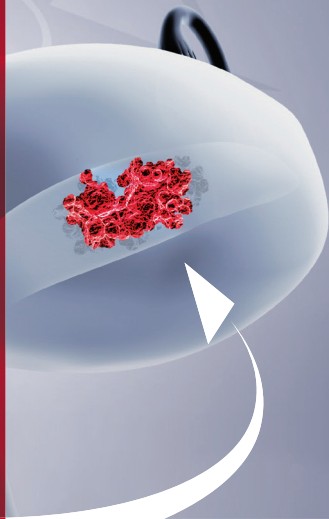


**Rak
Endometrium**
Podręczne
Algorytmy



RAK ENDOMETRIUM REKOMENDACJE

w oparciu o

Konferencję współtworzoną
przez ESMO-ESGO-ESTRO
poświęconą tematowi raka trzonu macicy



Colombo, N., Creutzberg C., Amant F., ... Chiva, L. (2016) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. International Journal of Gynecological Cancer, 27(1), 2-30. DOI:10.1097/IGC.0000000000000609.

W dniach 11-13 grudnia 2014 roku w Mediolanie, odbyła się pierwsza wspólna konferencja przedstawicieli Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO), Europejskiego Towarzystwa Radioterapii i Onkologii (ESTRO) oraz Europejskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (ESGO) poświęcona opracowaniu wspólnego stanowiska dotyczącego postępowania w raku endometrium. W czasie spotkania miała miejsce interdyscyplinarna dyskusja panelowa, w której wzięło udział 40 wiodących ekspertów w dziedzinie leczenia nowotworów trzonu macicy. Przed konferencją panel ekspertów dla każdego obszaru tematycznego/grupy roboczej przygotował po trzy istotne klinicznie pytania, co pozwoliło w sumie uzyskać 12 ważnych klinicznie pytań:

1. Jakie badania powinno się wykonywać w ramach nadzoru onkologicznego u pacjentek bezobjawowych?
2. Jakie badania diagnostyczne oraz schemat postępowania należy uwzględnić w leczeniu oszczędzającym płodność u pacjentek chorych na atypową hyperplazję (atypical hyperplasia-AH)/śródnabłonkową neoplazję endometrium (endometrial intraepithelial neoplasia- EIN) i raka endometrium typu endometrioidalnego w stopniu zróżnicowania G1 (endometroid endometrial cancer- ECC)?
3. Które z markerów (molekularnych) mogą być przydatne w różnicowaniu zmian (przed) nowotworowych i niezłośliwych zmian imitujących nowotwory endometrium?
4. W jaki sposób ogólny stan zdrowia wpływa na leczenie chirurgiczne?
5. Jakie są wskazania do zastosowania limfadenektomii oraz w jakim zakresie powinna być ona przeprowadzona w leczeniu chirurgicznym raka endometrium?
6. Na ile radykalne powinno być leczenie chirurgiczne w zależności od stopnia zaawansowania i podtypu histopatologicznego raka endometrium?
7. Jaka jest obecnie najlepsza definicja grup ryzyka i kryteriów kwalifikacji do poszczególnych strategii leczenia uzupełniającego?
8. Jakie są najlepsze, oparte na dowodach naukowych, strategie leczenia uzupełniającego u chorych na raka endometrium z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka?
9. Jakie są najlepsze, oparte na dowodach naukowych, strategie leczenia uzupełniającego u chorych na raka endometrium z grupy wysokiego ryzyka?
10. Czy zabieg operacyjny lub radioterapia (RT) odgrywają rolę w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium?
11. Jakie jest optymalne leczenie systemowe chorych z zaawansowanym/nawrotowym rakiem endometrium?
12. Które z leków celowanych są najbardziej obiecujące i jakie schematy badań należy stosować w celu oceny ich korzyści klinicznych?

Każda grupa robocza odpowiedzialna była za przegląd piśmiennictwa i opracowanie wstępnych zaleceń dotyczących każdego z przypisanych do tej grupy pytań. Wyznaczone cztery grupy robocze prowadziły dyskusje podczas odbywających się równolegle sesji w celu osiągnięcia porozumienia w sprawie zaleceń dotyczących każdego z przypisanych pytań. Rekomendacje każdej z grup zostały następnie przedstawione całemu panelowi ekspertów, gdzie były przedmiotem dyskusji i uległy ewentualnym modyfikacjom. W celu określenia jakości dowodów i siły zaleceń wykorzystano zaadaptowaną wersję "Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System" (Tabela 1)¹. Na koniec przeprowadzono głosowanie w celu określenia zgodności ekspertów odnośnie każdego zalecenia. Uczestnicy panelu mieli prawo do wstrzymania się od głosowania, jeśli nie posiadali wystarczającej wiedzy, aby zaakceptować/odrzuć dane zalecenie lub jeśli miał miejsce konflikt interesów, który mógłby zostać uznany za mający wpływ na ich opinię.

Tabela 1. Kategorie jakości dowodów i siły zaleceń

Jakość dowodów

- I Dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych.
- II Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych.
- III Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych.
- IV Dowody oparte na wynikach retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych.
- V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.

Siła zalecenia

- A Silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, wysoko rekomendowane.
- B Silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, rekomendowane.
- C Niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jego powikłaniami (działania niepożądane, koszty, ...), stosować opcjonalnie.
- D Dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania, brak rekomendacji.
- E Silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na nieskuteczność lub powikłania, stosowanie przeciwwskazane.

1. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33:139-144.

SPIS TREŚCI

1. Jakie badania powinno się wykonywać w ramach nadzoru onkologicznego u pacjentek bezobjawowych?7
2. Jakie badania diagnostyczne oraz schemat postępowania należy uwzględnić w leczeniu oszczędzającym płodność u pacjentek chorych na atypową hyperplazję (atypical hyperplasia- AH)/śródnabłonkową neoplazję endometrium (endometrial intraepithelial neoplasia- EIN) i raka endometrium typu endometrioidalnego w stopniu zróżnicowania G1 (endometroid endometrial cancer- ECC)?8
3. Które z markerów (molekularnych) mogą być przydatne w różnicowaniu zmian (przed) nowotworowych i niezłośliwych zmian imitujących nowotwory endometrium? ...9
4. W jaki sposób ogólny stan zdrowia wpływa na leczenie chirurgiczne?10
5. Jakie są wskazania do zastosowania limfadenektomii oraz w jakim zakresie powinna być ona przeprowadzona w leczeniu chirurgicznym raka endometrium?11
6. Na ile radykalne powinno być leczenie chirurgiczne w zależności od stopnia zaawansowania i podtypu histopatologicznego raka endometrium?12
7. Jaka jest obecnie najlepsza definicja grup ryzyka i kryteriów kwalifikacji do poszczególnych strategii leczenia uzupełniającego?13
8. Jakie są najlepsze, oparte na dowodach naukowych, strategie leczenia uzupełniającego u chorych na raka endometrium z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka?14
9. Jakie są najlepsze, oparte na dowodach naukowych, strategie leczenia uzupełniającego u chorych na raka endometrium z grupy wysokiego ryzyka?15
10. Czy zabieg operacyjny lub radioterapia (RT) odgrywają rolę w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium?17
11. Jak jest optymalne leczenie systemowe chorych z zaawansowanym/nawrotowym rakiem endometrium?18
12. Które z leków celowanych są najbardziej obiecujące i jakie schematy badań należy stosować w celu oceny ich korzyści klinicznych?19

PROFILAKTYKA I BADANIA PRZESIEWOWE W KIERUNKU RAKA ENDOMETRIUM

1. Jakie badania powinno się wykonywać w ramach nadzoru onkologicznego u pacjentek bezobjawowych ?

A Brak jest przesłanek potwierdzających rolę badań przesiewowych w kierunku raka endometrium w populacji generalnej. *(Jakość dowodów II)*

A U kobiet z zachowaną macicą nie należy rozpoczynać leczenia estrogenami bez zrównoważenia ich progestagenem, a jeśli leczenie już rozpoczęto, powinno zostać przerwane. *(Jakość dowodów III)*

B Nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych u bezobjawowych kobiet z otyłością, PCOS, cukrzycą, niepłodnością, nieposiadających potomstwa lub z późną menopauzą. *(Jakość dowodów III)*

B U kobiet chorych na ziarniczaka o typie dojrzałym, z zachowaną macicą zaleca się wykonanie biopsji endometrium. Jeśli badanie nie wykazuje zmian przednowotworowych lub cech złośliwości, dalsze badania przesiewowe w kierunku raka endometrium nie są konieczne. *(Jakość dowodów IV)*

B U pacjentek ze zdiagnozowanym nabłonkowym nowotworem jajnika poddawanych leczeniu oszczędzającemu płodność zaleca się wykonanie biopsji endometrium natychmiast po ustaleniu rozpoznania. *(Jakość dowodów IV)*

B Nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka endometrium u bezobjawowych kobiet przyjmujących tamoksyfen. *(Jakość dowodów III)*

B Wszystkim nosicielkom mutacji odpowiedzialnych za rozwój Zespołu Lyncha powinno się zaproponować badania przesiewowe w kierunku raka endometrium pod postacią badania ginekologicznego, przezpochowego badania ultrasonograficznego oraz biopsji aspiracyjnej endometrium począwszy od 35. roku życia (co roku aż do wykonania histerektomii). *(Jakość dowodów IV)*

B Operacja profilaktyczna (histerektomia z obustronną adneksektomią), zwłaszcza z zastosowaniem technik małoinwazyjnych, powinna być omówiona z nosicielkami mutacji odpowiedzialnych za rozwój Zespołu Lyncha po ukończeniu 40. roku życia w celu zapobiegania zachorowaniom na raka endometrium i raka jajnika. Należy przedyskutować wszystkie argumenty za i przeciw wykonaniu takiego zabiegu. *(Jakość dowodów IV)*

2. Jakie badania diagnostyczne oraz schemat postępowania należy uwzględnić w leczeniu oszczędzającym płodność u pacjentek chorych na AH/EIN i ECC w stopniu zróżnicowania G1?

A Pacjentki z atypową hiperplazją/śródnabłonkową neoplazją endometrium (atypical hyperplasia /endometrial intraepithelial neoplasia– AH/EIN) lub rakiem endometrium typu endometrioidalnego (endometrioid endometrial cancer- ECC) w stopniu zróżnicowania histologicznego G1, chcące poddać się leczeniu zachowującemu płodność, należy kierować do ośrodków specjalistycznych. *(Jakość dowodów V)*

A U tych pacjentek należy wykonać łzyczkowanie jamy macicy (z histeroskopią lub bez). *(Jakość dowodów IV)*

A Rozpoznanie AH/EIN lub ECC G1 musi zostać potwierdzone przez patomorfologa specjalizującego się w diagnostyce nowotworów kobiecych. *(Jakość dowodów IV)*

B Należy wykonać badanie miednicy techniką rezonansu magnetycznego w celu wykluczenia jawnego naciekania mięśniówki macicy i zającia przydatków; alternatywnie można rozważyć badanie ultrasonograficzne wykonane przez specjalistę z odpowiednim doświadczeniem. *(Jakość dowodów III)*

A Pacjentki muszą zostać poinformowane o tym, że leczenie oszczędzające płodność ma charakter niestandardowy. Należy przedyskutować argumenty za i przeciw takiemu postępowaniu. Chore muszą zaakceptować konieczność ścisłego nadzoru oraz mieć świadomość o konieczności przeprowadzenia histerektomii w przyszłości. *(Jakość dowodów V)*

B Pacjentkom, które poddaje się terapii oszczędzającej płodność, zaleca się przyjmowanie octanu medroksyprogesteronu (MPA) (400–600 mg/d) lub octanu megestrolu (MA) (160–320 mg/d). Można również rozważyć leczenie z zastosowaniem wkładki domacicznej uwalniającej lewonorgestrel (levonorgestrel intrauterine device– LNG-IUD) z analogami hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) lub bez nich. *(Jakość dowodów IV)*

B Aby ocenić odpowiedź na leczenie, należy po 6 miesiącach wykonać łzyczkowanie jamy macicy, histeroskopię oraz badanie obrazowe. Jeżeli po tym czasie nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, należy przeprowadzić standardowe leczenie chirurgiczne. *(Jakość dowodów IV)*

B W przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie należy zachęcać pacjentki do podjęcia próby zajścia w ciążę oraz konsultacji w ośrodku zajmującym się płodnością. *(Jakość dowodów IV)*

B U pacjentek reagujących na leczenie, które chciałyby opóźnić zajście w ciążę, należy rozważyć leczenie podtrzymujące. *(Jakość dowodów IV)*

B U pacjentek, u których nie wykonano histerektomii, należy przeprowadzać ponowną ocenę kliniczną co 6 miesięcy. *(Jakość dowodów IV)*

B Po zrealizowaniu przez chorą planów dotyczących macierzyństwa należy zalecić histerektomię i usunięcie jajników wraz z jajowodami; oszczędzenie jajników pozostaje kwestią do rozważenia (w zależności od wieku i genetycznych czynników ryzyka). *(Jakość dowodów IV)*

3. Które z markerów (molekularnych) mogą być przydatne w różnicowaniu zmian (przed)nowotworowych i niezłośliwych zmian imitujących raka endometrium?

A

W przypadku wątpliwości zaleca się nie opóźniać decyzji o skierowaniu do patomorfologa specjalizującego się w diagnostyce nowotworów ginekologicznych. *(Jakość dowodów V)*

B

W celu różnicowania AH/ EIN z łagodnymi zmianami imitującymi raka, zaleca się wykonanie badań immunohistochemicznych (oznaczenie PTEN I PAX-2). Można w tym kontekście użyć także oznaczenia MLH1 I ARID1a. *(Jakość dowodów IV)*

B

Nie zaleca się badań immunohistochemicznych w celu różnicowania atypowego gruczolakomięśniaka polipowatego (atypical polypoid adenomyoma – APA) z AH/EIN. *(Jakość dowodów V)*

B

Zaleca się immunohistochemiczną ocenę p53 w celu różnicowania surowiczego raka śródnabłonkowego trzonu macicy (serous endometrial intraepithelial carcinoma – SEIC) ze zmianami go imitującymi. *(Jakość dowodów IV)*

B

W przypadkach, w których podejrzewa się raka wewnątrzszajkowego, należy zastosować panel markerów. Powinien on obejmować immunohistochemiczną ocenę co najmniej ER, wimentyny, CEA i p16. Wyniki należy analizować w kontekście histologicznym i klinicznym. Dodatkowo, można rozważyć ocenę obecności wirusa brodawczaka ludzkiego (human papilloma virus – HPV). *(Jakość dowodów IV)*

A

W celu ustalenia punktu wyjścia raka surowiczego zaleca się immunohistochemiczną ocenę WT-1. *(Jakość dowodów IV)*

A

W celu różnicowania AH/EIN z EEC należy przeprowadzić ocenę morfologiczną, a nie immunohistochemiczną. *(Jakość dowodów IV)*

4. W jaki sposób ogólny stan zdrowia wpływa na leczenie chirurgiczne?

A Standardowe postępowanie musi obowiązkowo obejmować: wywiad rodzinny, wywiad dotyczący chorób towarzyszących, ocenę geriatryczną (jeśli dotyczy), badanie przedmiotowe (w tym badanie narządów miednicy mniejszej), USG przezpochwowe lub przezodbytnicze oraz dokładną ocenę histopatologiczną (typ histologiczny i stopień zaawansowania) materiału pobranego w czasie biopsji endometrium lub łyżeczkowania jamy macicy. *(Jakość dowodów V)*

A Zakres zabiegu operacyjnego powinien być dostosowany do stanu klinicznego pacjenta. *(Jakość dowodów V)*

A W I stopniu zaawansowania klinicznego, w stopniu zróżnicowania histologicznego G1 i G2, do oceny głębokości inwazji endometrium, w przypadku kiedy rozważana jest limfadenektomia, należy zastosować co najmniej jedno z trzech narzędzi: USG wykonane przez doświadczonego specjalistę i/lub MRI i/lub śródoperacyjne badanie histopatologiczne. *(Jakość dowodów IV)*

C Należy rozważyć ocenę zajęcia jajników, węzłów chłonnych, otrzewnej oraz innych potencjalnych miejsc przerzutowych poprzez badania obrazowe (tj. TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, MRI, PET lub USG). *(Jakość dowodów IV)*

B Nie ma dowodów na przydatność kliniczną markerów nowotworowych w surowicy (w tym CA 125). *(Jakość dowodów IV)*

A Standardowe postępowanie chirurgiczne to histerektomia całkowita z obustronnym wycięciem przydatków, bez mankietu pochwy. *(Jakość dowodów IV)*

B Zachowanie jajników można rozważyć u pacjentek poniżej 45 r.ż. z rakiem endometrium typu endometrialnego w stopniu zróżnicowania G1, z inwazją mięśniówki <50% oraz bez rozpoznanej inwazji jajnikowej oraz pozamacicznej. *(Jakość dowodów IV)*

B W przypadku zachowania jajników zaleca się wycięcie jajowodów. *(Jakość dowodów IV)*

B W przypadku pacjentek z wywiadem rodzinnym obciążonym nowotworowo, w tym czynnikami ryzyka raka jajnika (np mutacja BRCA, LS etc.) zachowanie jajników nie jest zalecane. Takie pacjentki należy objąć poradnictwem genetycznym. *(Jakość dowodów IV)*

A W przypadku raka endometrium niskiego i średniego ryzyka zalecane jest leczenie chirurgiczne z zastosowaniem technik małoinwazyjnych. *(Jakość dowodów I)*

C W leczeniu chirurgicznym raka endometrium wysokiego ryzyka można rozważyć zastosowanie technik małoinwazyjnych. *(Jakość dowodów IV)*

C Histerektomia przezpochwowa z wycięciem przydatków może być rozważona u pacjentek, które nie zostały zakwalifikowane do rekomendowanego postępowania oraz u wybranych pacjentek z rakiem endometrium niskiego ryzyka. *(Jakość dowodów IV)*

C U pacjentek które ze względu na zły stan zdrowia nie zostały zakwalifikowane do rekomendowanego postępowania, można rozważyć radioterapię lub leczenie hormonalne. *(Jakość dowodów IV)*

5. Jakie są wskazania do zastosowania limfadenektomii oraz w jakim zakresie powinna być ona przeprowadzona w leczeniu chirurgicznym raka endometrium?

A

Badanie cytologiczne wymazu z otrzewnej nie jest już uważane za obowiązkowe w ocenie stopnia zaawansowania raka endometrium. *(Jakość dowodów IV)*

B

W przypadku podjęcia decyzji o przeprowadzeniu limfadenektomii należy rozważyć usunięcie wszystkich węzłów chłonnych miednicy mniejszej oraz okołoaortalnych do poziomu żył nerkowych. *(Jakość dowodów IV)*

D

Biopsja węzła wartowniczego (sentinel lymph node dissection – SLND) jest nadal uważana za metodę eksperymentalną, ale badania sugerują, że jej wykonanie jest uzasadnione klinicznie. SLND zwiększa wykrywalność węzłów chłonnych z mikroprzerzutami i izolowanymi komórkami nowotworowymi. Znaczenie tych ustaleń jest jednak niejasne. *(Jakość dowodów IV)*

B

Limfadenektomia umożliwia ocenę stopnia zaawansowania oraz dostosowanie odpowiedniej terapii adjuwantowej. *(Jakość dowodów III)*

A

Pacjentki z rakiem endometrioidalnym niskiego ryzyka (stopień zróżnicowania G1 lub G2 i inwazja mięśniówki macicy <50%) mają także niskie ryzyko zajęcia węzłów chłonnych. Dwa badania kliniczne z randomizacją nie wykazały korzyści w postaci wydłużenia czasu przeżycia, będącego wynikiem przeprowadzonej limfadenektomii, dlatego w tych przypadkach procedura ta nie jest zalecana. *(Jakość dowodów II)*

C

W przypadku pacjentek z rakiem endometrium pośredniego ryzyka (inwazja mięśniówki macicy >50% lub stopień zróżnicowania G3 z inwazją mięśniówki macicy <50%) zebrane dane nie wykazały korzyści w postaci wydłużenia czasu przeżycia po przeprowadzonej limfadenektomii. W tych przypadkach można ją rozważyć w celu ustalenia stopnia zaawansowania. *(Jakość dowodów II)*

B

W przypadku pacjentek z rakiem endometrium wysokiego ryzyka (stopień zróżnicowania G3 z inwazją mięśniówki >50%), wykonanie limfadenektomii jest zalecane. *(Jakość dowodów IV)*

C

Poszerzenie limfadenektomii można rozważyć u pacjentek z rakiem endometrium o wysokim ryzyku, u których pierwotna operacja była niekompletna. Ma to na celu dokładną ocenę stopnia zaawansowania celem podjęcia decyzji o wyborze odpowiedniego leczenia adjuwantowego. *(Jakość dowodów V)*

6. Na ile radykalne powinno być leczenie chirurgiczne w zależności od stopnia zaawansowania oraz podtypu histologicznego raka endometrium?

B Radykalna histerektomia nie jest zalecana do leczenia raka endometrium w stadium II. *(Jakość dowodów IV)*

B Zmodyfikowana (typ B) lub radykalna histerektomia (typu A) powinny być rozważone tylko wtedy, gdy ich wykonanie pozwala na uzyskanie wolnych marginesów tkankowych. *(Jakość dowodów IV)*

B Limfadenektomia jest zalecana u pacjentek z rozpoznaniem raka endometrium w II stopniu zaawansowania postawionym klinicznie przedoperacyjnie lub śródoperacyjnie. *(Jakość dowodów IV)*

A W zaawansowanym raku endometrium zaleca się pełną makroskopową cytoredukcję i kompleksową ocenę zaawansowania. *(Jakość dowodów IV)*

B W leczeniu zaawansowanego raka endometrium, gdy zabieg operacyjny może znacząco upośledzić funkcje pochwy, należy rozważyć leczenie łączące wiele metod terapeutycznych. *(Jakość dowodów IV)*

B W typie nieendometrioidalnym raka endometrium zaleca się wykonanie limfadenektomii w jawnym I stopniu zaawansowania. *(Jakość dowodów IV)*

C W przypadku raka jasnokomórkowego, niskozróżnicowanego raka endometrium oraz w mięsakeraku wycięcie sieci większej nie jest obowiązkowym elementem chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania. *(Jakość dowodów IV)*

C W przypadku raka surowiczego należy rozważyć wycięcie sieci większej w celu chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania. *(Jakość dowodów IV)*

LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE

7. Jaka jest obecnie najlepsza definicja grup ryzyka i kryteriów kwalifikacji do poszczególnych strategii leczenia uzupełniającego?

W celu identyfikacji pacjentek obciążonych ryzykiem wznowy, które mogłyby odnieść korzyści z leczenia uzupełniającego, zdefiniowano grupy ryzyka przedstawione w tabeli 2.

Tabela 2. Nowe grupy ryzyka określające zastosowanie leczenia uzupełniającego.

Grupa ryzyka	Opis	Jakość dowodów
Niskie	Typ endometrioidalny w I stopniu zaawansowania, stopień zróżnicowania G1-G2, naciekanie mięśniówki <50%, brak naciekania przestrzeni limfatycznych (LVSI ujemne)	I
Pośrednie	Typ endometrioidalny w I stopniu zaawansowania, stopień zróżnicowania G1-G2, naciekanie mięśniówki ≥50%, brak naciekania przestrzeni limfatycznych (LVSI ujemne)	I
Pośrednie-wysokie	Typ endometrioidalny w I stopniu zaawansowania, stopień zróżnicowania G3, naciekanie mięśniówki <50%, niezależnie od stanu naciekania przestrzeni limfatycznych (LVSI ujemne lub dodatnie)	I
	Typ endometrioidalny w I stopniu zaawansowania, stopień zróżnicowania G1-G2, naciekanie przestrzeni limfatycznych (LVSI dodatnie), niezależnie od głębokości naciekania mięśniówki	II
Wysokie	Typ endometrioidalny w I stopniu zaawansowania, stopień zróżnicowania G3, naciekanie mięśniówki ≥50%, niezależnie od stanu naciekania przestrzeni limfatycznych (LVSI ujemne lub dodatnie)	I
	Stopień zaawansowania II	I
	Typ endometrioidalny w III stopniu zaawansowania, bez choroby resztkowej	I
	Typ nie-endometrioidalny (rak surowiczy lub jasnokomórkowy lub niezróżnicowany lub mięsakorak)	I
Grupa zaawansowana	Choroba resztkowa w stopniu zaawansowania III i stopień zaawansowania IVA	I
Grupa z przerzutami	Stopień zaawansowania IVB	I

Zastosowano klasyfikację stopni zaawansowania według FIGO 2009; brano pod uwagę markery molekularne oraz rozmiar guza, ale nie zostały one uwzględnione; stan węzłów chłonnych może być brany pod uwagę przy podejmowaniu decyzji.

8. Jakie są najlepsze, oparte na dowodach naukowych, strategie postępowania uzupełniającego u chorych na raka endometrium z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka?

A U chorych na raka endometrium z grupy niskiego ryzyka [typ endometrioidalny w I stopniu zaawansowania, stopień zróżnicowania G1-G2, naciekanie mięśniówki <50%, brak naciekania przestrzeni limfatycznych (LVSI ujemne)] nie zaleca się leczenia uzupełniającego. *(Jakość dowodów I)*

B U chorych na raka endometrium z grupy pośredniego ryzyka [typ endometrioidalny w I stopniu zaawansowania, stopień zróżnicowania G1-G2, naciekanie mięśniówki ≥50%, brak naciekania przestrzeni limfatycznych (LVSI ujemne)] zaleca się uzupełniającą brachyterapię w celu zmniejszenia ryzyka wznowy w obrębie pochwy. *(Jakość dowodów I)*

C U chorych na raka endometrium z grupy pośredniego ryzyka [typ endometrioidalny w I stopniu zaawansowania, stopień zróżnicowania G1-G2, naciekanie mięśniówki ≥50%, brak naciekania przestrzeni limfatycznych (LVSI ujemne)] możliwe jest odstępianie od leczenia adjuwantowego, zwłaszcza u pacjentek w wieku <60 lat. *(Jakość dowodów II)*

U chorych na raka endometrium z grupy pośredniego wysokiego ryzyka (typ endometrioidalny w I stopniu zaawansowania, stopień zróżnicowania G3, naciekanie mięśniówki <50%, niezależnie od stanu naciekania przestrzeni limfatycznych (LVSI ujemne lub dodatnie) lub typ endometrioidalny w I stopniu zaawansowania, stopień zróżnicowania G1-G2, naciekanie przestrzeni limfatycznych (LVSI dodatnie), niezależnie od głębokości naciekania mięśniówki):

1. Ocena chirurgiczna węzłów chłonnych nie wykazała obecności przerzutów:

B a. Zaleca się brachyterapię uzupełniającą w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia wznowy w obrębie pochwy *(Jakość dowodów III)*

C b. Możliwe jest również odstępianie leczenia adjuwantowego *(Jakość dowodów III)*

2. Ocena chirurgiczna węzłów chłonnych nie została przeprowadzona:

B a. Zaleca się uzupełniającą teleradioterapię u kobiet z naciekaniami przestrzeni limfatycznych (LVSI dodatnie) w celu zmniejszenia ryzyka wznowy w obrębie miednicy *(Jakość dowodów III)*

B b. Zaleca się samodzielnią brachyterapię uzupełniającą u chorych ze stopniem zróżnicowania G3 i brakiem naciekania przestrzeni limfatycznych (LVSI ujemne) w celu zmniejszenia ryzyka wznowy w obrębie pochwy *(Jakość dowodów III)*

C 3. Korzyści z leczenia systemowego są niepewne; zachęca się rozważenie kwalifikacji pacjentki do udziału w badaniach klinicznych. *(Jakość dowodów III)*

9. Jakie są najlepsze, oparte na dowodach naukowych, strategie leczenia adjuwantowego u pacjentek z rakiem endometrium wysokiego ryzyka?

U pacjentek z rakiem endometrium wysokiego ryzyka (typ endometrioidalny w I stopniu zaawansowania, stopień zróżnicowania G3, naciekanie mięśniówki $\geq 50\%$, niezależnie od stanu naciekania przestrzeni limfatycznych (LVSI ujemne lub dodatnie):

1. Ocena chirurgiczna węzłów chłonnych nie wykazała obecności przerzutów:

a. Należy rozważyć zastosowanie uzupełniającej teleradioterapii na ograniczone pole w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia wznowy lokoregionalnej (*Jakość dowodów I*)

b. Jako alternatywę można rozważyć zastosowanie uzupełniającej brachyterapii w celu zmniejszenia ryzyka wznowy w obrębie pochwy (*Jakość dowodów II*)

c. Zastosowanie uzupełniającego leczenia systemowego jest obecnie przedmiotem badań (*Jakość dowodów II*)

2. Ocena chirurgiczna węzłów chłonnych nie została przeprowadzona:

a. Zaleca się stosowanie uzupełniającej teleradioterapii w celu zmniejszenia ryzyka wznowy w obrębie miednicy i wydłużenia czasu przeżycia bez nawrotu choroby (*Jakość dowodów III*)

b. W celu wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji (progression-free survival-PFS) i przeżywalności swoistej dla raka (cancer-specific survival-CSS) można rozważyć sekwencyjną chemioterapię uzupełniającą (*Jakość dowodów II*)

c. Istnieje więcej dowodów wskazujących na zasadność stosowania chemioterapii i teleradioterapii w terapii skojarzonej niż stosowania tych metod samodzielnie (*Jakość dowodów II*)

U pacjentek z rakiem endometrium wysokiego ryzyka, II stopień zaawansowania:

1. Wykonano prostą histerektomię, ocena chirurgiczna węzłów chłonnych nie wykazała obecności przerzutów:

a. Stopień zróżnicowania G1–G2, brak naciekania przestrzeni limfatycznych (LVSI ujemne): zaleca się zastosowanie brachyterapii pochwy w celu zmniejszenia ryzyka wznowy (*Jakość dowodów III*)

b. Stopień zróżnicowania G3 lub stwierdzenie naciekania przestrzeni limfatycznych (LVSI dodatnie):

i. Zaleca się stosowanie teleradioterapii na ograniczone pole (*Jakość dowodów III*)

ii. Należy rozważyć brachyterapię w formie tzw. boostu (*Jakość dowodów IV*)

iii. Zastosowanie chemioterapii jest przedmiotem badań (*Jakość dowodów III*)

2. Wykonano prostą histerektomię bez oceny węzłów chłonnych:

a. Zaleca się stosowanie teleradioterapii (*Jakość dowodów III*)

b. Należy rozważyć brachyterapię w formie tzw. boostu (*Jakość dowodów IV*)

c. Stopień zróżnicowania G3 lub stwierdzenie naciekania przestrzeni limfatycznych (LVSI dodatnie): powinno się rozważyć zastosowanie sekwencyjnej chemioterapii uzupełniającej. (*Jakość dowodów III*)

U chorych na raka endometrium z grupy wysokiego ryzyka w III stopniu zaawansowania i bez choroby resztkowej:

1. Zaleca się stosowanie teleradioterapii w celu:

- B** a. Zmniejszenia ryzyka wznowy w obrębie miednicy (*Jakość dowodów I*)
- B** b. Wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) (*Jakość dowodów I*)
- B** c. Wydłużenia czasu przeżycia (*Jakość dowodów IV*)

B 2. Zaleca się stosowanie chemioterapii w celu wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżywalności swoistej dla raka (CSS) (*Jakość dowodów II*)

3. W przypadku pacjentek w III stopniu zaawansowania istnieje więcej dowodów wskazujących na zasadność stosowania chemioterapii i teleradioterapii w terapii skojarzonej niż stosowania tych metod samodzielnie:

- B** a. IIIA: Należy rozważyć zastosowanie chemioterapii RAZEM Z teleradioterapią (*Jakość dowodów II*)
- B** b. IIIB: Należy rozważyć zastosowanie chemioterapii RAZEM Z teleradioterapią (*Jakość dowodów II*)
- B** c. IIIC1: Należy rozważyć zastosowanie chemioterapii RAZEM Z teleradioterapią (*Jakość dowodów II*)
- B** d. IIIC2: Należy rozważyć zastosowanie chemioterapii RAZEM Z teleradioterapią o rozszerzonym polu. (*Jakość dowodów II*)

W przypadku pacjentek z grupy wysokiego ryzyka z typem nieendometrioidalnym raka endometrium:

1. Rak surowiczy i jasnokomórkowy po wykonaniu kompleksowej oceny stopnia zaawansowania:

- B** a. Należy rozważyć chemioterapię; zachęca się rozważenie kwalifikacji pacjentki do udziału w badaniach klinicznych (*Jakość dowodów III*)
- C** b. Stopień zaawansowania IA, brak naciekania przestrzeni limfatycznych (LVSI ujemne): Należy rozważyć brachyterapię pochwy, ale bez chemioterapii (*Jakość dowodów IV*)
- C** c. Stopień zaawansowania \geq IB: Można rozważyć teleradioterapię jako uzupełnienie chemioterapii, szczególnie w przypadkach zajęcia węzłów chłonnych (*Jakość dowodów III*)

2. Mięsakorak i guzy niezróżnicowane:

- B** a. Rekomendowane jest stosowanie chemioterapii (*Jakość dowodów II*)
- C** b. Należy rozważyć teleradioterapię, zachęca się rozważenie kwalifikacji pacjentki do udziału w badaniach klinicznych (*Jakość dowodów III*)

ZAAWANSOWANY I NAWROTOWY RAK ENDOMETRIUM

10. Czy zabieg operacyjny lub radioterapia odgrywają rolę w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium?

C Zabieg operacyjny jest metodą zalecaną w leczeniu pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium wyłącznie w przypadku możliwości uzyskania optymalnej cytoredukcji (brak choroby resztkowej). W wybranych przypadkach, rekomendowane jest wykonanie operacji paliatywnej w celu złagodzenia specyficznych objawów. *(Jakość dowodów IV)*

C Egzenterację można rozważyć w wybranych przypadkach guzów miejscowo zaawansowanych i w przypadku izolowanych wznów miejscowych po radioterapii, jeśli można spodziewać się wycięcia zmian w granicach zdrowych tkanek. *(Jakość dowodów IV)*

C Całkowitą resekcję izolowanych przerzutów odległych jak również wznowy węzłowej w miednicy i przestrzeni zaotrzewnowej można rozważyć w zależności od możliwości technicznych i lokalizacji zmiany. *(Jakość dowodów V)*

B Typ histologiczny nie powinien mieć wpływu na podejmowanie decyzji o leczeniu chirurgicznym. *(Jakość dowodów IV)*

A Zastosowanie radioterapii z intencją wyleczenia jest wskazane w przypadku chorych z izolowaną wznową w obrębie pochwy po pierwotnym leczeniu chirurgicznym. *(Jakość dowodów III)*

C U pacjentek z wysokim ryzykiem wystąpienia rozsiańego procesu nowotworowego, w przypadku wznowy węzłowej (węzły chłonne miedniczne) lub wznowy w obrębie pochwy, należy rozważyć włączenie radiochemioterapii. *(Jakość dowodów IV)*

C W przypadku wznowy węzłowej (węzły chłonne miedniczne) lub wznowy w obrębie pochwy można w wybranych przypadkach rozważyć zastosowanie leczenia systemowego lub chirurgicznego przed rozpoczęciem leczenia radioterapią. *(Jakość dowodów IV)*

C W szczególnych przypadkach można rozważyć ponowne naświetlanie z zastosowaniem specjalistycznych technik. *(Jakość dowodów V)*

A Radioterapia jest zalecana celem ograniczenia objawów związanych ze wznową miejscową lub chorobą uogólnioną. *(Jakość dowodów IV)*

B Radioterapia może być zastosowana w przypadkach nieresekcyjnych guzów pierwotnych lub takich, w przypadku których leczenie chirurgiczne nie może być zastosowane albo jest przeciwwskazane z przyczyn medycznych. *(Jakość dowodów IV)*

11. Jakie jest optymalne leczenie systemowe chorych z zaawansowanym/nawrotnym rakiem endometrium?

- C** Hormonoterapia jest wskazana w zaawansowanym lub nawrotnym raku endometrium typu endometroidalnego. *(Jakość dowodów II)*
- B** Hormonoterapia jest prawdopodobnie bardziej skuteczna w guzach typu endometroidalnego o stopniu zróżnicowania G1 i G2. *(Jakość dowodów IV)*
- B** Należy określić status receptorów hormonalnych przed rozpoczęciem terapii hormonalnej, ponieważ jest ona skuteczniejsza u pacjentek z dodatnią ekspresją receptorów PgR i ER. *(Jakość dowodów III)*
- C** W przypadku choroby nawrotowej można rozważyć ponowną biopsję guza z uwagi na możliwe różnice stanu receptorów hormonalnych w komórkach guza pierwotnego i przerzutowego. *(Jakość dowodów III)*
- A** U chorych na nowotwór z dodatnimi receptorami hormonalnymi, w stopniu zróżnicowania G1 lub G2 i przy braku dynamicznej progresji choroby, preferowaną terapią systemową pierwszej linii jest terapia hormonalna. *(Jakość dowodów V)*
- A** Zaleca się stosowanie progestagenów (np. MPA 200 mg lub MA 160 mg). *(Jakość dowodów III)*
- C** Do innych leków hormonalnych, które należy rozważyć po zastosowaniu progestagenów, należą tamoksyfen, fulwestrant i inhibitory aromatazy. *(Jakość dowodów III)*
- A** Standardem leczenia jest 6 cykli karboplatyny i paklitakselu podawanych w trzytygodniowych odstępach. Taki schemat oparty jest na doniesieniu dotyczącym wstępnych wyników badania z randomizacją wykazującego podobną skuteczność, ale mniejszą toksyczność w porównaniu do schematu z zastosowaniem paklitakselu/cisplatyny/doksorubicyny. *(Jakość dowodów I)*
- C** Standardowe postępowanie w zakresie chemioterapii drugiej linii nie zostało określone. *(Jakość dowodów V)*

12. Które z leków celowanych są najbardziej obiecujące i jakie schematy badań należy stosować w celu oceny ich korzyści klinicznych?

B

Szlaki związane z PI3K/PTEN/AKT/mTOR, PTEN, RAS-MAPK, angiogenezą (zwłaszcza FGFR2 i VEGF/VEGFR), ER/PgR i HRD/MSI, ulegają zmianie u chorych na raka endometrium a znaczenie tego zjawiska powinno podlegać ocenie w ramach badań klinicznych uwzględniających leki celowane. *(Jakość dowodów III)*

A

Leki działające poprzez ścieżkę przekaźnictwa PI3K/mTOR i działające na angiogenezę wykazują nieznaczną aktywność, ale żaden z nich nie został zarejestrowany do leczenia. Zaleca się kontynuowanie badań klinicznych z zastosowaniem biomarkerów. *(Jakość dowodów III)*

A

Zalecenia dotyczące projektowania badań klinicznych oceniających skuteczność nowych terapii celowanych:

1. Priorytetem są wielokohortowe badania koszykowe nastawione na ocenę odpowiedzi na leczenie w zależności od podtypu i/lub zmiany molekularnej.
2. Należy prowadzić badania zorientowane na zastosowanie biomarkerów. Biopsja guza powinna być wykonywana w momencie włączenia pacjentki do badania, a kolejne biopsje w trakcie trwania badań których punkty końcowe zostały zdefiniowane z uwzględnieniem występujących odchyłań molekularnych.
3. Preferuje się przyjęcie czasu przeżycia wolnego od progresji w zdefiniowanych przedziałach czasowych jako pierwotne punkty końcowe w badaniach klinicznych wczesnej fazy.
4. Preferuje się przyjęcie całkowitego czasu przeżycia jako pierwotnego punktu końcowego w badaniach III fazy, chyba że badanie prowadzone jest w układzie naprzemiennym (crossover). *(Jakość dowodów V)*

Niniejsze wytyczne zostały stworzone wspólnie przez ESMO, ESGO i ESTRO i opublikowane w *Annals of Oncology*, *International Journal of Gynecological Cancer* oraz *Radiotherapy & Oncology*. Te trzy towarzystwa wyznaczyły osoby, biorące udział we wspólnej konferencji mającej na celu wypracowanie wspólnego stanowiska.

Członkowie grupy roboczej ESMO-ESGO-ESTRO mającej na celu wypracowanie wspólnego stanowiska na temat postępowania w raku endometrium:

M. Abal, Translational Medical Oncology (IDIS), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS), Santiago de Compostela, Spain; O. Altundag, Department of Medical Oncology, Başkent University Hospital, Ankara, Turkey; F. Amant, Department of Gynecological Oncology, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium and Center for Gynecological Oncology Amsterdam (CGOA), Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, The Netherlands; S. Banerjee, Gynaecology Unit, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK; T. Bosse, Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; A. Casado, EORTC Gynecological tumor group, Hospital Universitario San Carlos, Madrid, Spain; L. C. de Agustín, MD Anderson Cancer Center, Madrid, Spain and University of Texas, USA; D. Cibula, Department of Obstetrics and Gynecology, Charles University, Prague, Czech Republic; N. Colombo, Division of Medical Gynecologic Oncology, European Institute of Oncology and University of Milan-Bicocca, Milan, Italy; C. Creutzberg, Department of Radiation Oncology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; J.-M. del Campo, Division of Medical Oncology, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain; G. Emons, Department of Obstetrics & Gynecology, Georg-August-Universität Göttingen, Frauenklinik, Göttingen, Germany; F. Goffin, Department of Gynecologic Oncology, CHU Liège, Site Hôpital de la Citadelle, Liège, Belgium; A. González-Martín, Department of Medical Oncology, GEICO and MD Anderson Cancer Center, Madrid, Spain; S. Greggi, Department of Gynecologic Oncology, National Cancer Institute of Naples, Naples, Italy; C. Haie-Meder, Department of Radiation Oncology, Brachytherapy Service, Gustave Roussy Hospital, Villejuif, France; D. Katsaros, Department of Gynecologic Oncology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute, Sant'Anna Hospital and University of Turin, Turin, Italy; V. Kesic, Medical Faculty, University of Belgrade and Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; C. Kurzeder, Department of Gynaecology and Gynaecologic Oncology, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany; S. Lax, Department of Pathology, Hospital Graz West, Graz, Austria; F. Lécuru, Service de Chirurgie Gynécologique et Cancérologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France; J. Ledermann, Department of Oncology and Cancer Trials, UCL Cancer Institute, London, UK; T. Levy, Division of Gynecologic Oncology, Wolfson Medical Center, Tel-Aviv University, Holon, Israel; D. Lorusso, Department of Gynecologic Oncology, Fondazione 'IRCCS' National Cancer Institute of Milan, Milan, Italy; J. Mäenpää, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tampere and Tampere University Hospital, Tampere, Finland; C. Marth, Department of Obstetrics and Gynecology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria; X. Matias-Guiu, Department of Pathology and Molecular Genetics and Research Laboratory, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, University of Lleida, Lleida, Spain; P. Morice, Department of Gynaecological Surgery,

Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; H. W. Nijman, Department of Gynaecologic Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; R. Nout, Department of Radiotherapy, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; M. Powell, Department of Clinical Oncology, Barts Health NHS Trust, St Bartholomew's Hospital, West Smithfield, London, UK; D. Querleu, Department of Surgery, Institut Bergonié, Bordeaux, France and Department of Gynecology and Obstetrics, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada; M. R. Mirza, Department of Oncology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; N. Reed, Department of Clinical Oncology, Beatson Oncology Centre, Gartnavel General Hospital, Glasgow, UK; A. Rodolakis, First Department of Obstetrics and Gynecology, Athens University, Alexandra Hospital, Athens, Greece; H. Salvesen, Department of Clinical Science, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; J. Sehouli, Department of Gynecology, Charité– Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; C. Sessa, Department of Medical Oncology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Ospedale San Giovanni, Bellinzona, Switzerland; A. Taylor, Gynaecology Unit and Department of Radiotherapy, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK; A. Westermann, Department of Medical Oncology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; A. G. Zeimet, Department of Obstetrics and Gynecology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria.

Dokument został przetłumaczony na język polski przez członków Klubu Młodych Ginekologów Onkologów (KMGGO) afiliowanego przy Polskim Towarzystwie Ginekologii Onkologicznej (PTGO) w składzie:

Imię i nazwisko	Afiliacja
Marta Balajewicz-Nowak	Klinika Ginekologii i Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Marcin Bobiński	I Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Szpitala Klinicznego w Lublinie
Piotr Lepka	Oddział Ginekologii Onkologicznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu
Katarzyna Jalinik	Klinika Ginekologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
Joanna Kacperczyk-Bartnik	II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Marcin Mardas	Oddział Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Konrad Muzykiewicz	Klinika Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii Oddział w Krakowie
Karolina Rasoul-Pelińska	I Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Szpitala Klinicznego w Lublinie
Aleksandra Strojna	Kliniki Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin
Maria Szubert	Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Sebastian Szubert	Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Prace były koordynowane przez zespół:

Kamil Zalewski (Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach)

Paweł Knapp (Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku)

NOTES





ENDORSED BY **ESGO**
European Society of
Gynaecological Oncology