

Jörg Baltzer

Received: 12.12.2007

Accepted: 17.12.2007

Published: 31.01.2008

## New trends in the management of primary vaginal squamous cell carcinoma

Nowe trendy w diagnostyce i terapii raka pierwotnego płaskonabłonkowego pochwy

Новые направления в диагностике и терапии первичного плоскоэпителиального рака влагалища

Correspondence to: Prof. Dr. Jörg Baltzer, Jentgesallee 72, 47799 Krefeld

Source of financing: Department own sources

### Summary

Primary vaginal cancer is a rare disease constituting approximately 2% of gynaecological malignancies. Most vaginal cancers are in fact metastases from adjacent organs, mostly cervix and vulva and, much less frequently, bladder, sigmoid colon or rectum. Major part (80%) of primary vaginal cancers are squamous cell carcinomas located usually in the upper 1/3 of the vagina. Little is known about aetiology of this tumour. The patients' age range is wide with preinvasive lesions affecting predominantly the younger age group. VAIN-lesions are mostly asymptomatic and are first detected by an abnormal PAP-smear. Location of the lesion can be defined by colposcopy. Surgical excision or ablation of atypical epithelium using CO<sub>2</sub> laser or radiation therapy are usually highly effective. It is probably unnecessary to treat VAIN 1 and VAIN 2 lesions unless they are persistent. All VAIN 3-lesions should be actively treated. In the case of histologically proven cancer, radiotherapy combining external and internal sources of radiation is the treatment of choice in most centres. In young women the key issue is to prevent radiation-induced castration. Recent studies show that conservative treatment options sparing reproductive and sexual function in young women at an early stage of the disease are feasible and effective. In more advanced stages radiation therapy is indicated, but survival rates obtained are worse than in cervical cancer patients. Tumour morphology, grade and stage are important prognostic factors. Common background factors with no prognostic significance are prior hysterectomy, other gynaecological malignancies and pelvic irradiation. Better understanding of prognostic factors and biologic tumor markers may help to discriminate between low- and high-grade tumours and to develop guidelines for tailoring tumour- and patient-specific therapies.

**Key words:** primary squamous cell vaginal cancer, precancerous lesions, invasive cancer, diagnostic and therapeutic strategies, radiotherapy, surgery

### Streszczenie

Pierwotny rak pochwy jest rzadko występującym nowotworem, stanowiącym około 2% wszystkich nowotworów złośliwych narządu rodowego. Większość przypadków raka pochwy to *de facto* przerzuty z sąsiednich narządów, najczęściej z szyjki macicy, sromu, a rzadziej z pęcherza, okrężnicy esowatej i odbytnicy. Mniej więcej w 80% przypadków jest to rak płaskonabłonkowy, zlokalizowany zazwyczaj w górnej 1/3 pochwy. Etiologia tego nowotworu nie jest do końca poznana. Występuje on u pacjentek w szerokim przedziale wiekowym, przy czym postacie przedinwazyjne stwierdza się głównie u kobiet młodszych. Zmiany typu VAIN (pochwowe nowotworzenie śródnabłonkowe) są zwykle bezobjawowe, najczęściej rozpoznaje się je na podstawie nieprawidłowego wyniku

badania cytologicznego metodą Papanicolaou. W celu lokalizacji zmiany wykonuje się badanie kolposkopowe. Do skutecznych metod leczniczych zalicza się chirurgiczne usunięcie zmienionego nabłonka, zabieg przy użyciu lasera CO<sub>2</sub> i radioterapię. Leczenie zmian w stadium VAIN 1 i VAIN 2 prawdopodobnie nie jest konieczne, z wyjątkiem przypadków długotrwale utrzymujących się, natomiast zmiany w stadium VAIN 3 należy aktywnie leczyć. W większości przypadków histologicznie potwierdzonego raka pochwy leczeniem z wyboru stosowanym w licznych ośrodkach jest radioterapia z zastosowaniem kombinacji źródeł zewnętrznych i wewnętrznych. Ważnym aspektem terapii, szczególnie u kobiet młodych, jest zapobieganie popromiennej kastracji. Badania wykazały, że nowe strategie terapeutyczne oszczędzające funkcje rozrodcze i płciowe u kobiet w młodszym przedziale wiekowym, u których zdiagnozowano raka płaskonabłonkowego górnej części pochwy we wczesnej fazie choroby, są możliwe do przeprowadzenia i skuteczne. W bardziej zaawansowanym stadium choroby, podobnie jak u pacjentek z rakiem szyjki macicy, wskazana jest radioterapia, jednak uzyskiwane wskaźniki przeżywalności są gorsze niż u chorych na raka szyjki. Ważnymi czynnikami prognostycznymi są: morfologia guza, jego stopień złośliwości i stadium zaawansowania klinicznego. Często cytowane czynniki, niemające znaczenia rokowniczego, obejmują: stan po histerektomii, współistnienie innych nowotworów narządu rodnoego i stan po napromienieniu miednicy. Znajomość czynników prognostycznych i rosnąca wiedza o dodatkowych markerach biologicznych mogą być pomocne w różnicowaniu przypadków o wysokiej i niskiej złośliwości oraz w indywidualizacji leczenia, które będzie uwzględniało zarówno potrzeby pacjenta, jak i cechy nowotworu.

**Słowa kluczowe:** pierwotny rak płaskonabłonkowy pochwy, stany przedrakowe, rak inwazyjny, strategia diagnostyczna i terapeutyczna, radioterapia, chirurgia

## Содержание

Первичный рак влагалища относится к редким заболеваниям, составляющим около 2% всех злокачественных новообразований детородного органа. Большинство случаев рака влагалища это в действительности метастазы из соседних органов, чаще всего из шейки матки, вульвы, редко из пузыря, сигмовидной ободочной кишки и прямой кишки. Около 80% случаев первичного рака влагалища относится к плоскоэпителиальному раку, который чаще всего находится в верхней 1/3 влагалища. Немного известно относительно этиологии рассматриваемого новообразования. Интервал возраста пациенток был большой, при чем доинвазионные формы отмечались главным образом в более молодых возрастных группах. Изменения типа влагалищных средиэпителиальных новообразований (сокращенное название на английском языке – ВАИН) обычно происходили без симптомов, чаще всего они обнаруживались на основании неправильного результата цитологического исследования при использовании метода Папаниколау. Место, где находились изменения, можно было определить при помощи кольпоскопического исследования. Хирургическое удаление измененного эпителия обычно было эффективно, также как и операция при использовании лазера CO<sub>2</sub> или радиотерапии. По всей вероятности нет необходимости терапии изменений в стадии ВАИН 1 и ВАИН 2, за исключением случаев, которые сохраняются длительное время. Все изменения в стадии ВАИН 3 необходимо интенсивно лечить. В большинстве случаев гистологически подтвержденного рака терапией, которая применяется по выбору в большинстве центров, является радиотерапия при комбинированном использовании внешних и внутренних источников. Существенным аспектом лечения, особенно в случаях касающихся молодых женщин, является предупреждение пострадиационной кастрации. Исследования показали, что новые терапевтические стратегии, которые дают возможность сохранения детородных и половых функций у молодых женщин страдающих плоскоэпителиальным раком верхней части влагалища в ранней стадии болезни, можно осуществить и они эффективны. При более развитой стадии болезни, аналогично как у пациенток страдающих раком шейки матки, рекомендуется радиотерапия, однако получаемые показатели сохранения жизни хуже чем в случаях шейки матки. Морфология опухоли, степень ее злокачественности и стадия клинического развития являются существенным прогностическим фактором. Часто цитируются факторы, которые не имеют прогностического значения. Это – состояние после гистерэктомии, сосуществование других новообразований в детородном органе, состояние таза после облучения. Обладание знанием прогностических факторов, а также растущее знание о дополнительных биологических маркерах могут помогать при дифференцировании случаев высокой и низкой злокачественности, а также при индивидуальном лечении, которое принимает во внимание потребности пациента и специфику новообразования.

**Ключевые слова:** первичный плоскоэпителиальный рак влагалища, доракое состояние, рак инвазионный, стратегия диагностическая и терапевтическая, радиотерапия, хирургия

## INTRODUCTION

Vaginal cancer is a rare condition, representing approximately 1-3% of all gynaecologic malignancies. Most of them are squamous cell carcinomas, but rare cases of clear cell adenocarcinoma and melanoma are occasionally seen<sup>(1)</sup>. The aim of this paper is to discuss primary squamous cell vaginal cancer. Aetiology of vaginal cancer is poorly understood. The condition affects predominantly elderly women. In younger patients the disease appears to be etiologically related to cervical neoplasia and thus human papillomavirus (HPV)-dependent. However, in the usually affected older age group, another (probably non HPV-related) aetiology associated with hormonal factors and vaginal trauma may play a role<sup>(2)</sup>.

## PRECANCEROUS CONDITIONS

Compared with cervical intraepithelial neoplasia, vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) is a rare condition, accounting for approximately 0.4% of lower genital tract intraepithelial disease<sup>(3)</sup>. Almost 75% of women with VAIN have a history of or present with a coexisting squamous cell cervical or vulvar carcinomas. These observations have generated the "field effect concept", whereby squamous epithelium of the entire lower female genital tract might be at risk of neoplastic transformation<sup>(4)</sup>. VAIN is essentially asymptomatic. Its presence may be detected by vaginal cytological examination. Once abnormal cytology has been determined, size and location of the lesion must be established by colposcopy. Most lesions are not visible by naked eye. Colposcopic appearance of these lesions is usually acetone white with sharp borders and a granular surface. Occasionally there is a fine punctation, but mosaic or leucoplakia-like appearance is rare. Application of Lugol's solution is essential because VAIN lesions will usually stain light yellow and their sharp borders will be accentuated. Sharp biopsies should be obtained of all such lesions<sup>(3)</sup>. It is probably unnecessary to treat VAIN 1 and 2 lesions, unless they are very persistent and the patient is concerned. All VAIN 3 lesions should be actively treated. A wide variety of treatment options is available (table 1). Increasing availability of colposcopy has led to changes in detection and management of VAIN with increasing

## WSTĘP

Rak pochwy stanowi około 1-3% wszystkich nowotworów złośliwych narządu rodowego. Większość rozpoznawanych przypadków to rak płaskonabłonkowy, jednak występują także gruczolakoraki jasnokomórkowe i czerniaki<sup>(1)</sup>. W niniejszej pracy omówiony zostanie rak pierwotny płaskonabłonkowy pochwy. Etiologia tego nowotworu wciąż jest mało poznana. Diagnozowany jest głównie u kobiet starszych. U pacjentek młodszych choroba wydaje się etiologicznie związana z nowotworzeniem w obrębie szyjki macicy, a więc zależna od obecności wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). Jednak w grupie chorych starszych, u których rak pochwy występuje najczęściej, etiologia choroby prawdopodobnie nie zależy od HPV – związana jest raczej z czynnikami hormonalnymi i urazami pochwy<sup>(2)</sup>.

## STANY PRZEDRAKOWE

W porównaniu z nowotworzeniem śródnabłonkowym w obrębie szyjki macicy nowotworzenie śródnabłonkowe w obrębie pochwy (VAIN) występuje rzadko, stanowiąc około 0,4% śródnabłonkowych chorób dystalnego odcinka dróg rodnych<sup>(3)</sup>. U blisko 75% kobiet z VAIN stwierdza się współistniejącego albo istniejącego uprzednio raka szyjki macicy lub sromu. Dzięki tym obserwacjom sformułowano koncepcję „efektu pola”, zgodnie z którą nabłonek wielowarstwowy płaski całego dolnego odcinka dróg rodnych jest zagrożony transformacją nowotworową<sup>(4)</sup>.

Stan VAIN jest bezobjawowy. Jego obecność można ustalić wyłącznie badaniem cytologicznym pochwy. Po stwierdzeniu nieprawidłowej cytologii należy określić umiejscowienie i rozmiar zmiany, wykonując badanie kolposkopowe, gdyż zwykle są one niewidoczne gołym okiem. Badanie kolposkopowe uwidacznia zmiany białe, ostro odgraniczone, o ziarnistej powierzchni. Niekiedy obserwuje się drobne punkcikowanie, ale mozaikowatość czy leukoplakię stwierdza się rzadko. Bardzo ważna jest aplikacja płynu Lugola (pochodnej jodu), w wyniku której zmiany typu VAIN zabarwią się na kolor jasnożółty, a ich ostre brzegi są lepiej widoczne. Zawsze konieczne jest wykonanie biopsji i szczegółowego badania<sup>(3)</sup>. Zmiany typu VAIN 1 i VAIN 2 nie wymagają

Outpatient biopsy excision  
Cryosurgery  
CO<sub>2</sub> laser ablation  
Electrocautery  
Local excision  
Partial vaginectomy  
Total vaginectomy with graft irradiation

*Biopsja i wycięcie chirurgiczne w warunkach ambulatoryjnych*  
*Kriochirurgia*  
*Ablacja laserem CO<sub>2</sub>*  
*Elektrokoagulacja*  
*Wycięcie miejscowe*  
*Częściowa waginektomia*  
*Całkowita waginektomia z przeszczepem i radioterapią*

Table 1. Vaginal intraepithelial neoplasia treatment options  
Tabela 1. Opcje terapeutyczne w VAIN

emphasis being placed on local ablative methods of therapy after biopsy of the lesion and confirmation of a non-invasive process. Because of lack of accurate surgical field control, electrocautery and cryotherapy are not the preferred methods in the treatment of VAIN. CO<sub>2</sub>-laser provides an effective means of VAIN ablation with high precision of depth and extent of tissue being vaporized. Complication rate is low and healing is excellent<sup>(5)</sup>. Reported effectiveness of CO<sub>2</sub>-laser vaporization in the treatment of VAIN ranges from 50 to 100%. Potential prognostic factors for patients with recurrent or persistent VAIN and those with no evidence of disease at follow-up are presented in table 2.

However, none of these factors was found to be significantly different in both groups of patients ( $p < 0.05$ )<sup>(5)</sup>. A 20 years' retrospective analysis of use of medium dose rate intracavitary brachytherapy in VAIN 3 revealed that it is well tolerated. The risk of severe adverse effects is low but patients must be advised appropriately, considering the risk of mild-to-moderate toxicity e.g. premature menopause and sexual dysfunction<sup>(6)</sup>.

In younger patients, proximal vaginectomy in the treatment of VAIN is a matter of controversy. In a large-

leczenia (wyjątkiem jest sytuacja, kiedy występują od dłuższego czasu, co bardzo niepokoi pacjentkę), natomiast wszystkie zmiany w stadium VAIN 3 powinny być aktywnie leczone. Dostępnych jest wiele różnych metod terapeutycznych, które prezentuje tabela 1.

Coraz powszechniejsza dostępność kolposkopii przyczyniła się do zmian w procesie rozpoznawania i leczenia VAIN, przy czym większy nacisk kładzie się na miejscowe ablacyjne metody leczenia po uzyskaniu wyniku biopsji i wykluczeniu procesu inwazyjnego. Ograniczoną skuteczność w leczeniu VAIN mają elektrokoagulacja i krioterapia z uwagi na brak pełnej kontroli nad zakresem zabiegu. Skuteczność w usuwaniu VAIN, sięgająca 50-100%, oraz precyzyjną kontrolę zakresu waporyzacji tkanki na powierzchni i w głębi zapewnia laser CO<sub>2</sub>. Odsetek powikłań jest niski, a proces gojenia przebiega doskonale<sup>(5)</sup>. Potencjalne czynniki rokownicze dla pacjentek z nawracającym albo przewlekłym VAIN, a także dla kobiet bez objawów choroby podczas badań kontrolnych przedstawiono w tabeli 2.

Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w odniesieniu do żadnego z tych czynników w obu grupach pacjentek ( $p < 0,05$ )<sup>(5)</sup>.

	Cases with recurrent or persistent VAIN (n=7) <i>Przypadki z nawrotowym albo przewlekłym VAIN (n=7)</i>	Cases with no evidence of disease (n=17) <i>Przypadki bez objawów choroby (n=17)</i>
Age (years; mean $\pm$ SD) <i>Wiek (lata; średnia <math>\pm</math>SD)</i>	48.7 $\pm$ 13.8	49.3 $\pm$ 15.4
Follow-up period (months; mean $\pm$ SD) <i>Okres obserwacji (miesiące; średnia <math>\pm</math>SD)</i>	17.9 $\pm$ 6.4	30.2 $\pm$ 22.0
Concurrent CIN or VIN (n=8) <i>Współistnienie CIN albo VIN (n=8)</i>	2 (28.6%)	6 (35.3%)
Power or laser beam (W; mean $\pm$ SD) <i>Moc promienia lasera (W; średnia <math>\pm</math>SD)</i>	7.28 $\pm$ 2.13	8.88 $\pm$ 5.67
Duration of the laser treatment (min; mean $\pm$ SD) <i>Czas trwania zabiegu laserowego (minuty; średnia <math>\pm</math>SD)</i>	24.3 $\pm$ 11.3	25.5 $\pm$ 9.9
Multifocal lesions (n=18) <i>Zmiany wieloogniskowe (n=18)</i>	6 (85.7%)	12 (70.6%)
VAIN located in the mid or lower <i>VAIN zlokalizowany w środkowej lub dolnej 1/3 pochwy</i>	3 (42.8%)	9 (52.9%)
VAIN 3	6 (85.7%)	10 (58.8%)
Colposcopic vascular abnormality (n=11) <i>Anomalie naczyniowe widoczne w badaniu kolposkopowym (n=11)</i>	4 (57.1%)	7 (41.2%)
HGSIL or similar PAP results (n=12) <i>Wynik cytologii HGSIL lub podobny (n=12)</i>	3 (42.8%)	9 (52.9%)
Post hysterectomy VAIN (n=16) <i>VAIN po histerektomii (n=16)</i>	5 (71.7%)	11 (64.7%)
Pre-menopausal (n=11) <i>Kobiety w wieku premenopauzalnym (n=11)</i>	4 (57.1%)	7 (41.2%)
Cigarette smoking (n=8) <i>Palenie papierosów (n=8)</i>	2 (28.6%)	6 (35.3%)

Table 2. Possible prognostic factors in patients with or without persistent or recurrent VAIN<sup>(5)</sup>

Tabela 2. Potencjalne czynniki rokownicze u pacjentek z przewlekłym i nawrotowym VAIN oraz bez przewlekłego i nawrotowego VAIN<sup>(5)</sup>



scale study the authors conclude, that proximal vaginectomy is an effective VAIN treatment. The procedure enabled detection of occult invasive cancer in 12% out of 105 patients<sup>(7)</sup>.

## INVASIVE SQUAMOUS CELL CANCER

Most vaginal cancers develop in the posterior upper 1/3. The mean age at diagnosis is 64 years. Presenting symptoms are painless vaginal bleeding, discharge and dysuria. There is a correlation between duration of symptoms, size of lesion and extent of invasion. Unfortunately, in about 20% of the patients with vaginal cancer the delay between onset of symptoms and initiation of therapy exceeds 7 months<sup>(8)</sup>. The second most common location is the anterior lower 1/3, below the bladder and urethra. It is important to differentiate primary from secondary tumours, as the lower 1/3 of the vagina is a favourite location of metastatic vaginal tumours<sup>(9)</sup>. Squamous cell carcinoma of the vagina spreads primarily by local infiltration and then invades the paracolpium and the pelvic walls, with subsequent spread via pelvic lymphatic drainage (fig. 1).

## SPECIAL SITUATIONS “MICROCARCINOMA”

Probably the most important aspect of the identification and staging of vaginal “microcarcinoma” is the possibility of application of sparing surgical treatment in patients with stromal invasion of less than 3 mm and absence of lymph or blood vessel involvement. These cases described as “microcarcinoma” constitute a local lesion, where aggressive radiotherapy or surgical therapy is not warranted. Lymphadenectomy is not necessary<sup>(10,11)</sup>.

Staging of vaginal cancer was a matter of much debate. Pertinent FIGO-staging is summarized in table 3<sup>(12)</sup>.

Once an invasive cancer of the vagina has been histologically identified, clinical staging is carried out using a number of tests, including examination under general anaesthesia, cystoscopy and proctoscopy, depending on exact location of the tumor. CT-scan and MRI-investigation assist in identification of metastatic disease. It was shown that MRI is able to identify over 95% of primary vaginal tumours of 1.6-11.3 cm in diameter, enabling radiological staging which correlates with outcome and provides useful information for treatment planning<sup>(13)</sup>. In patients considered for surgical treatment, laparoscopic detection of “sentinel nodes” using technetium colloid may provide important information to direct further management<sup>(14)</sup>. According to the sentinel node concept in patients with vulvar cancer, detection of a sentinel node in squamous cell vaginal carcinoma is useful to tailor the therapy and delimits node removal only in sentinel positive cases<sup>(15)</sup>.

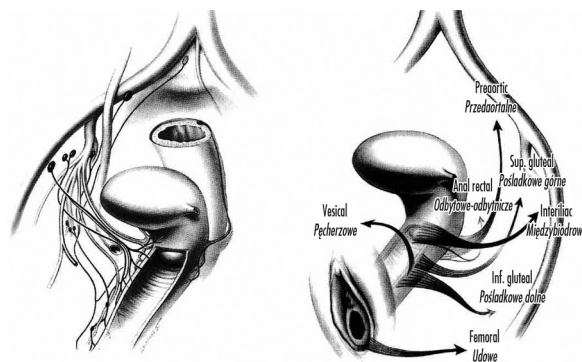


Fig. 1. Inguinal, pelvic and para-aortic lymph drainage of the vagina (after Plentl and Priedman, 1971)

Rys. 1. Kierunki odpływu chłonki z pochwy poprzez naczynia limfatyczne pachwinowe, miedniczne i przyaortalne (wg Plentla i Priedmana, 1971)

W retrospektywnej analizie 20-letnich doświadczeń z zastosowaniem intrakawitarnej brachyterapii z przeciętną wielkością dawki w leczeniu VAIN 3 wykazano, że jest ona dobrze tolerowanym sposobem leczenia. Ryzyko poważnych objawów niepożądanych jest niskie, niemniej jednak pacjentki powinny być objęte odpowiednim poradnictwem i uprzedzone o możliwości wystąpienia łagodnych i umiarkowanych nasilonych objawów ubocznych, m.in. przedwczesnej menopauzy i zaburzeń funkcji seksualnych<sup>(6)</sup>.

U chorych z młodszych grup wiekowych waginektomia górna w leczeniu VAIN jest kwestią dyskusyjną, aczkolwiek w jednym z przeprowadzonych na dużą skalę badań wysunięto wniosek, że ta właśnie opcja terapeutyczna stanowi skuteczną metodę leczenia VAIN. Dzięki przeprowadzeniu tego zabiegu rozpoznano utajoną postać inwazyjnego raka u 12% spośród 105 pacjentek<sup>(7)</sup>.

## INWAZYJNY RAK PŁASKONABŁONKOWY

Większość przypadków raka pochwy rozwija się w jej górnej 1/3. Średni wiek pacjentek w chwili rozpoznania inwazyjnego płaskonabłonkowego raka pochwy wynosi 64 lata. Do objawów choroby zalicza się niebolesne krwawienie z dróg rodnych, wydzielinę pochwową oraz zaburzenia w oddawaniu moczu. Istnieje zależność między czasem trwania objawów a rozmiarami i zasięgiem naciekania nowotworu. Niestety, u około 20% pacjentek z rakiem pochwy czas od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia wynosi ponad 7 miesięcy<sup>(8)</sup>. Drugą najczęstszą lokalizacją raka pochwy jest jej przednia dolna 1/3, poniżej pęcherza moczowego i cewki moczowej. Bardzo ważne jest różnicowanie nowotworu pierwotnego i wtórnego, ponieważ dolna 1/3 część pochwy to najczęstsze umiejscowienie guzów przerzutowych w tej okolicy<sup>(9)</sup>. Płaskonabłonkowy rak pochwy rozprzestrzenia się głównie przez naciekanie miejscowe, zajmując otoczenie

Tumour extend, location and volume vary to such an extent, that treatment must be highly individualized. Optimal management strategy is still a matter of debate. While most patients are treated with radiotherapy, surgery may also be effective<sup>(16)</sup>. In a review of 300 women with vaginal carcinoma treated over 40 years at one institution, overall 5- and 10-year survival rates were 60% and 49%, respectively<sup>(17)</sup>. Radiation therapy, including brachytherapy and external beam radiation, was the basic modality used in these patients. In a further series<sup>(18)</sup>, women at an early stage of disease were treated with intravaginal HDR-brachytherapy alone, whereas patients with locally advanced disease (stage 2<sup>nd</sup>-4<sup>th</sup>) received HDR-brachytherapy combined with external beam radiotherapy. Corresponding 5-year disease-specific survival rates were: 92%, 57% and 59% in stage I, stage II and stage III, respectively. The authors conclude that HDR-brachytherapy appeared to be well tolerated and as effective as LDR-brachytherapy.

Disease control rates and toxicity of radiotherapy were evaluated in 28 primary vaginal cancer patients treated with curative intent. At 5 years, with a combination of external beam radiotherapy and brachytherapy, most (60%) patients were disease-free and local control was achieved in 73% of them<sup>(19)</sup>.

The analysis of outcomes performed at the M.D. Anderson Cancer Centre, Houston revealed excellent results definitive radiation therapy in stage I patients. The 5-year survival rates were 85%, 78% and 58% for stages I, II and III, respectively. The incidence of major complications was correlated to the FIGO stage. The rates of major complications were 4% for stage I-, 9% for stage II- and 21% for stage III-patients<sup>(20)</sup>.

Similar results were reported by Seeger et al.<sup>(21)</sup> and Tran et al.<sup>(22)</sup> Results of interstitial brachytherapy in the treatment of vaginal tumour are presented in table 4.

pochwy (*paracolpium*), a następnie boczne ściany miednicy. Guz szerzy się również z chłonką poprzez naczynia limfatyczne miednicy (rys. 1).

## SYTUACJE SZCZEGÓLNE – „MIKRORAK”, RAK *IN SITU*

Prawdopodobnie największą wartością wynikającą z wykrycia i kategoryzacji raka pochwy w fazie „mikro” jest możliwość zastosowania oszczędzającego leczenia chirurgicznego. Dotyczy to pacjentek z naciekaniem podścieliska na głębokość mniej niż 3 mm i bez zajęcia naczyń chłonnych oraz krwionośnych. W przypadkach tych, określanych mianem „mikroraka” albo raka *in situ*, nowotwór jest miejscowy i ograniczony, co pozwala uniknąć agresywnej radioterapii czy rozległej resekcji chirurgicznej. Można też pominąć resekcję węzłów chłonnych<sup>(10,11)</sup>. Problemy związane z oceną zaawansowania klinicznego raka pochwy były przedmiotem szerokiej dyskusji. Klasyfikację FIGO przedstawia tabela 3<sup>(12)</sup>.

Po histologicznej identyfikacji inwazyjnego raka pochwy należy ocenić stadium zaawansowania klinicznego, a także przeprowadzić badania w znieczuleniu ogólnym, takie jak cystoskopia i proktoskopia, w zależności od umiejscowienia guza. Badania CT i MRI są pomocne w rozpoznaniu przerzutów. Stwierdzono, że badanie MRI pozwala wykryć ponad 95% pierwotnych raków pochwy o rozmiarach od 1,6 do 11,3 cm, umożliwiając radiologiczną ocenę zaawansowania klinicznego, dobrze korelującą z wynikami leczenia (mają dużą wartość rokowniczą), a także dostarcza informacji potrzebnych w wyborze terapii<sup>(13)</sup>. U chorych, u których planuje się leczenie operacyjne, laparoskopowe wykrycie „węzłów wartowniczych” po podaniu koloidalnego izotopu technetu może dostarczyć ważnych informacji determinujących dalsze postępowanie<sup>(14)</sup>. Zgodnie z teorią węzła wartowniczego

Stage 0 <i>Stadium 0</i>	Carcinoma in situ: intraepithelial neoplasia grade III <i>Carcinoma in situ, nowotworzenie śród nabłonkowe stopnia III (VAIN 3)</i>
Stage I <i>Stadium I</i>	The carcinoma is limited to the vaginal wall <i>Rak ograniczony do ściany pochwy</i>
Stage II <i>Stadium II</i>	The carcinoma has involved the subvaginal tissue but has not extended to the pelvic wall <i>Rak nacieka tkanki przypochwowe, ale nie dochodzi do ściany miednicy mniejszej</i>
Stage III <i>Stadium III</i>	The carcinoma has extended to the pelvic wall <i>Rak sięga do ściany miednicy mniejszej</i>
Stage IV <i>Stadium IV</i>	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved the mucosa of the bladder or rectum: bullous oedema as such does not permit a case to be allotted to stage IV <i>Rak przekracza miednicę mniejszą, nacieka śluzówkę pęcherza lub/i odbytnicy: obrzęk pęcherzowy jako taki nie pozwala uznać danego przypadku za stadium IV</i>
Stage IVA <i>Stadium IVA</i>	Tumour invades bladder and/or rectal mucosa and/or direct extension beyond the true pelvis <i>Rak nacieka śluzówkę pęcherza lub/i odbytnicy, a także sięga poza miednicę mniejszą</i>
Stage IVB <i>Stadium IVB</i>	Spread to distant organs <i>Rozsiew do narządów odległych</i>

Table 3. Carcinoma of the vagina – FIGO nomenclature  
Tabela 3. Klasyfikacja FIGO raka pochwy

Authors Autorzy	Year Rok publikacji	Patients (n) Liczba pacjentek (n)	Follow-up (years) Czas obserwacji (lata)	Local control (%) Wyleczenie miejscowe (%)	Survival (%) Przeżywalność (%)
Charra et al.	1998	34	5	70	56
Tewari et al.	1999	30	5	93	65
Nag et al.	2002	13	5	100	77
Itami et al.	2003	17	2	61	
Present study (PDR) Obecne badanie (PDR)	2005	13	2	100	62

Table 4. Results of interstitial brachytherapy for treatment of vaginal tumour (high dose rate/low dose rate). PDR – pulsed dose rate (Seeger et al., 2003)

Tabela 4. Wyniki brachyterapii śródmiąższowej w leczeniu raka pochwy (wysoka moc dawki/niska moc dawki). PDR – brachyterapia pulsacyjna (Seeger i wsp., 2003)

In patients with vaginal cancer it is possible to achieve good local control without incurring a high risk of delayed side-effects. But it is impossible to improve survival, as this is limited by regional or distant relapse<sup>(21)</sup>. Most tumours are detected at an advanced stage in aged women with concomitant systemic diseases, where radiation therapy is most commonly used. However, in young women at an early stage of disease, primary surgery consisting in radical vaginectomy and lymphadenectomy is a viable option<sup>(23)</sup>. Extent of surgery used in the treatment of vaginal cancer related to FIGO classification is summarized in table 5.

Lymphadenectomy data on which to establish the risk of lymph node metastases are very limited because most of the patients have been treated with primary radiation therapy. Nodal involvement rates vary between 6% and 14% in vaginal carcinoma at FIGO-stage I and 26% and 34% at FIGO-stage II<sup>(24)</sup>. As mentioned before, pelvic nodal groups most commonly involved include: deep and superficial obturator, external iliac and internal iliac nodes.

Side-effects of primary radiotherapy, e.g. vaginal fibrosis and/or stenosis, have been found in 60-96% of women treated with external and intracavitary radiation<sup>(25)</sup>, so the

u pacjentek z rakiem sromu identyfikacja tego węzła w przypadku raka płaskonabłonkowego pochwy jest pomocna w indywidualnym planowaniu leczenia i pozwala ograniczyć resekcję węzłów chłonnych wyłącznie do przypadków, w których rozpoznaje się ów węzeł wartowniczy<sup>(15)</sup>.

Zasięg, umiejscowienie i rozmiary guza są to czynniki zmienne, a zatem wymuszają indywidualizację terapii. Optymalne postępowanie terapeutyczne nadal budzi kontrowersje. Choć większość chorych jest leczonych radioterapią, to leczenie chirurgiczne również może być skuteczne<sup>(16)</sup>. Przegląd wyników uzyskanych u 300 kobiet poddanych leczeniu z powodu raka pochwy w ciągu ostatnich 40 lat w jednym ośrodku wykazał, że przeżywalności 5- i 10-letnia wynosiły odpowiednio 60% i 49%<sup>(17)</sup>. Podstawową metodą leczenia w tym badaniu była radioterapia, obejmująca brachyterapię i telerradioterapię. W późniejszym badaniu<sup>(18)</sup> u chorych we wczesnej fazie choroby zastosowano wyłącznie dopochwową brachyterapię HDR (*high dose rate*, brachyterapia promieniowaniem o wysokiej mocy dawki), podczas gdy pacjentki w bardziej zaawansowanych stadiach (2.-4.) otrzymywały brachyterapię HDR skojarzoną z telerradioterapią. Wskaźniki przeżywalności 5-letniej dla po-

FIGO staging Stadium choroby wg FIGO	Surgical treatment Zakres operacji
I	Partial or total vaginectomy. Radical hysterovaginectomy + pelvic ± para-aortic node dissection. Inguinal node dissection for lesions in lower third of vagina Częściowa albo całkowita waginektomia. Radykalna histerowaginektomia + limfadenektomia miedniczna lub/i przyaortalna. W przypadku guzów dolnej 1/3 pochwy – limfadenektomia biodrowa
II	Partial or total vaginectomy + parametrectomy + paracolpctomy + pelvic ± para-aortic node dissection Częściowa albo całkowita waginektomia + parametrektomia + parakolpektomia + limfadenektomia miedniczna ± limfadenektomia paraaortalna
III	Radical hysterovaginectomy + parametrectomy + pelvic/inguinal node ± para-aortic node dissection Radykalna histerowaginektomia + parametrektomia + limfadenektomia miedniczna i pachwinowa ± limfadenektomia paraaortalna
IV	Exenterative surgery, usually total, with formation of urinary and bowel bypasses Operacja egzenteracyjna zwykle całkowita, z wytworzeniem omijających przetok jelitowych i moczowych

Table 5. Range of surgical treatments used in cancer of the vagina

Tabela 5. Zakres leczenia chirurgicznego w raku pochwy

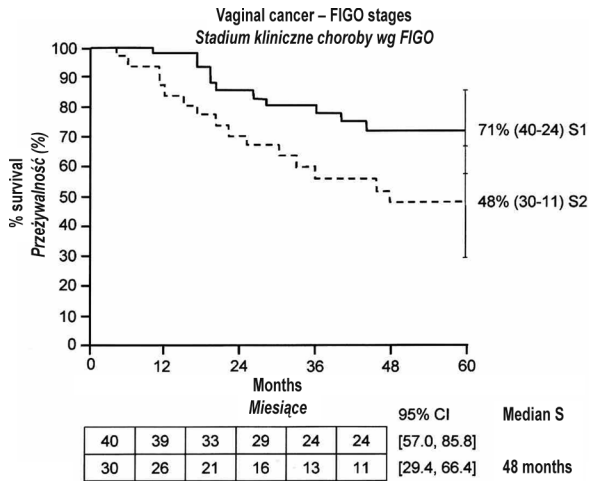


Fig. 2. Overall survival of vaginal carcinoma patients subdivided by stage<sup>(16)</sup>

Rys. 2. Przeżywalność ogólna pacjentek z rakiem pochwy w zależności od stadium choroby w chwili rozpoznania<sup>(16)</sup>

aim of surgery is to prevent these side effects without compromising the safety of the treatment. The 5-year survival rates in stage I- and stage II-patients were 71% and 48%, respectively<sup>(16)</sup>. Of interest are prognostic factors, like tumour morphology, grade and stage (figs. 2-3). The 5-year survival rates in stages I and II were 71% and 48%, respectively. Similar results were obtained for well and moderately differentiated tumours, with 5-year survival rates of 69% compared with 40% for poorly differentiated tumours<sup>(16)</sup>.

Of interest is that overall 5-year survival after surgery alone, surgery plus radiation and radiation alone was not statistically significant. Patients treated with radiation alone appear to have a worse survival (fig. 4).

Similar results were reported by Kojs et al.<sup>(26)</sup> Age of patients, grade of tumour malignancy and clinical stage were related to survival. A further study on clinical and histopathologic prognostic factors showed in univariate analysis several factors correlating significantly with disease-specific survival. However, multi-variate analysis showed only three independent factors predicting poor survival: old age at diagnosis, large tumours  $\geq 4$  cm and advanced stage<sup>(27)</sup>. A study by Cutillo et al.<sup>(24)</sup> showed that in nulliparous women under 40 with squamous cell carcinoma of the upper 1/3 of the vagina at FIGO stage I, a sparing surgery consisting of radical tumorectomy with pelvic lymphadenectomy could be performed. But larger number of patients and longer follow-up are needed to confirm the safety of this approach.

### CONCLUSION

Invasive cancer is usually located in the upper 1/3 of the vagina. In early clinical stages, radical surgery and

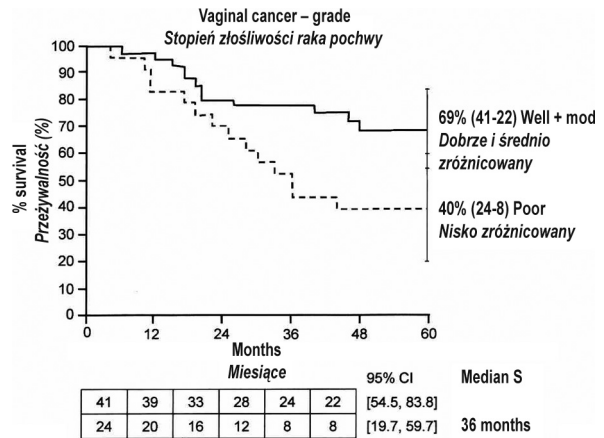


Fig. 3. Overall survival of vaginal carcinoma patients subdivided by grade<sup>(16)</sup>

Rys. 3. Przeżywalność ogólna pacjentek z rakiem pochwy w zależności od stopnia złośliwości guza<sup>(16)</sup>

szczególnych stadiów choroby wynosiły: 92% w stadium I, 57% w stadium II i 59% w stadium III. Z powyższego badania wynika, że brachyterapia HDR jest dobrze tolerowana i równie skuteczna jak brachyterapia LDR (brachyterapia o niskiej mocy dawki).

Wskaźniki stopnia opanowania choroby i toksyczności promieniowania oceniano u 28 kobiet z pierwotnym rakiem pochwy leczonych z intencją wyleczenia. Po upływie 5 lat większość (60%) pacjentek była wolna od objawów choroby, a jednocześnie zastosowanie teleradioterapii i brachyterapii pozwoliło uzyskać miejscowe wyleczenie u 73% chorych<sup>(19)</sup>. Analiza wyników leczenia uzyskanych w ośrodku M.D. Anderson Hospital (Houston, USA) wykazała, że w stadium I agresywna radioterapia daje doskonałe wyniki. Przeżywalność 5-letnia wynosiła 85% w stadium I, 78% w stadium II oraz 58% w stadium III. Częstość występowania ciężkich powikłań była skorelowana ze stadium FIGO i wynosiła: 4% w stadium I, 9% w stadium II i 21% w stadium III<sup>(20)</sup>. Podobne dane uzyskali Seeger i wsp.<sup>(21)</sup>, a także Tran i wsp.<sup>(22)</sup> W tabeli 4 przedstawiono wyniki zastosowania brachyterapii śródmiąższowej w leczeniu raka pochwy.

Wykazano, że u pacjentek z rakiem pochwy można osiągnąć zadowalającą wyleczalność miejscową bez jednoczesnego zwiększenia ryzyka późnych objawów ubocznych. Niemożliwa jest jednak poprawa przeżywalności, ponieważ zależy ona głównie od wznowy miejscowej i odległej<sup>(21)</sup>. W większości przypadków rak pochwy wykrywany jest w zaawansowanym stadium klinicznym choroby uogólnionej u kobiet w podeszłym wieku, u których najczęściej stosowaną metodą leczenia jest radioterapia. Jednak u pacjentek młodych, we wczesnym stadium choroby, korzystną opcją terapeutyczną może być pierwotne leczenie operacyjne, polegające na radykalnej waginectomii z usunięciem węzłów chłonnych drenujących obszar guza<sup>(23)</sup>. Zakres interwencji chirurg-



radiotherapy can be curative<sup>(28)</sup>. Side-effects of radiotherapy (e.g. castration the young patients) should be avoided, but in more advanced stages the radiation therapy is indicated. Survival rates are poorer than in cervical cancer patients.

#### BIBLIOGRAPHY: PIŚMIENNICTWO:

1. Baltzer J., Löning T., Riethdorf L. i wsp.: Klassifikation maligner Tumoren der weiblichen Genitalorgane. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 2005.
2. Hellman K., Sifverswärd C., Nilsson B. i wsp.: Primary carcinoma of the vagina: factors influencing the age at diagnosis. The Radiumhemmet series 1956-96. Int. J. Gynecol. Cancer 2004; 14: 491-501.
3. Singer A., Monaghan J.M.: Lower Genital Tract Precancer. Colposcopy, Pathology and Treatment. Wyd. 2, Blackwell, London 2000.
4. Zaino R.J., Robboy S.J., Kurman R.J.: Diseases of the vagina. W: Kurman R.J. (red.): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Wyd. 5, Springer, Berlin – Heidelberg – New York 2002: 151-206.
5. Yalcin O.T., Rutherford T.J., Chambers S.K. i wsp.: Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2003; 106: 64-68.
6. Graham K., Wright K., Cadwallader B. i wsp.: 20-year retrospective review of medium dose rate intracavitary brachytherapy in VAIN3. Gynecol. Oncol. 2007; 106: 105-111.
7. Indermaur M.D., Martino M.A., Fiorica J.V. i wsp.: Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2005; 193: 577-580.
8. Podczaski E., Herbst A.L.: Cancer of the vagina and fallopian tube. W: Knapp R.C., Berkowitz R.S. (red.): Gynecologic Oncology. McMillan, New York 1986: 399-424.
9. Baltzer J., Poleska W.: Metastatic vaginal neoplasia – a diagnostic and therapeutic problem. Gin. Onkol. 2006; 4: 250-255.
10. Peters W.A. 3<sup>rd</sup>, Kumar N.B., Morley G.W.: Microinvasive carcinoma of the vagina: a distinct clinical entity? Am. J. Obstet. Gynecol. 1985; 153: 505-507.
11. Anders S., Riethdorf L., Löning T.: Neoplasien und Präneoplasien der Vulva und Vagina – Epidemiologie und Histologie. Gyn. 2006; 11: 16-28.
12. Beller U., Benedet J.L., Creasman W.T. i wsp.: Carcinoma of the vagina. FIGO 6<sup>th</sup> Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006; 95 suppl. 1: 29-42.
13. Taylor M.B., Dugar N., Davidson S.E., Carrington B.M.: Magnetic resonance imaging of primary vaginal carcinoma. Clin. Radiol. 2007; 62: 549-555.
14. van Dam P., Sonnemans H., van Dam P.J. i wsp.: Sentinel node detection in patients with vaginal carcinoma. Gynecol. Oncol. 2004; 92: 89-92.
15. Schauer A.J., Becker W., Reiser M., Possinger K.: The sentinel node concept in cancers of the female genitalia. W: Schauer A.J., Becker W., Reiser M., Possinger K. (red.): The Sentinel Lymph Node Concept. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 2005.
16. Otton G.R., Nicklin J.L., Dickie G.J. i wsp.: Early-stage vaginal carcinoma – an analysis of 70 patients. Int. J. Gynecol. Cancer 2004; 14: 304-310.

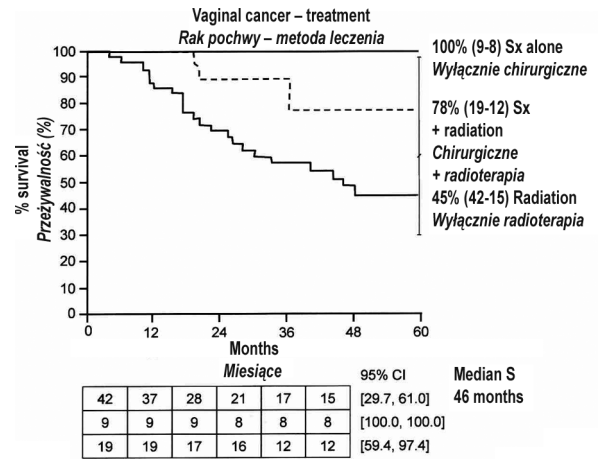


Fig. 4. Overall survival of vaginal carcinoma patients subdivided by treatment modality. Sx – surgery<sup>(16)</sup>

Rys. 4. Przewidywalność ogólna pacjentek z rakiem pochwy w zależności od metody leczenia<sup>(16)</sup>

gicznej w leczeniu poszczególnych stadiów klinicznych raka pochwy (wg FIGO) przedstawiono w tabeli 5.

Dane na temat adenektomii, na podstawie których można ocenić ryzyko obecności przerzutów w węzłach chłonnych, są bardzo ograniczone, z uwagi na fakt, że większość pacjentek jest najpierw poddawana radioterapii. Częstość zajęcia węzłów chłonnych w przypadku raka pochwy ocenia się na 6-14% w stadium I i na 26-34% w stadium II<sup>(24)</sup>, a do najczęściej zajętych należą węzły zasłonowe głębokie i powierzchowne oraz biodrowe zewnętrzne i wewnętrzne.

Z uwagi na objawy uboczne pierwotnej radioterapii, np. zwłóknienie lub/i zwężenie pochwy, stwierdzone u 60-96% kobiet poddawanych zewnętrznej i intrakawitarnej radioterapii<sup>(25)</sup>, celem operacji jest zapobieganie występowaniu tych symptomów, przy czym nie można zapominać o bezpieczeństwie zabiegu operacyjnego. Przewidywalność 5-letnia chorych w stadium I i II wynosiła odpowiednio 71% i 48%<sup>(16)</sup>. W tym kontekście zasługuje na uwagę rola czynników prognostycznych, takich jak morfologia guza, stopień złośliwości i stadium zaawansowania klinicznego (rys. 2-3).

Przewidywalność 5-letnia w stadium I wynosiła 71%, a w stadium II – 48%. Podobnie w przypadku guzów dobrze i umiarkowanie zróżnicowanych przewidywalność 5-letnia sięgnęła 69%, a w przypadku guzów słabo zróżnicowanych – 40%<sup>(16)</sup>.

Zwraca uwagę fakt, że nie zaobserwowano znamienych różnic w ogólnej przewidywalności 5-letniej chorych po leczeniu wyłącznie chirurgicznym, po leczeniu chirurgicznym skojarzonym z radioterapią i leczonych wyłącznie radioterapią. Wydaje się, że przewidywalność pacjentek leczonych wyłącznie radioterapią jest gorsza (rys. 4).

Podobne wyniki uzyskali Kojs i wsp.<sup>(26)</sup> Wiek pacjentek, stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu i sta-

17. Chyle V., Zagars G.K., Wheeler J.A. i wsp.: Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 35: 891-905.
18. Mock U., Kucera H., Fellner C. i wsp.: High-dose-rate (HDR) brachytherapy with or without external beam radiotherapy in the treatment of primary vaginal carcinoma: long-term results and side effects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 56: 950-957.
19. Samant R., Tam T., Dahrourge S., E C.: Radiotherapy for the treatment of primary vaginal cancer. *Radiother. Oncol.* 2005; 77: 133-136.
20. Frank S.J., Jhingran A., Levenback C., Eifel P.J.: Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62: 138-147.
21. Seeger A.R., Windschall A., Lotter M. i wsp.: The role of interstitial brachytherapy in the treatment of vaginal and vulvar malignancies. *Strahlenther. Onkol.* 2006; 182: 142-148.
22. Tran P.T., Su Z., Lee P. i wsp.: Prognostic factors for outcomes and complications for primary squamous cell carcinoma of the vagina treated with radiation. *Gynecol. Oncol.* 2007; 105: 641-649.
23. Tjalma W.A., Monaghan J.M., Barros-Lopes A. i wsp.: The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol. Oncol.* 2001; 180: 360-365.
24. Cuttillo G., Cignini P., Pizzi G. i wsp.: Conservative treatment of reproductive and sexual function in young woman with squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 234-237.
25. Stryker J.A.: Radiotherapy for vaginal carcinoma: a 23-year review. *Br. J. Radiol.* 2000; 73: 1200-1205.
26. Kojs Z., Urbański K., Fabisiak W., Reinfuss M.: Prognostic factors in the primary invasive vaginal carcinoma. *Ginekol. Pol.* 2002; 73: 163-166.
27. Hellman K., Lundell M., Sifverswärd C. i wsp.: Clinical and histopathologic factors related to prognosis in primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16: 1201-1211.
28. Creasman W.T.: Vaginal cancers. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2005; 17: 71-76.

dium kliniczne miały związek z przeżywalnością. W innych badaniach oceniających zależność między przeżywalnością i czynnikami klinicznymi oraz histologicznymi analiza jednowariantowa potwierdziła znamiennej korelację wielu czynników z przeżywalnością w poszczególnych postaciach choroby. Jednak analiza wielowariantowa wykazała, że tylko trzy czynniki mają niezależną wartość rokowniczą: podeszły wiek w chwili rozpoznania, średnica guza wynosząca co najmniej 4 cm i zaawansowane stadium kliniczne<sup>(27)</sup>. Badania Cuttillo i wsp.<sup>(24)</sup> wykazały, że u kobiet poniżej 40. r.ż., które nie rodziły, zgłaszających się z rakiem płaskonabłonkowym górnej 1/3 pochwy w stadium I, możliwe jest zastosowanie oszczędzającego leczenia chirurgicznego polegającego na radykalnym usunięciu guza i limfadenektomii miednicznej. Niemniej jednak potwierdzenie bezpieczeństwa tej taktyki wymaga przeprowadzenia badania na większej grupie chorych oraz dłuższego okresu obserwacji.

### WNIOSEK

Inwazyjny rak pochwy zwykle lokalizuje się w górnej 1/3 pochwy. We wczesnych postaciach klinicznych zarówno radykalne leczenie chirurgiczne, jak i radioterapia pozwalają skutecznie wyleczyć pacjentki<sup>(28)</sup>. Należy starać się unikać objawów ubocznych radioterapii, np. kastracji u młodszych pacjentek, jednak w bardziej zaawansowanych stadiach klinicznych radioterapia jest konieczna, podobnie jak w przypadku raka szyjki macicy, przy czym przeżywalność chorych w raku pochwy jest gorsza niż w raku szyjki macicy.

## Dear Subscribers,

We kindly remind you that according to the decree of the Minister of Health dated from the 6<sup>th</sup> October 2004 and concerning obligatory postgraduate professional improvement of doctors and dentists, subscription to the journal "Ginekologia Onkologiczna", indexed in the Index Copernicus, grants 5 additional educational points to the evidence of professional improvement. The basis for verification is subscription bill or certificate issued by the Editor.

## Szanowni Prenumeratorzy,

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyków prenumerata czasopisma „Ginekologia Onkologiczna” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.