej biopsji aspiracyjnej z jamy macicy w uzyskiwaniu satysfakcjonującego materiału do oceny. 2) Badanie czynników ryzyka uzyskania niediagnostycznego materiału. 3) Poszukiwanie wzorców obrazu ultrasonograficznego według systemu International Endometrial Tumor Analysis, które mogą przemawiać za potencjalną nieskutecznością biopsji. 4) Ocena skuteczności biopsji ambulatoryjnej w wykrywaniu raka endometrium. **Materiał i metody:** Obserwacyjne badanie prospektywne na niewyselekcjonowanej populacji kobiet zgłaszających się do poradni ginekologicznej podejrzanych o patologie endometrium. **Wyniki:** Przeanalizowano 116 biopsji aspiracyjnych endometrium. Diagnostyczny wynik histopatologiczny udało się uzyskać w 100 przypadkach (86,2%). Nie wykazano istotności statystycznej w uzyskiwaniu niediagnostycznego wyniku biopsji w aspekcie statusu menopauzalnego, obecności mięśniaków macicy, występowania nieprawidłowych krwawień macicznych, wieku, grubości endometrium oraz liczby przebytych porodów. Uzyskano dużą różnorodność obrazów ultrasonograficznych według parametrów International Endometrial Tumor Analysis. Nie stwierdzono jednoznacznie dominujących wzorców parametrów ultrasonograficznych endometrium u pacjentek z niediagnostycznym wynikiem biopsji. U wszystkich (100%) badanych w wieku pomenopauzalnym z nieprawidłowymi krwawieniami macicznymi w wywiadzie ujawniono raka endometrium. Średnia grubość endometrium w tej grupie była istotnie statystycznie największa: 16,2 mm (4–22,3 mm) ($p = 0,025$). **Wnioski:** Ambulatoryjna biopsja aspiracyjna endometrium jest skutecznym, mało obciążającym postępowaniem w przypadku stwierdzenia wskazań do weryfikacji histopatologicznej endometrium.

Słowa kluczowe: rak endometrium, biopsja endometrium, nieprawidłowe krwawienia maciczne, łyżeczka ssąca, sonda do pobierania próbki endometrium

INTRODUCTION

Indications for the endometrial biopsy include: abnormal uterine bleeding during the postmenopausal period, abnormal endometrial sonogram (in particular – with additional risk factors of endometrial pathologies), and abnormal uterine bleeding in premenopausal patients^(1,2). All postmenopausal patients suffering from abnormal bleedings should be verified histopathologically due to the real risk of endometrial cancer, which is the most frequent cancer of the reproductive system in women in economically developed countries^(3,4). In Poland, it constitutes about 7% of cancer cases in women⁽⁵⁾. 90% of endometrial cancers develop after the age of 50, most often in the sixth and seventh decade of life. Over the last years, the approach to methods of sampling material from the uterine cavity has changed. The literature shows a clear tendency to perform diagnostic procedures in the least invasive way⁽⁶⁾. Therefore, curettage of the cervical canal and the uterine cavity, once the first-line method requiring admission to the hospital and general anesthesia, is being replaced with less invasive methods of endometrial sample collection using such tools as Endorette or Pipelle. Such procedures do not require hospitalization or anesthesia and are well-tolerated by patients⁽⁷⁾. Therefore, we planned an observational prospective study on a non-selected population of women suspected of endometrial pathologies referred to the gynecologic clinic. The aims of our study include: 1) examining the effectiveness of an outpatient aspiration biopsy from the uterine cavity in the context of satisfactory sampling; 2) identification of possible risk factors of obtaining non-diagnostic samples; 3) search for ultrasound image patterns according to the International Endometrial Tumor Analy-

sis (IETA) that may indicate potential ineffectiveness of the biopsy; 4) assessment of effectiveness of an outpatient biopsy in detection of endometrial cancer.

MATERIAL AND METHODS

The analysis concerned outpatient biopsies, which were performed at the Department of Gynecology and Oncology of the University Hospital in Krakow in 2017. Prior to the biopsy, the patients were informed about the possible risk of complications and expressed their written consent to participate in the study. The study was approved by the local ethics committee (KBET/227/B/2010). Before the qualification for an outpatient endometrial biopsy, a physical examination was performed and the body mass index (BMI) was calculated. Directly prior to the biopsy, a pelvic ultrasound examination was conducted, and analyzed in accordance with the IETA standards⁽⁸⁾. Sonography was carried out on a Voluson E6 ultrasound scanner equipped with a hybrid RIC 5-9 transducer with a frequency range of 5–9 MHz. Indications for the endometrial biopsy included: abnormal uterine bleeding during the postmenopausal period, abnormal endometrial sonogram in the absence of bleeding, and abnormal uterine bleeding in premenopausal patients. On the basis of the history, a detailed assessment of the risk factors was carried out. Suspicious ultrasound features of the endometrium according to IETA were analyzed along with possible additional uterine lesions that might have a potential connection with the difficulty of taking samples such as fibroids, or uterine anomalies^(8,9). In an ultrasound scan, endometrial thickness of more than 5 mm after menopause was considered suspicious, regardless of the presence of fluid in the uterine cavity, with additional risk factors such as obesity, diabetes, hypertension, tamoxifen medication, history of malignancy^(10,11). If the ultrasound pic-

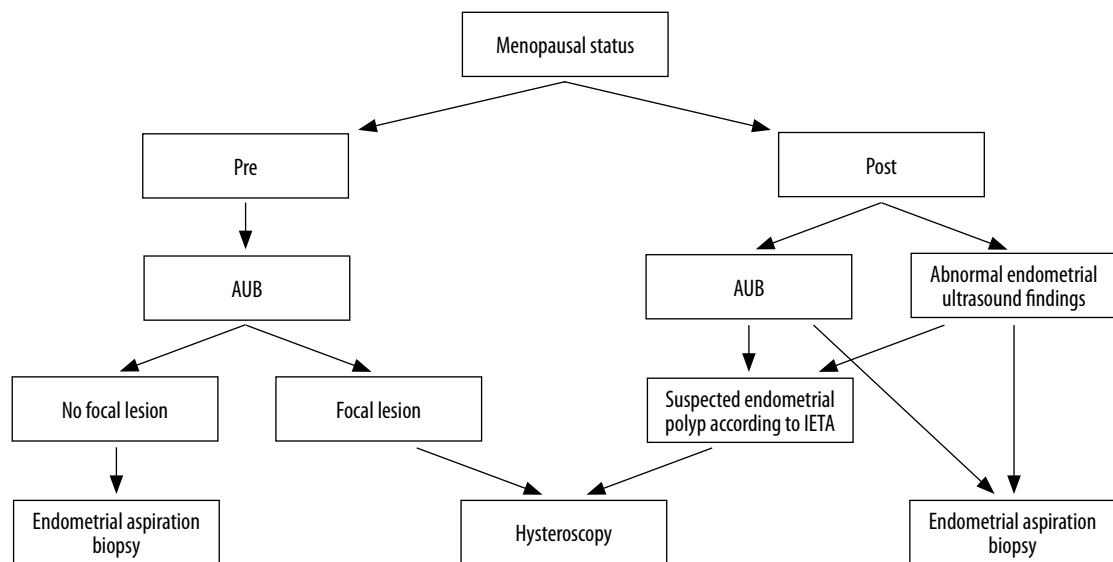


Fig. 1. The scheme of the study population. Abbreviations: AUB – abnormal uterine bleeding; IETA – International Endometrial Tumor Analysis

Age [years]:	
Mean	56.88
Min	33
Max	91
SD	12.2
BMI [kg/m²]:	
Mean	22.66
Min	18.03
Max	56.4
SD	6.14
Endometrial thickness [mm]:	
Mean	9.2
Min	1.3
Max	45
SD	6.16
Bleeding [n (%):]	
Yes	75 (64.7)
No	41 (35.3)
Diabetes [n (%):]	
Yes	16 (13.8)
No	100 (86.2)
Hypertension [n (%):]	
Yes	56 (48.3)
No	60 (51.7)
Menopausal status [n (%):]	
Pre	22 (19)
Post	94 (81)
Fibroids distorting the uterine cavity [n (%):]	
Yes	31 (26.7)
No	85 (73.3)
Deliveries [n (%):]	
0	13 (11.2)
1	25 (21.6)
≥2	78 (67.2)

Tab. 1. Demographic and clinical analysis of patients included in the study

ture suggested the presence of an endometrial polyp according to IETA criteria (bright edge, single dominant vessel), the patient was withdrawn from the outpatient biopsy and was referred directly to hysteroscopy⁽⁸⁾. No other exclusion criteria were applied. In case of premenopausal patients, the potential cause of bleeding was assessed in accordance with the acronym PALM-COEIN (polyp, adenomyosis, leiomyoma, malignancy – coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial, iatrogenic, not yet classified) according to International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)⁽¹⁾. In the absence of focal changes in the ultrasound picture or in case of a suspected functional cause (COEIN), the patients were qualified for the endometrial aspiration biopsy. If a focal lesion (polyp, intracavitary fibroid) was considered the cause, the patient was referred to hysteroscopy. The scheme of the study population is shown in Fig. 1.

Endometrial aspiration biopsy was performed with the Probet tool (Gynetics Services BVBA, Lommel, Belgium). All biopsies were performed without local or general anesthesia. The samples were put into containers with a formalin solution and sent to the Department of Pathomorphology for a further analysis. In case of a non-diagnostic outcome, the patients were referred to the outpatient clinic

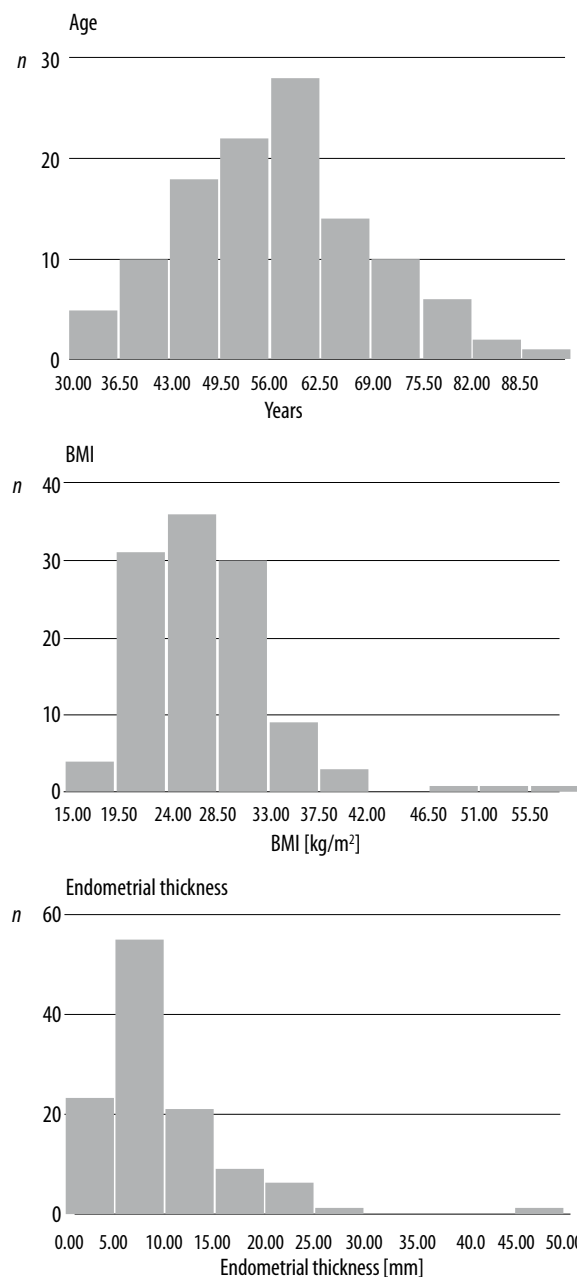


Fig. 2. Histograms of age distribution, BMI and endometrial thickness

for the re-evaluation of biopsy indications and a further investigation. Statistical analyzes were performed using the Statistica ver. 6.0 (StatSoft Ltd., Krakow, Poland). Cross tabulation tables with the chi-squared test were used for the categorization of variables, and the comparison of the means was performed with the non-parametric *U* Mann-Whitney test for two independent groups.

RESULTS

The results of 116 outpatient endometrial biopsies were analyzed. The basic characteristics of the study population are shown in Tab. 1.

	Diagnostic result	Non-diagnostic result	Statistical significance [p]
Endometrial thickness [mm]:			
Mean	8.84	9.25	0.355
Min	2	1.3	
Max	26	45	
SD	7.1	6.04	
Age [years]:			
Mean	62.44	55.99	0.061
Min	38	33	
Max	91	85	
SD	13.12	11.88	
Bleeding [n (%):]			
Yes	6 (14.6)	35 (85.4)	0.847
No	10 (13.3)	65 (86.7)	
Menopausal status [n (%):]			
Pre	2 (9.1)	20 (90.9)	0.458
Post	14 (14.9)	80 (85.1)	
Fibroids distorting the uterine cavity [n (%):]			
Yes	3 (9.7)	28 (90.3)	0.423
No	13 (15.3)	72 (84.7)	
Deliveries [n (%):]			
0–2	12 (14.1)	73 (85.9)	0.866
≥3	4 (12.9)	27 (87.1)	

Tab. 2. The effectiveness of an outpatient aspiration biopsy from the uterine cavity in the context of satisfactory sampling

Abnormal uterine bleeding in 75 patients (64.7%), and an abnormal endometrial sonogram without the history of bleeding of the remaining 41 patients (35.3%) were the indications for the histopathological verification of the endometrium.

Histograms regarding the BMI distribution, the endometrial thickness and the age of patients are shown in Fig. 2. The mean BMI was the highest in the group of patients with endometrial cancer (33.7, range 23.1–52.3) with mean BMI 27.3 (range 18–56.4) of the remaining patients. In this respect, statistical significance was not demonstrated ($p = 0.209$).

The effectiveness of an outpatient aspiration biopsy from the uterine cavity in the context of satisfactory sampling

A diagnostic histopathological result was obtained in 100 cases (86.2%); in 3 (2.6%) the material obtained from the uterine cavity was too scant to be analyzed, in 13 (11.2%) no material was obtained from the uterine cavity. The details are described in Tab. 2.

Risk factors of ineffective sampling with the use of an outpatient biopsy

Non-diagnostic biopsies were more frequently observed after menopause (14.9% vs. 9.1%). However, the menopausal

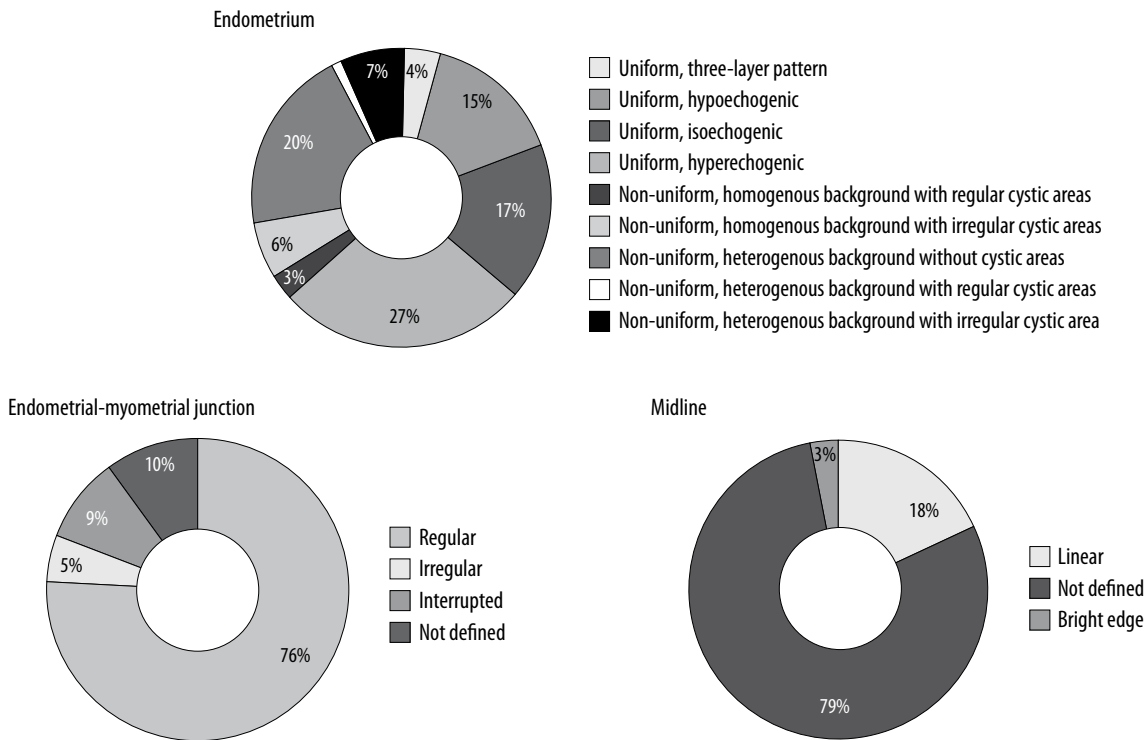


Fig. 3. Frequency of ultrasound parameters in successful biopsies: endometrial echogenicity, endometrial midline, and endometrial-myometrial junction

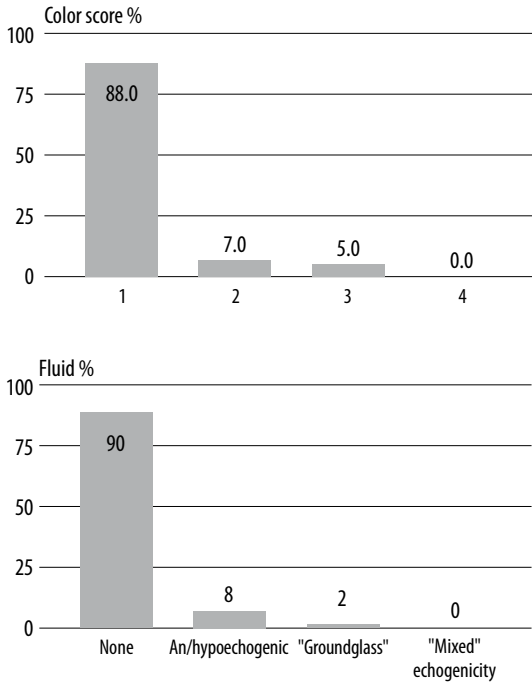


Fig. 4. Frequency of ultrasound parameters in successful biopsies: presence of fluid in the uterine cavity, vascularization within the endometrium

status did not show statistical significance in this respect ($p = 0.458$). 31 patients (26.7%) showed clinically significant uterine fibroids, which were defined as the presence of an intramural fibroid distorting the uterine cavity. In this group, 3 biopsies (8.68%) turned out to be non-diagnostic compared to 13 (15.3%) non-diagnostic biopsies in the group of patients without intramural fibroids. However, statistical significance was not demonstrated in this category ($p = 0.423$). Among 41 subjects with indications other than abnormal reproductive tract bleeding, there were 6 (14.6%) non-diagnostic biopsies compared to 10 (13.3%) non-diagnostic biopsies in the group of patients with the bleeding ($n = 75$) ($p = 0.847$). There was no statistical significance in terms of age, endometrial thickness and number of deliveries (Tab. 2).

Search for ultrasound image patterns indicating an ineffective sample collection

Ultrasound parameters based on IETA criteria in case of successful biopsies are presented in Figs. 3 and 4. Ultrasound parameters based on IETA criteria in case of non-diagnostic biopsies are presented in Figs. 5 and 6. As shown in Figs. 3–6, the distribution of parameters according to IETA in case of diagnostic and non-diagnostic biopsies is similar.

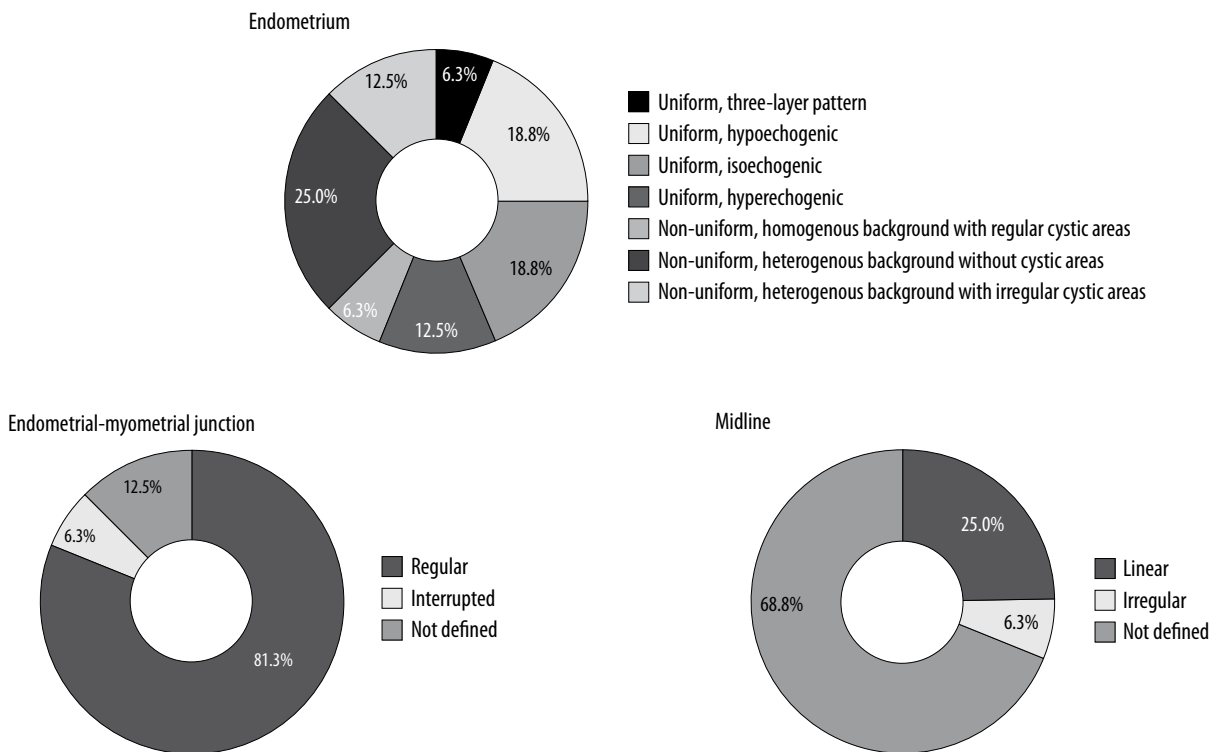


Fig. 5. Frequency of ultrasound parameters in non-diagnostic biopsies: endometrial echogenicity, endometrial midline, and endometrial-myometrial junction

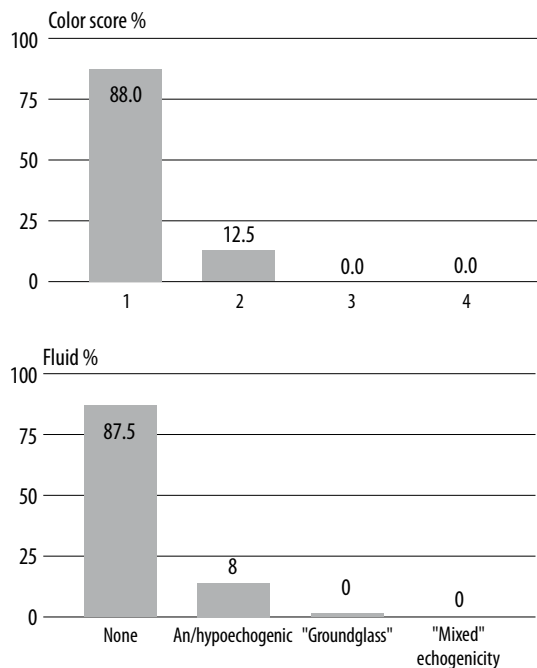


Fig. 6. Frequency of ultrasound parameters in non-diagnostic biopsies: presence of fluid in the uterine cavity, vascularization within the endometrium

Efficacy in detecting endometrial cancer and histological diagnosis

100% of endometrial malignancies were diagnosed in postmenopausal patients with the history of abnormal uterine bleeding. The mean endometrial thickness was statistically the largest in this group: 16.2 mm (range 4–22.3 mm) ($p = 0.025$), although in one case of endometrial cancer the thickness equaled 4 mm. In the remaining subjects, the mean endometrial thickness was 8.7 mm (range 1.3–45 mm). The list of histopathological reports from outpatient biopsies is shown in Tab. 3.

Among patients with non-diagnostic histopathological findings, in 2 cases hysterectomy was performed for indications other than bleeding. Histopathology reporting showed an endometrial polyp in one case, and normal endometrium in the other. In 4 cases, endometrial curettage was performed, showing an endometrial polyp in 2 cases, and normal endometrium in 2 cases in histopathology.

Histopathology	n (%)
Normal endometrium	87 (75)
Sample too scant to analyze	3 (2.6)
No sample from the uterine cavity	13 (11.2)
Endometrial polyp	6 (5.2)
Endometrial cancer	7 (6.0)

Tab. 3. Distribution of histopathological results in the examined group of patients

The remaining 10 patients were not referred to the subsequent diagnostic procedure. After re-examining the indications, they were qualified for a follow-up and instructed about the need to contact a gynecologist in the event of abnormal uterine bleeding.

DISCUSSION

Similarly to other publications, the results of our analysis showed satisfactory biopsy performance in obtaining diagnostic material for histopathological evaluation at the level of 86.2%. We obtained better efficacy than Adambekov et al. (77.11%), Piątek et al. (83.01%), or Machado et al. (83.91%)^(9,12,13), while Madari et al. and Rauf et al.^(7,14) reported higher effectiveness in obtaining a satisfactory sample to evaluate – 87% and 98%, respectively. In our study, we obtained full diagnostic efficacy of endometrial cancer by detecting 7 cases of this malignancy using an outpatient biopsy in the group of 116 patients, despite the cases of ineffective material collection⁽¹⁵⁾.

An attempt to identify the risk factors of obtaining non-diagnostic material did not produce statistically significant results. Factors such as infertility, no history of abnormal bleeding, endometrial thickness, patient's age, menopausal status or fibroids distorting the uterine cavity, although subjectively hindered sampling, turned out to be statistically insignificant as risk factors of obtaining a non-diagnostic material^(16–19).

Visser et al. obtained statistically significantly lower frequency of diagnostic biopsies in nulliparas and in older patients⁽¹⁹⁾. Bakour et al. in turn, in this aspect showed a dependence of the endometrial thickness below 5 mm as an unfavorable factor for effective material collection. As in our analysis, it did not show such a correlation in the case of age and menopausal status⁽¹⁸⁾. In our study, we obtained a large variety of ultrasound images according to IETA parameters in patients referred to the histopathological verification. Such an observation makes it impossible to determine uniquely dominant patterns of endometrial ultrasound parameters in patients with non-diagnostic biopsy results. The strengths of our study included an unselected screening group of patients referred to the gynecology clinic, and the fact that the study was carried out prospectively. Weak points were the loss of 10 patients from the follow-up, in whom we failed to obtain a diagnostic result, and a relatively small number of patients included in the study, hence probably no statistical significance in risk factors such as patients age, which was obtained in number of previous studies. Based on our observations, it can be concluded that the performance of an outpatient endometrial aspiration biopsy is justified as first-line diagnostics. An unquestionable advantage of such a procedure is the possibility of taking the material immediately after finding the abnormality. Treatments of this type do not require any preparation on the part of the patient, the determination of laboratory tests, hospitalization or any involvement of the

staff of the operating room. Therefore, they can considerably accelerate the moment of diagnosis and, at the same time, significantly reduce the costs of the basic diagnostics⁽⁶⁾. This is particularly important considering the large number of patients referred to the hospital for the purpose of the histopathological verification of the endometrium. Even if receiving a non-diagnostic sample results from outpatient biopsies, this method does not delay final diagnostic process remarkably when subsequent more detailed diagnostic and therapeutic procedures are planned.

In addition, this procedure does not expose the patient to the risks associated with general anesthesia and is generally well-tolerated⁽⁷⁾. The risk of perioperative complications of an outpatient biopsy is very low⁽²⁰⁾, and in our material no were encountered. Considering the fact that the amount of sampling material obtained by means of an outpatient biopsy is lower than in curettage and that the material is collected without targeting, we believe that in the situation of a correct histopathological result and further bleeding, it is necessary to deepen the diagnostics in the form of curettage or hysteroscopy.

CONCLUSION

It can be assumed that the performance of an outpatient endometrial biopsy is an effective, low-impact procedure in case of indications for histopathological examination of the endometrium.

Conflict of interest

No authors have any relevant conflicts of interest to this published work.

Funding/Support and role of the sponsor

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS et al.; FIGO Working Group on Menstrual Disorders: FIGO classification system (PALM-COIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 3–13.
2. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM et al.: Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 575–580.
3. Visser NCM, Sparidaens EM, van den Brink JW et al.: Long-term risk of endometrial cancer following postmenopausal bleeding and reassuring endometrial biopsy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 1418–1424.
4. Dimitraki M, Tsikouras P, Bouchlariotou S et al.: Clinical evaluation of women with PMB. Is it always necessary an endometrial biopsy to be performed? A review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 261–266.
5. Wojciechowska U, Didkowska J: Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Available from: <http://onkologia.org.pl/raporty/> [cited: 23 July 2018].
6. Sanam M, Majid MMK: Comparison the diagnostic value of dilatation and curettage versus endometrial biopsy by Pipelle – a clinical trial. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 4971–4975.
7. Rauf R, Shaheen A, Sadia S et al.: Outpatient endometrial biopsy with Pipelle vs diagnostic dilatation and curettage. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2014; 26: 145–148.
8. Leone FP, Timmerman D, Bourne T et al.: Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 103–112.
9. Adambekov S, Goughnour SL, Mansuria S et al.: Patient and provider factors associated with endometrial Pipelle sampling failure. *Gynecol Oncol* 2017; 144: 324–328.
10. Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L: Transvaginal ultrasound examination of the endometrium in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 390–396.
11. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Domali E et al.: A thin and regular endometrium on ultrasound is very unlikely in patients with endometrial malignancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 674–679.
12. Piątek S, Panek G, Wielgoś M: Assessment of the usefulness of pipelle biopsy in gynecological diagnostics. *Ginekolog* 2016; 87: 559–564.
13. Machado F, Moreno J, Carazo M et al.: Accuracy of endometrial biopsy with the Cornier pipelle for diagnosis of endometrial cancer and atypical hyperplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 279–281.
14. Madari S, Al-Shabibi N, Papalampros P et al.: A randomised trial comparing the H Pipelle with the standard Pipelle for endometrial sampling at 'no-touch' (vaginoscopic) hysteroscopy. *BJOG* 2009; 116: 32–37.
15. Visser NCM, Reijnen C, Massuger LFAG et al.: Accuracy of endometrial sampling in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 803–813.
16. Williams AR, Brechin S, Porter AJ et al.: Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling. *BJOG* 2008; 115: 1028–1036.
17. Kandil D, Yang X, Stockl T et al.: Clinical outcomes of patients with insufficient sample from endometrial biopsy or curettage. *Int J Gynecol Pathol* 2014; 33: 500–506.
18. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK: Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on outpatient endometrial biopsy. *BJOG* 2000; 107: 1312–1314.
19. Visser NC, Breijer MC, Herman MC et al.: Factors attributing to the failure of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 1216–1222.
20. Singh P: Abnormal uterine bleeding – evaluation by endometrial aspiration. *J Midlife Health* 2018; 9: 32–35.

Piotr Lepka^{1–3}, Marcin Jędryka^{1,2}, Marcin Misiek⁴, Rafał Matkowski^{2,5}, Kamil Zalewski^{3,4}

Aktualizacja klasyfikacji stopni zaawansowania raka szyjki macicy – stan na 2019 rok

An update of the cervical cancer staging system as of 2019

¹ Klinika Onkologii Ginekologicznej i Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska

² Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław, Polska

³ Klub Młodych Ginekologów Onkologów (KMGO) afiliowany przy Polskim Towarzystwie Ginekologii Onkologicznej, Polska

⁴ Klinika Ginekologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce, Polska

⁵ Zakład Chirurgii Onkologicznej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Adres do korespondencji: Piotr Lepka, Klinika Onkologii Ginekologicznej i Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, pl. Ludwika Hirszfelda 12, 53–413 Wrocław, Polska, e-mail: piotr.lepka@umed.wroc.pl

¹ Division of Gynecologic Oncology and Department of Oncology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

² Lower Silesia Oncology Centre, Wrocław, Poland

³ Club of Young Gynecologic Oncologists affiliated with the Polish Gynecological Oncology Society, Poland

⁴ Department of Gynecology, Holy Cross Cancer Centre, Kielce, Poland

⁵ Division of Surgical Oncology, Department of Oncology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

Correspondence: Piotr Lepka, Division of Gynecologic Oncology, Department of Oncology, Wrocław Medical University, pl. Ludwika Hirszfelda 12, 53–413 Wrocław, Poland, e-mail: piotr.lepka@umed.wroc.pl

Streszczenie

Klasyfikacje zaawansowania nowotworów złośliwych są podstawowym narzędziem potrzebnym do prawidłowej kwalifikacji do leczenia onkologicznego, podjęcia właściwej decyzji odnośnie do leczenia uzupełniającego, porównywania wyników leczenia oraz prowadzenia spójnych badań klinicznych. Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników (FIGO) jako pierwsza opracowała własne zasady klasyfikacji i oceny zaawansowania nowotworów złośliwych żeńskiego układu narządów płciowych. Na przestrzeni lat, wraz z postępem w zakresie diagnostyki i leczenia nowotworów ginekologicznych, klasyfikacja zaawansowania wszystkich nowotworów złośliwych ulegała licznym zmianom. Cele niniejszej pracy obejmują porównanie najnowszej klasyfikacji zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO z 2019 roku z poprzednią wersją z 2009 roku oraz omówienie najważniejszych implikacji klinicznych, jakie będą się wiązać z jej wdrożeniem do codziennej praktyki. Nowa wersja klasyfikacji zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO przestaje być klasyfikacją czysto kliniczną, po raz pierwszy pozwala uwzględnić wyniki badań obrazowych i/lub histopatologicznych. W klasyfikacji z 2019 roku w stopniu IA średnica guza przestaje być istotnym parametrem wpływającym na stopień zaawansowania, uwzględnia się jedynie głębokość nacieku. Stopień IB podzielono na trzy podgrupy w zależności od wielkości guza, odpowiednio: IB1 – głębokości naciekania ≥ 5 mm i średnica guza < 2 cm, IB2 – średnica ≥ 2 cm do < 4 cm oraz IB3 – ≥ 4 cm. W stopniu II uwzględniono możliwość zastosowania technik diagnostyki obrazowej i/lub oceny patologicznej w ocenie wielkości i zasięgu guza. Do stopnia zaawansowania IIA1 zaliczane są guzy o średnicy < 4 cm, a do stopnia IIA2 – guzy o średnicy ≥ 4 cm. Wprowadzono stopień IIIC, obejmujący chore z zajętejmi węzłami chłonnymi zaotrzewnowymi, z uwzględnieniem odpowiedniej adnotacji („r” lub „p”) w zależności od zastosowanej techniki (obrazowej lub histopatologicznej) potwierdzającej status węzłów chłonnych. Wdrożenie nowej klasyfikacji pozwoli na bardziej precyzyjne powiązanie stopnia zaawansowania choroby wg FIGO z rzeczywistą sytuacją kliniczną. Do tej pory powszechnie uznawano, że nie powinno zmieniać się raz określonego stopnia zaawansowania choroby, nawet po uzyskaniu nowych danych klinicznych. W przypadku nowej klasyfikacji FIGO zasadne wydaje się uzupełnienie ostatecznego stopnia zaawansowania choroby po weryfikacji chirurgicznej lub wykonaniu bardziej zaawansowanych badań diagnostycznych z adnotacją „wg FIGO 2019”.

Słowa kluczowe: nowotwory szyjki macicy, stadium zaawansowania nowotworu, klasyfikacja FIGO, nowotwory ginekologiczne

Abstract

Staging systems for malignant neoplasms are basic tools needed for correct assignment to oncological therapy, proper decision-making about adjuvant treatment, comparison of therapy outcomes and for ensuring consistency of clinical studies. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) was the first to develop their own principles of staging for malignant cancers of the female genital organs. Over the years, together with the progress in diagnosis and therapy of gynecologic cancers, the staging systems for all malignant neoplasms have been revised several times. The goal of this article is to compare the latest FIGO staging system for cervical cancer from 2019 with the previous version from 2009 and to discuss the most important clinical implications that its implementation into daily clinical practice will ensue. The new FIGO staging system for cervical cancer is no longer a purely clinical classification. For the first time, it also involves imaging and/or pathological findings. In the staging system from 2019, tumor size ceases to be a significant parameter in stage IA, but it merely depends on the depth of invasion. Stage IB has been divided into three substages depending on tumor size: IB1: depth of stromal invasion ≥ 5 mm and greatest dimension < 2 cm, IB2: greatest dimension ≥ 2 cm to < 4 cm and IB3: ≥ 4 cm. Stage II takes into account the possibility of using imaging and/or pathology for evaluating tumor size and extension. Stage IIA1 includes tumors with the diameter < 4 cm, while stage IIA2 includes tumors with the size of ≥ 4 cm. Moreover, stage IIIC has been introduced. It involves patients with involvement of the retroperitoneal lymph nodes with a proper notation (“r” or “p”) depending on the technique employed to verify the lymph node status (imaging or pathology, respectively). The implementation of the new staging system will allow more accurate association of the FIGO stage with the actual clinical situation. To date, it has been commonly believed that once a disease stage has been assigned, it should not be changed, even when new clinical data arrive. In the new FIGO staging system, it seems justified to supplement the assigned stage following surgical verification or more advanced diagnostic tests, with an added note: “according to FIGO 2019.”

Keywords: cervical cancer, cancer stage, FIGO staging system, gynecologic cancers

WSTĘP

Rak szyjki macicy znajduje się na czwartym miejscu pod względem częstości zarówno zachorowań, jak i zgonów spowodowanych nowotworami ginekologicznymi na świecie⁽¹⁾. W Polsce zachorowania na raka szyjki macicy stanowią 3,6% przypadków wszystkich nowotworów złośliwych u kobiet, zajmując szóste miejsce pod względem częstości występowania. Co roku rak szyjki macicy jest rozpoznawany u ponad trzech tysięcy Polek⁽²⁾. Dzięki Programowi profilaktyki raka szyjki macicy liczba kobiet, które zgłaszają się na badania cytologiczne, wzrosła z 12,7% w 2006 do 42,11% w 2015 roku⁽³⁾. Niestety, odsetek pięcioletnich przeżyć pacjentek chorych na raka szyjki macicy w Polsce wynosi 50–55% (lata 2000–2004 oraz 2010–2014), co jest dużo gorszym wynikiem w porównaniu z europejskimi liderami w tej dziedzinie⁽⁴⁾.

Klasyfikacje zaawansowania nowotworów złośliwych są podstawowym narzędziem wspomagającym wybór odpowiedniego leczenia, umożliwiającym porównywanie wyników terapii czy też prowadzenie w spójny sposób badań klinicznych. W miarę rozwoju metod diagnostycznych, ewolucji technik operacyjnych oraz leczenia skojarzonego niezbędne jest systematyczne dostosowywanie klasyfikacji stopni zaawansowania do aktualnej wiedzy medycznej.

Pierwsze próby ujednolicenia systemu oceny stopni zaawansowania raka szyjki macicy sięgają pierwszej połowy XX wieku⁽⁵⁾. Na przestrzeni lat klasyfikacja Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique, FIGO) dotycząca raka szyjki macicy zmieniała się najczęściej spośród klasyfikacji wszystkich nowotworów narządu rodowego, a poprzednia jej modyfikacja miała miejsce w 2009 roku⁽⁵⁾.

INTRODUCTION

Cervical carcinoma is the fourth most common cancer worldwide in terms of both prevalence and mortality from gynecologic cancers⁽¹⁾. In Poland, cervical carcinoma accounts for 3.6% of all female malignancies, thus being the sixth cancer in terms of prevalence. Each year, more than three thousand women are diagnosed with cervical carcinoma in Poland⁽²⁾. Owing to the Cervical Cancer Prevention Program, the number of Polish women who report for a Pap test has increased from 12.7% in 2006 to 42.11% in 2015⁽³⁾. Unfortunately, the five-year survival rate of Polish cervical cancer patients is 50–55% (years 2000–2004 and 2010–2014), which is a significantly worse outcome compared with the European leading countries in this area⁽⁴⁾.

Cancer staging systems are the basic tools that support treatment selection and comparison of therapy outcomes as well as ensure consistency of clinical trials. As diagnostic methods are being developed and surgical techniques with combined treatment methods are evolving, it seems essential to continuously adjust staging systems to the current knowledge.

The first attempts to standardize staging systems for cervical cancer date back to the first half of the 20th century⁽⁵⁾. Over the years, the staging system for cervical cancer, developed by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique, FIGO), has been modified the most frequently out of all staging systems for other genital cancers, with its previous revision made in 2009⁽⁵⁾. During the XXII World Congress of Gynecology and Obstetrics, which took place in Brazil in 2018, another update of the cervical cancer staging system was

Klasyfikacja FIGO (2009 rok) FIGO staging system (2009)		Klasyfikacja FIGO (2019 rok) FIGO staging system (2019)	
Stopień I Stage I	Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy <i>Carcinoma is strictly confined to the cervix</i>	Stopień I Stage I	Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy <i>Carcinoma is strictly confined to the cervix</i>
IA	Rak inwazyjny rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo, głębokość naciekania podścieliska $\leq 5,0$ mm i średnica zmiany $\leq 7,0$ mm <i>Invasive carcinoma which can be diagnosed only in microscopy with the depth of stromal invasion ≤ 5.0 mm and lesion diameter ≤ 7.0 mm</i>	IA	Rak inwazyjny rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo, głębokość naciekania podścieliska < 5 mm** <i>Invasive carcinoma that can be diagnosed only in microscopy with the depth of stromal invasion < 5 mm**</i>
IA1	Głębokość naciekania podścieliska $\leq 3,0$ mm i średnica zmiany $\leq 7,0$ mm <i>Depth of stromal invasion ≤ 3.0 mm and lesion diameter ≤ 7.0 mm</i>	IA1	Głębokość naciekania podścieliska $\leq 3,0$ mm <i>Depth of stromal invasion ≤ 3.0 mm</i>
IA2	Głębokość naciekania podścieliska $> 3,0$ mm i < 5 mm, średnica zmiany $\leq 7,0$ mm <i>Depth of stromal invasion > 3.0 mm and < 5 mm, and lesion diameter ≤ 7.0 mm</i>	IA2	Głębokość naciekania podścieliska $> 3,0$ mm i < 5 mm <i>Depth of stromal invasion > 3.0 mm and < 5 mm</i>
IB	Zmiany widoczne klinicznie ograniczone do szyjki macicy lub rak w stopniu przedklinicznym, ale większy od IA* <i>Clinically visible lesions confined to the cervix or preclinical cancer greater than stage IA*</i>	IB	Rak inwazyjny, głębokość naciekania ≥ 5 mm (większa od IA), zmiana ograniczona do szyjki macicy*** <i>Invasive carcinoma with the depth of invasion ≥ 5 mm (greater than stage IA), lesion confined to the cervix***</i>
IB1	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm <i>Clinically visible lesion ≤ 4 cm</i>	IB1	Rak inwazyjny, głębokość naciekania ≥ 5 mm oraz < 2 cm w największym wymiarze <i>Invasive carcinoma with the depth of stromal invasion ≥ 5 mm and greatest dimension < 2 cm</i>
IB2	Klinicznie widoczna zmiana > 4 cm <i>Clinically visible lesion > 4 cm</i>	IB2	Rak inwazyjny ≥ 2 cm i < 4 cm w największym wymiarze <i>Invasive carcinoma ≥ 2 cm and < 4 cm at the greatest dimension</i>
		IB3	Rak inwazyjny ≥ 4 cm w największym wymiarze <i>Invasive carcinoma ≥ 4 cm at the greatest dimension</i>
<p>* Wszystkie makroskopowo widoczne zmiany, nawet te szerzące się powierzchownie, są klasyfikowane jako IB. Zajęcie przestrzeni naczyniowej, żyłnej lub limfatycznej nie zmienia stopnia zaawansowania.</p> <p>** Badania obrazowe i badanie histopatologiczne mogą być wykorzystane, jeśli są dostępne, w celu uzupełnienia wyników badań klinicznych w odniesieniu do rozmiaru i zakresu guza we wszystkich stopniach.</p> <p>*** Zajęcie przestrzeni naczyniowych/limfatycznych nie zmienia stopnia zaawansowania. Średnica zmiany nie ma znaczenia przy określaniu stopnia zaawansowania.</p> <p>* All macroscopically visible lesions, even with superficial invasion, are assigned to stage IB. Involvement of the vascular, venous or lymphatic spaces does not change the assigned stage.</p> <p>** Imaging and pathology can be used, if available, to supplement clinical findings concerning tumor size and extension in all stages.</p> <p>*** Involvement of the vascular/lymphatic space does not change the assigned stage. Tumor diameter is not considered during staging.</p>			

Tab. 1. Porównanie klasyfikacji zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO w stopniu I w latach 2009 i 2019

Tab. 1. Comparison of cervical cancer FIGO staging systems of 2009 and 2019 for stage I

Podczas XXII Światowego Kongresu Ginekologii i Położnictwa (FIGO), który odbył się w 2018 roku w Brazylii, zaprezentowano kolejną aktualizację systemu klasyfikacji stopnia zaawansowania raka szyjki macicy, a pełna wersja raportu została opublikowana w 2019 roku⁽⁶⁾. W niniejszym opracowaniu autorzy przedstawiają zmiany, jakie zostały wprowadzone do tej klasyfikacji.

I STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA RAKA SZYJKI MACICY

W porównaniu z klasyfikacją z 2009 roku⁽⁷⁾ w aktualnej wersji systemu klasyfikacji w stopniu IA średnica guza nie została uznana za parametr wpływający na stopień zaawansowania, uwzględniono jedynie głębokość naciekania nowotworu. Istotne zmiany nastąpiły w przypadku stopnia IB. Nowy podział obejmuje trzy podstopnie. Do stopnia IB1 klasyfikowane są chore, u których głębokość naciekania nowotworu jest większa bądź równa 5 mm, a największy wymiar guza jest mniejszy od 2 cm. Do stopnia IB2 zalicza się chore z guzem o wymiarze większym lub równym 2 cm, ale mniejszym od 4 cm. Ostatni podstopień stanowi

presented, with the full version of the report published in 2019⁽⁶⁾. The present review demonstrates changes that were introduced to the staging system.

STAGE I

Compared with the staging system from 2009⁽⁷⁾, the updated version excludes tumor size as a parameter affecting the disease stage in stage IA, but only depth of invasion was kept here as an indicator. Significant changes were introduced to stage IB. The new staging system is divided into three substages. Stage IB1 includes patients with the depth of invasion equal to or greater than 5 mm and the greatest tumor dimension lower than 2 cm. Stage IB2 denotes tumors equal to or greater than 2 cm but smaller than 4 cm. The final substage is stage IB3 which includes patients with the largest tumors: equal to or greater than 4 cm (Tab. 1). Uterine body invasion does not change the stage. In the 2009 staging system, lymph node involvement in stage I did not alter the previously assigned stage. In the updated system, however, lymph node involvement makes the patient upstaged to stage IIIC.

Klasyfikacja FIGO (2009 rok) FIGO staging system (2009)		Klasyfikacja FIGO (2019 rok) FIGO staging system (2019)	
Stopień II Stage II	Rak nacieka poza szyjkę macicy, lecz nie dochodzi do ścian miednicy, nacieka pochwą, ale tylko górne 2/3 jej długości <i>Carcinoma invades beyond the cervix, but has not extended to the pelvic wall; it infiltrates the vagina, but only its upper two-thirds</i>	Stopień II Stage II	Rak nacieka poza macicę, ale nie obejmuje dolnej 1/3 pochwy i nie dochodzi do ścian miednicy <i>Carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall</i>
IIA	Bez naciekania przymacicz <i>Without parametrial invasion</i>	IIA	Naciekanie ograniczone do górnych 2/3 pochwy bez naciekania przymacicz <i>Infiltration limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial involvement</i>
IIA1	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm <i>Clinically visible lesion ≤ 4 cm</i>	IIA1	Klinicznie widoczna zmiana < 4 cm <i>Clinically visible lesion < 4 cm</i>
IIA2	Klinicznie widoczna zmiana > 4 cm <i>Clinically visible lesion > 4 cm</i>	IIA2	Klinicznie widoczna zmiana ≥ 4 cm <i>Clinically visible lesion ≥ 4 cm</i>
IIB	Obecne naciekanie przymacicz, naciekanie nie dochodzi do kości miednicy (bez naciekania lub z naciekaniami pochwy) <i>With parametrial invasion, the infiltration does not extend to the pelvic bone (with or without vaginal infiltration)</i>	IIB	Obecne naciekanie przymacicz, ale naciekanie nie dochodzi do kości miednicy <i>With parametrial invasion, but the infiltration does not extend to the pelvic bone</i>

Tab. 2. Porównanie klasyfikacji zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO w stopniu II w latach 2009 i 2019
Tab. 2. Comparison of cervical cancer FIGO staging systems of 2009 and 2019 for stage II

stopień IB3, do którego zalicza się chore z guzem o największym wymiarze równym lub większym od 4 cm (tab. 1). Naciekanie trzonu macicy nie zmienia stopnia zaawansowania. W klasyfikacji z 2009 roku stwierdzenie zajęcia węzłów chłonnych w I stopniu zaawansowania choroby nie zmieniało wcześniej postawionego stopnia zaawansowania. W aktualnej, zmienionej klasyfikacji taka sytuacja przesuwa chorobą do stopnia zaawansowania IIIC.

II STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA RAKA SZYJKI MACICY

W II stopniu zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO modyfikacji uległy dwa elementy. W klasyfikacji z 2009 roku do stopnia IIA1 zaliczano guzy o wymiarze mniejszym bądź równym 4 cm, podczas gdy w nowej klasyfikacji do stopnia IIA1 zaliczane są guzy wyłącznie mniejsze niż 4 cm. Stosownym zmianom uległ stopień zaawansowania IIA2. Do tej pory obejmował on zmiany powyżej 4 cm, obecnie zawiera guzy większe bądź równe 4 cm. Przyjmuje się, że rozpoznanie naciekania pochwy oraz zajęcia przymacicz może być ustalone na podstawie badania klinicznego, oceny radiologicznej lub histopatologicznej (tab. 2). Naciekanie przydatków nie zmienia stopnia zaawansowania. Podobnie jak w przypadku I stopnia zaawansowania, każda pacjentka z zajęтыми węzłami chłonnymi zostaje przyporządkowana do stopnia IIIC.

III STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA RAKA SZYJKI MACICY

W III stopniu zaawansowania wprowadzono bardziej istotne zmiany, kwalifikując do niego chore z nowotworem dochodzącym do ścian miednicy i/lub naciekającym pochwą w jej dolnej 1/3 długości, i/lub powodującym wodonercze lub przypadki nieczynnej nerki. W nowym systemie klasyfikacji wyodrębniono po raz pierwszy stopień zaawansowania

STAGE II

In FIGO stage II cervical cancer, two elements have been modified. In the staging system from 2009, stage IIA1 included tumors equal to or smaller than 4 cm, while in the latest system only tumors smaller than 4 cm are assigned to this stage. Significant changes were also applied to stage IIA2. It previously encompassed lesions greater than 4 cm, and now it includes tumors equal to or greater than 4 cm. It is assumed that vaginal invasion and parametrial involvement can be determined clinically, on imaging or in pathology (Tab. 2). Adnexal involvement does not change the stage. Also, as in stage I, each patient with lymph node involvement is upstaged to stage IIIC.

STAGE III

Stage III has been altered in an even more significant way. It includes patients with the tumor that has extended to the pelvic wall and/or involves the lower third of the vagina and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney. For the first time, the new staging system distinguishes stage IIIC that includes patients with confirmed pelvic and para-aortic lymph node metastases. Stage IIIC can be identified in two ways: based on imaging and based on a pathological assessment. When assignment has been made on the basis of imaging, a notation of "r" should be added to the stage, and when lymph node involvement has been detected in pathology, the letter "p" should be added. Involvement of the pelvic lymph nodes alone is denoted as stage IIIC1. Depending on the employed assessment method, i.e. either radiology or pathology, the disease stages are different. A diagnosis of pelvic lymph node involvement determined on the basis of imaging is termed as stage IIIC1r, while pelvic lymph node involvement found on pathology is termed as stage IIIC1p. As for cases with para-aortic lymph node involvement, the disease stage is IIIC2r or IIIC2p, depending on the method

Klasyfikacja FIGO (2009 rok) FIGO staging system (2009)		Klasyfikacja FIGO (2019 rok) FIGO staging system (2019)	
Stoپیء III Stage III	Rak dochodzi do ścian miednicy i/lub nacieka pochwę, obejmując jej dolną 1/3, i/lub powoduje wodonerce lub przypadki nieczynnej nerki* <i>Carcinoma extends to the pelvic wall and/or involves the vagina up to the lower third and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney*</i>	Stoپیء III Stage III	Rak dochodzi do dolnej 1/3 pochwy i/lub nacieka ściany miednicy, i/lub powoduje wodonerce lub nieczynną nerkę, i/lub zajmuje miedniczne i/lub okołoaortalne węzły chłonne <i>Carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney and/or involves the pelvic and/or para-aortic lymph nodes</i>
IIIA	Naciek pochwy obejmujący jej dolną 1/3 długości, nie dochodzi do ścian miednicy <i>Carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall</i>	IIIA	Naciek pochwy obejmujący jej dolną 1/3 długości, nie dochodzi do ścian miednicy <i>Carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall</i>
IIIB	Rak dochodzi do ścian miednicy (bez zajęcia lub z zajęciem ścian pochwy) i/lub obecność wodonerza lub nieczynnej nerki <i>Carcinoma extends up to the pelvic wall (with or without vaginal invasion) and/or hydronephrosis or non-functioning kidney</i>	IIIB	Rak dochodzi do ścian miednicy i/lub obecność wodonerza lub nieczynnej nerki (o ile nie jest znana inna niż nowotworowa przyczyna tego stanu) <i>Carcinoma extends up to the pelvic wall and/or hydronephrosis or non-functioning kidney (unless known to be due to another cause)</i>
		IIIC	Zajęcie miednicznych i/lub okołoaortalnych węzłów chłonnych, niezależnie od wielkości guza i rozległości naciekania (z adnotacją „r” lub „p”)** <i>Involvement of the pelvic and/or para-aortic lymph nodes, irrespective of tumor size and extent (with “r” or “p” notations)**</i>
		IIIC1	Zajęte tylko węzły miedniczne <i>Pelvic lymph node metastasis only</i>
		IIIC2	Zajęte węzły okołoaortalne <i>Para-aortic lymph node metastasis</i>
<p>* W badaniu przez odbytnicę nie stwierdza się wolnej przestrzeni między naciekiem a kością miednicy. Wszystkie przypadki wodonerza lub nieczynnej nerki, o ile nie jest znana inna niż nowotworowa przyczyna tego stanu.</p> <p>** Adnotacja „r” (badanie obrazowe) lub „p” (badanie histopatologiczne) jest dodawana w celu wskazania, jaka metoda została użyta do zakwalifikowania nowotworu do stopnia zaawansowania IIIC. Rodzaj użytej metody obrazowania i metoda oceny histopatologicznej powinny być zawsze udokumentowane.</p> <p>* On rectal examination, there is no free space between the infiltration and the pelvic bone. All cases with hydronephrosis or non-functioning kidney are included, unless they are known to be due to another cause.</p> <p>** The letters “r” (imaging) and “p” (pathology) are added to indicate the method used to classify the case to stage IIIC. The type of the imaging method or pathology technique used should always be documented.</p>			

Tab. 3. Porównanie klasyfikacji zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO w stopniu III w latach 2009 i 2019
Tab. 3. Comparison of cervical cancer FIGO staging systems of 2009 and 2019 for stage III

IIIC, do którego włączono chore z potwierdzonymi przezrzutami do węzłów chłonnych, zarówno miednicznych, jak i okołoaortalnych. Rozpoznanie stopnia IIIC może zostać ustalone w dwojaki sposób: na podstawie badań obrazowych lub w wyniku badania histopatologicznego. W przypadku wyników badań obrazowych do określonego stopnia zaawansowania dopisuje się literę „r”, a w przypadku histopatologicznego potwierdzenia zajęcia węzłów chłonnych – literę „p”. Zajęcie jedynie węzłów chłonnych miednicznych określa się jako stopień IIIC1. W zależności od zastosowanej metody oceny – radiologicznej lub histopatologicznej – otrzymujemy odmienne stopnie zaawansowania choroby. Rozpoznanie zajęcia węzłów chłonnych miednicznych ustalone na podstawie badań obrazowych to IIIC1r, a jeżeli zajęcie węzłów miednicznych zostało potwierdzone histopatologicznie, wówczas stopień zaawansowania to IIIC1p. W przypadku zajęcia węzłów chłonnych okołoaortalnych stopień zaawansowania choroby opisuje się jako IIIC2r lub IIIC2p, odpowiednio w zależności od metody wskazującej na ich zajęcie. Chociaż stwierdzenie w węzłach chłonnych obecności tylko izolowanych komórek nowotworowych (średnica <0,2 mm) lub mikroprzerzutów (średnica 0,2–2,0 mm) nie zmienia stopnia zaawansowania na IIIC, fakt ten powinien zostać odnotowany. Autorzy aktualnej

employed to identify this status. Although detection of only isolated cancer cells (diameter <0.2 mm) or micrometastases (diameter 0.2–2.0 mm) in lymph nodes does not increase the disease stage to stage IIIC, this fact should be noted. The authors of the updated FIGO staging system underline the need to document the type of the method used for stage assignment (imaging or pathology) in each case. As in the previous system, patients should be assigned to a lower stage when in doubt (Tab. 3). Although the authors of the updated staging system still do not deem it necessary to indicate any specific techniques of imaging, lymph node biopsy or surgical tumor evaluation, they do recommend the use of the best available imaging method and the best possible method to assess the lymph node status. In order to make the new staging system applicable in countries with limited diagnostic and therapeutic capabilities, stage assignment based on clinical evaluation alone is permitted, as it has been previously.

STAGE IV

In the current version of the FIGO staging system, assigning patients with imaging evidence of edematous lesions within the urinary bladder to stage IV is not recommended (Tab. 4).

Klasyfikacja FIGO (2009 rok) FIGO staging system (2009)		Klasyfikacja FIGO (2019 rok) FIGO staging system (2019)	
Stopień IV Stage IV	Przejęcie raka poza teren miednicy mniejszej lub zajęcie (potwierdzone badaniem biopsyjnym) śluzówki pęcherza moczowego lub odbytnicy <i>Carcinoma has extended beyond the small pelvis or has involved (as proven in biopsy) the mucosa of the bladder or rectum</i>	Stopień IV Stage IV	Przejęcie raka poza teren miednicy mniejszej lub zajęcie (potwierdzone badaniem biopsyjnym) śluzówki pęcherza moczowego lub odbytnicy (zmiany o charakterze obrzęku błony śluzowej pęcherza moczowego nie powinny być kwalifikowane do czwartego stopnia zaawansowania choroby) <i>Carcinoma has extended beyond the small pelvis or has involved (as proven in biopsy) the mucosa of the bladder or rectum (lesions indicating edema of the bladder mucosa should not be allocated to stage IV)</i>
IVA	Naciekanie narządów sąsiednich <i>Spread to adjacent organs</i>	IVA	Naciekanie narządów sąsiednich <i>Spread to adjacent organs</i>
IVB	Odległe przerzuty <i>Distant metastases</i>	IVB	Odległe przerzuty <i>Distant metastases</i>

Tab. 4. Porównanie klasyfikacji zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO w stopniu IV w latach 2009 i 2019

Tab. 4. Comparison of cervical cancer FIGO staging systems of 2009 and 2019 for stage IV

klasyfikacji FIGO podkreślają konieczność udokumentowania w każdym przypadku rodzaju metody, jaką wykorzystano do określenia stopnia zaawansowania (obrazowej lub histopatologicznej). Podobnie jak w poprzedniej klasyfikacji, w razie wystąpienia wątpliwości pacjentka powinna zostać zaklasyfikowana do niższego stopnia zaawansowania (tab. 3). Choć autorzy zmienionego systemu klasyfikacji wciąż nie wskazują na konieczność użycia konkretnych technik obrazowania, wykonania biopsji węzłów chłonnych lub dokonania chirurgicznej oceny rozmiaru guza, to jednak zalecają zastosowanie najlepszej dostępnej metody obrazowania i oceny statusu węzłów chłonnych. Chcąc umożliwić stosowanie nowej klasyfikacji w krajach z ograniczonymi możliwościami diagnostyczno-terapeutycznymi, zaakceptowano ustalanie stopnia zaawansowania choroby na podstawie samego badania klinicznego, tak jak to miało miejsce dotychczas.

IV STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA RAKA SZYJKI MACICY

W aktualnej wersji systemu klasyfikacji FIGO nie zaleca się przyporządkowywania chorych, u których w badaniach obrazowych w obrębie pęcherza moczowego występują zmiany o typie obrzęku, do IV stopnia zaawansowania choroby (tab. 4).

KOMENTARZ

Mimo znacznego postępu w wiedzy na temat patogenezy i przebiegu raka szyjki macicy w dalszym ciągu jego leczenie stanowi ogromne wyzwanie. Należy pamiętać, że klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów publikowana przez komitet FIGO została stworzona głównie w celu porównywania wyników terapii i nie powinna być stosowana jako narzędzie jednoznacznie wskazujące na konkretny sposób leczenia. Może ona wspomagać decyzję co do wyboru strategii postępowania, ale powinna zawsze zostać dostosowana do indywidualnej sytuacji klinicznej oraz doświadczenia

COMMENT

Despite considerable progress in the knowledge about the pathogenesis and course of cervical cancer, its treatment is still challenging. It must be kept in mind that the cancer staging system published by the FIGO has been developed mainly to compare therapy outcomes and should not be used as a tool that explicitly indicates any specific treatment. It may support decisions about the management strategy, but it should always be modified according to individual clinical circumstances as well as experience and technological resources of the medical team. According to the statement of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) prepared before the FIGO changes were published, the disease stage in cervical cancer patients should be determined in the TNM (tumor/node/metastasis) classification, while the FIGO stage should be assigned only as an additional piece of information⁽⁸⁾. Recommendations of the academic societies, such as the Polish Gynecological Oncology Society (Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, PTGO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and ESGO, vary in describing circumstances in which the clinical examination should be supplemented with imaging, the findings of which have not previously been used to determine the disease stage (Tab. 5)⁽⁸⁻¹⁰⁾. If in patients with tumors equal to or greater than 4 cm (at least FIGO IIIC1r) or with involved parametria (also at least FIGO IIIC1r), suspicious (positive) pelvic lymph nodes are detected but there are no pathological lesions within the para-aortic lymph nodes in computed tomography/magnetic resonance imaging (CT/MRI) and/or positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), the NCCN recommends laparoscopic (extraperitoneal or transperitoneal) verification of the lymph node status. This will help determine whether the area targeted in future radiotherapy should also encompass the aortic region (FIGO IIIC2p). This management reduces the area that would be irradiated without clinical indications, but also helps avoid the contrary situation, i.e. failure to irradiate the region

Organizacja Society	Stadium zaawansowania Stage	Zalecenia dotyczące diagnostyki obrazowej Recommendations for imaging
PTGO	IA2 (FIGO 2009)	Obrazowanie jest niezbędne w przypadku pacjentek z rakiem w stopniu zaawansowania od IA2 Metody diagnostyczne, takie jak MRI, CT lub PET/CT, mogą służyć planowaniu terapii, nie są jednak niezbędne podczas oficjalnego określania stopnia zaawansowania klinicznego <i>Imaging is crucial for patients with carcinoma at stage \geq IA2 Diagnostic modalities, such as MRI, CT or PET/CT, can be used for therapy planning, but are not crucial for official determination of the clinical stage</i>
	IB–IIA (FIGO 2009)	Konieczne badania obrazowe: badanie RTG klatki piersiowej, ocena USG miednicy i jamy brzusznej (rozmiary i umiejscowienie guza oraz stosunek objętość guza/szyjka) Opcjonalne badania: MRI miednicy, CT jamy brzusznej (PET/CT, jeśli to możliwe), cystoskopia, rektoskopia, dożylna urografia lub ocena USG nerek <i>Essential imaging examinations: chest X-ray, pelvic and abdominal US (tumor size and location and the tumor volume/cervix ratio) Optional examinations: pelvic MRI, abdominal CT (PET/CT if possible), cystoscopy, rectoscopy, intravenous urography or kidney US</i>
	IIB–IV (FIGO 2009)	Badania obrazowe: badanie RTG klatki piersiowej, ocena USG miednicy i jamy brzusznej MRI miednicy, CT jamy brzusznej (PET/CT, jeśli to możliwe), cystoskopia, rektoskopia, dożylna urografia lub ocena ultrasonograficzna nerek <i>Imaging examinations: chest X-ray, pelvic and abdominal US Pelvic MRI, abdominal CT (PET/CT if possible), cystoscopy, rectoscopy, intravenous urography or kidney US</i>
NCCN	I (FIGO 2009)	<p>A. Leczenie bez intencji zachowania płodności</p> <ul style="list-style-type: none"> • RTG klatki piersiowej, w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości można wykonać CT klatki piersiowej bez kontrastu • MRI miednicy z kontrastem, aby ocenić lokalny zasięg choroby, preferowany dla stadium IB2 (FIGO 2009) • Można rozważyć PET/CT całego ciała lub CT klatki piersiowej/brzucha/miednicy w stadium IB1 (FIGO 2009) • Badanie PET/CT całego ciała lub badanie CT klatki piersiowej/brzucha/miednicy w stadium IB2 (FIGO 2009) • U pacjentek poddanych całkowitej histerektomii z przypadkowym stwierdzeniem raka szyjki macicy należy rozważyć PET/CT całego ciała lub CT klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy w celu oceny obecności zmian przerzutowych i MRI miednicy w celu oceny choroby resztkowej <p>B. Leczenie z intencją zachowania płodności</p> <ul style="list-style-type: none"> • RTG klatki piersiowej, w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości można wykonać CT klatki piersiowej bez kontrastu • MRI miednicy mniejszej jest metodą preferowaną do oceny miejscowego zasięgu choroby. Można wykonać USG przezpochwowe miednicy, jeśli MRI jest przeciwwskazane • Można rozważyć wykonanie PET/CT całego ciała lub CT klatki piersiowej/brzucha/miednicy w stadium IB1 FIGO 2009 • Decyzja o wykonaniu innych badań obrazowych powinna się opierać na zgłaszanych objawach i zaistniałych problemach klinicznych związanych z możliwą chorobą przerzutową <p>A. Non-fertility sparing treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chest X-ray; if an abnormality is seen, chest CT without contrast may be performed • Contrast-enhanced pelvic MRI to assess local disease extent, preferred for stage IB2 (FIGO 2009) • Whole-body PET/CT or chest/abdomen/pelvic CT may be considered for stage IB1 (FIGO 2009) • Whole-body PET/CT or chest/abdomen/pelvic CT for stage IB2 (FIGO 2009) • For patients who underwent total hysterectomy with an incidental finding of cervical cancer, whole-body PET/CT or chest/abdomen/pelvic CT should be considered to evaluate for metastatic lesions, and pelvic MRI to assess residual disease <p>B. Fertility sparing treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chest X-ray; if an abnormality is seen, chest CT without contrast may be performed • Pelvic MRI is preferred to assess local disease extent. Pelvic transvaginal US may be performed if MRI is contraindicated • Whole-body PET/CT or chest/abdomen/pelvic CT may be considered for stage IB1 (FIGO 2009) • A decision about other imaging tests should be based on reported symptoms and existing clinical problems associated with a possible metastatic disease
ESGO		<ul style="list-style-type: none"> • MRI miednicy jest badaniem wymaganym do oceny wielkości guza w miednicy i pozwalającym na zaplanowanie odpowiedniego leczenia • USG dopochwowe lub przezodbytnicze jest możliwą do rozważenia alternatywą, pod warunkiem że jest wykonywane przez odpowiednio przeszkoloną ultrasonografistę • W przypadku stwierdzenia podejrzanych zmian w obrębie pęcherza moczowego lub odbytnicy i udokumentowania ich w badaniu MRI lub USG można wykonać biopsję zmian w trakcie cystoskopii lub rektoskopii • W przypadku miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy od stopnia T1b2 (IB2 wg FIGO 2009) i wyżej, z wyjątkiem T2a1 (IIA1 wg FIGO 2009), lub we wczesnym stadium choroby u chorych z podejrzany węzłami chłonnyymi w badaniach obrazowych zaleca się zastosowanie PET/CT lub CT klatki piersiowej/brzucha w celu oceny stanu węzłów chłonnych i diagnostyki w kierunku odległych przerzutów • PET/CT jest preferowanym badaniem do planowania leczenia przed chemioradioterapią stosowaną z intencją wyleczenia chorej • Pelvic MRI is required to evaluate tumor size in the pelvis and enables adequate therapy planning • Transvaginal or transrectal US is an alternative to consider provided that it is performed by an adequately trained ultrasonographer • If isolated bladder or rectal lesions are identified and documented on MRI or US, a biopsy may be performed during cystoscopy or rectoscopy • In the case of locally advanced cervical cancer from stage T1b2 (IB2 in FIGO 2009) onwards, except for T2a1 (IIA1 in FIGO 2009), or in early disease stage in patients with suspicious lymph nodes on imaging, PET/CT or chest/abdomen CT are recommended to assess the lymph node status and evaluate for distant metastases • PET/CT is the preferred examination for treatment planning before chemoradiotherapy with curative intent

MRI – magnetic resonance imaging – rezonans magnetyczny; **CT** – computed tomography – tomografia komputerowa; **PET/CT** – positron emission tomography/computed tomography – pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową; **RTG** – badanie rentgenograficzne; **USG** – badanie ultrasonograficzne.
MRI – magnetic resonance imaging; **CT** – computed tomography; **PET/CT** – positron emission tomography/computed tomography; **X-ray** – radiography; **US** – ultrasound.

Tab. 5. Porównanie zaleceń PTGO, NCCN i ESGO odnośnie do diagnostyki obrazowej w przypadku raka szyjki macicy
Tab. 5. Comparison of the PTGO, NCCN and ESGO guidelines regarding imaging in cervical carcinoma

i zasobów technologicznych zespołu leczącego. Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO), opracowanych jeszcze przed publikacją najnowszej klasyfikacji FIGO, stopień zaawansowania choroby u pacjentek z rakiem szyjki macicy powinien być określany wg klasyfikacji TNM (*tumor/node/metastasis*), stopień klasyfikacji wg FIGO powinien zaś być podawany tylko jako dodatkowa informacja⁽⁸⁾. Zalecenia towarzystw naukowych, takich jak Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i ESGO, w odmienny sposób określają sytuacje, w których należy rozszerzyć badanie kliniczne o badania obrazowe, których wynik nie był też dotychczas podstawą do określenia stopnia zaawansowania choroby (tab. 5)⁽⁸⁻¹⁰⁾. W przypadku stwierdzenia podejrzanym (pozytywnym) węzłów chłonnych miednicznych i braku zmian patologicznych w tomografii komputerowej/rezonansie magnetycznym (*computed tomography/magnetic resonance imaging*, CT/MRI) i/lub pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (*positron emission tomography/computed tomography*, PET/CT) w obrębie węzłów chłonnych okołoaortalnych u pacjentek z guzem o wymiarze równym lub większym niż 4 cm (co najmniej FIGO IIIC1r) lub nacieczonymi przymacicznymi (również co najmniej FIGO IIIC1r) według NCCN należy rozważyć laparoskopową (zewnątrzotrzewnową lub przezotrzewnową) weryfikację ich statusu. Pozwoli to określić, czy obszar objęty późniejszą radioterapią powinien zawierać okolicę okołoaortalną (FIGO IIIC2p). Takie postępowanie ogranicza obszar, który zostałby naświetlony bez wskazań klinicznych, ale pozwala też uniknąć przeciwnej sytuacji – ominięcia promieniowaniem obszaru z obecnymi przerzutami. ESGO zaleca rozważyć laparoskopową weryfikację niepodejrzanych w badaniach radiologicznych węzłów chłonnych okołoaortalnych do poziomu co najmniej tętnicy kręzkowej dolnej w dwóch sytuacjach: 1) u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy kwalifikujących się do pierwotnej radiochemioterapii lub 2) w przypadku chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi miednicznymi. W wytycznych ESGO w przypadku śródoperacyjnego stwierdzenia zarówno mikroprzerzutów, jak i makroprzerzutów w węzłach chłonnych zaleca się odstąpienie od dalszej limfadenektomii oraz zaniechanie radykalnego usunięcia macicy.

Wydaje się również zasadne, by nowa klasyfikacja jak najszybciej znalazła swoje miejsce w sprawozdawczości do funkcjonujących w Polsce dwóch baz danych: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), rejestrującego zachorowania, oraz systemu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), rejestrującego epizody leczenia osób z rozpoznaniem nowotworu. Mogłoby to umożliwić wykonanie analiz badawczych, ale także pozwolić na zastosowanie ich wyników w praktyce w zarządzaniu systemem ochrony zdrowia.

Do tej pory uznawano, że raz ustalony stopień zaawansowania FIGO nie powinien być zmieniany w późniejszym okresie, nawet w przypadku uzyskania dodatkowych

with metastases. The ESGO recommends laparoscopic verification of radiologically non-suspicious para-aortic lymph nodes at least up to the inferior mesenteric artery in two cases: 1) in patients with locally advanced cervical cancer that are eligible for primary chemoradiotherapy, or 2) in patients with pelvic lymph node involvement. The ESGO also states in their guidelines that in cases of intraoperative identification of both micro- and macrometastases in lymph nodes, further lymphadenectomy should be abandoned and radical hysterectomy should not be conducted. Moreover, it seems legitimate to promptly implement this new staging system as a reporting tool in two databases operating in Poland: the National Cancer Registry (a registry of cancer cases) and the National Health Fund system (that registers treatment episodes of cancer patients). This could make scientific analyses possible, but also allow their outcomes to be used in practice in health management systems.

To date, it has been believed that once a FIGO stage has been assigned, it should not be changed later, even when additional postoperative information arrives. In the new FIGO staging system, it seems justified to supplement the assigned stage following surgical verification or more advanced diagnostic tests, with an added note: “according to FIGO 2019.” Hopefully, the introduced changes will enable more precise determination of genuine stages and prognoses of cervical cancer in individual patients, which might improve treatment outcomes.

Conflict of interest

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

Piśmiennictwo / References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al.: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów 2017. Available from: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2015.pdf.
3. Ministerstwo Zdrowia: Profilaktyka raka szyjki macicy. Available from: <http://www.archiwum.mz.gov.pl/aktualnosci/profilaktyka-raka-szyjki-macicy/> [cited: 5 May 2019].
4. Health at a Glance: Europe 2018. State of health in the EU cycle. OECD/European Union 2018.
5. Odicino F, Pecorelli S, Zigliani L et al.: History of the FIGO cancer staging system. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 205–210.
6. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M et al.: Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145: 129–135.
7. Zalewski K, Doniec J, Baranowski W et al.: [Revised FIGO staging systems for gynecologic malignancies – 2009 update]. *Ginekol Pol* 2010; 81: 778–782.

informacji pooperacyjnych. W przypadku nowej klasyfikacji FIGO zasadne wydaje się uzupełnienie ostatecznego stopnia zaawansowania choroby po weryfikacji chirurgicznej lub po wykonaniu bardziej zaawansowanych badań diagnostycznych z adnotacją „wg FIGO 2019”. Należy mieć nadzieję, że wprowadzone zmiany pozwolą bardziej precyzyjnie określać rzeczywisty stopień zaawansowania nowotworów szyjki macicy i rokowanie poszczególnych pacjentów, a tym samym wpłyną na poprawę wyników leczenia.

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

8. Cibula D, Pötter R, Planchamp F et al.: The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiother Oncol* 2018; 127: 404–416.
9. Jach R, Sznurkowski JJ, Bidziński M et al.: Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of cervical cancer. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15: 24–33.
10. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S et al.: Cervical cancer, Version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2019; 17: 64–84.

Katarzyna Wójcik-Krowiranda, Tomasz Michalski, Joanna Wrońska-Stefaniak,
Andrzej Bienkiewicz

Received: 04.07.2019
Accepted: 10.07.2019
Published: 31.07.2019

Analiza efektywności operacji i bezpieczeństwa laparoskopowej radykalnej histerektomii w raku szyjki macicy na podstawie najnowszego piśmiennictwa

Efficacy and safety of laparoscopic radical hysterectomy in cervical cancer
based on the latest literature

Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Katarzyna Wójcik-Krowiranda, WWCOiT im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, tel.: +48 42 689 55 14, e-mail: katarzyna.wojcik-krowiranda@umed.lodz.pl

Clinical Department of Gynecologic Oncology, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

Correspondence: Katarzyna Wójcik-Krowiranda, Copernicus Memorial Multidisciplinary Oncology and Traumatology Centre in Łódź, Pabianicka 62, 93-513 Łódź, Poland,
tel.: +48 42 689 55 14, e-mail: katarzyna.wojcik-krowiranda@umed.lodz.pl

Streszczenie

Obowiązujące w ostatniej dekadzie standardy postępowania chirurgicznego w ginekologii onkologicznej zakładały wzrost udziału metod endoskopowych w operacyjnym leczeniu nowotworów złośliwych szyjki macicy bez ujemnego wpływu na odległe wyniki. Ogłoszone wiosną 2018 roku na 49. zjeździe Society of Gynecologic Oncology (SGO) w Nowym Orleanie i opublikowane w tym samym roku wyniki badania LACC, pierwotnie mającego potwierdzić powyższe tezy, wykazały rezultaty odwrotne od oczekiwanych. Okazało się, że odsetek pacjentek wolnych od cech wznowy choroby po średnio 2,5-letnim okresie obserwacji był istotnie wyższy w grupie pacjentek operowanych metodą otwartą w porównaniu z grupą operowaną metodami endoskopowymi. W tym samym roku ukazały się wyniki innych badań, do których zakwalifikowano grupę ponad 2200 pacjentek operowanych metodą otwartą i endoskopowo, potwierdzające wnioski sformułowane w wyżej przedstawionym badaniu. Niniejszy artykuł stanowi omówienie powyższych badań, ze zwróceniem uwagi na ich potencjalne mankamenty, jak również omówienie komentarzy i opracowań, jakie ukazały się po publikacji powyższych wyników. Stanowią one formę swoistej dyskusji poświęconej aktualnym wytycznym dotyczącym leczenia wczesnych postaci inwazyjnego raka szyjki macicy z uwzględnieniem aspektów bezpieczeństwa onkologicznego takich operacji i ich odległych wyników.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, radykalna histerektomia brzuszna, laparoscopia w raku szyjki macicy, operacje z zastosowaniem robotów w leczeniu raka szyjki macicy

Abstract

The surgical management standards in gynecologic oncology that have been applied in the past decade assume increased usage of endoscopic methods in operative treatment of cervical malignancies with no adverse effects on long-term outcomes. However, the LACC study, in which it was primarily assumed that these theses would be confirmed, yielded conflicting results. These outcomes were presented in the spring of 2018 during the 49th Society of Gynecologic Oncology (SGO) Annual Meeting on Women's Cancer in New Orleans and published in the same year. It occurred that the percentage of patients free from relapse at 2.5 years was significantly higher in the group treated with an open method compared with patients managed by endoscopic techniques. Moreover, the same year also brought other publications, which reported studies that included over 2,200 patients subjected to open and endoscopic procedures and which corroborated the conclusions drawn from the aforementioned LACC study. This article presents these investigations and draws attention to their potential weaknesses. Moreover, it also discusses comments and reviews that have appeared since the said results were published. This is a form of a specific debate on current guidelines concerning treatment of early invasive cervical cancer, taking into account oncological safety of these procedures and long-term patient outcomes.

Keywords: cervical cancer, radical abdominal hysterectomy, laparoscopy for cervical cancer, robotic surgery in cervical cancer treatment

Wlicznych wcześniej publikowanych randomizowanych badaniach kontrolowanych wykazano, że minimalnie inwazyjna chirurgia charakteryzuje się lepszymi wynikami przy równoważnym wskaźniku przeżycia u chorych z rakiem endometrium, jelita grubego i żołądka⁽¹⁻⁴⁾. Standardy postępowania obowiązujące do wiosny 2018 roku jednoznacznie wskazywały na wyraźne korzyści płynące z zastosowania technik małoinwazyjnych w leczeniu operacyjnym raka szyjki macicy. Wiele badań wskazywało na mniejszą utratę krwi, niższy odsetek powikłań pooperacyjnych i krótszy czas hospitalizacji pacjentek z rakiem szyjki leczonych tymi metodami⁽⁵⁾. Opublikowane w 2016 roku porównanie metody otwartej z operacją wykonaną przy użyciu robota (*robotic radical hysterectomy*, RRH) wskazywało na mniejszą utratę krwi, mniejszą liczbę powikłań w gojeniu ran operacyjnych i szybszy powrót do pełnej sprawności po operacji endoskopowej⁽⁶⁾. Nie wykazano również niekorzystnego wpływu metod małoinwazyjnych na całkowite i wolne od progresji czasy przeżycia pacjentek po chirurgii małoinwazyjnej w raku szyjki macicy⁽⁷⁾. Również wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) w wersji ze stycznia 2018 roku podawały, że „radykalna histerektomia w raku szyjki macicy może być wykonywana drogą otwartą lub endoskopową, czyli przy użyciu konwencjonalnych technik laparoskopowych lub z zastosowaniem robotów”⁽⁸⁾.

Wyniki wielośrodkowej retrospektywnej analizy operacji endoskopowych przeprowadzonych u kobiet z wczesnym stadium raka szyjki macicy oraz zabiegów operacyjnych metodą otwartą (*Laparoscopic Approach to Carcinoma of Cervix, LACC*) przedstawione przez Ramirez na corocznym zjeździe Society of Gynecologic Oncology (SGO) w 2018 w Nowym Orleanie, opublikowane następnie w „New England Journal of Medicine”, ujawniły istotne różnice w przeżywalności pacjentek w zależności od techniki wykonania radykalnej histerektomii w raku szyjki macicy^(9,10). Drugorzędne cele badania obejmowały: częstość nawrotów, chorobowość związaną z leczeniem, całkowite przeżycie, opłacalność i jakość życia. Badanie zostało zaprojektowane jako badanie nienizszości ramienia laparoskopowego w porównaniu z ramieniem standardowej operacji brzusznej, ze średnim okresem obserwacji 2,5 roku. Do badania włączono chore z pierwotnym rakiem płaskonabłonkowym, gruczolakorakiem lub rakiem gruczolowo-płaskonabłonkowym szyjki macicy w stadium IA1 (z inwazją naczyń limfatycznych – *lymphovascular space invasion*, LVSI), IA2 lub IB1. Każde uczestniczące w badaniu centrum musiało przedłożyć 10 udokumentowanych przypadków, w których przeprowadzono radykalną histerektomię laparoskopową lub w asyście robota wraz z dwoma nieedytowanymi kompletnymi nagraniami wideo.

Ramirez włączył do badania 631 pacjentek w stadium IA1 (inwazja naczyń limfatycznych), IA2 lub IB1 z podtypem histologicznym raka płaskonabłonkowego, gruczolakoraka lub raka gruczolowo-płaskonabłonkowego. Łącznie 319 pacjentek zoperowano endoskopowo, a 312 metodą otwartą.

Numerous previously published randomized, controlled trials have shown that minimally invasive surgery is characterized by better outcomes with equivalent survival rates in patients with endometrial, colorectal and gastric carcinomas⁽¹⁻⁴⁾. The management standards applied up to the spring of 2018 explicitly indicated clear benefits of minimally invasive techniques in cervical cancer treatment. A number of authors mentioned lower blood loss, less postoperative complications and shorter hospitalization in cervical cancer patients treated with these methods⁽⁵⁾. A study from 2016 that compared the open method with robotic radical hysterectomy (RRH) indicated lower blood loss, fewer complications associated with wound healing and faster recovery after endoscopic surgery⁽⁶⁾. Moreover, there were no observations of adverse effects on overall and progression-free survival associated with minimally invasive methods in patients with cervical cancer⁽⁷⁾. Additionally, the guidelines of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) from January 2018 stated that radical hysterectomy in cervical cancer may be conducted with open and endoscopic approaches, the latter involving conventional laparoscopy and robotic techniques⁽⁸⁾.

The results of a multicenter, retrospective analysis of endoscopic and open surgery in women with early cervical cancer (*Laparoscopic Approach to Carcinoma of Cervix, LACC*), presented by Ramirez during the annual conference of the Society of Gynecologic Oncology (SGO) in 2018 in New Orleans and later published in “New England Journal of Medicine,” revealed significant differences in patient survival depending on the technique of radical hysterectomy^(9,10). Secondary study objectives included: recurrence rate, treatment-related morbidity, overall survival, cost-efficacy and quality of life. The study was designed as a non-inferiority study of laparoscopy compared with standard open surgery with a mean follow-up of 2.5 years. It included patients with primary squamous cell carcinoma, adenocarcinoma or squamous cell adenocarcinoma of the cervix in stages IA1 (with lymphovascular space invasion, LVSI), IA2 or IB1. Each participating center was to deliver 10 documented cases of laparoscopic radical hysterectomy or robot-assisted procedures along with two non-edited and complete video recordings.

Ramirez enrolled 631 patients in stage IA1 (lymphovascular space invasion), IA2 or IB1 with a histological subtype of squamous cell carcinoma, adenocarcinoma or squamous cell adenocarcinoma. In total, 319 patients underwent endoscopic procedures and 312 were treated with an open method. In patients that received minimally invasive treatment, 84.4% underwent laparoscopy and 15.6% underwent a da Vinci surgery. The mean age of the patients was 46.0 years and did not vary across the groups. Most patients (91.9%) had FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) stage IB1 cervical cancer. The two groups were similar in terms of age, body mass index (BMI), histological subtypes, lymphatic space invasion,

W grupie pacjentek zoperowanych metodami małoinwazyjnymi 84,4% chorych poddano laparoskopii, a 15,6% – zabiegowi przy użyciu robota da Vinci. Średni wiek pacjentek wyniósł 46,0 lat i nie różnił się w obu grupach. U większości pacjentek (91,9%) nowotwór szyjki macicy oceniono jako stadium FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) IB1. Obie grupy były podobne pod względem wieku, wskaźnika masy ciała (*body mass index*, BMI), podtypów histologicznych, zajęcia przestrzeni limfatycznych, przymacicz, węzłów chłonnych, wielkości guza, stopnia zaawansowania według FIGO, stanu marginesów pochwy.

Badanie rozpoczęte w czerwcu 2008 roku przerwano ze względów bezpieczeństwa na wniosek Data Safety & Monitoring Committee po rekrutacji 85% pacjentek ze względu na istotnie gorsze wyniki leczenia laparoskopowego. Po średniej obserwacji trwającej 2,5 roku wskaźnik przeżycia wolnego od choroby wyniósł 97,6% dla grupy operowanej metodą otwartą (całkowita radykalna brzuszna histerektomia – *total abdominal radical hysterectomy*, TARH) w porównaniu z 87,1% dla grupy operowanej endoskopowo (całkowita laparoskopowa radykalna histerektomia/całkowita radykalna histerektomia wykonana robotem – *total laparoscopic or total robotic radical hysterectomy*, TLRH/TRRH).

Oprócz przytoczonego powyżej badania podczas tej samej, 49. konferencji SGO Melamed przedstawił również retrospektywną analizę amerykańskiej National Cancer Database (NCDB) dotyczącą lat 2010–2012. To badanie, obejmujące 2221 kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniach FIGO od IA2 do IB1, również wykazało znacznie lepsze wskaźniki przeżycia dla kohorty leczonej sposobem klasycznym w porównaniu z kohortą laparoskopową/robotową. W okresie obserwacji w grupie pacjentek leczonych metodą otwartą odnotowano 7 wznów, podczas gdy w grupie leczonej endoskopowo wznowy, głównie w miednicy mniejszej i jamie brzusznej, jak również mnogie ogniska wznowy, stwierdzono u 24 chorych.

Wyniki tego badania zostały opublikowane w tym samym numerze „New England Journal of Medicine”, w którym swoje dane zaprezentował Ramirez⁽¹¹⁾. W analizie Melameda 1225 z 2461 kobiet (49,8%) poddano operacji raka szyjki macicy metodą endoskopową. W tej grupie przeważały kobiety białe, ubezpieczone prywatnie, o wyższym statusie społeczno-ekonomicznym, z guzem o mniejszych wymiarach i o niższym stopniu złośliwości. Były one operowane częściej w późniejszym okresie rekrutacji do badania niż kobiety poddane otwartej chirurgii. Po obserwacji wynoszącej średnio 45 miesięcy umieralność wyniosła 9,1% wśród kobiet, które przeszły zabieg minimalnie inwazyjny, i 5,3% wśród kobiet poddanych operacji otwartej. Według autorów wprowadzenie metod małoinwazyjnych wiąże się ze względnym spadkiem odsetka przeżyć całkowitych o 0,8% na każdy rok obserwacji.

W podsumowaniach badań LACC i NCDB autorzy stwierdzili, że radykalna histerektomia laparoskopowa była związana z wyższym wskaźnikiem nawrotów i gorszym czasem

parametrial invasion, lymph node involvement, tumor size, FIGO stage and vaginal margin status.

The study began in June 2008 and was terminated early at the request of the Data Safety & Monitoring Committee for safety concerns after recruiting 85% of patients due to significantly inferior results in the laparoscopy group. After an average follow-up of 2.5 years, disease-free survival was 97.6% in patients who underwent an open surgery (total abdominal radical hysterectomy, TARH) compared with 87.1% for patients operated endoscopically (total laparoscopic or total robotic radical hysterectomy, TLRH/TRRH). Apart from the above described study, another retrospective analysis of the American National Cancer Database (NCDB) concerning years 2010–2012 was presented by Melamed during the same SGO conference. This study involved 2,221 women with cervical cancer in FIGO stages IA2–IB1. It also demonstrated significantly better survival rates in the cohort treated classically compared with the one treated laparoscopically or with robot-assisted methods. During the follow-up, 7 recurrences were noted in the open surgery group, whereas there were 24 cases of relapse, mainly in the pelvis minor and abdominal cavity, but also multiple recurrence foci, in the endoscopic surgery group. These outcomes were published in the same issue of “New England Journal of Medicine” as Ramirez’s study⁽¹¹⁾. In Melamed’s analysis, 1,225 of 2,461 women (49.8%) underwent an endoscopic surgery for cervical cancer. These were mainly white women with private insurance policies and of a higher socioeconomic status with smaller tumors and of a lower grade. They were more often operated at a later stage of study recruitment than women receiving open treatment. After a mean follow-up of 45 months, mortality amounted to 9.1% in the minimally invasive treatment group and 5.3% in the open surgery group. The authors concluded that minimally invasive methods were associated with a relative reduction of overall survival rates by 0.8% for each year of observation.

In the conclusions of the LACC and NCDB studies, the authors stated that laparoscopic radical hysterectomy was associated with a higher recurrence rate and worse survival compared with abdominal radical hysterectomy. A recommendation was issued that patients with FIGO stage IA1 cervical cancer (with LVSI) and with stages IA2 and IB1 who are eligible for radical hysterectomy should be informed about the results of the LACC study.

After publishing these data in a prestigious medical journal, comments, subsequent reviews and discussions on the safety of endoscopic operations in cervical cancer started pouring in. Some criticized the Ramirez’s and Melamed’s trials, questioning their reliability. There were also cautious comments suggesting the need for further well-designed, prospective studies on this issue.

Abdollah tested the reproducibility of these results in patients with other pelvic tumors using the selection criteria and methods similar to those adopted by Melamed et al. Based on 3,928 patients (NCDB in 2010–2011),

przeżycia w porównaniu z otwartą radykalną histerektomią. Zalecono, aby pacjentki z rakiem szyjki macicy w stadium IA1 FIGO (z LVSI) i z rakiem szyjki macicy IA2 i IB1 zakwalifikowane do radykalnej histerektomii były informowane o wynikach badania LACC.

Opublikowanie powyższych danych w prestiżowym czasopiśmie medycznym spowodowało lawinę komentarzy, kolejnych opracowań i dyskusji poświęconych bezpieczeństwu operacji endoskopowych w raku szyjki macicy. Pojawiły się głosy krytyczne, podważające wiarygodność opracowań Ramirez i Melameda, jak również wyważone komentarze sugerujące konieczność dalszych dobrze zaplanowanych badań prospektywnych poświęconych temu problemowi.

Abdollah przetestował powtarzalność tych wyników u pacjentów z innymi nowotworami miednicy, stosując kryteria wyboru i metody podobne do przyjętych przez Melameda i wsp. Na materiale 3928 chorych (NCDB w latach 2010–2011) wykazał, że chorzy, którzy przeszli cystektomię za pomocą chirurgii minimalnie inwazyjnej, cechowali się śmiertelnością podobną do obserwowanej w grupie chorych po operacji wykonanej metodą otwartą⁽¹²⁾. W podsumowaniu autor wskazuje, że nie należy uogólniać wyników uzyskanych przez Ramirez i Melameda.

Interesującą inicjatywą zespołu znakomitych ginekologów onkologów, będącą swoistym komentarzem do badań Ramirez i Melameda, było rozpisanie wśród ginekologów zajmujących się leczeniem operacyjnym nowotworów żeńskich narządów płciowych ankiety, w której pytano o opinie i konsekwencje powyższych badań⁽¹³⁾. Odpowiedziało ponad 400 respondentów. Okazało się, że znaczna większość spośród nich nie spodziewała się takich rezultatów. Wśród przyczyn takiego stanu rzeczy wymieniano sugestie dotyczące mniejszej radykalności techniki stosowanej w operacjach endoskopowych, a także potencjalny rozsiew komórek nowotworowych wywołany wysokim ciśnieniem i obecnością CO₂ w środowisku. Rezultatem opublikowanych wyników była zmiana opinii na temat operacji otwartych na bardziej pozytywną. Połowa respondentów postanowiła zarezerwować operacje endoskopowe tylko dla guzów małych. Prawie wszyscy ankietowani deklarowali przedyskutowanie z pacjentkami wyników badania LACC, a 75% respondentów uznało za nieetyczne nieujawnianie chorym wyników powyższych badań. W podsumowaniu Chiva, Cibula i Querleu stwierdzają, że „[...] rezultaty LACC »leżą na stole«, ale końcowe wnioski związane z konsekwencjami tych wyników muszą zostać wyjaśnione i przyszedł czas na odkrycie, dlaczego metody endoskopowe dały tak złe efekty, a jeśli to możliwe, trzeba próbować to naprawić”.

Kolejnym komentarzem wysłanym do „New England Journal of Medicine” było opracowanie własnych danych z kliniki Mayo, jakie przedstawili Gil-Moreno i Magrina⁽¹⁴⁾. Autorzy przeanalizowali losy 111 pacjentek poddanych operacji metodą klasyczną i endoskopową, nie stwierdzając istotnych różnic w całkowitym i wolnym od progresji czasie przeżycia. Grupa badana w Mayo charakteryzowała się względnie dużym ryzykiem nawrotu (FIGO IB1–IIA1)

he demonstrated that patients who had undergone cystectomy using a minimally invasive method were characterized by similar mortality to patients managed by an open surgery⁽¹²⁾. The author concluded that the results reported by Ramirez and Melamed should not be generalized.

A team of distinguished gynecologic oncologists have undertaken an interesting initiative, which constituted a specific comment on Ramirez’s and Melamed’s research. Among gynecologists operating on women due to genital tumors, they conducted a survey in which they asked about opinions on and consequences of the aforementioned studies⁽¹³⁾. Over 400 responses were obtained. It occurred that a significant majority of these doctors had not expected such results. As causes for this, they mentioned suggestions concerning lower radicality of the techniques used in endoscopic treatment and potential cancer cell dissemination due to high pressure and the presence of CO₂ in the environment. The published results shifted the opinion about open surgery towards a more positive one. A half of the respondents decided to propose endoscopic surgeries only for small tumors. Almost all the respondents declared that they had discussed the LACC results with their patients, while 75% believed that not revealing these results to patients was unethical. In the conclusions, Chiva, Cibula and Querleu state that the results of the LACC trial are “on the table,” but the final conclusions associated with the consequences of these results must be explained and that a time has come to investigate why endoscopic methods produced such poor effects and that this needed fixing, if possible.

Yet another comment sent to “New England Journal of Medicine” was an analysis of the data from the Mayo clinic presented by Gil-Moreno and Magrina⁽¹⁴⁾. The authors analyzed the fate of 111 patients who had undergone classical and endoscopic procedures and did not discover significant differences in overall and progression-free survival. The patients evaluated in the Mayo clinic were characterized by a relatively high risk of relapse (FIGO IB1–IIA1) and a relatively long follow-up (mean 8.6 years). It must also be added that in this center uterine manipulators were not used. The authors from the Mayo clinic therefore raise a problem of the influence of these manipulators on the Ramirez’s outcomes.

These comments made Ramirez defend his arguments. He underlined that radicality of a procedure is determined by pathological tests concerning margins, incision line and the evaluation of the parametria. He also addressed the remark about “inadequate” manner of using manipulators, as the commentators had stated, and assessed it as highly subjective and poorly specific. As for the effect of CO₂, there are some known works that evaluated the effect of this gas on cancer dissemination and found no negative effects of insufflation⁽¹⁵⁾. In a comment to the results from the Mayo clinic, Ramirez pointed out its retrospective nature, low sample size and, in consequence, low reliability. He also almost twice emphasized the higher rate of relapse in the endoscopic group from the Mayo study (14%) compared to his own data (8.4%).

i dość długim, bo wynoszącym średnio 8,6 roku, okresem obserwacji. Na uwagę zasługuje informacja, że w ośrodku tym nie stosowano manipulatorów macicznych i z tego względu autorzy z kliniki Mayo podnoszą problem wpływu tych manipulatorów na wyniki Ramireza.

Wspomniane powyżej komentarze sprowokowały Ramireza do obrony swoich racji. Podkreślił, że o radykalności świadczą wyniki badań histopatologicznych dotyczących marginesów, linii cięcia, a także ocena przymacic. Odnosił się również do zarzutu o „niewłaściwym”, zdaniem komentatorów, sposobie wykorzystania manipulatora jako wybitnie subiektywnego i mało konkretnego. Odnosił się do wpływu CO₂ – znane są prace, w których badano wpływ tego gazu na proces rozprzestrzeniania się choroby nowotworowej, nie wykazując niekorzystnych skutków insuflacji dwutlenkiem węgla⁽¹⁵⁾. W komentarzu do wyników badania z Mayo Ramirez zarzucił mu jego retrospektywny charakter, małą liczebność grupy badanej, a w konsekwencji mniejszą wiarygodność. Podkreślił też prawie dwukrotnie wyższy odsetek nawrotów w grupie operacji endoskopowych przeprowadzonych w Mayo (14%) w porównaniu z własnymi danymi (8,4%).

Podobne w swojej wymowie były odpowiedzi Melameda na zarzuty postawione przez Abdollaha i Gila-Morena. Pierwszemu z nich odpowiedział, że ekstrapolowanie wyników badań zabiegów w innych lokalizacjach anatomicznych i wobec tego dotyczących odmiennych typów histologicznych nowotworów musi być czynione z wielką ostrożnością. Drugiemu zaś zarzucił, podobnie jak Ramirez, słabą moc badania, a interpretowanie takich wyników jako „silny dowód” jest według Melameda nieroztropne.

W lipcowym numerze „Journal of Gynecologic Oncology” z 2018 roku ukazał się ciekawy artykuł koreańskich autorów odnoszący się do wyników LACC⁽¹⁶⁾. Według Koreańczyków zastanawiający jest rażąco niski (2,2%) odsetek wznów po operacjach otwartych wobec około 10% wskazywanych w dostępnym piśmiennictwie⁽¹⁷⁾. Być może ma w tym swój udział relatywnie krótki czas obserwacji, choć należy pamiętać, że był on jednakowy dla obu badanych grup. Możliwe, że wyniki uległyby zmianie, gdyby ponownej oceny dokonano po upływie kolejnych 2 lat. Wysoki odsetek nawrotów w grupie operacji endoskopowych może – zdaniem autorów z Korei – wynikać z niedbalstwa operatora, co wydaje się raczej mało prawdopodobne, jak również z użycia manipulatora, przy którym fragmenty uszkodzonego guza łatwo dostają się do jamy otrzewnej wskutek stosowania podczas operacji pozycji Trendelenburga. W badaniu LACC czynnik ten nie został wzięty pod uwagę, a nawroty po operacjach endoskopowych były głównie wczesnymi nawrotami w miednicy mniejszej. Zminimalizowanie pozycji Trendelenburga, rezygnacja z manipulatora macicy oraz irygacja pochwy przed jej zszyciem mogą ograniczyć miejscowy rozsiew choroby. Autorzy sugerują zmianę pozycji podczas szycia pochwy i szycie z dostępu pochwowego po dokładnym wypłukaniu jamy brzusznej i pochwy przed jej zamknięciem. Według niektórych autorów niezależnym

Melamed’s responses to Abdollah’s and Gil-Moreno’s comments were similar. He stated to Abdollah that extrapolation of outcomes to surgery performed in other anatomic locations and thus concerning different histological types of cancer must be very cautious. As for Gil-Moreno’s remarks, he emphasized, as did Ramirez, low study power, and stated that interpretation of such results as “strong evidence” was imprudent.

The July edition of “Journal of Gynecologic Oncology” from 2018 featured an interesting article of Korean authors about the results of the LACC trial⁽¹⁶⁾. These authors believed that the rate of relapse after open surgery was strikingly low (2.2%) compared to approximately 10% indicated in the literature⁽¹⁷⁾. This might have been caused by a relatively short follow-up period, but it must be remembered that it was identical for both groups. Possibly, the results would have been different if a similar evaluation had been conducted after another 2 years. A high recurrence rate in the endoscopic surgery group may, according to the Korean authors, have resulted from the operator’s negligence, which seems rather unlikely, and from the application of a manipulator, which makes fragments of the damaged tumor easily spread to the peritoneal cavity when used in the Trendelenburg position. In the LACC trial, this factor was not considered, and recurrences after endoscopic procedures were mainly early pelvic relapses. Minimizing the Trendelenburg position, abandoning the use of a uterine manipulator and vaginal irrigation prior to its suturing may limit local dissemination of the disease. The authors suggest changing the position during vaginal suturing and using for this purpose the vaginal access after thorough irrigation of the abdominal cavity and vagina before closure. Some authors argue that the presence of pneumoperitoneum after the use of CO₂ is an independent risk factor for relapse after endoscopic procedures^(16,17). In such cases, the disease tends to recur shortly after the procedure in the form of peritoneal dissemination. The Korean authors believe that the operator’s experience measured as 10 procedures of endoscopic radical hysterectomy (which was one of the inclusion criteria in the LACC trial) is an insufficient requirement, and that real experience can be gained after performing 40–50 procedures of this type. Park claims that this level of experience results in a similar recurrence rate, even in patients with tumors greater than 2 cm, when operated endoscopically and classically. The unavailability of data about tumor size, tumor stage, histological type, type of surgery, surgeon’s experience as well as nationality and ethnic data of the patients in individual subgroups is a considerable weakness of the LACC trial. The authors rightly point out that in centers where endoscopic methods have not been used for a long time, their contribution to cervical cancer treatment is low, and where these techniques have been used for a long time, the contribution of open surgery is low. The Korean authors concluded that it was too early to draw binding conclusions, and stated that the problem required further investigation.

czynnikiem ryzyka nawrotu po operacjach endoskopowych jest obecność odmy otrzewnowej przy użyciu CO₂^(16,17). W takich przypadkach nawrót występuje zwykle krótko po zabiegu w postaci wysiewu otrzewnowego. Koreańczycy uważają, że doświadczenie operatora, którego miarą jest wykonanie 10 zabiegów radykalnej endoskopowej histerektomii (co było jednym z warunków włączenia do badania LACC), to niewystarczający wymóg i o prawdziwym doświadczeniu można mówić dopiero po wykonaniu 40–50 takich zabiegów. Park twierdzi, że to doświadczenie skutkuje podobnym odsetkiem wznów nawet w guzach o średnicy powyżej 2 cm operowanych endoskopowo i metodami otwartymi. Duży mankament badania LACC stanowi brak danych w poszczególnych podgrupach dotyczących wielkości guza, stopnia zaawansowania nowotworu, typu histologicznego guza, typu operacji, doświadczenia chirurga, narodowości i danych etnicznych operowanych pacjentek. Autorzy słusznie zauważają, że tam, gdzie metody endoskopowe stosowane są od niedawna, ich udział w leczeniu raka szyjki macicy jest niewielki, i odwrotnie – tam, gdzie techniki te stosowane są od dawna, niewielki jest udział metod otwartych. Koreańczycy podsumowują, że jest za wcześnie na wyciąganie wiążących wniosków i problem wymaga dalszych badań.

Niemieccy ginekolodzy onkolodzy zareagowali na wyniki badania LACC i publikację Melameda na łamach niemieckiego periodyku branżowego. W swojej opinii zwracają uwagę na kilka mankamentów powyższych badań. Wątpliwości budzi według tego komentatora fakt, że jedynie około 20% pacjentek objętych badaniem Ramireza pochodzi z USA, pozostałe 80% zaś – z Ameryki Południowej, Indii, Chin, Australii, Włoch, Bułgarii, czyli krajów biorących w nim udział. Trudno nie zakwestionować powyższego zastrzeżenia, podważającego wiarygodność wyników uzyskanych u chorych pochodzących z krajów innych niż USA. Kolejnym budzącym wątpliwości faktem w badaniu LACC jest brak danych dotyczących głębokości inwazji oraz rozmiarów guza u prawie 1/3 obserwowanych pacjentek. Podobnie jak w innych komentarzach, autorzy niemieccy zwracają uwagę na znaczenie kryteriów selekcji oraz wpływu krzywej uczenia na wyniki. Niemniej jednak stoją oni na stanowisku, że wybór metody operacji musi zostać szczerze i otwarcie omówiony z pacjentką poinformowaną o wynikach badania LACC⁽¹⁸⁾.

W ramach dyskusji na temat wyników operacji endoskopowych w raku szyjki macicy Naumann zadał retoryczne pytanie: czy już jesteśmy świadkami przedwczesnego zmierzchu tych metod pomimo ich niezaprzeczalnych zalet?⁽¹⁹⁾

Do omawianego tematu odniósł się na łamach „Journal of Gynecologic Oncology” jeden z najbardziej uznanych autoritetów w dziedzinie chirurgii małoinwazyjnej w ginekologii, jej zdecydowany zwolennik, Rainer Kimmig⁽²⁰⁾, przedstawiając konsekwencje i wpływ opublikowanych wyników na dalsze postępowanie w raku szyjki macicy. Ten zwolennik i propagator koncepcji rozwoju i progresji nowotworów w kompartmentach tkankowych podkreśla, że również

German gynecologic oncologists reacted to the results of the LACC trial and Melamed's publication in a German journal. In their comment, they pointed to several shortcomings of these studies. According to these authors, the fact that only 20% of patients in Ramirez's trial came from the USA and the remaining 80% were from South America, India, China, Australia, Italy and Bulgaria, i.e. countries that participated in the trial, raised certain doubts. It is hard not to reject this remark that questions the reliability of the results obtained in patients from countries other than the USA. Another aspect of the LACC trial that raised doubts was the lack of data about depth of invasion and tumor size in almost 1/3 of the patients. As other commentators, the German authors drew attention to the relevance of the selection criteria and the impact of the learning curve on outcomes. Nevertheless, they did admit that the selection of the surgical method must be openly and honestly discussed with the patient who should be informed about the results of the LACC trial⁽¹⁸⁾.

In a discussion about the outcomes of endoscopic surgery in cervical cancer, Naumann asked a rhetorical question: are we already witnessing a premature twilight of these methods in spite of their unquestionable advantages?⁽¹⁹⁾

Furthermore, the debate was undertaken by Rainer Kimmig, a determined advocate and one of the most renowned authorities in minimally invasive surgery in gynecology, in “Journal of Gynecologic Oncology,” where he presented the consequences and effects of the published results on further cervical cancer management⁽²⁰⁾. This supporter and propagator of the idea of cancer development and progression in tissue compartments underlines that cervical cancer is also subjected to these principles. Kimmig underlines that the management algorithms that have been applied in gynecologic oncology for several years have significantly limited indications for radical procedures in cervical cancer. Based on the available British reports, this author notes that approximately 300 procedures of this type are conducted each year in the entire United Kingdom. The remaining patients from the group that used to be selected for surgical intervention are now treated with chemoradiotherapy. Another weakness of Melamed's trial, which is pointed out by Kimmig, is the lack of a multivariate analysis of factors affecting overall and disease-free survival. According to the present treatment standards, a significant proportion of patients from the National Cancer Database, who constituted the material for Melamed's research, should not have been treated surgically as they had FIGO stage II tumors. As other critics of the discussed studies, Kimmig mentions the effects of the learning curve on the results and the lack of sufficient operator verification. Another intriguing fact is not so much the high recurrence rate noted in the endoscopy group (8.4%), as it is similar to that reported in the literature, but the low recurrence rate after open surgery (2.2%), which is far lower than stated in other literature data. Kimmig does not provide an answer to the question whether better quality of surgery or better patient selection could

rak szyjki macicy podlega w swoim rozwoju tym regułom. Obowiązujące od kilku lat algorytmy postępowania w ginekologii onkologicznej, jak podkreśla Kimmig w swoim komentarzu, spowodowały bardzo znaczne ograniczenie wskazań do operacji radykalnych w raku szyjki macicy. Opierając się na dostępnych raportach brytyjskich, autor ten zauważa, że na terenie Wielkiej Brytanii wykonuje się rocznie łącznie około 300 takich zabiegów. Pozostałe pacjentki z grupy tych, które kiedyś były poddawane operacjom chirurgicznym, są leczone radiochemioterapią. Istotnym mankamentem badania Melameda, na który zwraca uwagę Kimmig, jest brak wieloaspektowej analizy czynników wpływających na całkowite i wolne od choroby czasy przeżycia. Według obowiązujących standardów leczenia znaczna część pacjentek z National Cancer Database, które były przedmiotem analizy Melameda, nie powinna być leczona operacyjnie, ponieważ były to chore w stopniu II według FIGO. Podobnie jak inni krytycy omawianych badań, Kimmig zwraca uwagę na wpływ krzywej uczenia na wyniki i brak wystarczającej weryfikacji umiejętności operatorów. Kolejnym intrygującym faktem jest nie tyle wysoki odsetek nawrotów po operacjach endoskopowych (8,4%) – jest on bowiem zbliżony do innych danych z literatury – ile zadziwiająco niski współczynnik wznów po operacjach otwartych (2,2%) – daleko niższy od danych, jakie można napotkać w piśmiennictwie. Kimmig nie udziela odpowiedzi na pytanie, czy o takich wynikach zdecydowały lepsza jakość chirurgii, czy też lepszy „dobór” chorych. Faktem, który zdecydowanie obniża jakość badania LACC, nie tylko według Kimmiga, jest to, że w przypadku 30% zrekrutowanych do badania chorych nie podano danych mających kluczowe znaczenie dla ich dalszego rokowania. Zastanawiające jest, że kompletnymi danymi do analizy dysponowano w przypadku zaledwie 39% pacjentek objętych badaniem. Czy wobec tego 4,5-letni okres obserwacji tak niekompletnie opracowanej grupy upoważnia do formułowania tak istotnych i brzemiennych w skutki wniosków? To pytanie zadane przez Kimmiga podsumowuje jego ocenę⁽²⁰⁾. Pomimo omawianych słabości, jak twierdzi Kimmig, badanie Ramireza jest niezwykle cenne w dyskusjach dotyczących najlepszej procedury chirurgicznej dla pacjentek w zależności od ich indywidualnej sytuacji. Nie możemy – pisze dalej Kimmig – ignorować przedstawionych wyników badań. Nie powinniśmy zmieniać naszych praktyk i musimy pamiętać o korzyściach wynikających z minimalnie inwazyjnej chirurgii w raku szyjki macicy. Niemniej jednak musimy też stale monitorować nasze własne rezultaty, aby identyfikować przyczyny niepowodzeń i je eliminować. Ponadto powinniśmy dostosować podejście chirurgiczne do indywidualnej sytuacji i preferencji chorych. Konieczne jest informowanie pacjentek o wszystkich znanych danych i podejmowanie decyzji o strategii leczenia we współpracy z nimi w ramach procesu świadomej zgody. Badania Ramireza i Melameda zaowocowały większą liczbą pytań niż odpowiedzi, co z kolei niewątpliwie będzie przedmiotem dalszych analiz.

account for such outcomes. The fact that surely lowers the quality of the LACC trial, not only in Kimmig's view, is that crucial data for further prognosis were not available for 30% of the recruited patients. It is curious that complete data for analysis were available for only 39% of the investigated patients. Is then a 4.5 year-long follow-up period for such an incompletely analyzed group sufficient to formulate so significant and far-reaching conclusions? This question, asked by Kimmig, concludes his assessment⁽²⁰⁾.

Despite the discussed weaknesses, Kimmig admits that Ramirez's study is extremely valuable in discussions on the most optimal surgical procedure for patients depending on their individual situation. We cannot, as Kimmig continues, ignore the presented outcomes. We should not change our practices, and we must remember about benefits of minimally invasive surgery in cervical cancer. Nonetheless, we must constantly monitor our own results in order to identify the causes of failures and to eliminate them. Moreover, we should tailor our surgical attitudes to the individual situation and preferences of patients. It is necessary to inform patients about all known data and to make decisions about treatment strategy together with patients as part of the informed consent process. The Ramirez's and Melamed's studies yielded more questions than answers, which will surely create a field for further analyses.

A European attempt to respond to the outcomes presented by Ramirez and Melamed is the initiative of Luis Chiva from the University of Pamplona. He planned a large, retrospective trial on the fate of patients operated for early cervical cancer in 2013–2014 using open and endoscopic approaches. This European, multicenter, observational trial is to recruit approximately 1,000 patients in 6 months. The recurrence rate, overall survival and relapse-free survival as well as other data will be compared with the results of the LACC trial and may possibly be a significant contribution to the discussion on the safety of minimally invasive surgery in cervical cancer. However, it must be remembered that, as a retrospective, non-randomized study, this analysis will have a significantly lower power than the LACC trial, but avoiding the aforementioned errors and imperfections of Ramirez's study will grant Chiva's initiative, entitled SUCCOR, a comparable force of impact.

Conflict of interest

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

Europejską próbą odpowiedzi na wyniki badań opublikowane przez Ramirez i Melamed jest inicjatywa Luisa Chivy z uniwersytetu w Pampelunie, który zaplanował duże retrospektywne badanie dotyczące losów pacjentek operowanych z powodu wczesnego raka szyjki macicy metodą otwartą i endoskopową w latach 2013–2014. Do tego wielośrodkowego europejskiego badania obserwacyjnego ma zostać zrekrutowanych w ciągu 6 miesięcy około 1000 pacjentek. Częstość nawrotów, przeżycia całkowite i wolne od cech wznowy oraz inne uzyskane dane zostaną porównane z wynikami badania LACC i być może będą stanowiły istotny głos w dyskusji na temat bezpieczeństwa metod małoinwazyjnych w leczeniu raka szyjki macicy. Należy jednak pamiętać, że jako badanie retrospektywne, nierandomizowane analiza ta będzie miała znacznie mniejszą moc niż LACC, choć z kolei uniknięcie błędów i niedoskonałości badania Ramirez, o których była mowa powyżej, pozwoli uzyskać badaniu SUCCOR – bo taką nazwę nosi inicjatywa Chivy – porównywalną siłę oddziaływania.

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. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group; Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS et al.: A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050–2059.
2. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S et al.: Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2224–2229.
3. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM et al.: Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 695–700.
4. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G et al.: Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2005; 241: 232–237.
5. Wang YZ, Deng L, Xu HC et al.: Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 928.
6. Shazly SA, Murad MH, Dowdy SC et al.: Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 457–471.
7. Sert BM, Boggess JF, Ahmad S et al.: Robot-assisted versus open radical hysterectomy: a multi-institutional experience for early-stage cervical cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 513–522.
8. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
9. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R et al.: Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 1895–1904.
10. Laparoscopic Approach to Cervical Cancer (LACC), ClinicalTrials.gov, NCT00614211.
11. Melamed A, Margul DJ, Chen L et al.: Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 1905–1914.
12. Abdollah F, Keeley J, Menon M: Minimally invasive or abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:793.
13. Chiva L, Cibula D, Querleu D: Minimally invasive or abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 793–794.
14. Gil-Moreno A, Magrina JF: Minimally invasive or abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 794.
15. Fei L, Pan L, Li L et al.: Effects of a simulated CO₂ pneumoperitoneum environment on the proliferation, apoptosis, and metastasis of cervical cancer cells *in vitro*. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2497–2503.
16. Park JY, Nam JH: How should gynecologic oncologists react to the unexpected results of LACC trial? *J Gynecol Oncol* 2018; 29: e74.
17. Park JY, Kim DY, Kim JH et al.: Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 59–67.
18. Hillemanns P, Brucker S, Holthaus B et al.: Comment on the LACC trial investigating early-stage cervical cancer by the Uterus Commission of the Study Group for Gynecologic Oncology (AGO) and the Study Group for Gynecologic Endoscopy (AGE) of the German Society for Gynecology and Obstetrics (DGGG). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 766–767.
19. Naumann RW: Minimally invasive radical hysterectomy has many benefits compared with open radical hysterectomy: will the LACC trial cause the premature demise of this procedure? *J Minim Invasive Gynecol* 2019; 26: 379–380.
20. Kimmig R, Ind T: Minimally invasive surgery for cervical cancer: consequences for treatment after LACC study. *J Gynecol Oncol* 2018; 29: e75.

Nikoła Zmarzły^{1,2}, Ewelina Hermyt³, Andrzej Witek³, Joanna Gola², Urszula Mazurek⁴

Płynna biopsja w raku endometrium

Liquid biopsies in endometrial cancer

¹ Wyższa Szkoła Techniczna w Katowicach, Katowice, Polska

² Zakład Biologii Molekularnej, Katedra Biologii Molekularnej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Sosnowiec, Polska

³ Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska

⁴ Bielska Wyższa Szkoła im. J. Tyszkiewicza, Bielsko-Biała, Polska

Adres do korespondencji: Ewelina Hermyt, Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel.: +48 32 789 47 31, e-mail: ewelina.hermyt@gmail.com

¹ Katowice School of Technology, Katowice, Poland

² Department of Molecular Biology, Faculty of Pharmaceutical Sciences in Sosnowiec, Medical University of Silesia in Katowice, Sosnowiec, Poland

³ Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia in Katowice, Katowice, Poland

⁴ Jozef Tyszkiewicz Higher School in Bielsko-Biała, Bielsko-Biała, Poland

Correspondence: Ewelina Hermyt, Department of Gynecology and Obstetrics, Medyków 14, 40-752 Katowice, Poland, tel.: +48 32 789 47 31, e-mail: ewelina.hermyt@gmail.com

Streszczenie

Płynna biopsja polega na molekularnej analizie płynnego materiału biologicznego uzyskanego metodą nieinwazyjną lub minimalnie inwazyjną. Ta nowatorska metoda jest wykorzystywana w różnych dziedzinach medycyny, a szczególnie często w onkologii, w tym w diagnostyce raka endometrium, który jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów ginekologicznych na świecie. Rak endometrium stanowi poważny problem medyczny i społeczny, co skłania badaczy do poszukiwania nowych metod diagnostycznych, a także obiecujących celów dla terapii ukierunkowanej molekularnie. W przypadku tego nowotworu materiałem służącym do badań mogą być m.in. krążące komórki nowotworowe, krążące DNA guza, egzosomy, pozakomórkowe RNA, pozakomórkowe mikroRNA oraz nowotworowo przekształcone płytki krwi. Potencjalne wykorzystanie kliniczne materiałów pochodzących z płynnej biopsji obejmuje najczęściej ustalenie rozpoznania choroby nowotworowej, wybór terapii, prognozę wyników leczenia, monitorowanie przebiegu odpowiedzi na terapię, obserwację ewolucji guza, wykrywanie choroby resztkowej oraz wykrywanie oporności na leczenie. Przeprowadzenie płynnej biopsji w raku endometrium jest możliwe z wykorzystaniem różnorodnego materiału biologicznego, w tym krwi (osocze, surowica), popłuczyn z jamy macicy, moczu i popłuczyn z jamy otrzewnej. Płynna biopsja może się okazać wielką rewolucją w diagnostyce raka endometrium i jest uważana za potencjalną ścieżkę do wprowadzenia medycyny spersonalizowanej.

Słowa kluczowe: płynna biopsja, rak endometrium, pozakomórkowe kwasy nukleinowe, egzosomy, mikroRNA

Abstract

Liquid biopsy involves molecular analysis of liquid biological material obtained by non-invasive or minimally invasive methods. This innovative method has been used in various fields of medicine, especially in oncology, including the diagnosis of endometrial cancer which is one of the most commonly diagnosed gynecologic cancers across the world. Since endometrial cancer is a serious medical and social problem, researchers are on the lookout for new diagnostic methods as well as novel targets for molecularly targeted therapy. Materials with potential applications in analyses include circulating tumor cells, circulating tumor DNA, exosomes, cell-free RNA, cell-free microRNAs and tumor-educated platelets. Materials obtained by liquid biopsy may have a variety of clinical uses in cancer diagnosis, selection of therapy, prediction of treatment prognosis, monitoring of therapeutic response, tracing the pattern of tumor evolution, detection of minimal residual disease, and determination of resistance to treatment. Liquid biopsy in endometrial cancer can be performed using different biological materials including blood (plasma, serum), uterine lavage fluid, urine, and peritoneal lavage fluid. Liquid biopsy may prove to be a truly revolutionary method in the diagnostic work-up for endometrial cancer, and it is considered to be a step forward on the path towards personalized medicine.

Keywords: liquid biopsy, endometrial cancer, cell-free nucleic acids, exosomes, microRNA

WSTĘP

Płynna biopsja (*liquid biopsy*) polega na pobraniu płynnego materiału biologicznego w celu przeprowadzenia analizy molekularnej uzyskanego materiału. Jest to metoda nieinwazyjna lub minimalnie inwazyjna, uznawana za przyszłość nowoczesnej onkologii. W przypadku chorób nowotworowych do krwiobiegu zostają uwolnione m.in. komórki nowotworowe i fragmenty kwasów nukleinowych, które następnie mogą zostać poddane analizie molekularnej. Elementy płynnej biopsji są wykorzystywane nie tylko w onkologii, ale także w innych dziedzinach medycyny, np. w kardiologii (oznaczanie krążących komórek śródbłonna) i w diagnostyce prenatalnej (poza-komórkowe płodowe DNA, *cell-free fetal DNA*, *cffDNA*). Wraz z rozwojem technologii płynna biopsja zaczęła umożliwiać również badanie wszystkich innych niż krew płynów ustrojowych, w tym m.in. moczu, płynu mózgowo-rdzeniowego, płynu pobranego z jam ciała w przypadkach wodobrzusza lub wysięku opłucnowego, a także stolca, śliny czy popłuczyn z jamy macicy^(1,2).

Potencjalne wykorzystanie kliniczne materiałów pochodzących z płynnej biopsji obejmuje najczęściej: ustalenie rozpoznania choroby nowotworowej, wybór terapii, prognozę wyników leczenia, monitorowanie przebiegu odpowiedzi na terapię, obserwację ewolucji guza, wykrywanie choroby resztkowej oraz wykrywanie oporności na leczenie⁽²⁻⁴⁾. Opisano wiele chorób nowotworowych, w których przebiegu wykorzystywano płynną biopsję, m.in. nowotwory piersi, jajnika, płuc, wątroby, prostaty, głowy i szyi, dróg żółciowych, jelita grubego, pęcherza moczowego czy mięsaki⁽⁵⁾. Płynna biopsja może w przyszłości zastąpić biopsje tradycyjne, które są badaniami inwazyjnymi, kosztownymi, czasochłonnymi, obciążonymi ryzykiem wystąpienia powikłań i trudnymi do wielokrotnego wykonania w czasie prowadzonej terapii⁽⁶⁾.

PLYNNA BIOPSJA W RAKU ENDOMETRIUM

Rak endometrium jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów ginekologicznych na świecie^(7,8). Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2016 roku w Polsce nowotwory złośliwe trzonu macicy odnotowano u 6266 pacjentek, co stanowiło 7,7% ogólnej liczby nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce (4. miejsce pod względem częstości występowania u kobiet). Liczba zgonów z powodu tego typu nowotworu wyniosła w tym roku 1600, co odpowiadało 3,6% ogółu zgonów z powodu nowotworów złośliwych (7. miejsce pod względem częstości zgonów wśród kobiet)⁽⁹⁾. Jednym z najczęstszych objawów raka endometrium są nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych. Właściwym postępowaniem w przypadku ich występowania jest niezwłoczne uzyskanie materiału do oceny histopatologicznej, co zapewnia weryfikację natury krwawienia⁽¹⁰⁾. Większość pacjentek, u których obserwuje się nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych, nie choruje na

INTRODUCTION

Liquid biopsy is a procedure which involves taking a sample of biological material to conduct a molecular analysis that helps with cancer diagnosis and treatment. This non-invasive or minimally invasive method has already been heralded as the future of modern oncology. In patients with cancer, cancerous cells and fragments of nucleic acids are released into the bloodstream. These materials can be subjected to molecular analysis. Elements of liquid biopsy are used not only in oncology, but also in other areas of medicine, e.g. in cardiology (determination of circulating endothelial cells) and prenatal diagnostics (cell-free fetal DNA, *cffDNA*). Based on advancements in technology, liquid biopsy has also created a possibility to examine all body fluids other than blood – urine, cerebrospinal fluid, fluid sampled from body cavities in patients with ascites or pleural effusion as well as stool, saliva or uterine lavage fluid^(1,2).

Materials obtained by liquid biopsy may have a variety of clinical uses in cancer diagnosis, selection of therapy, prediction of treatment prognosis, monitoring of therapeutic response, tracing the pattern of tumor evolution, detection of minimal residual disease, and determination of resistance to treatment⁽²⁻⁴⁾. There are reports on the application of liquid biopsy in a number of neoplastic diseases including cancers of the breast, ovary, lungs, liver, prostate, head and neck, bile ducts, large bowel, urinary bladder, or sarcomas⁽⁵⁾.

In the future, liquid biopsy may replace traditional biopsies which are not only invasive, but also costly, time-consuming, associated with the risk of complications, and difficult to perform multiple times during therapy⁽⁶⁾.

LIQUID BIOPSY IN ENDOMETRIAL CANCER

Endometrial cancer is one of the most commonly diagnosed gynecologic cancers throughout the world^(7,8). According to the Polish National Cancer Registry data, endometrial malignancies were diagnosed in a total of 6,266 patients in 2016, which represented 7.7% of the total number of malignant tumors diagnosed in women in Poland (4th most prevalent cancer type in women). The number of deaths from this type of cancer in that year reached 1,600, which accounts for 3.6% of all deaths from malignant neoplasms (7th most fatal cancer in women)⁽⁹⁾. One of the most common symptoms of endometrial cancer is abnormal vaginal bleeding. Appropriate management in patients presenting with this symptom involves immediate collection of material for histopathological examination to determine the nature of bleeding⁽¹⁰⁾. Most women with abnormal vaginal bleeding do not have endometrial cancer, but nevertheless undergo an invasive diagnostic procedure associated with the risk of various complications. Liquid biopsy, on the other hand, offers an opportunity to avoid uterine curettage, which is an invasive procedure.

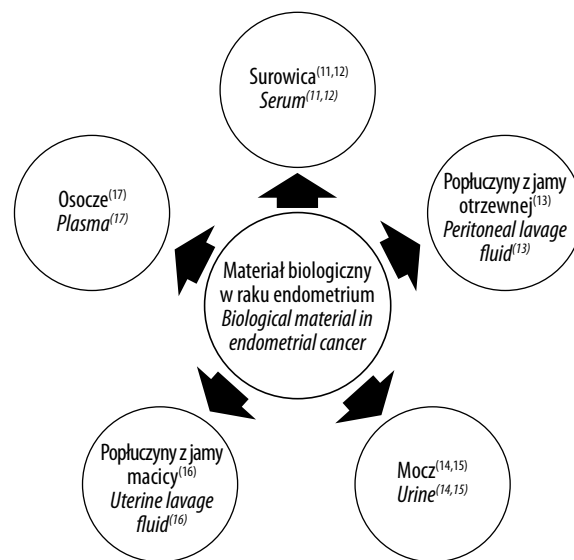
raka endometrium, przechodzi jednak inwazyjny zabieg diagnostyczny, obarczony ryzykiem różnych powikłań. W wypadku wykonania płynnej biopsji możliwe jest uniknięcie inwazyjnego zabiegu wyłuszczenia jamy macicy. Wyzwaniem klinicznym w odniesieniu do płynnej biopsji w raku endometrium jest identyfikacja nowych celów molekularnych i biomarkerów. Z tego powodu wysiłki badaczy koncentrują się na odkryciu nowych, nieinwazyjnych metod zrozumienia architektury molekularnej guza. W raku endometrium płynna biopsja obejmuje takie aspekty kliniczne, jak wczesne ustalenie rozpoznania choroby nowotworowej, fenotypowanie, dobór terapii i monitorowanie choroby w czasie rzeczywistym. Klasyczna postać płynnej biopsji obejmuje analizę materiału pozyskanego z krwi obwodowej, natomiast w raku endometrium badacze wykorzystują również m.in. popłuczyny pobrane z jamy macicy, co stanowi alternatywną formę przeprowadzania płynnej biopsji. Płyn pobrany z jamy macicy zawiera wiele białek charakterystycznych dla różnych funkcji endometrium oraz wskazujących na jego stan. Analiza popłuczyn z jamy macicy obejmuje również ocenę heterogenności genetycznej raka endometrium, co rozwiązuje potencjalny problem niepełnej charakterystyki genetycznej^(2,3). Oprócz krwi i popłuczyn z jamy macicy do przeprowadzenia płynnej biopsji w raku endometrium badacze wykorzystują również mocz i popłuczyny z jamy otrzewnej. Natomiast do wykonania badań z krwi używa się zarówno osocza, jak i surowicy⁽¹¹⁻¹⁷⁾ (ryc. 1).

Dynamiczny rozwój aparatury oraz metod diagnostycznych umożliwił znaczne pogłębienie wiedzy na temat etiopatogenezy raka endometrium, wskazując na heterogenność molekularną związaną z histologiczną różnorodnością tego typu raka, a tym samym pozwalając na wprowadzenie nowych, spersonalizowanych strategii diagnostycznych i terapeutycznych stosowanych w przypadku tego nowotworu. Coraz częściej w diagnostyce klinicznej analiza cytologiczna jest łączona z analizą molekularną. Duże nadzieje wiąże się z płynną biopsją.

Wśród potencjalnych celów oznaczeń w płynnej biopsji w raku endometrium wymienia się m.in.: krążące komórki nowotworowe (*circulating tumor cells*, CTCs), krążące DNA guza (*circulating tumor DNA*, ctDNA), pozakomórkowe DNA (*cell-free DNA*, cfDNA), egzosomy (*exosomes*), pozakomórkowe RNA (*cell-free RNA*, cfRNA), pozakomórkowe mikroRNA (*cell-free miRNA*, cfmiRNA) oraz nowotworowo przekształcone płytki krwi (*tumor-educated platelets*, TEPs)^(2,4,11,18,19) (ryc. 2). W niniejszym opracowaniu omówiono elementy molekularne najczęściej opisywane w literaturze przedmiotu jako cele oznaczeń molekularnych w płynnej biopsji w raku endometrium.

KRAŻĄCE KOMÓRKI NOWOTWOROWE (CTCs)

Krążące komórki nowotworowe są pojedynczymi komórkami guza, które krążą we krwi obwodowej po odłączeniu się od ogniska pierwotnego. Komórki te uważane są za źródło



Ryc. 1. Źródła materiału biologicznego wykorzystywanego dotychczas do przeprowadzania płynnej biopsji w raku endometrium⁽¹¹⁻¹⁷⁾

Fig. 1. Sources of biological material used to date for performing liquid biopsy in endometrial cancer⁽¹¹⁻¹⁷⁾

A clinical challenge related to the application of liquid biopsy in endometrial cancer is the identification of new molecular targets and biomarkers. Consequently, the efforts of researchers are aimed at developing novel non-invasive methods of understanding the molecular architecture of tumors. In endometrial cancer, liquid biopsy involves a number of clinical aspects such as early cancer diagnosis, phenotyping, choice of therapy, and real-time monitoring of the disease. Conventional liquid biopsy relies on the analysis of material obtained from peripheral blood. In endometrial cancer, researchers also use uterine lavage fluid, which is an alternative form of liquid biopsy. Fluid sampled from the uterine cavity contains a number of proteins that are specific to different functions of the endometrium and indicate its condition. The analysis of uterine lavage fluid also comprises an assessment of genetic heterogeneity associated with endometrial cancer, thus resolving the potential problem of incomplete genetic characterization^(2,3). In addition to blood and uterine lavage fluid, other materials used for conducting liquid biopsy in endometrial cancer include urine and peritoneal lavage fluid. Blood tests are performed both with plasma and serum⁽¹¹⁻¹⁷⁾ (Fig. 1). Rapid development of equipment and diagnostic methods has significantly expanded the knowledge of etiopathogenesis of endometrial cancer, revealing molecular heterogeneity associated with the histological diversity of this type of cancer, and thus allowing the launch of new, personalized diagnostic and therapeutic strategies for the treatment of this cancer type. Increasingly, cytological analysis is combined with molecular analysis in clinical diagnostic work-up, and high hopes are being pinned on liquid biopsy. Potential targets in liquid biopsy analysis in patients with

Płynna biopsja Liquid biopsy

Potencjalne cele oznaczeń molekularnych^(2,4,11,18,19) *Potential targets for molecular assays^(2,4,11,18,19)*

Krążące komórki nowotworowe (*circulating tumor cells, CTCs*)
Circulating tumor cells (CTCs)

Pozakomórkowe DNA (*cell-free DNA, cfDNA*), mitochondrialne pozakomórkowe DNA (*mitochondrial cell-free DNA, cfmtDNA*), krążące DNA guza (*circulating tumor DNA, ctDNA*)
Cell-free DNA (cfDNA), mitochondrial cell-free DNA (cfmtDNA), circulating tumor DNA (ctDNA)

Egzosomy, zwane również pęcherzykami pozakomórkowymi (*extracellular vesicles, EVs*), krążącymi egzosomami (*circulating exosomes*), onkosomami (*oncosomes*), krążącymi mikropecherzykami (*circulating microvesicles, cMV*)
Exosomes, also referred to as extracellular vesicles (EVs), circulating exosomes, oncosomes, circulating microvesicles (cMV)

Nowotworowo przekształcone płytki krwi (*tumor-educated platelets, TEPs*)
Tumor-educated platelets (TEPs)

Pozakomórkowe mikroRNA (*cell-free miRNA, cfmiRNA*)
Cell-free miRNA (cfmiRNA)

Pozakomórkowe RNA (*cell-free RNA, cfrRNA*)
Cell-free RNA (cfrRNA)

Potencjalne wykorzystanie kliniczne^(2,4) *Potential clinical application^(2,4)*

DIAGNOZA
DIAGNOSIS

PROGNOZA
PROGNOSIS

WYBÓR TERAPII
SELECTION OF THERAPY

MONITOROWANIE TERAPII
MONITORING OF THERAPY

WYKRYWANIE CHOROBY RESZTKOWEJ
DETECTION OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE

Ryc. 2. Schemat ukazujący wybrane potencjalne cele molekularne i potencjalne wykorzystanie kliniczne materiału pobranego w czasie płynnej biopsji w raku endometrium^(2,4,11,18,19)

Fig. 2. Diagram presenting selected potential molecular targets and potential clinical applications of material collected by liquid biopsy in endometrial cancer^(2,4,11,18,19)

dło odległych przerzutów⁽²⁰⁾. CTCs zostały po raz pierwszy opisane w 1869 roku przez Ashwortha, a wraz z rozwojem techniki zostały przebadane pod kątem przydatności jako biomarkery diagnostyczne, prognostyczne i predykcyjne w wielu typach nowotworów. CTCs są wydzielane zarówno przez pierwotne, jak i wtórne guzy nowotworowe. Podkreśla się, że ich oznaczanie ma przewagę nad wykonywaniem tradycyjnej biopsji tkankowej ze względu na łatwość pobrania materiału, możliwość wielokrotnego przeprowadzenia badań oraz badanie całości materiału pochodzącego z guza, a nie tylko jego wybranej części. Tradycyjna biopsja jest również niekomfortowa dla pacjenta i nie zawsze możliwa do przeprowadzenia. W porównaniu z liczbą elementów morfotycznych występujących we krwi CTCs są rzadko występującymi znaleziskami, a ich izolacja, określenie liczby, a także charakterystyka stanowią techniczne wyzwania. Oczekiwana użyteczność kliniczna CTCs wymaga przeprowadzenia dalszych badań, które mogą pomóc rozwinąć w przyszłości nowe strategie antynowotworowe^(6,21).

endometrial cancer include circulating tumor cells (CTCs), circulating tumor DNA (ctDNA), cell-free DNA (cfDNA), exosomes, cell-free RNA (cfrRNA), cell-free miRNA (cfmiRNA), and tumor-educated platelets (TEPs)^(2,4,11,18,19) (Fig. 2). This paper presents the molecular elements which are most commonly described in the literature as targets for molecular testing in fluid biopsy in endometrial cancer.

CIRCULATING TUMOR CELLS (CTCs)

Circulating tumor cells are individual cells shed from the primary tumor which circulate in the peripheral blood of patients with cancer. CTCs are considered to be a source of distant metastases⁽²⁰⁾. CTCs were first described in 1869 by Ashworth, and as technology advanced, they were investigated for their utility as diagnostic, prognostic and predictive biomarkers in many types of cancer. CTCs are released both by primary and secondary tumors. It is stressed that the analysis of CTCs is superior to traditional tissue biopsy,

Uważa się, że stwierdzenie CTCs we krwi obwodowej w nowotworach litych wiąże się ze złą prognozą. Kiss i wsp. przeprowadzili analizę obecności CTCs we krwi chorych z rakiem endometrium poddanych zabiegowi operacyjnemu przy użyciu narzędzia do separacji komórek MetaCell®. Badanie wykazało, że aż w 75% przypadków raka endometrium wykryto CTCs. Może to wskazywać, że wykorzystanie tej technologii pozwoli na wydajne wychwytywanie CTCs, co w dalszej kolejności umożliwi ich hodowlę przy zachowaniu oryginalnego fenotypu. W efekcie możliwe będzie dalsze badanie charakterystyki funkcjonalnej i molekularnej tych komórek⁽²²⁾.

Z kolei Bogani i wsp. oceniali obecność CTCs we krwi pobranej od 28 pacjentek z 3. stopniem zróżnicowania raka endometrium według FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) przy użyciu narzędzia CellSearch CTC®. Obecność CTCs stwierdzono jedynie u 7% chorych (jako wynik pozytywny przyjęto wykrycie co najmniej 2 CTCs), co korelowało z naciekaniami miometriu i zajęciem węzłów chłonnych. Co więcej, występowanie CTCs wykazano jedynie u pacjentek z typem endometrioidalnym raka endometrium⁽²³⁾. Wydaje się, że tak duże rozbieżności w wykrywaniu CTCs mogą wynikać z zastosowania różnych metod badawczych.

Alonso-Alconada i wsp. określili profil ekspresji genów związanych z przejściem nabłonkowo-mezenchymalnym (*epithelial-mesenchymal transition*, EMT) oraz komórkami macierzystymi w CTCs wyizolowanych z krwi obwodowej 34 pacjentek z rakiem endometrium w stadiach od IB do IV w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowiło 27 zdrowych osób. Eksperyment pozwolił na wykrycie CTCs wśród chorych wysokiego ryzyka cechujących się niekorzystnym rokowaniem. Wskazano również potencjalne markery CTCs, takie jak: *ETV5*, *NOTCH1*, *SNAI1*, *TGFBI*, *ZEB1* i *ZEB2*. Natomiast ekspresja *CTNNB1*, *STS*, *GDF15*, *RELA*, *RUNX1*, *BRAF* oraz *PIK3CA* może być celem terapeutycznym w raku endometrium⁽²⁴⁾.

POZAKOMÓRKOWE DNA (cfDNA), KRAŻĄCE DNA GUZA (ctDNA)

Opracowanie nieinwazyjnej metody płynnej biopsji na podstawie analizy pozakomórkowego DNA stwarza możliwość rozwoju nowych metod diagnostycznych w chorobach nowotworowych. cfDNA zostało po raz pierwszy opisane ponad 50 lat temu, a w następnych latach zauważono, że występuje ono w zwiększonej ilości u osób z chorobą nowotworową w porównaniu z grupą kontrolną. Część cfDNA, która pochodzi z guza, nazywana jest krążącym DNA guza (ctDNA). Jego analiza pozwala na identyfikację zmian specyficznych dla danego typu nowotworu⁽²⁵⁾. Wykrywanie i charakterystyka ctDNA na poziomie molekularnym stanowią duże wyzwanie ze względu na jego ograniczone występowanie i niewystarczającą liczbę próbek pobranych w czasie pojedynczej, klasycznej biopsji. W konsekwencji uzyskanie szczegółowych informacji odnośnie do hetero-

for material can be collected easily, tests can be performed repeatedly, and the entire tumor-derived material – rather than just a selected part – can be analyzed. Another important aspect to consider is that traditional biopsy causes patient discomfort, and it is not always possible or practical. Compared to the number of morphotic elements found in human blood, CTCs are rare to find, and their isolation, determination of count, and characterization pose a technical challenge. The expected clinical benefits of CTCs require further studies which may contribute to the development of new anticancer strategies in the future^(6,21). The detection of CTCs in peripheral blood in patients with solid tumors is believed to be associated with poor prognosis. Kiss et al. evaluated the presence of CTCs in the blood of patients with endometrial cancer who underwent a surgical procedure, using MetaCell® separation technology for CTCs. The study found that 75% of endometrial cancer cases were associated with the presence of CTCs. The findings may suggest that the technology applied in the study is capable of efficiently capturing CTCs. As the next step, they can be cultured while maintaining their original phenotype. As a result, it will be possible to conduct further studies on the functional and molecular characteristics of these cells⁽²²⁾. Bogani et al. evaluated the presence of CTCs in blood collected from 28 patients diagnosed with grade 3 endometrial cancer according to the FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) classification. The study was conducted using CellSearch CTC® kit. Only 7% of study patients were found to be positive for CTCs (a positive result was the detection of at least 2 CTCs). The presence of CTCs was significantly correlated with myometrial invasion and lymph node involvement. Also, CTCs were detected only in patients with endometrioid endometrial cancer⁽²³⁾. It appears that such large discrepancies in the detection of CTCs may be due to the application of different study methods.

Alonso-Alconada et al. determined the expression profile of genes associated with the epithelial-mesenchymal transition (EMT) and stem cells in CTCs isolated from the peripheral blood of 34 patients with endometrial cancer ranging from grade 3 stage IB to stage IV, compared to 27 healthy controls. The study detected CTCs in a group of high-risk patients with unfavorable prognosis. Also, potential CTC markers were identified, including *ETV5*, *NOTCH1*, *SNAI1*, *TGFBI*, *ZEB1* and *ZEB2*, while the expression of *CTNNB1*, *STS*, *GDF15*, *RELA*, *RUNX1*, *BRAF* and *PIK3CA* suggested potential therapeutic targets in endometrial cancer⁽²⁴⁾.

CELL-FREE DNA (cfDNA), CIRCULATING TUMOR DNA (ctDNA)

The elaboration of a non-invasive method of liquid biopsy based on cell-free DNA analysis provides an opportunity for the development of new diagnostic methods for cancer. cfDNA was first described more than 50 years ago, and

genności guza i genomu nowotworu może nie być możliwe. Obiecujące wydaje się natomiast wykorzystanie cfDNA jako biomarkera zmian zachodzących w obrębie DNA guza, takich jak mutacje punktowe, niestabilność mikrosatelitarna, hipermetylacja DNA, a także utrata heterozygotyczności⁽²⁶⁾.

Dobrzycka i wsp. oznaczali cfDNA w grupie 109 pacjentek z rakiem endometrium (87 z typem I i 22 z typem II), podanych brzusznej histerektomii z obustronnym wycięciem przydatków metodą polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (*polymerase chain reaction – restriction fragments length polymorphism*, PCR-RFLP). Materiał badany stanowiła krew obwodowa (osocze) pobrana od każdej chorej na dzień przed przeprowadzeniem operacji. Zaobserwowano, że cfDNA było stosunkowo często wykrywane u pacjentek we wczesnym stadium raka endometrium typu II. Autorzy wskazują, że oznaczenie cfDNA może zostać wykorzystane jako nowa metoda diagnostyczna w tym typie nowotworu, a także służyć jako marker w prognozowaniu rokowania i umożliwić indywidualizację schematu leczenia w typie II raka endometrium. Dodatkowo wyniki mogą sugerować, że obecność cfDNA może być obiecującym, niezależnym markerem prognostycznym opartym na DNA dla raka endometrium typu II przed postawieniem diagnozy, choć podkreśla się, iż obecnie pochodzenie cfDNA nie jest jeszcze w pełni zrozumiałe⁽²⁷⁾.

Cicchillitti i wsp. oznaczali stężenie cfDNA surowicy u 59 pacjentek z rozpoznaniem rakiem endometrium, od których pobrano krew obwodową przed zabiegiem oraz przed włączeniem leczenia. W grupach G2 i G3 raka endometrium wykazano znacznie zwiększony poziom cfDNA w porównaniu z grupą G1. Podwyższone stężenie cfDNA zaobserwowano również u chorych powyżej 65. roku życia w porównaniu z młodszymi kobietami, co jednak nie korelowało ze stopniem złośliwości histologicznej (*grading*). W grupie młodszych pacjentek odnotowano korelacje pomiędzy uwalnianiem cfDNA i stopniem raka endometrium, największe w G2 i G3 w porównaniu z grupą G1. W surowicy pacjentek oznaczono również stężenie cfmtDNA (*mitochondrial cell-free DNA*), czyli mitochondrialnej frakcji cfDNA, nie wykazano jednak różnic w jego poziomie zarówno w raku endometrium w porównaniu z grupą kontrolną, jak i pomiędzy poszczególnymi stopniami złośliwości histologicznej i zaawansowania anatomicznego choroby (*staging*). Niektóre z dotychczas przeprowadzonych badań wykazały potencjalny związek pomiędzy krążącym cfmtDNA a chorobami nowotworowymi, jednak praca Cicchillitti i wsp. jest prawdopodobnie jedyną, w której badano jego występowanie w raku endometrium⁽¹¹⁾.

Vizza i wsp. oznaczali cfDNA metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (*quantitative polymerase chain reaction*, qPCR) w surowicy 60 pacjentek z rozpoznaniem rakiem endometrium oraz 22 pacjentek bez schorzeń ginekologicznych. Wykazano, że zawartość cfDNA w grupie G1 raka endometrium i w grupie kontrolnej była podobna, istotny wzrost zawartości całkowitego cfDNA zaobserwo-

in the course of time it was shown to occur in increased amounts in cancer patients compared to control groups. Circulating tumor DNA (ctDNA) is tumor-derived fragmented DNA in the bloodstream. ctDNA analysis is a method to identify changes that are specific to particular tumor types⁽²⁵⁾. The detection and characterization of ctDNA at the molecular level represent a major challenge because of its limited occurrence and insufficient number of samples taken during a single conventional biopsy. Consequently, it may not be possible to obtain appropriately detailed information about tumor heterogeneity and cancer genome. However, a potentially promising strategy is to use cfDNA as a biomarker of changes occurring within tumor DNA, such as point mutations, microsatellite instability, DNA hypermethylation and loss of heterozygosity⁽²⁶⁾. Dobrzycka et al. conducted a study in a group of 109 patients with endometrial cancer (87 with type I and 22 with type II) who underwent abdominal hysterectomy with bilateral adnexectomy. The researchers evaluated cfDNA by PCR-RFLP (*polymerase chain reaction – restriction fragment length polymorphism analysis*). The study material was peripheral blood (plasma) collected from each patient one day prior to surgery. cfDNA was detected relatively frequently in patients with early-stage type II endometrial cancer. The authors concluded that cfDNA analysis could be used as a novel diagnostic method in this cancer type, and might serve as a marker to predict patient prognosis and allow personalized treatment in type II endometrial cancer. In addition, the findings suggest that the presence of cfDNA may be a promising, independent DNA-based prognostic marker for type II endometrial cancer prior to diagnosis, even though it is stressed that the origin of cfDNA is not yet fully understood⁽²⁷⁾.

Cicchillitti et al. measured the blood serum concentration of cfDNA in a total of 59 patients diagnosed with endometrial cancer, based on peripheral blood samples collected before surgery and prior to the start of treatment. cfDNA levels were considerably higher in patients with G2 and G3 endometrial cancer than in the G1 group. Elevated cfDNA levels were also noted in patients over 65 years of age compared to younger women, however, no correlation was found with histological malignancy grade. Correlations between cfDNA release and endometrial cancer grade were observed in younger patients: the highest in G2 and G3 compared to G1. Also, the content of mitochondrial cell-free DNA (cfmtDNA) was assessed in the patients' serum, but there were no differences in cfmtDNA level either in endometrial cancer in comparison to the control group or between different histological malignancy grades and the anatomical extent of the disease (cancer staging). Some of the studies to date have shown a potential relationship between circulating cfmtDNA and cancer, however, the study by Cicchillitti et al. is probably the only one where cfmtDNA was investigated in the context of endometrial cancer⁽¹¹⁾.

Vizza et al. evaluated cfDNA by quantitative polymerase chain reaction (qPCR) in serum samples collected from

wano natomiast w grupach G2 i G3, co może wskazywać na przydatność cfDNA jako markera prognostycznego w tym nowotworze⁽¹²⁾.

Bolivar i wsp. wykonali sekwencjonowanie cfDNA wyizolowanego z osocza krwi obwodowej oraz DNA guza uzyskanego od 48 pacjentek z rozpoznaniem rakiem endometrium w celu identyfikacji występujących mutacji. Na podstawie literatury przedmiotu ocenia się, że około 90% raków endometrium charakteryzuje się co najmniej jedną mutacją w genach *CTNNB1*, *KRAS*, *PTEN* lub *PIK3CA*. Badanie wykazało, że u 94% chorych wykryto co najmniej jedną mutację w analizowanych genach, a u 33% pacjentek co najmniej jedną mutację w guzie, która odpowiadała mutacji wykrytej w osoczu. Odnotowano, iż obecność mutacji w osoczu była istotnie związana z zaawansowanym stadiem choroby, głęboką inwazją miometrium, inwazją naczyń limfatycznych i krwionośnych oraz pierwotnym rozmiarem guza. Ogółem mutację w osoczu wykryto u 18% chorych we wczesnym stadium raka endometrium. Autorzy podkreślają, że przyszłe badania mogą być pomocne w określeniu czasu, jaki musi upłynąć po operacji, aby nie można było wykryć mutacji we krwi obwodowej, i w uzyskaniu odpowiedzi na pytanie, czy ich ponowne pojawienie się wskazuje na nawrót choroby⁽²⁸⁾.

Zhang i wsp. w swoim badaniu oceniali wartość predykcyjną CTCs wykazujących ekspresję tarczycowego czynnika transkrypcyjnego typu 1 (*thyroid transcription factor-1*, TTF-1) na występowanie nawrotów i wskaźnik przeżycia w grupie 78 pacjentek z rakiem endometrium przy użyciu metody cytometrii przepływowej, testu immunoenzymatycznego (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) i ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą (*quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-qPCR) we krwi i w tkankach. Chore zostały podzielone na dwie grupy: TTF-1-pozytywną i TTF-1-negatywną. Zaobserwowano, że do grupy TTF-1-pozytywnej należały głównie pacjentki z rozpoznaniem stadium II oraz III–IV według klasyfikacji TNM, a w grupie TTF-1-negatywnej dominowały stadia I i II raka endometrium. Odsetek naciekania naczyń i przerzutów do węzłów chłonnych był wyższy w grupie TTF-1-pozytywnej, stężenia antygenów nowotworowych CA-125 (*cancer antigen 125*), CA-15-3 (*cancer antigen 15-3*) i podfrakcji 4. ludzkiego białka z komórek nabłonkowych najądrza (*human epididymis protein 4*, HE4) również były wyższe w surowicy pacjentek z grupy TTF-1-pozytywnej. Dodatkowo poziom ekspresji surwiwiny (*survivin*) i β -kateniny (β -*catenin*) był wyższy, a miR-15a i *PTEN* niższy w porównaniu z grupą TTF-1-negatywną. Dalsza obserwacja, trwająca 25 miesięcy, wykazała, że czas przeżycia wolnego od progresji choroby i średni czas przeżycia były niższe w grupie TTF-1-pozytywnej, natomiast odsetek nawrotów w tej grupie był wyższy. Badacze wskazują, że ekspresja TTF-1 w CTCs może być dobrym wskaźnikiem w ocenie rokowania w raku endometrium⁽²⁹⁾.

60 patients with diagnosed endometrial cancer and 22 patients without gynecologic conditions. The content of cfDNA in patients with G1 endometrial cancer and in the control group was similar, but a significant increase in total cfDNA was shown in patients with G2 and G3 endometrial cancer, which may suggest that cfDNA could be a useful prognostic marker in this cancer type⁽¹²⁾.

Bolivar et al. performed the sequencing of cfDNA extracted from peripheral blood plasma and matching tumor DNA obtained from 48 patients diagnosed with endometrial cancer, in order to identify existing mutations. Based on the available literature, it is estimated that approximately 90% of endometrial cancers are characterized by at least one mutation in the *CTNNB1*, *KRAS*, *PTEN* or *PIK3CA* genes. At least one mutation in the analyzed genes was detected in 94% of patients. In addition, 33% of patients had at least one mutation in the tumor that matched the mutation detected in plasma. The presence of mutations in plasma was found to be significantly correlated with advanced disease stage, deep myometrial invasion, lymphatic and vascular invasion, and primary tumor size. Overall, 18% of patients with early-stage endometrial cancer had a mutation detected in plasma. The authors stress that future studies may be helpful in determining the postoperative period required for mutation clearance from the peripheral blood, and finding whether mutation re-emergence is a predictor of disease recurrence⁽²⁸⁾.

Zhang et al. evaluated the predictive value of CTCs expressing thyroid transcription factor-1 (TTF-1) on the recurrence and survival rates in 78 patients with endometrial carcinoma using flow cytometry, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-qPCR) in blood and tissues. The patients were divided into two groups: TTF-1-positive and TTF-1-negative. It was observed that patients in the TTF-1-positive group had mainly TNM stages II and III–IV, while TNM stages I and II predominated in the TTF-1-negative group. The rates of vascular infiltration and lymph node metastases were higher in the TTF-1-positive group than in the TTF-1-negative group. Also, the levels of cancer antigens CA-125 and CA-15-3, and human epididymis protein 4 (HE4), were higher in the blood serum of TTF-1-positive patients. Furthermore, the levels of survivin and β -catenin mRNA expression were found to be higher in the TTF-1-positive than in the TTF-1-negative group, and the levels of miR-15a and *PTEN* mRNA expression were lower in the TTF-1-positive group. After the follow-up of 25 months it was shown that the progression-free survival and median survival time had decreased – and the recurrence rate had increased – in the TTF-1-positive group compared to the TTF-1-negative patients. The researchers thus concluded that TTF-1 expression in CTCs might be a good predictor of prognosis in endometrial cancer⁽²⁹⁾.

Nair et al. analyzed uterine lavage fluid collected from patients without histopathologic evidence of cancer. Samples were obtained from a total of 107 patients undergoing hysteroscopy.

Nair i wsp. wykonali badanie płynu popłuczynowego z jamy macicy u pacjentek bez histopatologicznych cech choroby nowotworowej. Materiał pobrano od 107 pacjentek poddanych histeroskopii, a analizę komórkowego i pozakomórkowego DNA (cfDNA) przeprowadzono, wykorzystując metodę sekwencjonowania nowej generacji, PCR i metodę Sangera. Po zabiegu u 7 pacjentek zdiagnozowano raka endometrium (6 przypadków w stadium IA i 1 przypadek mikroskopijnego ogniska raka w polipie); u każdej z nich znaleziono związane z nowotworami mutacje genów zarówno w komórkowym DNA, jak i w cfDNA. Dodatkowo u 4 pacjentek, w przypadku których dostępne były próbki tkankowe, zaobserwowano występowanie tych samych mutacji co w popłuczynach. Autorzy wskazują, że ich odkrycia sugerują przyszłą możliwość ich zastosowania do wykonywania badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka endometrium⁽³⁰⁾.

EGZOSOMY

Egzosomy, nazywane również pęcherzykami pozakomórkowymi (*extracellular vesicles*, EVs), onkosomami (*oncosomes*) lub krążącymi mikropęcherzykami (*circulating microvesicles*, cMV), to małe pęcherzyki pochodzące z komórek, obecne prawdopodobnie we wszystkich płynach ustrojowych. Przenoszą różne komponenty molekularne ze swojej komórki macierzystej (takie jak np. lipidy, białka, mRNA, miRNA, a nawet DNA), mają zdolność do połączenia z komórkami i przekazania swojego ładunku. Pełnią ważną funkcję w komunikacji międzykomórkowej, wpływając na procesy zarówno fizjologiczne, jak i patologiczne. Są uwalniane przez wszystkie typy komórek, w warunkach prawidłowych, jak również patologicznych, jednak w przypadku komórek nowotworowych proces ten zachodzi w większym stopniu w porównaniu z komórkami prawidłowymi^(2,19,31,32). Krążące egzosomy po raz pierwszy zostały opisane w 1981 roku jako pozakomórkowe pęcherzyki uwalniane przez komórki nowotworowe. Uważa się, że biorą udział w powstawaniu i progresji choroby nowotworowej oraz oporności na chemioterapię poprzez ich transfer do komórek sąsiadujących lub oddalonych. Krążące egzosomy pochodzące z komórek nowotworowych prawdopodobnie pobudzają ich proliferację, angiogenezę i powstawanie przerzutów poprzez hamowanie antynowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Potencjalnym celem leczenia jest terapia ukierunkowana przeciw tym molekułom. Oczekuje się, że wykrycie krążących egzosomów, w szczególności charakterystycznych dla danego rodzaju guza, wraz z analizą ich zawartości ułatwi również wczesne wykrycie guza, prognozowanie rokowania i monitorowanie terapii antynowotworowej⁽³³⁾.

Maida i wsp. oceniali, czy egzosomy pochodzące z komórek nowotworowych raka endometrium mogą transportować ładunek egzosomalny (w tym funkcjonalne małe RNA) do sąsiadujących fibroblastów. Badanie przeprowadzono na linii komórkowej ludzkiego raka endometrium Ishikawa oraz na linii fibroblastów endometrium, a także

Cellular and cell-free DNA (cfDNA) were analyzed by next-generation sequencing, PCR, and Sanger sequencing. After the procedure, 7 patients were diagnosed with endometrial cancer (6 cases of stage IA cancer, and 1 case of a microscopic focus within a polyp). All the patients were shown to have significant cancer-associated gene mutations both in cellular DNA and cfDNA. In addition, in 4 patients in whom tissue samples were available, the mutations were found to be the same as those detected in uterine lavage fluid. Based on their findings, the authors concluded that their approach could be used in the future in screening tests to detect early stages of endometrial cancer⁽³⁰⁾.

EXOSOMES

Exosomes, also referred to as extracellular vesicles (EVs), oncosomes or circulating microvesicles (cMV), are small cell-derived vesicles which are probably found in all bodily fluids. They carry various molecular components from their stem cells (lipids, proteins, mRNA, miRNA, and even DNA), and have the ability to connect to cells and transfer their cargo. Exosomes are involved in cell-to-cell signaling, and play a role in both physiological and pathological processes. Exosomes are released by all cell types, both under normal and pathological conditions, but in cancer cells the process is more pronounced compared to normal cells^(2,19,31,32). Circulating exosomes were first described in 1981 as extracellular vesicles released by cancer cells. They are believed to be involved in the development and progression of cancer, and resistance to chemotherapy via transfer to adjacent or distant cells. Circulating exosomes derived from tumor cells probably stimulate their proliferation, angiogenesis and metastasizing by inhibiting anti-tumor immune response. Consequently, therapy targeted against these molecules might be a potential therapeutic approach. It is expected that the detection of circulating exosomes, especially specific to a particular tumor type, combined with the analysis of their contents will contribute to early tumor detection, prediction of prognosis and monitoring of response in cancer treatment⁽³³⁾.

Maida et al. investigated whether exosomes derived from endometrial cancer cells were able to transport exosomal cargo (including functional small RNAs) to neighboring fibroblasts. The study was conducted on the human Ishikawa endometrial cancer cell line and endometrial fibroblast cell line as well as endometrial cancer specimens and normal endometrial samples obtained from patients undergoing hysterectomy. The study showed that exosomes could be transferred from the Ishikawa cells to most endometrial fibroblasts, both normal and cancer-derived, and also within the Ishikawa cells⁽³⁴⁾.

Xu et al. attempted to evaluate the role of circular RNA (circRNA) present in extracellular vesicles isolated from the blood serum of 3 patients with stage III endometrial adenocarcinoma compared to 3 healthy controls. The study, conducted by RNA sequencing (RNA-Seq), identified al-

na pobranych wycinkach raka endometrium oraz endometrium prawidłowego od chorych poddanych histerektomii. Eksperyment wykazał, że egzozomy mogą być przenoszone z linii Ishikawa do większości fibroblastów endometrium, zarówno prawidłowych, jak i pochodzących z raka, a także w obrębie komórek Ishikawa⁽³⁴⁾.

Xu i wsp. podjęli próbę oceny roli kolistego RNA (*circular RNA*, circRNA) obecnego w pęcherzykach pozakomórkowych wyizolowanych z surowicy 3 pacjentek z gruczolakorakiem endometrium w stadium III w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowiły 3 zdrowe pacjentki. Badanie z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania RNA (*RNA sequencing*, RNA-Seq) wskazało odmienną ekspresję 275 circRNA (zwiększenie ekspresji 209 circRNA oraz zmniejszenie ekspresji 66 circRNA), a dalsza analiza wykazała ich potencjalne zaangażowanie w 5 szlaków sygnałowych. Dodatkowo poziom ekspresji 2 circRNA został potwierdzony z użyciem metody *real-time* PCR⁽¹⁸⁾.

Z kolei Mariscal i wsp. badali wpływ EVs na zdolność do tworzenia przerzutów poprzez CTCs w raku endometrium, związanych z przejściem nabłonkowo-mezenchymalnym m.in. na linii komórkowej raka endometrium Hec1A i w osoczu grupy badanej. Identyfikacja białek zaangażowanych w interakcje i połączenia występujące między komórkami, jak również między komórkami i macierzą pozakomórkową, a także zdolność CTCs do adhezji do śródbłonna mogą sugerować, że EVs uczestniczą w osiedlaniu się CTCs w miejscach przerzutowych. Autorzy wskazują, że ocena potencjalnej współpracy pomiędzy CTCs i EVs może stanowić źródło biomarkerów, dostarczając ważnych informacji klinicznych w przypadku wykonywania płynnej biopsji w raku endometrium⁽¹⁷⁾.

Roman-Canal i wsp. badali ekspresję miRNA w EVs wyizolowanych z popłuczyn otrzewnowych uzyskanych od 25 pacjentek z rozpoznaniem rakiem endometrium (grupa badana) oraz płynu puchlinowego pobranego od 25 pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby (grupa kontrolna). Przeprowadzona analiza umożliwiła identyfikację 114 miRNA, których ekspresja ulegała istotnej statystycznie zmianie u chorych z rakiem endometrium w porównaniu z grupą kontrolną. Spośród nich wytypowano 8 miRNA, które mogą stanowić obiecujący biomarker raka endometrium: miRNA-383-5p, miRNA-10b-5p, miRNA-34c-3p, miRNA-449b-5p, miRNA-34c-5p, miRNA-200b-3p, miRNA-2110 oraz miRNA-34b-3p. Prawdopodobnie jest to do tej pory jedyne badanie dotyczące miRNA w EVs w tym nowotworze, jednak niektóre z miRNA wskazanych jako różnicujące były opisywane w innych badaniach dotyczących raka endometrium. Badacze uważają, że płyn otrzewnowy stanowi potencjalne bogate źródło biomarkerów u pacjentek z rakiem endometrium⁽¹³⁾.

Egzozomy, a dokładnie obecne w nich miRNA, zostały również zbadane w pobranym w sterylnych warunkach moczu chorych z rakiem endometrium (22 pacjentki) w porównaniu z grupą kontrolną (5 pacjentek), do której zakwalifikowano kobiety z objawami zbliżonymi do

tered expression in 275 circRNAs (upregulated in 209 circRNAs, and downregulated in 66 circRNAs). Further analysis showed their potential involvement in 5 signaling pathways. In addition, the level of expression of 2 circRNAs was confirmed using *real-time* PCR⁽¹⁸⁾.

Mariscal et al. studied the effect of tumor EVs on the metastatic efficiency of CTCs in endometrial cancer, associated with the epithelial-to-mesenchymal transition. The study material consisted of Hec1A endometrial cell line and plasma collected from the study group. The identification of proteins involved in cell-cell and cell-extracellular matrix interaction and binding, coupled with evidence of CTC adhesion to functionalized endothelium, may suggest that EVs contribute to the homing of CTCs at metastatic sites. The authors indicate that the evaluation of potential associations between CTCs and EVs may be a source of biomarkers, providing relevant clinical information in liquid biopsy performed in patients with endometrial cancer⁽¹⁷⁾.

Roman-Canal et al. investigated the expression of miRNAs in EVs isolated from peritoneal lavage fluid obtained from a total of 25 patients diagnosed with endometrial cancer (study group) and ascitic fluid collected from 25 patients with decompensated cirrhosis (control group). The analysis identified 114 miRNAs which were statistically significantly dysregulated in patients with endometrial cancer compared to the control group. Among them, 8 miRNAs were found to have a promising diagnostic potential as biomarkers in endometrial cancer, including miRNA-383-5p, miRNA-10b-5p, miRNA-34c-3p, miRNA-449b-5p, miRNA-34c-5p, miRNA-200b-3p, miRNA-2110 and miRNA-34b-3p. It is probably the only study on miRNAs in EVs in this tumor type to date, but some of the miRNAs with a differentiating potential have also been investigated in other studies focused on endometrial cancer. Researchers believe that peritoneal fluid is a potentially rich source of biomarkers in patients with endometrial cancer⁽¹³⁾.

Exosomes, or more precisely miRNAs present in them, were also examined in urine collected in sterile conditions from 22 patients with endometrial cancer in comparison to 5 control patients presenting with symptoms similar to endometrial cancer (abnormal uterine bleeding, postmenopausal bleeding, thickened endometrium, lesions in the uterine cavity) but without cancer diagnosis. The study was conducted using Western blot and PCR. Based on the miRBase database, a panel of 84 miRNAs was selected. It was concluded that diversified miRNA expression within exosomes could be used to discover new biomarkers useful for the diagnosis of endometrial cancer, with miR-200c-3p identified as a candidate biomarker. The authors argue that urine has a number of advantages over blood as a source of biomarkers because, being an excretory product, it contains more abnormal molecules than blood serum which is controlled to maintain homeostasis and perform physiological functions⁽¹⁴⁾.

Wyciszkiewicz et al. were probably the first to study the presence of small heat shock proteins (sHsp) in exosomes obtained from the serum of 9 patients with endometrial

raka endometrium (nieprawidłowe krwawienia maciczne, krwawienia pomenopauzalne, pogrubiałe endometrium, zmiany w jamie macicy) bez rozpoznania choroby nowotworowej. Badanie przeprowadzono z użyciem metod Western blot i PCR, a na podstawie bazy danych miRBase wybrano panel 84 miRNA. Stwierdzono, że zróżnicowana ekspresja miRNA w obrębie egzosomów może zostać wykorzystana do odkrycia nowych biomarkerów w diagnostyce raka endometrium, wskazując miR-200c-3p jako potencjalnego kandydata do tej roli. Autorzy zwracają uwagę, że moc w porównaniu z krwią ma wiele zalet jako źródło biomarkerów, ponieważ jako produkt wydalniczy zawiera więcej nieprawidłowych molekuł niż surowica, która jest kontrolowana w celu utrzymania homeostazy i pełnienia funkcji fizjologicznych⁽¹⁴⁾.

Wyciszkiwicz i wsp. w swojej pracy prawdopodobnie po raz pierwszy badali obecność małych białek szoku ciepłego (*small heat shock proteins*, sHsp) w egzosomach uzyskanych z surowicy 9 pacjentek z rakiem endometrium, 14 z rakiem jajnika i 7 z endometriozą. Stężenie sHsp, a także markerów odpowiedzi immunologicznej zostało oznaczone w surowicy, płynie otrzewnowym i w egzosomach za pomocą metody ELISA. Badanie wykazało, że największą aktywność ATP-azy Na⁺/K⁺, będącej markerem EVs, odnotowano u chorych z rakiem endometrium. Co więcej, u tych samych pacjentek zaobserwowano również najwyższą ekspresję αB-krystatyny. Przeprowadzona analiza nie wykazała natomiast istotnych statystycznie różnic w przypadku stężenia Hsp20 zarówno w egzosomach, surowicy, jak i w płynie otrzewnowym; z kolei w badaniach nad Hsp22 uzyskano istotność statystyczną jedynie w przypadku płynu otrzewnowego. Najniższe stężenie tego białka wykazano wśród chorych na raka endometrium w porównaniu z chorymi z rakiem jajnika i endometriozą. Autorzy planują przeprowadzenie badań obejmujących większą grupę pacjentek i zbadanie korelacji pomiędzy sHsp a danymi klinicznymi, co mogłoby być pomocne w opracowaniu nowych narzędzi diagnostycznych u pacjentek z chorobami ginekologicznymi⁽³⁵⁾.

Z kolei Dziechciowski i wsp. ocenili znaczenie diagnostyczne i prognostyczne mikrocząstek (*microparticles*, MPs) we krwi obwodowej i macicznej u 37 pacjentek z rakiem endometrium w porównaniu z grupą kontrolną (23 zdrowych ochotniczek). Celem badania było określenie liczby mikrocząstek CD144+, CD14+ oraz całkowitej ich liczby (TF+) metodą cytometrii przepływowej. Wykazano, że całkowita liczba mikrocząstek u chorych z rakiem endometrium była znacznie wyższa niż w grupie kontrolnej. Ponadto w grupie z rakiem endometrium liczba MPs we krwi macicznej okazała się wyższa niż we krwi obwodowej. Wykazano również, iż liczba MPs koreluje ze stopniem histologicznym i stadiem klinicznym guza. Badacze wywnioskowali, że MPs są potencjalnym kandydatem na marker w raku endometrium i być może bardzo istotnym elementem kancerogenezy, jednocześnie zaznaczając, że istnieje potrzeba przeprowadzenia dalszych badań w celu potwierdzenia ich

cancer, 14 with ovarian cancer and 7 with endometriosis. The levels of sHsps and immune response markers were analyzed in the serum, peritoneal fluid and exosomes by ELISA. The activity of Na⁺/K⁺-ATPase, a marker of EVs, was found to be the highest in endometrial cancer patients. The same group of patients also had the highest expression of αB-crystallin. On the other hand, no statistically significant differences in Hsp20 levels were observed either in exosomes, serum or peritoneal fluid samples. With respect to Hsp22, statistical significance was achieved only for the peritoneal fluid. The lowest concentration of the protein was found in patients with endometrial cancer compared to patients with ovarian cancer and endometriosis. The authors plan to conduct studies in a larger group of patients, and to investigate the correlation between sHsp and clinical data, which might contribute to the development of new diagnostic tools for patients with gynecologic conditions⁽³⁵⁾. Dziechciowski et al. evaluated the diagnostic and prognostic significance of microparticles (MPs) in peripheral and uterine blood in 37 patients with endometrial cancer compared to the control group (23 healthy volunteers). The aim of the study was to determine the number of CD144+ and CD14+ microparticles as well as their total number (TF+), by flow cytometry. The total number of MPs was found to be considerably higher in patients with endometrial cancer than in the control group. In addition, the MP count in uterine blood was higher than in peripheral blood of patients with endometrial cancer. The number of MPs was also shown to correlate with the histological grade and clinical stage of the tumor. The authors concluded that MPs were potentially a candidate marker of endometrial cancer and perhaps a critical element of endometrial carcinogenesis. However, they also noted that further studies were needed to verify their clinical utility, and suggested they should be focused on the uterine cavity, where the proliferation of endometrial cancer begins⁽³²⁾.

TUMOR-EDUCATED PLATELETS (TEPs)

In addition to cancer cells and their products, normal cells present in the tumor microenvironment – containing potentially important information – are also released into the bloodstream. The new diagnostic role of tumor-educated platelets relies on interactions between blood platelets and cancer cells. This relationship has an impact on tumor growth and spread. It affects both the expression of important tumor cell genes and the RNA profile of blood platelets. It has been postulated that the tumor itself, as well as its accompanying cells, have the ability to “teach” or “educate” blood platelets. The resulting TEPs can be used in the detection of cancer and monitoring of therapeutic outcomes. Studies in this area are based on mRNA sequencing of TEPs. To date, this new research method has been used in a range of tumors including non-small cell lung cancer, colorectal cancer, breast, liver and bile duct cancer^(29,36).

użyteczności klinicznej; analizy te powinny być skoncentrowane na jamie macicy, gdzie rozpoczyna się proliferacja raka endometrium⁽³²⁾.

NOWOTWOROWO PRZEKSZTAŁCONE PŁYTKI KRWI (TEPs)

Oprócz komórek nowotworowych i ich produktów do krwioobrotu uwalniane są również prawidłowe komórki obecne w mikrośrodowisku nowotworu, potencjalnie zawierające ważne informacje. Nowa, diagnostyczna rola nowotworowo przekształconych płytek krwi (do tej pory w nomenklaturze polskiej brakuje odpowiednika tej nazwy) polega na wykorzystaniu interakcji pomiędzy płytkami krwi a komórkami nowotworowymi. Relacja ta oddziałuje na wzrost guza i jego rozprzestrzenianie. Ma ona wpływ zarówno na ekspresję istotnych genów komórek nowotworowych, jak i na profil RNA płytek krwi. Uważa się, że sam guz nowotworowy, a także towarzyszące mu komórki mogą „uczyć”, „edukować” płytki krwi, a powstałe w ten sposób TEPs mogą zostać wykorzystane m.in. w wykrywaniu choroby nowotworowej i w monitorowaniu efektów terapii. W badaniach wykonuje się sekwencjonowanie mRNA TEPs. Do tej pory tę nową metodę badawczą wykorzystano w nowotworach takich jak niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jelita grubego, rak piersi oraz wątroby i dróg żółciowych^(29,36).

Płytki krwi są znane z ich roli w hemostazie oraz z tego, że inicjują gojenie się ran, a od niedawna podkreśla się ich udział w systemowej i lokalnej odpowiedzi na wzrost guza. Best i wsp. wykazali, że sekwencjonowanie mRNA TEPs pozwoliło rozróżnić osoby zdrowe i chorych na nowotwory w 96%, natomiast wśród 6 badanych typów nowotworów pierwotnych lokalizację guza określono prawidłowo w 71%. Uważa się, że TEPs mogą być wykorzystywane jako biologiczne źródło wiedzy o ścieżkach molekularnych w chorobach nowotworowych i dostarczać informacji o typie nowotworów oraz ich podklasach⁽³⁷⁾.

Dotychczas w piśmiennictwie brakuje prac badających bezpośrednio występowanie i ewentualne znaczenie TEPs w raku endometrium, można jednak przypuszczać, biorąc pod uwagę ich wykorzystanie w płynnych biopsjach w innych typach nowotworów, że mogą być interesującym markerem molekularnym również w raku endometrium.

Dane literaturowe wskazują, że trombocytoza, a nawet poziom płytek krwi w górnej granicy normy wiąże się z zaawansowanym stadiem choroby nowotworowej, a często również z przerzutami, i jest negatywnym markerem prognostycznym w przypadku wielu nowotworów, w tym w raku endometrium⁽³⁸⁾.

Inne badania sugerują, że podawanie kwasu acetylosalicylowego, modulującego aktywność płytek krwi, może zmniejszyć ryzyko zachorowania na różne typy nowotworów, w tym między innymi raka endometrium, aczkolwiek podkreśla się, iż hipoteza ta wymaga dalszych badań⁽³⁹⁾.

Platelets are known to be implicated in hemostasis and initiation of the wound healing process. Recently, their role in systemic and local response to tumor growth has also been highlighted. Best et al. reported that mRNA sequencing of TEPs helped to differentiate between healthy individuals and cancer patients with 96% accuracy. Across 6 different tumor types under analysis, the location of the primary tumor was correctly determined in 71% of cases. It is argued that TEPs can be used as a biological source of knowledge on molecular pathways in neoplastic diseases, and provide information on cancer types and subclasses⁽³⁷⁾.

The literature only contains a limited number of studies investigating the presence and potential significance of TEPs in endometrial cancer. However, given the fact that they are useful in liquid biopsies in other types of cancer, it can be presumed that they may be an interesting molecular marker in endometrial cancer as well.

Literature reports indicate that thrombocytosis (and even blood platelet levels at the upper limit of normal) is associated with advanced-stage cancer, often with metastases, and represents a negative prognostic marker in many cancer types, including endometrial cancer⁽³⁸⁾.

Other studies suggest that the administration of acetylsalicylic acid, which modulates platelet activity, may reduce the risk of different types of cancers, including endometrial cancer. It needs to be stressed, though, that this hypothesis requires further investigation⁽³⁹⁾.

CELL-FREE microRNA (cfmiRNA), CELL-FREE RNA (cfrNA)

Cell-free microRNAs originate from plasma, blood cells and the endothelium. Both cfmiRNAs and circulating microRNAs have important diagnostic and prognostic implications in cancer therapy. However, cell-free miRNA still has not been studied in sufficient detail. miRNAs are known to be regulatory molecules for mRNA, and have a significant role in the regulation of biological processes such as differentiation and development, apoptosis, cell death, hematopoiesis and proliferation. miRNAs have been detected in various types of cancer, e.g. lymphoma, prostate cancer, hepatocellular carcinoma, gastric cancer, melanoma, and cervical cancer. The most commonly studied miRNAs include miR-20a, miR-21, miR-155, miR-218 and miR-210⁽⁴⁰⁾. miRNAs are implicated in the regulation of gene expression by binding to complementary mRNA molecules. miRNAs have an enormous potential as a diagnostic and prognostic biomarker in multiple types of pathologies occurring in humans⁽⁴¹⁾.

Studies are also underway to investigate cell-free RNA present in peripheral blood, with the overriding goal to use cfrNA as a potential biomarker to detect CTCs. Based on the findings of studies on other types of cancer, it can be concluded that cfrNA may also be used as a diagnostic marker in endometrial cancer, however targeted research is necessary to validate this claim. Yu et al. showed that the cfrNA levels in the blood of patients in relation to survival rates were in-

POZAKOMÓRKOWE mikroRNA (cfmiRNA), POZAKOMÓRKOWE RNA (cfrNA)

Pozakomórkowe mikroRNA pierwotnie pochodzi z osocza, komórek krwi oraz ze śródbłonka. Zarówno cfmiRNA, jak i krążące mikroRNA odgrywają ważną rolę w diagnostyce i prognostyce terapii chorób nowotworowych. Wiedza na temat pozakomórkowego miRNA jest jednak nadal niewystarczająca. miRNA są cząsteczkami regulatorynymi dla mRNA i w znaczący sposób uczestniczą w regulacji procesów biologicznych, takich jak różnicowanie i rozwój, apoptoza, śmierć komórkowa, hematopoeza czy proliferacja. miRNA były oznaczane w różnych typach nowotworów, np. w chłoniaku, raku prostaty, raku wątrobowo-komórkowym, raku żołądka, czerniaku i raku szyjki macicy. Do miRNA najczęściej oznaczanych w badaniach naukowych zalicza się: miR-20a, miR-21, miR-155, miR-218 oraz miR-210⁽⁴⁰⁾. Rola miRNA polega na udziale w regulacji ekspresji genów poprzez wiązanie się z komplementarnymi cząsteczkami mRNA. miRNA cechuje się ogromnym potencjałem wykorzystania w charakterze biomarkera diagnostycznego i prognostycznego w wielu typach patologii obserwowanych u człowieka⁽⁴¹⁾.

Prowadzone są również badania nad pozakomórkowym RNA obecnym we krwi obwodowej. Ich celem jest wykorzystanie cfrNA jako potencjalnego biomarkera wykrywającego CTCs. Biorąc pod uwagę badania nad innymi typami nowotworów, można przypuszczać, że cfrNA może zostać wykorzystane jako marker diagnostyczny również w raku endometrium, wymaga to jednak przeprowadzenia ukierunkowanych badań. Yu i wsp. wykazali, że stężenie cfrNA oznaczone we krwi pacjentów w powiązaniu ze wskaźnikiem przeżycia było niezależne od stadium niedrobnokomórkowego raka płuca⁽⁴²⁾. Kim i wsp. oznaczali cfrNA w moczu chorych na raka pęcherza moczowego. Wykazali oni, iż pozakomórkowe RNA jest potencjalnym markerem diagnostycznym tego nowotworu, a także może służyć jako marker przesiewowy w kierunku raka pęcherza moczowego u pacjentów z krwimoczem⁽⁴³⁾.

Záveský i wsp. w swojej pracy po raz pierwszy podjęli próbę oceny ekspresji cfmiRNA w moczu pacjentek m.in. z rakiem endometrium, wykorzystując metodę RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*) z użyciem trzech odmiennych metod izolacji RNA. Grupę kontrolną stanowił mocz zdrowych kobiet w okresie pomenopauzalnym. Autorzy stwierdzili, że miRNA obecne w moczu, zwłaszcza jako część cfrNA wydalane przez nerki, powinno ujawnić swój potencjał diagnostyczny również w nowotworach ginekologicznych. Spośród 11 miRNA zakwalifikowanych do badania jedynie ekspresja miR-106b była istotnie statystycznie obniżona w raku endometrium w porównaniu z grupą kontrolną. W przypadku oznaczania egzosomalnego RNA nie wykazano statystycznie istotnych różnic w ekspresji miRNA w tym nowotworze. Autorzy podkreślają, że niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań przy użyciu większej liczby próbek klinicz-

dependent of the stage of non-small cell lung cancer⁽⁴²⁾. Kim et al. evaluated cfrNAs in the urine of patients with bladder cancer, demonstrating that it is a potential diagnostic marker for this cancer, and may also be used as a screening marker for bladder cancer in patients with hematuria⁽⁴³⁾.

Záveský et al. made the first attempt to study the expression of cfmiRNAs in patients with endometrial cancer by RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) using three different RNA isolation methods. The control group was the urine of healthy postmenopausal women. The authors argued that miRNAs present in urine, especially as part of cfrNAs excreted by the kidneys, should also prove its valuable diagnostic potential in gynecologic cancers. Among 11 miRNAs selected for the study, only miR-106b expression was found to be statistically significantly reduced in endometrial cancer compared to the control group. In exosomal RNA assays, no statistically significant differences in miRNA expression were shown in this type of tumor. The authors emphasize that further research is needed, with more clinical samples and more extensive application of expression profiling methods, in order to verify the diagnostic potential of urinary miRNAs in gynecologic cancers⁽¹⁵⁾. In their next study, the researchers showed that the diagnostic potential of urine-derived cfmiRNAs might be linked to the type of fraction used for isolation, highlighting that different urine fractions should be examined for their miRNA expression in order to identify new diagnostic markers⁽⁴⁴⁾.

OTHER MOLECULAR TARGETS

In addition to the biomolecules discussed above, other potential biomarkers have been studied to determine their usefulness in endometrial cancer diagnostics, including the profile of gene expression (e.g. *PTEN*, *p53*), degree of DNA methylation, protein markers (e.g. pRb2/p130, HE4), markers of angiogenesis (e.g. vascular endothelial growth factor, VEGF), cell proliferation (e.g. Ki-67), cell adhesion (e.g. L1CAM), apoptosis (e.g. pHH3), tumor suppression (e.g. ARID1A), hormones and their receptors (e.g. estrogen, progesterone, human epidermal growth factor receptor 2, HER2) or elements of the immune system (e.g. tumor-infiltrating lymphocytes, TILs, leukocytes), and plasma proteins (e.g. DKK-1) and their metabolites⁽⁴⁵⁾.

Notably, it has not been clearly defined which of the biomolecules and testing methods can be recognized as elements used in liquid biopsy in endometrial cancer, and which of them should rather be classified as conventional (i.e. immunological or serological) methods. They seem to be closely related and often impossible to assign to a particular category, while uncertainty tends to be caused by the lack of uniform nomenclature or a precise definition of the scope of liquid biopsy in endometrial cancer. Some authors conduct studies which potentially meet the criteria of liquid biopsy, but they do not include their methods explicitly in this group.

Martignetti et al. described the case of a 67-year-old female patient (body mass index, BMI >34) who was referred for

nych i zastosowaniu na większą skalę metod oceny profilu ekspresji, by móc potwierdzić potencjał diagnostyczny miRNA pochodzącego z moczu w nowotworach ginekologicznych⁽¹⁵⁾. W swojej kolejnej pracy zwrócili natomiast uwagę, że potencjał diagnostyczny cfmiRNA pochodzącego z moczu może być uzależniony od rodzaju frakcji użytej do izolacji, wskazując, że w przyszłości należy zbadać różne frakcje moczu pod kątem ekspresji miRNA w celu ustalenia nowych markerów diagnostycznych⁽⁴⁴⁾.

POZOSTAŁE CELE MOLEKULARNE

Oprócz omówionych biomolekuł w charakterze biomarkera w przypadku raka endometrium próbuje się wykorzystywać profil ekspresji genów (np. *PTEN*, *p53*), stopień metylacji DNA, markery białkowe (np. pRb2/p130, HE4), markery angiogenezy (np. czynnik wzrostu śródbłonka naczyń – *vascular endothelial growth factor*, VEGF), proliferacji komórkowej (np. Ki-67), adhezji komórkowej (np. L1CAM), apoptozy (np. pHH3), supresji nowotworu (np. ARID1A), hormony i ich receptory (np. estrogenowe, progesteronowe, receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 – *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) czy elementy układu immunologicznego (np. limfocyty naciekające guz – *tumor-infiltrating lymphocytes*, TILs, leukocyty), białka osoczowe (np. DKK-1) i ich metabolity⁽⁴⁵⁾.

Warto zauważyć, że nie określono jednoznacznie, które z biomolekuł i metod ich oznaczania można zakwalifikować w raku endometrium jako elementy wykorzystywane w płynnej biopsji, a które zaliczyć do klasycznych metod, np. immunologicznych czy serologicznych. Wydaje się, że są one ze sobą ściśle powiązane i często niemożliwe do przyporządkowania, a wątpliwości dotyczą raczej nomenklatury i braku przyjęcia dotychczas jednoznacznej definicji zakresu płynnej biopsji w raku endometrium. Niektórzy autorzy przeprowadzają badania, które potencjalnie spełniają założenia płynnej biopsji, jednak nie zaliczają swoich metod bezpośrednio do tej grupy.

Martignetti i wsp. opisali przypadek 67-letniej pacjentki (wskaźnik masy ciała – *body mass index*, BMI >34), którą z powodu nieprawidłowego obrazu endometrium w badaniu ultrasonograficznym zakwalifikowano do zabiegu histeroskopii. Pobrano popłuczyny z jamy macicy w celu wykonania sekwencjonowania DNA oraz identyfikacji cfDNA; obraz jamy macicy w czasie histeroskopii nie wzbudził podejrzenia choroby rozrostowej. Analiza histopatologiczna wykazała prawidłowy obraz endometrium bez cech hiperplazji czy raka, jednak analiza molekularna popłuczyn wskazała na obecność pięciu mutacji w czterech genach (*PTEN* R130G oraz S338fs; *PIK3CA* N345I; *FBXW7* R505C i *FGFR2* S252W). Po dokonaniu przeglądu piśmiennictwa okazało się, że wszystkie powyższe mutacje mogą być związane z rakiem endometrium, z czego mutacja *PTEN* R130 jest wykazywana nawet w 48% guzów. Dziesięć miesięcy później pacjentka zgłosiła się z powodu krwawie-

hysteroscopy due to abnormal endometrial findings on the ultrasound examination. Uterine lavage fluid was collected to perform DNA sequencing and identify cfDNA. During hysteroscopy, the condition of the uterine cavity did not prompt the suspicion of a proliferative disease. Histopathologic analysis revealed normal endometrium with no evidence of hyperplasia or cancer, however, molecular analysis of the lavage fluid identified a total of five driver mutations in four genes (*PTEN* R130G and S338fs; *PIK3CA* N345I; *FBXW7* R505C and *FGFR2* S252W). A review of the literature showed that all of the above mutations might be associated with endometrial cancer, with the *PTEN* R130 mutation identified in up to 48% of tumors. Ten months later, the patient returned with postmenopausal bleeding. A biopsy was performed, revealing complex hyperplasia with atypia. The patient was referred for total laparoscopic hysterectomy. Postoperative histopathological examination showed a single focus of endometrioid endometrial adenocarcinoma (stage IA G1), without any evidence of myometrial invasion. A fragment of tumor tissue was collected and subjected to DNA analysis. Two oncogenic somatic *PTEN* mutations, R130G and Ser338fs, were detected. They were the same mutations which had been identified 10 months before in uterine lavage fluid. The frequency of mutated alleles was found to be higher than in the previous examination. Statistical analysis demonstrated that it would be highly unlikely for the two identical *PTEN* mutations identified in two different samples to occur by chance alone⁽¹⁶⁾. The study by Paprocka et al. investigated the widely held assumption that circulating endothelial cells (CECs) and endothelial progenitor cells (EPCs) reflected the condition of the endothelium, the extent of its damage and possibilities of endothelial repair. Various types of cancer were found to be associated with an elevated count of CECs and EPCs, which may link them to cancer angiogenesis. The aim of the study was to determine whether the CEC and EPC levels in the blood circulation of women with early endometrial cancer were different from those determined in healthy women of similar age. The study was conducted by flow cytometry, with labelling by anti-CD31, anti-CD45, anti-VEGFR2/KDR and anti-CD34 antibodies. It was found that the number of EPCs (CD34+, VEGFR2/KDR+) in the peripheral blood of patients with endometrial cancer was significantly elevated compared to the control group, while the number of CECs (CD31+, CD45-) was similar in both groups. A statistically significant increase in EPC count was demonstrated only in G1 and FIGO IA patients. Based on their findings, the authors suggested that new vessel formation from selected endothelial precursors might occur primarily at the early stages of tumor progression⁽⁴⁶⁾.

CONCLUSIONS

There is, as yet, no biomarker routinely used in endometrial cancer testing. However, as the prevalence of this type of cancer increases, there is a need to develop a screening tool

nia pomenopauzalnego, w wykonanej biopsji wykazano złożoną hiperplazję z atypią, a chorą zakwalifikowano do laparoskopowego zabiegu operacyjnego. Pooperacyjne badanie histopatologiczne ujawniło pojedyncze ognisko raka gruczołowego endometrialnego G1, stadium IA, bez cech inwazji miometrium. Następnie pobrano fragment tkanki guza i przeprowadzono analizę DNA, która wykazała dwie onkogenne somatyczne mutacje *PTEN* – R130G i Ser338fs, te same, które wykryto 10 miesięcy wcześniej w popłuczynach z jamy macicy. Zaobserwowano również zwiększoną częstość występowania zmutowanych alleli w porównaniu z pierwszym badaniem. Po wykonaniu analizy statystycznej stwierdzono, że przypadkowe wystąpienie identycznych mutacji *PTEN* w dwóch różnych próbkach jest bardzo mało prawdopodobne⁽¹⁶⁾.

Założeniem pracy Paprockiej i wsp. było powszechne przekonanie, że krążące komórki śródbłonna (*circulating endothelial cells*, CECs) i komórki progenitorowe śródbłonna (*endothelial progenitor cells*, EPCs) odzwierciedlają stan śródbłonna, jego uszkodzenia i możliwości naprawy. W różnych typach nowotworów stwierdzono zwiększoną liczbę CECs i EPCs, co może być powiązane z angiogenezą nowotworową. Celem analizy było ustalenie, czy we krwi krążącej u kobiet z wczesnym rakiem endometrium stężenia CECs i EPCs różnią się w porównaniu ze zdrowymi kobietami w podobnym wieku. Badanie wykonano za pomocą cytometrii przepływowej ze znakowaniem przeciwciałami anti-CD31, anti-CD45, anti-VEGFR2/KDR i anti-CD34. Zaobserwowano, że liczba EPCs (CD34+, VEGFR2/KDR+) we krwi obwodowej kobiet z rakiem endometrium była znacząco zwiększona w porównaniu z grupą kontrolną, a liczba CECs (CD31+, CD45–) była podobna w obu grupach. Po wykonaniu analizy statystycznie istotny wzrost liczby EPCs wykazano jedynie u chorych z G1 i FIGO IA. Autorzy sugerują, że formowanie nowych naczyń krwionośnych z wyselekcjonowanych prekursorów śródbłonna może zachodzić głównie we wczesnych stadiach progresji nowotworu⁽⁴⁶⁾.

PODSUMOWANIE

Obecnie brak jest rutynowo stosowanego biomarkera dla raka endometrium, jednak wraz ze wzrostem częstości występowania tego typu nowotworu istnieje potrzeba opracowania narzędzia do badań przesiewowych zarówno dla populacji ogólnej, jak i dla populacji podwyższonego ryzyka. Płynna biopsja szybko staje się ważnym narzędziem precyzyjnej, nowoczesnej onkologii. Przeprowadzane badania wskazują, iż zarówno płynna biopsja wykonana z próbki krwi obwodowej, jak i materiał pobrany z jamy macicy, moczu czy popłuczyn z jamy otrzewnej mogą być czułymi i specyficznymi testami diagnostycznymi w raku endometrium. Szczególnie obiecujące są badania świadczące o potencjale wykorzystania płynnej biopsji do identyfikacji pacjentek asymptomatycznych, bez klinicznych objawów choroby nowotworowej; na przykład u jednej z chorych obecność

to be used both in the general and high-risk populations. Liquid biopsy is fast becoming an important step towards the development of modern precision oncology. Studies conducted to date show that both liquid biopsy using a peripheral blood sample and biological material collected from the uterine cavity, urine or peritoneal lavage fluid can serve as sensitive and specific diagnostic tests in endometrial cancer.

Studies demonstrating the potential of liquid biopsy to be used as a tool for identifying asymptomatic patients, without any clinical signs of cancer, are particularly promising. For example, in one patient, genetic mutations were detected 10 months before the onset of symptoms. Currently available diagnostic methods can be beneficial in detecting small microscopic tumors or even individual cells containing cancer-specific mutations before morphological tissue changes appear⁽¹⁶⁾.

Conventional surgical biopsies of tissues are the diagnostic “gold standard” in oncology, providing histopathological information to determine whether a suspicious lesion is malignant or benign. However, they are invasive methods and, depending on the stage of the disease and the size of tissue sample, the quality of genetic analysis of the tumor may be limited⁽⁴⁷⁾. Even though collecting biological material for liquid biopsy is less invasive than in conventional tissue biopsy, both methods are associated with certain limitations. Nonetheless, it is argued that liquid biopsy and traditional tissue biopsy can serve as complementary methods for detecting genetic changes in cancerous tumors⁽⁴⁸⁾. It needs to be stressed that the studies of liquid biopsy reviewed above involved diverse patient groups, and they were conducted using different research methodologies and in different conditions.

The studies published so far should be regarded as pilot projects, while reliable evidence for the utility of molecular analysis in everyday practice in cases of endometrial cancer is yet to emerge. Also, attention should be given to numerous limitations associated with the presented methods, such as relatively short duration of experiments, and hence short follow-up periods, which does not warrant far-reaching conclusions. It must also be noted that the majority of studies were carried out in small groups, and even in individual patients (which could be motivated by economic factors, given the relatively high cost of analyses). Consequently, the reliability of results might be unfavorably affected. Most analyses were conducted on the basis of fundamentally different criteria, which makes them essentially incomparable. Another factor to consider is that the potential molecular targets in liquid biopsy for endometrial cancer, as discussed in this review, do not exhaust the currently available and possible future methods for the determination of various other molecular elements.

Liquid biopsy in endometrial cancer seems to be an interesting direction in the search for new molecular markers, but more research is needed before the method finds applications in daily clinical practice.

mutacji genetycznych wykryto 10 miesięcy przed wystąpieniem objawów. Dostępne obecnie metody diagnostyczne mogą być pomocne w wykrywaniu bardzo małych, mikroskopijnych guzów, a nawet komórek zawierających mutacje specyficzne dla nowotworu, jeszcze przed pojawieniem się morfologicznych zmian tkankowych⁽¹⁶⁾.

Klasyczne chirurgiczne biopsje tkankowe są złotym standardem onkologii, zapewniają informację histopatologiczną, czy podejrzewana zmiana ma złośliwy charakter. Są to z natury metody inwazyjne, a w zależności od stadium choroby i ilości pobranej tkanki jakość analizy genetycznej guza może być ograniczona⁽⁴⁷⁾. Uzyskanie materiału biologicznego do przeprowadzenia płynnej biopsji jest postępowaniem mniej inwazyjnym niż w przypadku klasycznej biopsji tkankowej, obie metody posiadają jednak ograniczenia. Uważa się, że płynna biopsja i biopsja tkankowa mogą zostać komplementarnymi metodami wykrywania zmian genetycznych w guzach nowotworowych⁽⁴⁸⁾.

Należy podkreślić, że przedstawione badania dotyczące płynnych biopsji obejmowały zróżnicowane grupy pacjentek, zastosowano zarówno odmienne metody badawcze, jak i warunki ich przeprowadzania.

Opublikowane dotychczas badania należy uważać za pilotażowe, a na dostarczenie wiarygodnych dowodów na przydatność analizy molekularnej w codziennej praktyce w przypadkach raka endometrium trzeba jeszcze poczekać. Zwrócić trzeba uwagę na liczne ograniczenia przedstawionych metod, w tym m.in. stosunkowo krótki czas wykonywania eksperymentów, a co za tym idzie – krótki okres obserwacji, który nie pozwala na wyciągnięcie daleko idących wniosków. Większość badań została również przeprowadzona w niewielkich grupach, a nawet dotyczyła pojedynczych pacjentek (na co mógł mieć także wpływ aspekt ekonomiczny, jeśli weźmie się pod uwagę stosunkowo wysoki koszt wykonywania badań), co mogło wpłynąć na wiarygodność uzyskanych wyników. W większości analiz przyjęto zupełnie odmienne kryteria ich przeprowadzenia, co czyni je w zasadzie niemożliwymi do porównania pomiędzy sobą. Należy również zaznaczyć, że omówione w niniejszej pracy potencjalne cele oznaczeń molekularnych w płynnej biopsji w raku endometrium, zaczerpnięte z literatury przedmiotu, nie wyczerpują całkowicie dostępnych zarówno obecnie, jak i w przyszłości możliwości oznaczeń różnych pozostałych elementów molekularnych. Wykonywanie płynnej biopsji w raku endometrium wydaje się interesującym kierunkiem poszukiwań nowych markerów molekularnych, jednak potrzeba jeszcze wielu badań, zanim znajdzie ona zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej.

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

Conflict of interest

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

Piśmiennictwo / References

1. Neoh KH, Hassan AA, Chen A et al.: Rethinking liquid biopsy: microfluidic assays for mobile tumor cells in human body fluids. *Biomaterials* 2018; 150: 112–124.
2. Muínelo-Romay L, Casas-Arozamena C, Abal M: Liquid biopsy in endometrial cancer: new opportunities for personalized oncology. *Int J Mol Sci* 2018; 19: E2311.
3. von Bubnoff N: Liquid biopsy: approaches to dynamic genotyping in cancer. *Oncol Res Treat* 2017; 40: 409–416.
4. Mader S, Pantel K: Liquid biopsy: current status and future perspectives. *Oncol Res Treat* 2017; 40: 404–408.
5. Koeppel F, Blanchard S, Jovelet C et al.: Whole exome sequencing for determination of tumor mutation load in liquid biopsy from advanced cancer patients. *PLoS One* 2017; 12: e0188174.
6. Cabel L, Proud'hon C, Gortais H et al.: Circulating tumor cells: clinical validity and utility. *Int J Clin Oncol* 2017; 22: 421–430.
7. Trimble CL, Method M, Leitao M et al.: Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee: Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1160–1175.
8. Kölbl AC, Birk AE, Kuhn C et al.: Influence of VEGFR and LHCGR on endometrial adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2016; 12: 2092–2098.
9. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A et al.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2018.
10. Tupacz-Mosakowska E, Piaskowska-Ćała J, Wydra D: Nowotwór przynon macy – trudności diagnostyczne ilustrowane opisem przypadków. *Ann Acad Med Gedan* 2015; 45: 55–58.
11. Cicchillitti L, Corrado G, De Angeli M et al.: Circulating cell-free DNA content as blood based biomarker in endometrial cancer. *Oncotarget* 2017; 8:115230–115243.
12. Vizza E, Corrado G, De Angeli M et al.: Serum DNA integrity index as a potential molecular biomarker in endometrial cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 16.
13. Roman-Canal B, Moiola CP, Gatiús S et al.: EV-associated miRNAs from peritoneal lavage are a source of biomarkers in endometrial cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11: E839.
14. Srivastava A, Moxley K, Ruskin R et al.: A non-invasive liquid biopsy screening of urine-derived exosomes for miRNAs as biomarkers in endometrial cancer patients. *AAPS J* 2018; 20: 82.
15. Závěský L, Jandáková E, Turyna R et al.: Evaluation of cell-free urine microRNAs expression for the use in diagnosis of ovarian and endometrial cancers. A pilot study. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 1027–1035.
16. Martignetti JA, Pandya D, Nagarsheth N et al.: Detection of endometrial precancer by a targeted gynecologic cancer liquid biopsy. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2018; 4: a003269.
17. Mariscal J, Fernandez-Puente P, Calamia V et al.: Proteomic characterization of epithelial-like extracellular vesicles in advanced endometrial cancer. *J Proteome Res* 2019; 18: 1043–1053.
18. Xu H, Gong Z, Shen Y et al.: Circular RNA expression in extracellular vesicles isolated from serum of patients with endometrial cancer. *Epigenomics* 2018; 10: 187–197.
19. In 't Veld SGJG, Wurdinger T: Tumor-educated platelets. *Blood* 2019; 133: 2359–2364.
20. Kölbl AC, Wellens R, Koch J et al.: Endometrial adenocarcinoma: analysis of circulating tumour cells by RT-qPCR. *Anticancer Res* 2016; 36: 3205–3209.
21. Paoletti C, Hayes DF: Circulating tumor cells. *Adv Exp Med Biol* 2016; 882: 235–258.

22. Kiss I, Kolostova K, Matkowski R et al.: Correlation between disease stage and the presence of viable circulating tumor cells in endometrial cancer. *Anticancer Res* 2018; 38: 2983–2987.
23. Bogani G, Liu MC, Dowdy SC et al.: Detection of circulating tumor cells in high-risk endometrial cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 683–687.
24. Alonso-Alconada L, Muineló-Romay L, Madisoo K et al.; ENITEC Consortium: Molecular profiling of circulating tumor cells links plasticity to the metastatic process in endometrial cancer. *Mol Cancer* 2014; 13: 223.
25. Phallen J, Sausen M, Adleff V et al.: Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaan2415.
26. Cheng X, Zhang L, Chen Y et al.: Circulating cell-free DNA and circulating tumor cells, the “liquid biopsies” in ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2017; 10: 75.
27. Dobrzycka B, Terlikowski SJ, Mazurek A et al.: Circulating free DNA, p53 antibody and mutations of KRAS gene in endometrial cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 612–621.
28. Bolivar AM, Luthra R, Mehrotra M et al.: Targeted next-generation sequencing of endometrial cancer and matched circulating tumor DNA: identification of plasma-based, tumor-associated mutations in early stage patients. *Mod Pathol* 2019; 32: 405–414.
29. Zhang Y, Qu X, Qu PP: Value of circulating tumor cells positive for thyroid transcription factor-1 (TTF-1) to predict recurrence and survival rates for endometrial carcinoma. *J BUON* 2016; 21: 1491–1495.
30. Nair N, Camacho-Vanegas O, Rykunov D et al.: Genomic analysis of uterine lavage fluid detects early endometrial cancers and reveals a prevalent landscape of driver mutations in women without histopathologic evidence of cancer: a prospective cross-sectional study. *PLoS Med* 2016; 13: e1002206.
31. Fang S, Tian H, Li X et al.: Clinical application of a microfluidic chip for immunocapture and quantification of circulating exosomes to assist breast cancer diagnosis and molecular classification. *PLoS One* 2017; 12: e0175050.
32. Dziechciowski M, Zapala B, Skotniczny K et al.: Diagnostic and prognostic relevance of microparticles in peripheral and uterine blood of patients with endometrial cancer. *Ginekol Pol* 2018; 89: 682–687.
33. Meng X, Pan J, Sun S et al.: Circulating exosomes and their cargos in blood as novel biomarkers for cancer. *Transl Cancer Res* 2018; 7 Suppl 2: S226–S242.
34. Maida Y, Takakura M, Nishiuchi T et al.: Exosomal transfer of functional small RNAs mediates cancer-stroma communication in human endometrium. *Cancer Med* 2016; 5: 304–314.
35. Wyciszkievicz A, Kalinowska-Lyszczarz A, Nowakowski B et al.: Expression of small heat shock proteins in exosomes from patients with gynecologic cancers. *Sci Rep* 2019; 9: 9817.
36. Joosse SA, Pantel K: Tumor-educated platelets as liquid biopsy in cancer patients. *Cancer Cell* 2015; 28: 552–554.
37. Best MG, Sol N, Kooi I et al.: RNA-Seq of tumor-educated platelets enables blood-based pan-cancer, multiclass, and molecular pathway cancer diagnostics. *Cancer Cell* 2015; 28: 666–676.
38. Erpenbeck L, Schön MP: Deadly allies: the fatal interplay between platelets and metastasizing cancer cells. *Blood* 2010; 115: 3427–3436.
39. Xu XR, Yousef GM, Ni H: Cancer and platelet crosstalk: opportunities and challenges for aspirin and other antiplatelet agents. *Blood* 2018; 131: 1777–1789.
40. Chakraborty C, Das S: Profiling cell-free and circulating miRNA: a clinical diagnostic tool for different cancers. *Tumour Biol* 2016; 37: 5705–5714.
41. Vishnoi A, Rani S: MiRNA biogenesis and regulation of diseases: an overview. In: Rani S (ed.): *MicroRNA Profiling. Methods and Protocols*. Humana Press, New York 2016: 1–10.
42. Yu XM, Wu YC, Liu X et al.: Cell-free RNA content in peripheral blood as potential biomarkers for detecting circulating tumor cells in non-small cell lung carcinoma. *Int J Mol Sci* 2016; 17: E1845.
43. Kim WT, Jeong P, Yan C et al.: UBE2C cell-free RNA in urine can discriminate between bladder cancer and hematuria. *Oncotarget* 2016; 7: 58193–58202.
44. Závěský L, Jandakova E, Turyna R et al.: Supernatant versus exosomal urinary microRNAs. Two fractions with different outcomes in gynaecological cancers. *Neoplasma* 2016; 63: 121–132.
45. Hutt S, Taylor A, Ellis P et al.: The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol* 2019; 58: 342–352.
46. Paprocka M, Kieda C, Kantor A et al.: Increased endothelial progenitor cell number in early stage of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 947–952.
47. Chu D, Park BH: Liquid biopsy: unlocking the potentials of cell-free DNA. *Virchows Arch* 2017; 471: 147–154.
48. Jung A, Kirchner T: Liquid biopsy in tumor genetic diagnosis. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 169–174.

Leczenie oszczędzające raka endometrium – sposoby i wyzwania z uwzględnieniem oceny stopnia zaawansowania i zróżnicowania

Fertility-sparing treatment of endometrial cancer

Klinika Ginekologii, Późnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Bytom, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anita Olejek
Adres do korespondencji: Kamila Trepka, Szpital Specjalistyczny nr 2, ul. Batorego 15, 41-902 Bytom, tel.: +48 661 281 950, faks: +48 32 786 14 00, e-mail: kamilatrepka@gmail.com

Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecologic Oncology, Medical University of Silesia in Katowice, Bytom, Poland. Head of the Department: Professor Anita Olejek, MD, PhD
Correspondence: Kamila Trepka, Specialist Hospital No. 2, Batorego 15, 41-902 Bytom, Poland, tel.: +48 661 281 950, fax: +48 32 786 14 00, e-mail: kamilatrepka@gmail.com

Streszczenie

Rak trzonu macicy jest najczęstszą chorobą nowotworową narządu rodno. Podstawę leczenia chirurgicznego stanowią usunięcie macicy z przydatkami obustronnie oraz limfadenektomia miednicza i okołoaortalna – w wybranych przypadkach. U pacjentek w wieku przedmenopauzalnym (w Polsce 5% przypadków dotyczy chorych przed 40. rokiem życia) możliwe jest rozważenie leczenia oszczędzającego. Celem niniejszego artykułu jest podsumowanie metod, wyników i sposobów kwalifikacji do terapii oszczędzającej z uwzględnieniem oceny stopnia zaawansowania i zróżnicowania choroby. Kwalifikacji do leczenia zachowawczego dokonuje się na podstawie wstępnej diagnostyki mającej na celu określenie stopnia zróżnicowania i próbnego stopnia zaawansowania raka. Stopień zróżnicowania powinno się określać na podstawie wyników badania wyskrobin z kanału szyjki i jamy macicy, które jest trafniejsze niż biopsja endometrium. Natomiast stopień zaawansowania, jeśli nie przeprowadzono operacji, można ocenić jedynie przypuszczalnie – najdokładniejszych informacji dostarcza rezonans magnetyczny. W praktyce klinicznej nie ma taniego i powtarzalnego modelu niechirurgicznego prognozowania stopnia zaawansowania raka endometrium. U chorych zakwalifikowanych do leczenia zachowawczego można zastosować – po wykluczeniu przeciwwskazań – doustnie gestageny, systemy wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel lub wyciąć miejscową zmianę w histeroskopii. Pacjentki wymagają regularnych kontroli ze względu na ryzyko braku odpowiedzi na leczenie lub nawrotu. U młodych chorych po zakończeniu rozrodu możliwe jest też rozważenie operacji usunięcia macicy z jajowodami z pozostawieniem jajników. Istnieje możliwość leczenia zachowawczego raka endometrium, jednak tylko w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach. Największym wyzwaniem pozostają określenie stopnia zaawansowania i zróżnicowania oraz monitorowanie odpowiedzi na leczenie.

Słowa kluczowe: rak endometrium, leczenie zachowawcze, stopień zaawansowania, stopień zróżnicowania, płodność

Abstract

Endometrial carcinoma is the most common gynecologic cancer. Surgical treatment primarily involves hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and, in selected cases, pelvic and periaortic lymphadenectomy. In premenopausal patients (in Poland 5% of cases are women below 40 years of age) it is possible to consider fertility-sparing treatment. The aim of this article is to summarize the methods and outcomes of fertility-sparing treatment and ways of assessing patients for such management taking into account the stage and grade of the disease. A patient is assessed for conservative treatment based on preliminary grading and staging of cancer. Cancer grade should be determined based on cervical and uterine dilation and curettage sample examination, which is more accurate than endometrial biopsy. However, if no surgery has been performed, staging can only be predictive, with magnetic resonance imaging providing the most accurate information. In clinical practice there is no cheap and repeatable non-surgical prognostic model for endometrial cancer staging. In patients treated conservatively, provided that contraindications have been excluded, oral gestagens or levonorgestrel-releasing intrauterine systems may be used or a hysteroscopic excision of the focal abnormal tissue may be performed. Patients require regular follow-up due to the risk of lack of response to treatment or recurrence. In young patients who have had their planned number of children it is also possible to consider hysterectomy with salpingectomy with the ovaries left in place. There is a possibility of conservative endometrial cancer treatment, but only in carefully selected cases. Staging and grading of cancer and treatment response monitoring remain the most significant challenges.

Keywords: endometrial cancer, conservative treatment, staging, grading, fertility

Rak trzonu macicy jest najczęstszą chorobą nowotworową narządu rodno⁽¹⁾. Jak podaje Krajowy Rejestr Nowotworów, chorują głównie kobiety w wieku około- i pomenopauzalnym, jednak około 5% przypadków w Polsce dotyczy kobiet przed 40. rokiem życia, co stawia przed lekarzami nowe wyzwania. Podstawę leczenia chirurgicznego stanowią usunięcie macicy z przydatkami obustronnie oraz – w wybranych przypadkach – limfadenektomia miednicza i okołoaortalna. Usunięcie węzłów chłonnych miedniczych i okołoaortalnych zaleca się u pacjentek z prawdopodobnym stopniem zaawansowania w klasyfikacji FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) II lub wyższym. U chorych z podejrzanym stopniem zaawansowania FIGO I wykonanie limfadenektomii zależy od oceny ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych, której dokonuje się na podstawie analizy typu i stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu oraz grubości naciekania miometriu. Od limfadenektomii można odstąpić w przypadkach o niskim ryzyku, należy ją rozważyć, gdy ryzyko jest pośrednie, natomiast u pacjentek o wysokim ryzyku jej wykonanie jest koniecznością⁽²⁾. U pacjentek z prawdopodobnym stopniem zaawansowania FIGO I, o niskim ryzyku przerzutów do węzłów chłonnych, możliwe jest wykonanie procedury węzła wartowniczego, polegającej na mapowaniu węzłów chłonnych za pomocą podania do podścieliska szyjki macicy radioizotopu technetu oraz błękitu metylenowego lub zieleni indocyjanu⁽³⁾. W zaawansowanej chorobie zastosowanie może mieć radio- i chemioterapia. U chorych w okresie przedmenopauzalnym po spełnieniu odpowiednich kryteriów możliwą do rozważenia opcję stanowi leczenie oszczędzające: zachowawcze dla pacjentek pragnących zachować płodność lub chirurgiczne oszczędzające jajniki. Jest to leczenie stosowane w przypadku choroby o niepotwierdzonym histopatologicznie stopniu zaawansowania, dlatego wymaga właściwej kwalifikacji i monitorowania. W niniejszym artykule podsumowano kryteria kwalifikacji, sposoby, wyniki i ograniczenia leczenia oszczędzającego raka endometrium.

Do najistotniejszych czynników ryzyka wystąpienia raka trzonu macicy u młodych kobiet zalicza się: podwyższony wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI), nieregularne krwawienia miesiączkowe, nierództwo oraz predyspozycje genetyczne⁽⁴⁾. U każdej chorej poniżej 45. roku życia wskazane jest rozważenie konsultacji genetycznej ze względu na ryzyko zespołu Lyncha^(5,6). Należy pamiętać, że podwyższone stężenie estrogenu produkowanego przez nadmierną ilość tkanki tłuszczowej u otyłych kobiet (BMI >35) poniżej 45. roku życia może zwiększyć ryzyko wystąpienia raka endometrium nawet 22-krotnie⁽⁷⁾.

Podstawowe znaczenie ma wstępna diagnostyka, która służy głównie określeniu stopnia zróżnicowania histologicznego oraz wykluczeniu głębokiego naciekania miometriu, naciekania szyjki macicy, występowania guzów (przerzutowych lub pierwotnych) przydatków, zajęcia węzłów chłonnych miedniczych, obecności przerzutów odległych. Dane co do częstości występowania poszczegól-

Endometrial carcinoma is the most common gynecologic cancer⁽¹⁾. According to the National Cancer Registry, it is mainly peri- and postmenopausal women who develop endometrial cancer; however, approximately 5% of cases in Poland are women below 40 years of age, which poses new challenges for physicians. Surgical treatment primarily involves hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and, in selected cases, pelvic and periaortic lymphadenectomy. Pelvic and periaortic lymphadenectomy is recommended in patients with predicted FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) stage II or higher. In patients with suspected FIGO stage I disease lymphadenectomy depends on the assessment of lymph node metastasis risk, which takes into account the type and grade of cancer and the depth of myometrial invasion. Lymphadenectomy need not be performed in low-risk cases; it should be considered in medium-risk cases, while in high-risk patients lymphadenectomy is indispensable⁽²⁾. In patients with a predicted FIGO I stage, with a low risk of lymph node metastasis, it is possible to perform the sentinel node procedure, which involves mapping lymph nodes by administering a technetium radioisotope and methylene blue or indocyanine green into the cervical stroma⁽³⁾. In advanced disease radio- and chemotherapy may be used. In premenopausal patients fertility-sparing treatment is a viable option provided that appropriate criteria are met. Conservative treatment may be offered to women wishing to preserve their fertility or surgical ovary-sparing treatment may be applied. This treatment is used for a disease with an unconfirmed histopathological grade; therefore, it requires appropriate assessment and monitoring. In this paper we summarize assessment criteria, methods, outcomes and limitations of fertility-sparing treatment of endometrial cancer. The most important risk factors for endometrial cancer in young women include increased body mass index (BMI), irregular menstrual bleeding, nulliparity and genetic susceptibility⁽⁴⁾. For every patient below 45 years of age a genetic consultation is recommended due to the risk of Lynch syndrome^(5,6). One needs to bear in mind that increased levels of estrogen produced by excess adipose tissue in obese women (BMI > 35) below 45 years of age may increase the risk of endometrial cancer as much as twenty-two fold⁽⁷⁾.

Preliminary diagnostic investigation is of fundamental importance. It involves mainly histological grading of the disease and the exclusion of deep myometrial invasion, cervical invasion, adnexal tumors (metastatic or primary), pelvic lymph node involvement and distant metastasis. Data on the prevalence of different stages and grades of endometrial cancer in premenopausal women are inconsistent; however, it needs to be emphasized that in a study by Navarria et al. IA G1 cancer was found in only approximately 18% of a group of 1,365 patients below 45 years of age⁽⁸⁾. In a study by Lee et al. including over 2,000 patients below 40 years of age it was found that 75.4% patients had stage I disease, 8.1% stage II, 6.7% stage III and as many as 9.8% had stage IV disease. In addition, uterine sarcoma was twice more

nych stopni zaawansowania i zróżnicowania raka endometrium u kobiet w wieku przedmenopauzalnym są rozbieżne, niemniej należy zaznaczyć, że w badaniu Navarrii i wsp. jedynie u około 18% z grupy badanej liczącej 1365 chorych poniżej 45. roku życia występował rak IA G1⁽⁸⁾. W analizie Lee i wsp. obejmującej ponad 2000 chorych poniżej 40. roku życia stwierdzono, że u 75,4% pacjentek występowała choroba w stopniu I, u 8,1% w stopniu II, u 6,7% w stopniu III i aż u 9,8% w stopniu IV. Ponadto w grupie młodszych pacjentek dwukrotnie częściej niż w grupie chorych starszych występował mięsak macicy⁽⁹⁾. Młodsze pacjentki z rakiem endometrium cechują się również podwyższonym ryzykiem współwystępowania guzów przydatków, co obserwuje się w około 25% przypadków – w większości są to pierwotne guzy jajników⁽¹⁰⁾. U co piątej pacjentki z tej grupy diagnozuje się raka jajnika⁽¹¹⁾.

Jak zatem dokonać kwalifikacji pacjentki pragnącej zachować płodność do leczenia zachowawczego, jednocześnie minimalizując ryzyko przeoczenia choroby zaawansowanej? Kluczową rolę odgrywa określenie próbnego radiologiczno-klinicznego stopnia zaawansowania, gdyż hormonoterapię można zastosować jedynie u chorych, u których podejrzewa się raka w stopniu IA G1/G2⁽¹²⁾. Obecnie w praktyce klinicznej brakuje taniego, łatwego i powtarzalnego modelu niechirurgicznego prognozowania stopnia zaawansowania raka endometrium.

Preferowaną metodą określenia stopnia zróżnicowania jest wyłyżeczkowanie kanału szyjki i jamy macicy, cechujące się większą dokładnością niż biopsja endometrium⁽¹³⁾. Stopień zróżnicowania w badaniu wyskrobin jest niedoszacowany w stosunku do ostatecznego wyniku pooperacyjnego w 10% przypadków, w porównaniu z 26% niedoszacowanych próbek z biopsji endometrium^(14,15). Natomiast w celu badania obecności/grubości naciekania miometrium należy wykonać rezonans magnetyczny miednicy lub eksperckie przezpochwowe badanie ultrasonograficzne⁽¹²⁾. Kim i wsp. twierdzą, że najlepszą metodą oceny naciekania mięśniówki macicy jest rezonans magnetyczny, który przewyższa tomografię komputerową i ultrasonografię przezpochwową pod względem dokładności, czułości i specyficzności⁽¹⁶⁾. Czułość rezonansu magnetycznego w zakresie oceny naciekania miometrium i szyjki macicy jest oceniana na 57–96%^(17,18).

W prognozowaniu zajęcia lokalnych węzłów chłonnych do tychczas najbardziej użyteczne są następujące parametry: obecność podejrzanych węzłów chłonnych w badaniach obrazowych, stężenie antygenu nowotworowego 125 (*carcinoma antigen 125*, CA-125) >21,5 j./ml oraz głębokość naciekania miometrium >50%⁽¹⁹⁾, a więc i w tym przypadku kluczową rolę odgrywa rezonans magnetyczny. W wybranych przypadkach przydatna może się okazać ocena ekspresji receptorów estrogenowych/progesteronowych^(20,21).

Leczenie zachowawcze raka endometrium można rozważyć u pacjentek, które mają podejrzenie raka w stopniu I G1/G2, wyrażają potrzebę zachowania płodności, mają realną szansę na zajście w ciążę i rozumieją ograniczenia

common in younger patients than in older ones⁽⁹⁾. Younger patients with endometrial cancer are also characterized by an increased risk of concomitant adnexal tumors, which is observed in approximately 25% of cases: the majority of them are primary ovarian tumors⁽¹⁰⁾. Ovarian cancer is diagnosed in one in five of patients from this group⁽¹¹⁾.

In this context, how to assess a patient who wishes to preserve her fertility for conservative treatment while minimizing the risk of overlooking advanced disease? Preliminary radiological and clinical staging plays a key role since hormonal therapy can only be used in patients with suspected stage IA G1/G2 cancer⁽¹²⁾. In clinical practice there is currently no cheap, simple and repeatable non-surgical prognostic model for endometrial cancer staging.

The preferred method of disease grading is cervical and uterine dilation and curettage sample examination, which is more accurate than endometrial biopsy⁽¹³⁾. The grade of curettage samples is underestimated compared to the final postoperative result in 10% of cases versus 26% of underestimated samples originating from endometrial biopsy^(14,15). However, in order to examine the presence/depth of myometrial invasion, pelvic magnetic resonance imaging or expert transvaginal ultrasound should be performed⁽¹²⁾. Kim et al. believe that the best method for the assessment of myometrial invasion is magnetic resonance imaging, which surpasses computed tomography and transvaginal ultrasound in terms of accuracy, sensitivity and specificity⁽¹⁶⁾. The sensitivity of magnetic resonance imaging for myometrial and cervical invasion assessment is estimated to be 57–96%^(17,18).

The following parameters have been the most useful to date for the prognosis of local lymph node involvement: the presence of suspicious lymph nodes on diagnostic imaging, carcinoma antigen 125 (CA-125) level of > 21.5 U/mL and the depth of myometrial invasion of >50%⁽¹⁹⁾; therefore, in this case magnetic resonance imaging also plays a key role. In selected cases the assessment of estrogen/progesterone receptor expression may be useful^(20,21).

Conservative treatment of endometrial cancer may be considered in patients with suspected stage I G1/G2 disease who express the need to preserve their fertility, have a good chance of becoming pregnant and understand the limitations and risk associated with this method and do not have contraindications for either treatment or pregnancy. For conservative treatment oral medroxyprogesterone acetate at 500–600 mg daily and megestrol acetate at 160 mg daily are usually prescribed^(22,23). Apart from that, local hysteroscopic excision of the abnormality is possible⁽²⁴⁾, particularly if carcinoma in polyp is suspected. Levonorgestrel-releasing intrauterine systems can also be used⁽²⁵⁾. The contraindications for oral progesterone-derivative therapy include a history of thromboembolism, breast cancer and hepatic impairment, while adverse effects are weight gain, mood instability, breast tenderness, coagulation disorders and hepatic impairment⁽²³⁾. Primary treatment should be continued for 6–9 months⁽²²⁾ and the frequency of follow-up should be individually tailored to the patient. In various studies disease remission

i ryzyko związane z tą metodą oraz nie mają przeciwwskazań zarówno do leczenia, jak i do zajścia w ciążę. W leczeniu zachowawczym najczęściej stosuje się doustnie octan medroksyprogesteronu w dawce 500–600 mg/dobę oraz octan megestrolu w dawce 160 mg/dobę^(22,23). Oprócz tego dopuszczalne jest miejscowe wycięcie zmiany w histeroskopii⁽²⁴⁾ – szczególnie w przypadku podejrzenia raka w polipie – oraz zastosowanie wewnątrzmacicznych systemów uwalniających lewonorgestrel⁽²⁵⁾. Przeciwwskazaniami do doustnej terapii pochodnymi progesteronu są zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie, rak piersi oraz zaburzenia funkcji wątroby, a efekty uboczne stanowią zwiększenie masy ciała, wahania nastroju, tkliwość piersi, zaburzenia układu krzepnięcia i funkcji wątroby⁽²³⁾. Pierwotne leczenie powinno się kontynuować przez 6–9 miesięcy⁽²²⁾, a częstość badań kontrolnych należy dopasować indywidualnie do pacjentki. Remisję choroby uzyskano w różnych badaniach u 68%, 76% i 68% chorych – zwykle po 16 tygodniach, natomiast do nawrotu doszło kolejno u 12%, 24% i 47% pacjentek – po około 19 miesiącach^(23,26,27). Większość przypadków raków wrażliwych na progestageny ulega remisji w czasie 16 tygodni, dlatego w tym okresie zalecana jest kontrola. Ścieńczenie endometrium w ultrasonografii transwaginalnej jest dobrym prognostykiem odpowiedzi na leczenie, jednak nie zwalnia z konieczności wykonania badania histopatologicznego próbki endometrium⁽²³⁾. Chorym, u których nie doszło do remisji lub obserwuje się progresję choroby, zaleca się leczenie operacyjne. Natomiast pacjentki z potwierdzoną remisją powinny bez zwłoki podjąć starania o ciążę i skonsultować się ze specjalistą medycyny rozrodu, gdyż nie zbadano dotychczas, jak długo leczenie hormonalne będzie skuteczne^(28–30).

Rozbieżności danych dotyczących liczby uzyskanych ciąż i żywych urodzeń po leczeniu zachowawczym raka endometrium w różnych badaniach są bardzo duże. Wiadomo, że większość chorych wymaga zastosowania metod rozrodu wspomaganego, w tym zapłodnienia *in vitro*⁽²³⁾. Otyłość mogąca się przyczynić do rozwoju raka endometrium często powoduje zaburzenia cyklu miesięczkowego, łącznie z brakiem owulacji.

Analizując temat leczenia zachowawczego raka endometrium, nie sposób pominąć młode pacjentki, którym nie zależy na zachowaniu płodności i które akceptują leczenie w postaci usunięcia macicy, natomiast pragną zachować jajniki. W takich przypadkach należy rozważyć usunięcie jajowodów. Badacze zwracają uwagę na ryzyko wystąpienia synchronicznych nowotworów przydatków u pacjentek z rakiem endometrium⁽¹⁰⁾, jednak najnowsze badanie, które przeprowadzili Jia i Zhang, udowadnia, że operacja z pozostawieniem jajników jest bezpiecznym sposobem leczenia u chorych, które na podstawie szczegółowej diagnostyki przed- i śródoperacyjnej zaklasyfikowano do grupy niskiego ryzyka. Pozostawienie jajników wiąże się z lepszą przeżywalnością i nie skraca czasu przeżycia bez nawrotu choroby⁽³¹⁾. W sytuacji, gdy u młodych pacjentek wykonano zabieg usunięcia macicy z przydatkami i zastosowano

was achieved in 68%, 76% and 68% of patients, usually after 16 weeks, while recurrence was observed in 12%, 24% and 47% patients, respectively, after approximately 19 months^(23,26,27). For the majority of progestin-sensitive cancers remission occurs within 16 weeks; for this reason, follow-up is recommended during this period. Endometrial thinning on transvaginal ultrasound is a good prognostic indicator for treatment response, but this does not mean that histopathological examination of endometrial sample is not necessary⁽²³⁾. For patients with no remission or in whom the disease progresses surgical treatment is recommended. However, patients with a confirmed remission should immediately try to become pregnant and consult a specialist in reproductive medicine since it has not been investigated yet for how long hormonal treatment is effective^(28–30).

There are very large discrepancies in data on pregnancies and live births following conservative treatment of endometrial cancer between different studies. It is known that the majority of patients require assisted reproduction technologies, including *in vitro* fertilization⁽²³⁾. Obesity, which may contribute to the development of endometrial cancer, often causes menstrual cycle disturbances, including anovulation. When analyzing the topic of conservative endometrial cancer treatment one cannot ignore the young patients who do not need to remain fertile and accept hysterectomy, but wish to preserve their ovaries. In such cases salpingectomy should be considered. Researchers point to the risk of concomitant adnexal neoplasms in patients with endometrial cancer⁽¹⁰⁾; however, the latest study by Jia and Zhang proves that ovary-sparing surgery is a safe method of treatment in patients who were classified as low-risk based on detailed pre- and intraoperative diagnostic assessment. Preserving the ovaries is associated with better overall survival and does not reduce recurrence-free survival⁽³¹⁾. In patients who had hysterectomy with salpingo-oophorectomy and who subsequently received hormone replacement therapy the risk of recurrence and death did not increase either⁽³²⁾. Preventative oophorectomy before 45 years of age increases general female mortality by 67%⁽³³⁾. There is a nearly threefold increase in the risk of cardiovascular disease and as high as a sevenfold increase in the risk of heart attack (if ovaries were removed before 35 years of age)^(34,35). Osteoporosis and neurological disorders are responsible for compromised quality of life and life expectancy.

Follow-up after completed endometrial cancer treatment, both surgical and conservative, should be conducted every 3–6 months for the first 2 years and subsequently every 6–12 months. Follow-up should include speculum examination, bimanual examination, rectal examination and, in the case of any disturbing symptoms, further detailed tests⁽³⁶⁾.

In summary, one may conclude that fertility-sparing treatment of endometrial cancer is possible, but only in selected cases. Staging and grading of cancer and treatment efficacy monitoring remain the most significant challenges. For this reason, there is ongoing research on the development of an effective and easily available prognostic model.

następnie hormonalną terapię zastępczą, ryzyko nawrotu i zgonu również nie wzrosło⁽³²⁾. Profilaktyczne usunięcie jajników przed 45. rokiem życia zwiększa ogólną śmiertelność kobiet o 67%⁽³³⁾. Ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego wzrasta wówczas blisko trzykrotnie, a zawału serca – nawet siedmiokrotnie (gdy jajniki zostały usunięte przed 35. rokiem życia)^(34,35). Za pogorszenie jakości i długości życia odpowiadają również osteoporoza i choroby neurologiczne.

Kontrole po zakończonym leczeniu raka endometrium – zarówno operacyjnym, jak i zachowawczym – powinny się odbywać co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, a następnie co 6–12 miesięcy, i obejmować badanie za pomocą wzorników, badanie dwuręczne i przezodbytnicze oraz w razie jakichkolwiek niepokojących objawów dalsze szczegółowe badania⁽³⁶⁾.

Podsumowując, można stwierdzić, że leczenie oszczędzające raka endometrium jest możliwe, jednak tylko w wybranych przypadkach. Największym wyzwaniem pozostają określenie stopnia zaawansowania i zróżnicowania choroby oraz monitorowanie skuteczności terapii. W tym zakresie trwają badania nad wypracowaniem skutecznego i łatwo dostępnego modelu prognostycznego.

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. 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. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 5521–5530.
2. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al.; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group: ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 16–41.
3. Daraï E, Dubernard G, Bats AS et al.: Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 54–59.
4. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM et al.: Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 575–580.
5. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW et al.: Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 296: 1507–1517.
6. Kauff ND: How should women with early-onset endometrial cancer be evaluated for lynch syndrome? *J Clin Oncol* 2007; 25: 5143–5146.
7. Thomas CC, Wingo PA, Dolan MS et al.: Endometrial cancer risk among younger, overweight women. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 22–27.
8. Navarria I, Usel M, Rapiti E et al.: Young patients with endometrial cancer: how many could be eligible for fertility-sparing treatment? *Gynecol Oncol* 2009; 114: 448–451.
9. Lee NK, Cheung MK, Shin JY et al.: Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 655–662.

Conflict of interest

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

10. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y et al.: Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 693–699.
11. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR et al.: Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 456–462.
12. Sznurkowski JJ, Knapp P, Bodnar L et al.: Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of endometrial cancer. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15: 34–44.
13. Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR et al.: Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 105–108.
14. Daniel AG, Peters WA 3rd: Accuracy of office and operating room curettage in the grading of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 612–614.
15. Larson DM, Johnson KK, Broste SK et al.: Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 38–42.
16. Kim SH, Kim HD, Song YS et al.: Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: comparison of transvaginal ultrasound, CT, and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 766–772.
17. Sironi S, Taccagni G, Garancini P et al.: Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assessment by MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 565–569.
18. Vasconcelos C, Félix A, Cunha TM: Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging and histopathologic evaluation. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 65–70.
19. Anton C, e Silva AS, Barakat EC et al.: A novel model to estimate lymph node metastasis in endometrial cancer patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2017; 72: 30–35.
20. Shah MM, Wright JD: Management of endometrial cancer in young women. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54: 219–225.
21. Duska LR, Garrett A, Rueda BR et al.: Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 388–393.
22. Kalogera E, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN: Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current perspectives. *Int J Womens Health* 2014; 6: 691–701.
23. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H et al.: Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2798–2803.
24. Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C et al.: Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 43–46.
25. Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Tailor A: Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as a therapy for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 762–764.
26. Erkanli S, Ayhan A: Fertility-sparing therapy in young women with endometrial cancer: 2010 update. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 1170–1187.
27. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC et al.: Hormonal therapy for the management of grade I endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 133–138.
28. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H et al.: Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett* 2001; 167: 39–48.
29. Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K et al.: Progesterin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal

- women. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer* 1997; 79: 320–327.
30. Wang CB, Wang CJ, Huang HJ et al.: Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2192–2198.
 31. Jia P, Zhang Y: Ovarian preservation improves overall survival in young patients with early-stage endometrial cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 59940–59949.
 32. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM et al.; Gynecologic Oncology Group Study: Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 587–592.
 33. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M et al.: Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 821–828.
 34. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE et al.: Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265–279.
 35. Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B et al.: Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 47–51.
 36. Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum N et al.: Uterine neoplasms. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 498–531.

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 34 1090 1043 0000 0001 4310 7637. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.com.pl.
 - Telefonicznie: 22 651 97 83.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.com.pl.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN (10 EUR). The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 40 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Santander Bank Polska S.A. 34 1090 1043 0000 0001 4310 7637. For foreign subscribers: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Santander Bank Polska S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: PL 34 1090 1043 0000 0001 4310 7637 SWIFT Code/IBAN: WBKPPLPP. Please provide a precise address and nominative data.
 - By e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.com.pl.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

„**Current Gynecologic Oncology**” jest recenzowanym międzynarodowym czasopismem naukowym, publikującym prace oryginalne, poglądowe i kazuistyczne stanowiące istotny wkład w rozwój ginekologii, onkologii i endokrynologii.

„**Current Gynecologic Oncology**” publikuje też aktualne informacje o pracach towarzystw medycznych, w tym Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (którego „**Current Gynecologic Oncology**” jest oficjalnym organem) oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, a także komentarze redakcyjne – dotyczące konkretnych artykułów, doniesienia wstępne (*short communications*), doniesienia i materiały z kongresów międzynarodowych, listy do redakcji, informacje o nowych produktach medycznych, streszczenia i omówienia artykułów publikowanych w innych czasopismach naukowych, przeglądy książek i innych publikacji.

Czasopismo jest kwartalnikiem wydawanym w języku polskim i angielskim.

Regulamin ogłaszania prac w „**Current Gynecologic Oncology**” znajduje się także na stronie internetowej czasopisma www.ginekologia.com.pl, w zakładce **Regulamin ogłaszania prac**.

Przygotowanie prac oryginalnych, poglądowych i opisów przypadków

Prace przesyłane do „**Current Gynecologic Oncology**” należy przygotować w programie MS Word, stosując czcionkę 12 punktów (np. Arial, Times New Roman) i podwójny odstęp między wierszami. Objętość publikacji nie powinna przekraczać 20–25 stron maszynopisu.

Miary i miana należy stosować zgodnie z międzynarodowym systemem jednostek miar (SI).

Skróty należy wyjaśniać przy pierwszym ich użyciu w tekście. Nie można zamieszczać skrótów w streszczeniu.

Nie należy umieszczać rycin i tabel w tekście pracy, a jedynie zaznaczyć w artykule ich docelową lokalizację, dla przykładu: (ryc. 1), (tab. 1). Spis rycin należy przygotować na oddzielnej stronie (po spisie piśmiennictwa), a tabele umieścić na końcu pracy, za spisem rycin, każdą na oddzielnej stronie. Numer arabski tabeli i jej tytuł znajdują się powyżej tabeli. Pod tabelą, w stopce, należy zamieścić wyjaśnienie użytych skrótów. Akceptowane do druku będą jedynie wysokiej jakości ryciny, tj. w formacie *.eps, *.ai, *.tif, *.bmp lub *.jpg, o rozdzielczości 300 dpi, szerokości 8 cm (kolumna) lub 16 cm (dwie kolumny). Zdjęcia kolorowe należy wykonać w CMYK, wykresy w programach Word, Power Point lub Excel. Nie należy stosować napisów na zdjęciach, a jedynie oznaczenia symboliczne, np. strzałki, krzyżyki, grot, które muszą być dostatecznie duże i czytelne. Ich wyjaśnienia należy zamieścić w podpisie ryciny.

W przypadku złożenia do redakcji rycin opublikowanych w innym czasopiśmie wymagana jest pisemna zgoda właściciela praw autorskich na ich ponowne wykorzystanie.

Autorzy są zobowiązani dołączyć do artykułu list przewodni, w którym pierwszy Autor w imieniu Współautorów oświadcza, iż praca nie została równocześnie złożona lub jej istotna część nie została opublikowana w innym czasopiśmie. Wzór dokumentu w wersji PDF znajduje się na stronie www.ginekologia.com.pl. Po podpisaniu należy go zeskanować i przesłać jako załącznik mailem.

Oświadczenie o przestrzeganiu praw ludzi i zwierząt

Wszystkie badania eksperymentalne z udziałem osób lub na zwierzętach wymagają zgody komisji bioetycznej (w odniesieniu do badań medycznych z udziałem ludzi Autorów obowiązują zasady zawarte w Deklaracji Helsińskiej, a w odniesieniu do doświadczeń na zwierzętach – wytyczne *Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing, and Education*, wydane przez New York Academy of Sciences – Ad Hoc Committee on Animal Research). Zdanie nt. uzyskania zgody komisji 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, by entering the tab **Instructions for Authors**.

Preparation of original papers, reviews and case reports

The manuscripts submitted for publication in the “**Current Gynecologic Oncology**” should be prepared in the MS Word program using font 12 (e.g. Arial, Times New Roman) and double-spaced.

The volume of a paper should not exceed 20–25 standard typewritten pages.

Measures and denominations should conform to the international system of units (SI).

All abbreviations and acronyms should be explained at their first use in the text. No acronyms are allowed in abstracts.

Figures and tables should not be included in the text, but their ultimate location should be indicated, e.g. (Fig. 1), (Tab. 1). A figure legend should be presented on a separate page (beneath the references) and the tables should be placed at the end of the paper, after the figure legend, each table on a separate page. The number (using Arabic numerals) and title of the table should be placed above that table. All acronyms used should be explained under the table as footnotes. Only high-quality figures are accepted for printing, i.e. in the *.eps, *.ai, *.tif, *.bmp or *.jpg formats with the resolution of 300 dpi and 8 or 16 cm wide (respectively for single or double columns). Color photos should be prepared in CMYK mode and graphs – in Word, Power Point or Excel programs. No inscriptions on the photos should be made; only symbolic markings are acceptable, such as arrows, crosses or arrowheads, which must be sufficiently large and legible. Their explanations should be included in the figure description.

In the case of submitting the figures already published in another journal, a written consent of the copyright owner is required for their repeated use. The authors are obliged to attach a Cover letter to their papers, where the first author on behalf of all co-authors declares that the manuscript has not been concurrently submitted for publication in a different periodical and that no significant part of it has ever been published in another journal. The PDF template of the document is available at www.ginekologia.com.pl. After signing, it should be scanned and sent as an attachment by e-mail.

Statement of Human and Animal Rights

All experimental studies involving human subjects or animals require an approval of the local ethics committee (with respect to medical studies involving humans, authors shall conform to the principles included in the Declaration of Helsinki and with respect to experiments on animals – to the guidelines included in the *Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing and Education*, issued by the New York Academy of Sciences – Ad Hoc Committee on Animal Research). A statement of the fact that the approval of the ethics committee has been obtained and its number should be included in the Material and Methods section.

Świadoma zgoda na udział w badaniu

W przypadku badań z udziałem osób konieczna jest ich pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu. Zdanie stwierdzające, iż pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, należy zamieścić w podrozdziale Materiał i metoda, zgodnie z zasadami World Medical Association – Deklaracją Helsińską.

W tekście pracy i w materiale ilustracyjnym (ryciny, tabele) nie wolno używać nazwisk, inicjałów, numerów historii choroby ani żadnych danych, które umożliwiłyby identyfikację pacjenta.

Deklaracja dotycząca konfliktu interesów

W przypadku istnienia konfliktu interesów* w Liście przewodnim należy także wyjaśnić źródło finansowania pracy (np. numer i tytuł grantu). Informacje o konflikcie interesów oraz podziękowania należy zamieścić na końcu artykułu, bezpośrednio przed spisem piśmiennictwa. W przypadku braku konfliktu interesów należy zawrzeć w pracy zdanie: *Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji* (przykład).

Układ prac

Strona tytułowa – pierwsza strona publikacji – zawiera tytuł pracy, pełne 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 Kowalska¹, Justyna Nowak²:

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet...

² Zakład Diagnostyki Obrazowej, Szpital...

Poniżej afiliacji należy zamieścić **Adres do korespondencji**, zawierający pełne dane osoby upoważnionej do korespondencji wraz z imieniem i nazwiskiem, adresem pocztowym, elektronicznym i numerem telefonu.

Streszczenie – druga strona publikacji – powinno zawierać: w pracy oryginalnej i poglądowej minimum 200, a maksimum 250 słów, w opisie przypadku i doniesieniu wstępnym minimum 100, a maksimum 150 słów. Układ streszczenia pracy oryginalnej i doniesienia wstępnego: cel, materiał i metoda, wyniki, wnioski. W przypadku pozostałych rodzajów publikacji taki układ nie obowiązuje. W streszczeniu opisu przypadku oprócz celu i krótkiego opisu historii choroby należy zawrzeć konkluzję – informację o znaczeniu klinicznym prezentowanego przypadku. W streszczeniu nie stosuje się skrótów. Poniżej streszczenia należy zamieścić 3–5 słów kluczowych, opierając się na katalogu Index Medicus – Medical Subject Headings (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

Wstęp – opis dotychczasowej wiedzy na dany temat, który kończy przedstawienie celu pracy.

Materiał i metoda – opis badanej grupy pacjentów, aparatury, jakiej użyto do wykonania badania, oraz zastosowanej metody statystycznej. W tym podrozdziale należy zaznaczyć, iż uzyskano pisemną zgodę pacjentów na przeprowadzenie badania oraz – w przypadku badań eksperymentalnych – zgodę komisji bioetycznej.

Wyniki – przedstawione w sposób zwięzły, najlepiej w formie tabel lub diagramów.

Omówienie – interpretacja własnych wyników w konfrontacji z doniesieniami w literaturze.

Wnioski – sformułowane przejrzysto, w formie jednego lub kilku zdań.

Informacja o konflikcie interesów – zdanie dotyczące źródła finansowania lub informacja o braku konfliktu.

Podziękowania – dla osób, które przyczyniły się do powstania publikacji.

Spis piśmiennictwa – spis prac cytowanych w publikacji, uporządkowanych według kolejności cytowań. Jako odnośniki należy stosować cyfry arabskie, umieszczone w półkolistych nawiasach, bez spacji między przecinkiem a kolejnym numerem. W pracach oryginalnych i poglądowych można się powoływać maksymalnie na 30 pozycji piśmiennictwa, w opisach przypadków i doniesieniach wstępnych – na 15 pozycji. Skróty nazw czasopism muszą być zgodne z Index Medicus.

Statement of Informed Consent

In the case of studies involving human subjects, their written, informed consent to the participation in the trial is necessary. A statement that such a consent has been obtained should be included in the Material and Methods section, according to the principles issued by the World Medical Association – the Declaration of Helsinki.

It is prohibited to use patients' names, initials, case history numbers or any other information that would enable the identification of the patient both in the actual text of the paper and in the illustrative material (figures, tables).

Conflict of Interest Statement

If there is a conflict of interest*, the source of financing the study (e.g. number and title of a grant) should be disclosed in the Cover letter. At the end of the paper (i.e. directly before the References), the authors should include information concerning a possible conflict of interest and acknowledgements. If no conflict of interest exists, the authors should include the following statement: *The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication* (an example).

Layout of manuscripts

Title page is the first page of a manuscript – it contains the title, full first and last names of all authors, their affiliations, i.e. full names of institutions, cities and countries. Consecutive Arabic numerals placed after last names as superscripts indicate the affiliated institution, e.g. Agata Kowalska¹, Justyna Nowak²:

¹ Department of Gynecologic Oncology, University...

² Department of Imaging Diagnostics, Hospital...

The **address for correspondence** should be provided below affiliation data and should include complete details of a contact person, i.e. first and last names, postal address, electronic address and phone number.

Abstract – the second page of a manuscript. It should contain: for original papers and reviews between 200 and 250 words, for case reports and short communications between 100 and 150 words. The structure of the abstract of an original paper and short communication is as follows: Aim of the Study, Material and Methods, Results, Conclusions. Other types of papers do not require structured abstracts. In the abstract to a case report, apart from the aim and brief description of the disease history, conclusions should be mentioned as well – i.e. information concerning clinical relevance of the presented case. Acronyms and abbreviations are not allowed in abstracts.

Below the abstract, 3–5 key words should be provided based on the Index Medicus – Medical Subject Headings (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

Introduction – description of the current knowledge concerning a particular subject which is concluded with the aim of the paper.

Material and Methods – description of a group of patients included in the study, equipment used and statistical methods implemented. In this section, a note should be added stating that the patients' written consent to participation in the study has been obtained and – in the case of experimental studies – the approval has been granted by the local ethics committee.

Results – should be presented in a clear and concise way, preferably in the form of tables or diagrams.

Discussion – interpretation of own results and their confrontation with literature reports.

Conclusions – presented clearly, in the form of one or a few sentences. **Information about the conflict of interest** – a statement concerning the source of financing or information about the lack of such a conflict.

Acknowledgements – thanks to persons who contributed to the creation of the paper.

References – list of publications quoted in the paper, presented in the order of appearance. Arabic numerals placed in semicircular parentheses, without spaces between the comma and the following number should be used as reference marks. In original and review papers, at most 30 other publications may be referred

* 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.

* 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*. 5th ed., Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 591–622.

Spis rycin – zamieszczony za spisem piśmiennictwa, na kolejnej stronie, z użyciem numeracji arabskiej.

Tabele – każda na oddzielnej stronie, w nagłówku numer tabeli i jej tytuł, pod tabelą w formie przypisów wyjaśnienia skrótów zastosowanych w tabeli.

Przesyłanie prac do Redakcji

Prace są publikowane w „**Current Gynecologic Oncology**” w języku polskim i angielskim. Do Redakcji należy przesłać pracę w jednym z tych języków lub w obu, pod warunkiem że praca została przetłumaczona profesjonalnie. Pracę wraz z załącznikami należy przesyłać pocztą elektroniczną na adres: redakcja@ginekologia.com.pl, załączając następujące załączniki:

1. Strona tytułowa (z danymi Autorów oraz adresem do korespondencji).
2. Artykuł (streszczenie, słowa kluczowe, tekst pracy, spis rycin i tabel).
3. Ryciny – każdą oddzielnie, zapisane w oddzielnych plikach, np. Ryc.1.tif.
4. List przewodni, do pobrania na stronie www.ginekologia.com.pl.

Procedura recenzowania

Procedura recenzowania artykułów w czasopiśmie opiera się na zaleceniach Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego opublikowanych w dokumencie *Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce*.

Prace zgłaszane do publikacji w „**Current Gynecologic Oncology**” są oceniane pod względem formalnym i merytorycznym. Zakłada się, że wszyscy Współautorzy zgadzają się na publikację zgłoszonej pracy i że podpis Autora odpowiedzialnego za korespondencję potwierdza zgodę pozostałych Współautorów.

Prace zgłoszone do publikacji są najpierw oceniane pod względem formalnym przez Redaktora Prowadzącego. Prace niepełne albo niespełniające wymogów są odsyłane do Autorów z prośbą o ich poprawienie. Prace spełniające wymogi formalne podlegają dalszej ocenie. Każda praca jest rejestrowana pod konkretnym numerem, a następnie przesyłana do oceny dwóm niezależnym Recenzentom – uznanym specjalistom w dziedzinie, której dotyczy artykuł, spoza jednostki, w której afiliowani są Autorzy artykułu, niepozostającym z nimi w konflikcie interesów (podległość zawodowa, pokrewieństwo, bezpośrednia współpraca naukowa w ciągu ostatnich dwóch lat poprzedzających przygotowanie recenzji). Redakcja „**Current Gynecologic Oncology**” stosuje model recenzji typu *double-blind review*, tzn. Autorom nie są ujawniane nazwiska Recenzentów i odwrotnie – Recenzenci nie znają tożsamości Autorów i pozostałych Recenzentów. Niemniej w trosce o jawność i transparentność procedury redakcja w ostatnim numerze w danym roku kalendarzowym, a także na stronie internetowej czasopisma publikuje listę wszystkich Recenzentów oceniających prace w minionym roku kalendarzowym. Proces recenzowania trwa 2 tygodnie. Recenzenci przedstawiają merytoryczne uzasadnienie oceny pracy i wyrażają

to; in case reports and short communications – up to 15 papers. Abbreviations of the names of other journals must conform to the Index Medicus. If the quoted paper has no more than three co-authors, they should all be listed. If there are more co-authors, the first three should be listed, followed by *et al.* Please observe punctuation marks, i.e. full stops, colons, spaces, etc.

Example references:

• articles:

1. Pereira J, Phan T: Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist* 2004; 9: 561–570.
2. Nyholt DR, Low SK, Anderson CA *et al.*: Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet* 2012; 44: 1355–1359.

• papers published with a DOI number only:

- Ingersoll SB, Ahmad S, McGann HC *et al.*: Cellular therapy in combination with cytokines improves survival in a xenograft mouse model of ovarian cancer. *Mol Cell Biochem* 2015. DOI: 10.1007/s11010-015-2475-2.

• books:

Eskander RN, Bristow RE (eds.): *Gynecologic Oncology: A Pocketbook*. Springer, New York 2015.

• chapters in books:

Cárdenes HR, Schilder JM, Roth LM: Vagina. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME (eds.): *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 5th ed., Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 591–622.

List of Figures should be placed on a separate page beneath the references using Arabic numerals.

Tables – each on a separate page. The heading should contain the number and title of the table. The abbreviations and acronyms used should be explained below the table as footnotes.

Delivering the manuscripts

The papers in “**Current Gynecologic Oncology**” are published in Polish and English versions. Manuscripts may be sent to the Editorial Office in one or both languages, on the condition that the translation is a professional one. The manuscripts with all their attachments should be sent via e-mail to the address: redakcja@ginekologia.com.pl. The following should be enclosed:

1. Title page (with details concerning co-authors and address for correspondence).
2. Manuscript (abstract, key words, main text, list of figures and tables).
3. Figures – each as a separate file, e.g. Fig.1.tif.
4. Cover letter to be downloaded from www.ginekologia.com.pl.

Peer-review procedure

The review procedure conforms to the recommendations of the Ministry of Science and Higher Education published in the document *Good practice in peer-review procedures in science*.

The manuscripts submitted for publication in the “**Current Gynecologic Oncology**” are evaluated in terms of their content and formal requirements. It is assumed that all co-authors agree for the publication of the submitted paper and that the signature of the author responsible for correspondence confirms the consent of all others.

The manuscripts submitted for publication are first assessed with respect to their formal requirements by the Managing Editor. Incomplete papers or those that do not fulfill the above-listed requirements are sent back to their authors for correction. The papers that fulfill all formal requirements undergo further evaluation. Each manuscript is registered under a specific number and sent for review to two independent reviewers – recognized experts in the field the paper relates to who are not affiliated with the authors' institutions and have no conflict of interest with the authors (kinship, professional dependency or direct scientific cooperation over the period of two years preceding the peer-review). The Editorial Board of “**Current Gynecologic Oncology**” uses the “double-blind review” model, i.e. the identity of the reviewers is not revealed to the authors and vice versa – the reviewers do not know the identity of the authors and the remaining reviewers. Nevertheless, for the sake of transparency and clearness of the procedure, in the first issue of the quarterly in a given year and on its web site, the Editorial Board publishes a list of all reviewers that evaluated the manuscripts in the previous year. The peer-review procedure lasts 2 weeks.

jednoznaczną opinię na jej temat, wybierając jedną z poniższych możliwości:

- praca nadaje się do druku bez dokonywania poprawek;
- praca nadaje się do druku po dokonaniu niewielkich poprawek według wskazówek Recenzenta, bez konieczności ponownej recenzji;
- praca nadaje się do druku po jej przeredagowaniu zgodnie z uwagami Recenzenta i po ponownej recenzji pracy;
- praca nie nadaje się do druku.

Po uzyskaniu pozytywnej opinii Recenzentów artykuł zostaje skierowany do druku. W przypadku rozbieżności w ocenie Redaktor Naczelny prosi o opinię trzeciego Recenzenta. Cały cykl redakcyjny nie przekracza 3 miesięcy.

Rzetelność naukowa

Redakcja „**Current Gynecologic Oncology**” zwraca uwagę, że dowodem etycznej postawy pracownika naukowego oraz najwyższych standardów redakcyjnych jest jawność informacji o podmiotach przyczyniających się do powstania publikacji (wkład merytoryczny, rzeczowy, finansowy etc.), co jest przejawem nie tylko dobrych obyczajów, ale także społecznej odpowiedzialności. Przypominamy, że Autorzy publikacji są zobowiązani prezentować rezultaty swojej pracy w sposób przejrzysty, rzetelny i uczciwy. Szczególnymi przejawami nierzetelności są tzw. *ghostwriting* oraz *guest authorship*:

- ze zjawiskiem *ghostwritingu* mamy do czynienia wówczas, gdy Autorzy pracy nie ujawnili osoby, która wniosła istotny wkład w powstanie publikacji – nie została ona wymieniona jako jeden z Autorów lub w podziękowaniach zamieszczonych w publikacji;
- nieetyczna postawa *guest authorship* dotyczy sytuacji, gdy udział Autora jest znikomy lub w ogóle nie miał miejsca, a mimo to jest on Współautorem publikacji.

Redakcja oświadcza, że Autorzy publikacji ponoszą za nią pełną odpowiedzialność, a wszelkie wykryte przypadki nierzetelności będą ujawniane. W dokumencie List przewodni dołączanym do pracy Autorzy są proszeni o ujawnienie wkładu w powstanie publikacji, przy czym główną odpowiedzialność ponosi Autor zgłaszający manuskrypt.

Prawa autorskie

„**Current Gynecologic Oncology**” jest czasopismem otwartym (*open journal*), dostępnym w postaci elektronicznej – m.in. na stronie czasopisma www.ginekologia.com.pl – bez opłat i innych barier na licencji Creative Commons Uznanie autorstwa – Użycie niekomercyjne – Bez utworów zależnych (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) – CC BY-NC-ND (pewne prawa zastrzeżone na rzecz wydawcy i autorów). Licencja ta zezwala na rozpowszechnianie, przedstawianie i wykonywanie utworu jedynie w celach niekomercyjnych oraz pod warunkiem zachowania go w oryginalnej postaci (nietworzenia utworów zależnych). Autorzy zachowują prawa autorskie do swoich utworów bez żadnych innych ograniczeń. Decydując się na publikację artykułu w „**Current Gynecologic Oncology**”, autor wyraża zgodę na udostępnienie na powyższych zasadach oraz gwarantuje, że artykuł nie narusza praw osób trzecich.

The reviewers are obliged to provide a content-related justification for their evaluation of the submitted paper and express unambiguous opinion by selecting one of the following options:

- the paper is ready for publication without any corrections;
- the paper can be published after minor corrections have been introduced in accordance with the reviewer's recommendations, without the need for a repeated review;
- the paper can be published after its correction in accordance with the reviewer's comments and after a repeated review;
- the paper should not be published.

Upon obtaining a positive opinion of both reviewers, the manuscript is accepted for printing. In the case of divergent opinions, the Editor-in-Chief requests the opinion of the third reviewer. The entire editorial process does not exceed 3 months.

Scientific reliability

The Editorial Board of the “**Current Gynecologic Oncology**” draws attention to the fact that the transparency and availability of information on the persons that have contributed to the creation of a paper (content-related, material, financial contribution etc.) constitutes the evidence of the researcher's ethical attitude and of the highest editorial standards. Not only does it reflect good practice, but also is a manifestation of social responsibility. We remind that the authors of publications are obliged to present the results of their studies in a transparent, reliable and honest way. Particular forms of scientific dishonesty are ghostwriting and guest authorship:

- the phenomenon of ghostwriting occurs, when the authors of a paper do not reveal the name of the person who significantly contributed to the creation of that paper – the name is not mentioned either as a co-author or in the Acknowledgements section;
- the unethical instance of guest authorship is a situation, when the contribution of one of the authors is negligible or none, but they are still listed as the co-authors of the publication.

The Editorial Board declares that the authors of the published papers assume full responsibility for their publications and all detected cases of dishonesty will be disclosed. In the Cover letter attached to the manuscript, the authors are asked to reveal their actual contribution to the submitted article, whereby the author who submits the manuscript assumes the major responsibility.

Copyright

“**Current Gynecologic Oncology**” is an open journal, available online on, among others, www.ginekologia.com.pl. It can be accessed free of charge and with no other barriers on the basis of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) – CC-BY-NC-ND (certain rights reserved for the publisher and authors). The license allows for redistribution, presentation and preparation of the material for non-commercial purposes only, as long as it remains in its original form (without creating derivative works). The journal allows the author(s) to hold the copyright and retain publishing rights without restrictions. When deciding to publish an article in “**Current Gynecologic Oncology**”, the author consents to its redistribution on the aforementioned terms and guarantees that the article does not infringe the rights of the third party.