

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 zajętymi 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>

* Wszystkie makroskopowo widoczne zmiany, nawet te szerzące się powierzchownie, są klasyfikowane jako IB. Zajęcie przestrzeni naczyniowej, żyłnej lub limfatycznej nie zmienia stopnia zaawansowania.
** 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.
*** Zajęcie przestrzeni naczyniowych/limfatycznych nie zmienia stopnia zaawansowania. Średnica zmiany nie ma znaczenia przy określaniu stopnia zaawansowania.
* 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.
** Imaging and pathology can be used, if available, to supplement clinical findings concerning tumor size and extension in all stages.
*** Involvement of the vascular/lymphatic space does not change the assigned stage. Tumor diameter is not considered during staging.

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, nacieki 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 nacieki 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 chorą 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). Nacieki przydatków nie zmienia stopnia zaawansowania. Podobnie jak w przypadku I stopnia zaawansowania, każda pacjentka z zajętymi 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 wodonercze 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 wodonercze 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 wodonercza 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 wodonercza 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 wodonercza 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 przepochwowe 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 przodobytnicze 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 (zewnątrzotrzewną lub przezotrzewną) 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 niepodejrzanym 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.