

Current Gynecologic Oncology

Official publication of Polish Gynecological Oncology Society
Organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Journal affiliated by Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology,
and Polish Society for Hyperthermic Oncology
Pismo afiliowane przy Polskim Towarzystwie Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy
oraz przy Polskim Towarzystwie Hipertermii Onkologicznej
Dawniej „Ginekologia Onkologiczna”

www.ginekologia.pl

W numerze:

strona **185**

Karcinogenna entropia

strona **194**

Analiza wartości porównawczej dwóch systemów diagnostyki patologii szyjki macicy Papanicolaou i TBS wybranej populacji kobiet z regionu Wielkopolski

strona **204**

Ocena toksyczności skojarzonego leczenia radiochemioterapią u chorych na raka szyjki macicy w stopniach klinicznego zaawansowania IB, IIB i IIIB napromieniowanych z jednoczasowym podawaniem cisplatyny

In this issue:

page **185**

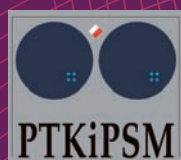
Carcinogenic entropy

page **194**

Comparative analysis of Papanicolaou and TBS classification systems in the detection of cervical pathology in selected population of women from the Wielkopolska area

page **204**

Toxicity of combined radiotherapy and cisplatin in patients with FIGO stage IB, IIB and IIIB cervical cancer undergoing radiochemotherapy



POLSKIE TOWARZYSTWO
HIPERTERMII
ONKOLOGICZNEJ

Current Gynecologic Oncology

Official publication of Polish Gynecological Oncology Society
Organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Journal affiliated by Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology,
and Polish Society for Hyperthermic Oncology
Pismo afiliowane przy Polskim Towarzystwie Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy
oraz przy Polskim Towarzystwie Hipertermii Onkologicznej
Dawniej „Ginekologia Onkologiczna”

Czasopismo dofinansowane przez Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego

Wydawca:
Publisher:

Małgorzata Pachecka

Redakcja/Wydawnictwo:

Editorial office:

Medical Communications

ul. Powsińska 34

02-903 Warszawa

tel.: 22 651 97 83

faks: 22 842 53 63

e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl

www.ginekologia.pl/gazeta

Chief of Editorial Staff:

Małgorzata Pachecka

501 507 055

Editorial Secretary:

Marcin Mruwczyński

501 235 577

Subscription:

Irena Pachecka

501 235 588

Advertising:

Monika Makowska

501 507 011

Graphic design:

Paweł Rupiński

Composition and setting:

Renata Sufczyńska

Translation:

Paweł Daszkiewicz (to English),

Małgorzata Gulbinowicz (to Russian)

Proofreading:

Anna Mach,

Lena Mossakowska-Karaś

Print:

Aneta Postek

501 135 094

Redaktor Naczelny

Editor-in-Chief

Jerzy Stelmachów

Warszawa

Editorial Board

Komitet naukowy

Jörg Baltzer

Niemcy

Antoni Basta

Kraków

Mariusz Bidziński

Warszawa

Tengiz Charkviani

Tbilisi

Janusz Emerich

Gdańsk

Krzysztof Gawrychowski

Warszawa

Gerald Gitsch

Fryburg

Vesna Kesić

Belgrad

Piotr Knapp

Białystok

Zbigniew Kojs

Kraków

Jolanta Kupryjańczyk

Warszawa

Maria Marchetti

Padwa

Janusz Marcickiewicz

Göteborg

Anna Markowska

Poznań

Janina Markowska

Poznań

Ryszard Poręba

Tychy

Marc Possover

Kolonia

Lukáš Rob

Praga

Andrzej Roszak

Poznań

Stefan Sajdak

Poznań

Beata Śpiewankiewicz

Warszawa

Laszlo Ungar

Budapeszt

Krzysztof Urbański

Kraków

Ignace Vergote

Leuven

Ludmyla I. Vorobyeva

Kijów

Łukasz Wicherek

Budgoszcz

Spis treści

Contents

Official publication of Polish Gynecological Oncology Society
Organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Journal affiliated by Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology,
and Polish Society for Hyperthermic Oncology
Pismo afiliowane przy Polskim Towarzystwie Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy
oraz przy Polskim Towarzystwie Hipertermii Onkologicznej
Dawniej „Ginekologia Onkologiczna”

Redaktor Naczelny:

Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Stelmachów

Instytut Reumatologii
im. prof. dr hab. med.
Eleonory Reicher
ul. Spartańska 1
02-637 Warszawa
tel.: 22 844 95 22

Redaktor merytoryczny:
Agnieszka Nalewczyńska
e-mail: a.nalewczynska@op.pl

Zasady
prenumeraty
na stronie 235

Copyright 2012
by Medical
Communications

Wszystkie prawa zastrzeżone.
Żadna z części tego
wydawnictwa nie może być
reprodukowana
ani rozpowszechniana
w jakikolwiek sposób
(elektroniczny, mechaniczny,
nagrywana, fotografowana)
bez zgody wydawcy.

POLITYKA WYDAWNICZA

*EDITORIAL POLICY AND GENERAL
INFORMATION* 179

PROCEDURA RECENZOWANIA

PEER-REVIEW PROCEDURE 181

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS 183

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

EDITORIAL 185

Rudolf Klimek, Zygmunt Kolenda

Karcinogenna entropia
Carcinogenic entropy 185

PRACE ORYGINALNE I POGLĄDOWE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS 194

Małgorzata Piskorz-Szymendera, Aleksandra Zielińska, Robert Stanek, Witold Kędzia, Stefan Sajdak, Tomasz Opala

Analiza wartości porównawczej dwóch systemów
diagnostyki patologii szyjki macicy Papanicolaou i TBS
wybranej populacji kobiet z regionu Wielkopolski
*Comparative analysis of Papanicolaou and TBS
classification systems in the detection of cervical
pathology in selected population of women
from the Wielkopolska area* 194

Ryszard Krynicki, Jagna Staniaszek, Bogusław Lindner, Agnieszka Nalewczyńska, Beata Śpiewankiewicz

Ocena toksyczności skojarzonego leczenia
radiochemioterapią u chorych na raka szyjki macicy
w stopniach klinicznego zaawansowania IB, IIB i IIIB
napromieniowanych z jednoczesowym podawaniem
cisplatyny
*Toxicity of combined radiotherapy and cisplatin
in patients with FIGO stage IB, IIB and IIIB cervical
cancer undergoing radiochemotherapy* 204

Marta Biedka, Beata Śpiewankiewicz

Zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej
w nowotworach wywodzących się z narządów
płciowych kobiet
*Intraoperative radiotherapy in the treatment
of female genital malignancies* 215

Barbara Kozakiewicz, Małgorzata Stefaniak, Ewa Dmoch-Gajzlerska

Oznaczenia klasycznych markerów nowotworowych
u chorych na nowotwory złośliwe narządu rodowego
*Role of classic tumor markers in genital
malignancies in the females* 226

Anna Markowska, Jolanta Lubin, Karolina Jaszczyńska-Nowinka, Janina Markowska

Wybrane czynniki molekularne związane
z przerzutowaniem raka jajnika
*Selected molecular factors associated
with metastases of ovarian cancer* 236

PRACE KAZUISTYCZNE

CASE REPORTS 244

Maciej Gawlak, Magdalena Kowalewska, Ryszard Krynicki, Anna Dańska-Bidzińska

Przerzuty do skóry oraz kości po leczeniu
raka trzonu macicy – opis przypadku
i przegląd literatury
*Cutaneous and bony metastases after treatment
of endometrial cancer – case report and review
of the literature* 244

POLITYKA WYDAWNICZA

EDITORIAL POLICY AND GENERAL INFORMATION

CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY (wcześniej: *GINEKOLOGIA ONKOLOGICZNA*) jest recenzowanym międzynarodowym czasopismem naukowym, publikującym prace oryginalne stanowiące istotny wkład w rozwój ginekologii, onkologii, endokrynologii. *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* publikuje też aktualne informacje o pracach towarzystw medycznych, głównie Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, dla którego *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* jest oficjalnym czasopismem, a także doniesienia i materiały z kongresów międzynarodowych, listy do redakcji, informacje o nowych produktach medycznych, streszczenia i omówienia artykułów publikowanych w innych czasopismach naukowych, przeglądy książek i innych publikacji.

CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY ukazuje się drukiem cztery razy w roku, a także jest dostępna w postaci elektronicznej na stronie www.ginekologia.pl/gazeta. Wersją pierwotną jest wersja papierowa. Redakcja *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* uznaje zasady zawarte w **Deklaracji Helsińskiej** i oczekuje, że wszelkie badania na ludziach będą przeprowadzone zgodnie z tymi zasadami. W odniesieniu do doświadczeń na zwierzętach za ogólne zasady przeprowadzania takich badań Redakcja uznaje wytyczne zawarte w publikacji **Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing and Education** (New York Academy of Sciences' Ad Hoc Committee). Wszystkie badania, dotyczące zarówno ludzi, jak i zwierząt, powinny być zaaprobowane przez komisje etyczne instytucji zatrudniających autorów.

Przyjęcie do druku. Prace zgłaszane do publikacji w *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* są oceniane pod względem formalnym i merytorycznym. Zakłada się, że wszyscy współautorzy wymienieni w pracy zgadzają się na publikację zgłoszonej pracy i że podpis autora odpowiedzialnego za korespondencję potwierdza taką zgodę wszystkich pozostałych współautorów. Prace zgłoszone do publikacji są najpierw oceniane przez Redaktora Naczelnego. Prace niepełne albo niespełniające wymogów są odsyłane do autorów bez szczegółowego wyjaśnienia. Prace spełniające wymogi formalne podlegają dalszej ocenie. Każda praca zostaje zarejestrowana pod konkretnym numerem i anonimowo jest przesyłana do oceny dwóm członkom Komisji Redakcyjnej. Proces recenzowania trwa zwykle od 3 do 5 tygodni. Po uzyskaniu pozytywnej opinii recenzentów praca zostaje skierowana do druku.

CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY (formerly: *GINEKOLOGIA ONKOLOGICZNA*) is an international peer-reviewed scientific journal publishing original articles that constitute significant contributions to the advancements of gynecology, oncology, endocrinology. In addition, *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY*, publishes information from the medical associations, especially Polish Gynecological Oncology Society, of which *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* is an official journal, reports and materials from international congresses, letters to the Editor, information on new medical products as well as abstracts and discussions on papers published in other scientific journals, reviews of books and other publications.

CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY is issued four times a year in printed form (primary version of the journal), and in electronic form at www.ginekologia.pl/gazeta. The Editors of *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* acknowledge the principles of the Helsinki Declaration and, therefore, expect all research involving human to be conducted in line with the principles of above-mentioned declaration. For animal experimentation reported in the published articles the Editors acknowledge Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing and Education (New York Academy of Sciences' Ad hoc Committee) as general rules to conduct such studies. All studies involving humans or animals should be approved by the investigators' institutional review boards.

The Review Process. Manuscripts submitted for publication in *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* are evaluated during an evaluation process. It is assumed that all the authors listed agreed to the publication of the submitted paper as well as that the signature of correspondence author is certifying such an agreement of all the peers. Submitted papers are reviewed in the evaluation process, firstly by the Editor-in-Chief. Incomplete or insufficient papers are sent back to authors without notice of explanation. Those which are sufficient undergo further examination. Each paper is registered under the unique registration number and under this number sent to two members of the Review Committee. The usual evaluation process takes 3 to 5 weeks. The paper is granted to be printed after positive opinion from the members of the Review Committee is obtained.

Sprzeczność interesów. Każda praca zgłoszona do publikacji w *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* powinna być zaopatrzona w oświadczenie wyjaśniające wszelkie powiązania finansowe z firmami handlowymi w przypadku istnienia takich powiązań. Przy braku takiego oświadczenia przyjmuje się, że praca została sfinansowana ze źródeł własnych autorów i instytucji ich zatrudniających.

Kopiowanie innych publikacji. Materiały cytowane albo pochodzące z innych publikacji muszą być zaopatrzone w pisemną zgodę przynajmniej jednego ze współautorów na publikację danego materiału w *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY*.

Ochrona danych osobowych pacjentów. Autorzy zgłaszający prace do publikacji w *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* są zobowiązani do zapewnienia ochrony wszystkich danych osobowych pacjentów. Dlatego wymaga się zmiany inicjałów i podawania tylko najistotniejszych danych. Jednak w przypadku gdy pacjenta można zidentyfikować na podstawie treści publikacji, zdjęcia lub w jakikolwiek inny sposób, konieczne jest uzyskanie pisemnej zgody od pacjenta albo jego/jej prawnego opiekuna. Redakcja *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* nie zaleca podawania grupy etnicznej, rasy, kręgu kulturowego ani opinii politycznych pacjentów objętych badaniem, chyba że ma to istotne znaczenie dla tematu pracy. Jednak w takim przypadku Redakcja wymaga możliwie jak najdokładniejszego opisu poszczególnych kategorii, a także podania sposobu przypisania pacjentów do poszczególnych kategorii.

Przeniesienia prawa autorskiego. Zgłaszając prace do publikacji w *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY*, autorzy zgadzają się na nabycie przez Redakcję pełni praw autorskich do publikowanych prac. Kwestie związane z prawami autorskimi są też omówione w rozdziale „Prawa autorskie” zawartym w „Regulaminie ogłaszania prac” znajdującym się każdym numerze pisma i w Internecie.

Uwaga. Mimo dołożenia wszelkich starań przez Redaktora Naczelnego i Wydawcę dla zapewnienia poprawności i zgodności z prawem międzynarodowym i polskim wszystkich danych, opinii i stwierdzeń zawartych w *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za opublikowane dane, opinie i stwierdzenia. Co więcej, Redakcja i Wydawca nie ponoszą żadnej odpowiedzialności za wszelkie niedokładne dane, stwierdzenia czy opinie.

Conflict of Interest. Each paper submitted for publication in *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* should be accompanied by the statement of any financial relationship with any commercial company should such a case appear. Whenever there is a lack of such information it is taken for granted that submitted manuscript is financed by own department/authors sources.

Permissions. Materials cited or derived from other publications has to be followed by a written permission from at least one author to *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* for publication.

Patient Confidentiality. The authors submitting papers to *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* are obliged to secure privacy of all personal data of patients. Therefore, changing initials and disclosing only the relevant data of patients are required. However, in case patient can be identified from the paper or photography, illustration or in any other way, written permission for publication is required from him/her or his/hers legal guardian. It is not recommended by the Editor of *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* to disclose the ethnicity, race, culture or political opinions of patients being subject of the study, unless it is instrumental to the study. In such a case, however, it is required by the Editor that the names of the categories should be as illustrative as possible and describe how the patients were assigned to these categories.

Copyright Transfer. By submitting papers for publication in *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* authors agree that the Publisher purchases exclusive copyrights to submitted manuscripts. Copyright issues are also referred to in the section of “Copyright” of Notice to “Instructions to Contributors” published in each copy of *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* and in the Internet.

Disclaimer. Although much attention is taken by the Publisher and the Editor-in-Chief that all the data, opinions and statements which appear in *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* are correct and obey International and Polish Law, the Publisher cannot accept responsibility for any data or opinions or advertisements appearing in *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY*. Moreover, the Publisher and the Editorial Board accept no liability for any inaccurate data, statements or opinions.

PROCEDURA RECENZOWANIA

PEER-REVIEW PROCEDURE

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

Prace zgłaszane do publikacji w *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* są oceniane pod względem formalnym i merytorycznym. Zakłada się, że wszyscy współautorzy zgadzają się na publikację zgłoszonej pracy i że podpis autora odpowiedzialnego za korespondencję potwierdza zgodę pozostałych współautorów.

Prace zgłoszone do publikacji są najpierw oceniane przez Redaktora Naczelnego i/lub redaktorów pomocniczych. Prace niepełne albo niespełniające wymogów są odsyłane do autorów bez szczegółowego wyjaśnienia. Prace spełniające wymogi formalne podlegają dalszej ocenie. Każda praca jest rejestrowana pod konkretnym numerem, a następnie przesyłana do oceny dwóm niezależnym recenzentom – uznanym specjalistom w dziedzinie, której dotyczy artykuł, spoza jednostki, w której afiliowani są autorzy artykułu, niepozostającym z nimi w konflikcie interesów (podległość zawodowa, pokrewieństwo, bezpośrednia współpraca naukowa w ciągu ostatnich dwóch lat poprzedzających przygotowanie recenzji). Redakcja *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* stosuje model recenzji typu *double-blind review*, tzn. autorom nie są ujawniane nazwiska recenzentów i odwrotnie – recenzenci nie znają tożsamości autorów i pozostałych recenzentów (niemniej w trosce o jawność i transparentność procedury redakcja w ostatnim numerze w danym roku kalendarzowym, a także na stronie internetowej czasopisma publikuje listę wszystkich recenzentów oceniających prace w tym czasie). Proces recenzowania trwa zwykle od 3 do 5 tygodni. Recenzenci przedstawiają merytoryczne uzasadnienie oceny pracy i wyrażają jednoznaczna opinię na jej temat, wybierając jedną z poniższych możliwości:

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

Po uzyskaniu pozytywnej opinii recenzentów artykuł zostaje skierowany do druku. W przypadku rozbieżności w ocenie Redaktor Naczelny prosi o opinię trzeciego recenzenta. Cały cykl redakcyjny nie przekracza 2 miesięcy.

The procedure of peer-review of papers submitted to the journal complies with recommendations issued by the Polish Ministry of Science and Higher Education and published in the document *Good practice in peer-review procedures in science*.

Manuscripts submitted for publications in *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* are assessed on formal and content-oriented bases. It is assumed that all coauthors agree to publish the paper submitted and that signature of the author responsible for correspondence confirms the consent of all other coauthors.

Manuscripts submitted for publication are first assessed by the Editor-in-Chief and/or Associate Editors. Incomplete papers or those not complying with formal requirements are sent back to authors without any detailed explanation. Papers meeting formal requirements undergo further scrutiny. Each paper is registered under a unique ID number and sent for peer-review to two independent reviewers – recognized authorities in the domain pertaining to the subject of the paper and not affiliated with the authors' home institution, not involved in any obvious conflict of interest with them (professional vassalage, familial relatedness, direct scientific cooperation over the past two years prior to preparation of the review). Editorial Board of *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* applies the double-blind model, i.e. author do not know the identity of reviewers and reviewers do not know the identity of authors and other reviewers. Nevertheless, for the sake of transparency and openness of the procedure, names of reviewers assessing papers over the current year are presented in the last issue of journal in that year and on the Internet site of the journal. The process of peer-review usually extends over 3-5 weeks. Reviewers are expected to provide a content-oriented justification of their opinion and to express an unambiguous rating of the manuscript choosing one of the following options:

- manuscript may be published without further corrections;
- manuscript may be published after minor corrections according to reviewer's suggestions, without the need for a repeat review;
- manuscript may be published after major corrections according to reviewer's suggestions and after a repeat review;
- manuscript is unsuitable for publication.

Upon obtaining a positive opinion of both reviewers, the manuscript is referred for publication. In the case of discordant opinions, Editor-in-Chief seeks the opinion of a third reviewer. The entire editorial process does not exceed 2 months.

Rzetelność naukowa

Redakcja *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* zwraca uwagę, że dowodem etycznej postawy pracownika naukowego oraz najwyższych standardów redakcyjnych jest jawność informacji o podmiotach przyczyniających się do powstania publikacji (wkład merytoryczny, rzeczowy, finansowy etc.), co jest przejawem nie tylko dobrych obyczajów, ale także społecznej odpowiedzialności.

Przypominamy, że autorzy publikacji są zobowiązani prezentować rezultaty swojej pracy w sposób przejrzysty, rzetelny i uczciwy. Szczególnymi przejawami nierzetelności są tzw. *ghostwriting* oraz *guest authorship*:

- ze zjawiskiem *ghostwritingu* mamy do czynienia wówczas, gdy ktoś nie ujawnił, iż wniósł istotny wkład w powstanie publikacji – nie został wymieniony jako jeden z autorów lub w podziękowaniach zamieszczonych w publikacji;
- nieetyczna postawa *guest authorship* dotyczy sytuacji, gdy udział autora jest znikomy lub w ogóle nie miał miejsca, a mimo to jest on autorem/współautorem publikacji.

Redakcja oświadcza, że autorzy publikacji ponoszą za nią pełną odpowiedzialność, a wszelkie wykryte przypadki nierzetelności będą ujawniane. W uzasadnionych przypadkach autorzy pracy mogą zostać poproszeni o złożenie oświadczeń ujawniających wkład poszczególnych osób w powstanie publikacji (z podaniem informacji, kto jest autorem koncepcji, założeń, metod, protokołu itp. wykorzystywanych przy przygotowaniu publikacji), przy czym główną odpowiedzialność ponosi autor zgłaszający manuskrypt.

Scientific honesty

Editorial Board of *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* reminds that ethical integrity of scientific investigators and highest editorial standards are confirmed by availability of information concerning persons contributing to creation of the paper (conceptual, material, financial, etc.), which is a reflection, not only of good habits, but also of responsibility and respect towards scientific community.

Authors are reminded that they are expected to present results of their work in a honest, reliable and transparent way. Particular examples of dishonesty are *ghostwriting* and *guest authorship*:

- the phenomenon of *ghostwriting* occurs when a person does not disclose that he/she contributed substantially to creation of manuscript – not being listed as one of co-authors or other contributors in the “Acknowledgments” section;
- unethical attitude of *guest authorship* applies, when contribution of a person is negligible or non-existent while he/she is listed as author or coauthor.

Editorial Board states that authors of manuscripts are entirely responsible for their content and any detected cases of dishonesty will be disclosed. In justified cases authors may be asked to submit statements specifying contribution of particular persons in elaboration of manuscript, i.e. who devised the general concept, assumptions, methodology, protocol, etc., used when preparing the paper. Nevertheless, the main responsibility is born by the author submitting the manuscript.

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS

Kwartalnik „Current Gynecologic Oncology” (wcześniej: „Ginekologia Onkologiczna”) zamieszcza prace oryginalne (doświadczalne, kliniczne, laboratoryjne), poglądowe i kazuistyczne z zakresu ginekologii onkologicznej. Ponadto publikuje listy do Redakcji, sprawozdania i materiały ze zjazdów naukowych, recenzje książek, a także komunikaty o planowanych kongresach i zjazdach naukowych. Prace należy nadsyłać do Redakcji w 2 egzemplarzach. Nadesłane prace podlegają anonimowej recenzji. Redakcja zastrzega sobie prawo opatrzenia publikowanych prac komentarzem redakcyjnym.

Prace prosimy przysyłać na adres:

Medical Communications

ul. Powsińska 34

02-903 Warszawa

Wymaganie etyczne

Przedstawienie do publikacji pracy prezentującej wyniki badań na ludziach jest jednoznaczne z oświadczeniem Autorów, że zostały spełnione wymagania „Deklaracji Helsińskiej” oraz że została uzyskana zgoda odpowiedniej Komisji Etycznej.

Maszynopis

Maszynopis pracy powinien być nadesłany w dwóch identycznych egzemplarzach, łącznie z pismem przewodnim zawierającym zgodę wszystkich Autorów na publikację wyników badań oraz oświadczeniem, że praca nie była publikowana w całości w innych czasopismach medycznych.

1. Objętość prac oryginalnych i poglądowych nie powinna przekraczać 20 stron, kazuistycznych – 10 stron, innych – 5 stron (łącznie z piśmiennictwem, streszczeniami, tabelami i rycinami).
2. Prace powinny być napisane na papierze formatu A4, z zachowaniem podwójnych odstępów między wierszami, czcionką 12 punktów (np. Arial, Times New Roman). Marginesy po stronie lewej powinny wynosić 4 cm, pozostałe marginesy (oprócz strony pierwszej) – 2,5 cm.
3. W pracy należy zaznaczyć miejsce druku tabel i rycin.
4. Wyniki oznaczeń biochemicznych i innych należy podawać w jednostkach SI.
5. Na pierwszej stronie należy zostawić od góry 10 cm wolnego miejsca na uwagi techniczno-wydawnicze. Należy podać kolejno:
 - a) pełne imię i nazwisko Autora (Autorów);
 - b) tytuł pracy (polski i angielski);
 - c) nazwę kliniki, oddziału szpitalnego lub zakładu;
 - d) tytuł naukowy oraz imię i nazwisko kierownika jednostki, skąd pochodzi praca;
 - e) dokładny adres Autora (Autorów);
 - f) synapsę – streszczenie pracy (minimum 200, maksimum 250 słów w języku polskim i angielskim);
 - g) słowa kluczowe po polsku i angielsku.
6. Tekst prac oryginalnych i klinicznych powinien być podzielony na następujące rozdziały: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie wyników (dyskusja),

The quarterly “Current Gynecologic Oncology” (formerly: “Ginekologia Onkologiczna”) publishes original papers (experimental, clinical, laboratory), review articles and case reports in the field of oncologic gynecology. It publishes also letters to the Editor, reports and material from congresses, book reviews and announcements about planned scientific events. Manuscripts should be submitted in two copies. All manuscripts are subject to anonymous review. The Editorial Board reserves itself the right to add editorial comment to published articles.

Manuscripts should be addressed to:

Medical Communications

ul. Powsińska 34

02-903 Warszawa, Poland

Ethical requirements

When papers presenting results of human studies are submitted for publication, it is considered that the Authors state thereby that the study complies with the Declaration of Helsinki and has been accepted by local Ethical Committee.

Manuscript

Manuscripts should be submitted in two identical copies, with a cover letter including all Authors' consent for publication of results of their studies and a statement that the paper has not been hitherto published entirely in another medical journal.

1. The volume of original and review articles should not exceed 20 pages, that of case reports – 10 pages and that of other forms – 5 pages (including references, abstracts, tables and figures).
2. Manuscripts should be typed on A4 page format, double-spaced, using a 12-point type (e.g. Arial or Times New Roman). The left margin should be 4 cm, all others – 2.5 cm (except the first page).
3. Position of tables and figures should be marked in text.
4. Results of biochemical tests and other parameters should be reported using SI units.
5. On top of the first page please leave 10 cm free space for technical-editorial annotations. The first page should contain the following items:
 - a) full first and last names of Author(s);
 - b) full title of paper (in Polish and English);
 - c) full name of the institution the Author(s) is affiliated to;
 - d) scientific title, initial of first name and full last name of head of unit where the paper originated;
 - e) detailed address of Author(s);
 - f) abstract (between 200 and 250 words) in Polish and in English;
 - g) key words in Polish and in English.
6. The text of original and clinical papers should be organized in following sections: Introduction, Aim of paper, Material and methods, Results, Discussion, Conclusions. Abstracts (item 6f) should have

Wnioski. Analogiczną strukturę (Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Wnioski) powinno mieć wymienione w punkcie 6f streszczenie pracy.

7. Do pracy na osobnych stronach powinny być dołączone: piśmiennictwo, tabele, ryciny, podpisy pod ryciny.
8. Autorzy wykorzystujący materiały pochodzące z innych źródeł powinni uzyskać zgodę na wykorzystanie tych materiałów u autorów pracy i w wydawnictwie, w którym się one ukazały.

Piśmiennictwo

Powinno być ułożone w kolejności cytowań. Liczba cytowanych prac w przypadku prac oryginalnych i poglądowych nie powinna przekraczać 30 pozycji, a w przypadku prac kazuistycznych – 15. Piśmiennictwo powinno zawierać wyłącznie pozycje opublikowane.

1. Przy opisach bibliograficznych artykułów z czasopism należy podać w kolejności: nazwisko autora wraz z inicjałem imienia (przy większej liczbie autorów należy podać tylko pierwszych trzech), tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma, rok wydania, numer tomu (rocznika), strony, na których zaczyna się i kończy artykuł.
2. Opisy wydawnictw zwartych (książki) powinny zawierać w kolejności: nazwisko autora wraz z inicjałem imienia (przy większej liczbie autorów należy podać tylko pierwszych trzech), tytuł, oznaczenie kolejności wydania, nazwę wydawcy, miejsce i rok wydania. Przy pracach zbiorowych nazwisko redaktora odpowiedzialnego podaje się po tytule książki i skrócie „red.”.
3. Przy opisach rozdziałów książek należy podać w kolejności: autora rozdziału (przy większej liczbie autorów należy podać tylko pierwszych trzech), następnie po oznaczeniu „W:” autora/autorów (redaktora/redaktorów) książki, tytuł książki, oznaczenie części wydawniczej, nazwę wydawcy, miejsce i rok wydania, strony początku i końca artykułu.

Tabele

Tabele ponumerowane cyframi arabskimi należy nadsyłać w dwóch egzemplarzach na oddzielnych stronach formatu A4.

Ryciny

Ryciny należy nadsyłać w dwóch egzemplarzach, wykonanych czarnym lub kolorowym tuszem na białym papierze bądź techniką komputerową na drukarce laserowej albo w postaci zdjęć czarno-białych na lśniącym papierze. Ryciny należy ponumerować cyframi arabskimi. Tytuły rycin należy podać na osobnych stronach. Do wykresów należy dołączyć wykaz danych.

Nośniki komputerowe

Do maszynopisu należy dołączyć pracę na dysku CD-ROM/DVD-ROM w programie Word. Teksty i grafiki powinny tworzyć osobne zbiory.

Prawa autorskie

Wydawca nabywa na zasadzie wyłączności ogół praw autorskich do wydrukowanych prac (w tym prawo do wydania drukiem, na nośnikach elektronicznych – CD i innych oraz w Internecie). Dopuszcza się jedynie bez zgody Wydawcy drukowanie streszczeń. Tytułem powyższego wykorzystania utworów Autorom nie są wypłacane honoraria.

a similar structure (Aim of paper, Material and methods, Results, Conclusions).

7. References, tables, figures and captions should be submitted on separate pages.
8. Authors quoting data from other sources should obtain permission to do so from respective authors and publishers.

References

References should be listed in the order of appearance. Number of references should not exceed 30 (original and review papers) or 15 (case reports). Only published papers should be referred to.

1. Bibliographic description of publications in journals should include in this order: name of author, initial letter of first name (only first three authors should be quoted), title of paper, abbreviated name of journal conforming to Index Medicus, year of publication, number of volume, first and last page.
2. Description of books should include in this order: name of author, initial letter of first name (only first three authors should be quoted), title, consecutive number of editions, name of publisher, place and year of publication. In the case of a collective work, the name of author responsible for entire publication is placed after the title of book and an abbreviation “red.” (editor).
3. Description of chapters in books should include in this order: author (only first three authors should be quoted) and title of chapter, then “W:”, then name of the editor/editors, title of book, name of publisher, place and year of publication, first and last page of the chapter.

Tables

Tables should be numbered using Arabic numerals and submitted on separate A4 pages in two copies.

Figures

Figures should be submitted in two copies, drawn using black or colored ink on white paper, drawn by hand or using a computer technique and a laser printer, or as black and white photos on shining paper. Figures should be numbered using Arabic numerals. Captions should be submitted on a separate page. Data sheets should be attached to graphs.

Electronic media

Typescript should be accompanied by a CD-ROM/DVD-ROM with complete manuscript saved using the Word format. Text and graphics should be saved as separate files.

Copyright

The editor acquires full copyright to published papers (including the right to print and to publish them using electronic media, such as CD and internet). Only printing of abstracts is permitted without consent of the editor. Authors do not receive any pay when their creations are used for this purpose.

Rudolf Klimek¹, Zygmunt Kolenda²

Received: 06.11.2012

Accepted: 12.11.2012

Published: 30.11.2012

Karcinogenna entropia

Carcinogenic entropy

Карциногенная энтропия

¹ Fertility Centre, Kraków² Akademia Górniczo-Hutnicza im. S. Staszica, Kraków

Correspondence to: Fertility Centre, pl. Szczepański 3, 31-011 Kraków

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Zgodnie z prawami termodynamiki zagrożona kresem swego metabolizmu komórka może przedłużyć swoje życie w formie nowotworowej poprzez zmniejszenie produkcji własnej entropii z równoczesnym zwiększeniem rozpraszania (dysypacji) materii i energii w otoczeniu. Podstawę przebiegu wszystkich procesów nieodwracalnych, w tym życia i oczywiście karcinogenezy, stanowią zmiany (d) wartości produkcji entropii (d_iS) w czasie (dt), noszące nazwę źródeł entropii generowanej: $\frac{d_iS}{dt} \equiv \dot{S}_{gen}$, dla których $\dot{S}_{gen} > 0$. Dlatego profilaktyka i leczenie onkologiczne musi uwzględniać starzenie się organizmu i zawsze towarzyszące temu wcześniejsze schorzenia. Źródłem produkcji entropii jest życie, czyli ciągła, spontaniczna i wzajemna zamiana materii, informacji i energii cząstek elementarnych. Entropię żywych organizmów produkują sprzężone wzajemnie procesy molekularne zwiększające (dodatnie źródła) i zmniejszające (ujemne źródła) jej wielkości. W takiej przemianie komórkowych form życia stabilne są tylko stany wyjściowe komórek i powstałe z nich nowotwory, a pośredni stan dysplazji charakteryzuje się zwiększoną fluktuacją przeciwstawnych procesów metabolicznych. Ludzkie zdrowie jest zdeterminowane przez materialno-energetyczny stan komórek rozrodczych, które są odpowiedzialne za międzypokoleniowy przekaz życia. Procesy te są już zaprogramowane w momencie poczęcia. Wzrastające zużycie leków, a także rosnąca liczba kobiet stosujących pigułki antykoncepcyjne w połączeniu z coraz większą liczbą cięć cesarskich i skróconych laktacji oraz z opóźnieniem pierwszej ciąży pomagają wyjaśnić wzrost częstości występowania chorób nowotworowych.

Słowa kluczowe: entropia, nowotwór, choroby nowotworowe, dysypacja, struktury dysypatywne

Summary

According to the laws of thermodynamics, a cell, threatened by the end of its metabolism, can extend its life in a neoplastic form by reducing the production of its entropy while at the same time increasing dissipation of matter and energy in its surroundings. The basis for the progression of all irreversible processes including life and of course carcinogenesis are changes (d) in the value of entropy production (d_iS) in time (dt), called by the names of the sources of generated entropy: $\frac{d_iS}{dt} \equiv \dot{S}_{gen}$, for which $\dot{S}_{gen} > 0$. For that reason prophylactic and oncological treatment must always take the ageing of the body and the primary illnesses this brings into consideration. The source of entropy production is life itself, meaning a constant spontaneous exchange of matter, information, and the energy of elementary particles. The entropy of living organisms is produced by coupled molecular processes increasing (positive source) and decreasing (negative source) its magnitude. Is such a transformation of cellular forms of life only the initial states of cells and the neoplasms derived from them, while an intermediate state of dysplasia is characterized by an increased fluctuation of opposing metabolic processes. Human health is determined by the material-energy condition of the germ cells which are responsible for the intergenerational passage

of life, thus contributing to the creation of individuals with new identities. The processes are programmed as early as at the time of the conception of an individual. The increasingly widespread use of drugs as well as the rising use of contraceptive pills by women, combined with the ever more numerous Cesarean sections, reduced lactation, or delayed first pregnancy help explain the increasingly frequent incidence of cancer diseases.

Key words: entropy, neoplasm, neoplastic diseases, dissipation, dissipative structures

Содержание

Клетка, продолжение метаболизма которой находится под угрозой, соответственно законам термодинамики может продлить свою жизнь в опухолевой форме за счет уменьшения собственного производства энтропии при параллельном увеличении рассеивания (диссипации) материи и энергии в окружающую среду. Основой течения всех необратимых процессов, в том числе жизненных и – конечно – карциногенеза, являются изменения (d) значений производства энтропии ($d_i S$) во времени (dt), именуемые источниками генерированной энтропии: $\frac{d_i S}{dt} = \dot{S}_{gen}$, для которых $\dot{S}_{gen} > 0$. Следовательно профилактика и онкологическое лечение должны учитывать старение организма и сопутствующие ему всегда более ранние заболевания. Источником производства энтропии является жизнедеятельность, то есть непрерывное спонтанное взаимное превращение материи, информации и энергии элементарных частиц. Энтропию живых организмов производят взаимосвязанные молекулярные процессы, увеличивающие (положительные источники) и уменьшающие (отрицательные источники) ее объем. При таком превращении клеточных форм жизни стабильны лишь исходные состояния клеток и образованные за их счет опухоли, причем промежуточное состояние дисплазии характеризуется повышенной флюктуацией противоположных метаболических процессов. Здоровье человека детерминировано материально-энергетическим состоянием половых клеток, отвечающих за передачу жизни между поколениями. Данные процессы запрограммированы в момент зачатия отдельного лица. Растущее потребление лекарственных препаратов, а также растущее число женщин, применяющих контрацептивы в сочетании с увеличивающимся числом кесаревых сечений и сокращенным периодом лактации при все более позднем возрасте первой беременности, позволяют объяснить рост частоты опухолевых заболеваний.

Ключевые слова: энтропия, опухоль, опухолевые заболевания, диссипация, диссипативные структуры

WSTĘP

W 1963 roku zorganizowano w Krakowie międzynarodowe sympozjum poświęcone klinicznemu wykorzystaniu odkrycia cyklicznej struktury i następnie przemysłowej syntezy neurohormonów zbudowanych z kilkunastu prostych aminokwasów⁽¹⁾. Wówczas biochemia krakowska reprezentowała światowy poziom w osobie Bolesława Skarżyńskiego, który w swoim podręczniku pt. *Chemia fizjologiczna* obszernie przedstawił znaczenie entropii w procesach życiowych na przykładzie katalitycznego działania enzymów^(2,3). Jak obecnie wiadomo, słusznie wykluczał istnienie jakościowej różnicy w poszukiwanych biochemicznych przyczynach nowotworowej transformacji komórek⁽⁴⁻⁶⁾. W rezultacie w polskim piśmiennictwie klinicznym ukazały się oparte na biochemii pierwsze wydawnictwa książkowe: *Neuroendokrynologia kliniczna*⁽⁷⁾ i *Schizofrenia*⁽⁸⁾. W pierwszej publikacji autorzy przedstawili między innymi nowoczesne podejście do neurologii, stwierdzając biochemiczny związek neurohormonów podwzgórzowych z rakiem szyjki macicy. W drugiej książce w oryginalny sposób do materialno-energetycznego metabolizmu dołączono jego informacyjny komponent, niemniej we wstępie do niej schizofrenię nazwano „rakiem psychiki” jedynie dla podkreślenia tajemnicy przyczyn i złożoności tej choroby.

INTRODUCTION

In 1963, an international conference took place in Cracow, dedicated to the clinical application of the discovery of the cyclical structure and the following industrial synthesis of neurohormones built from a number of simple amino acids⁽¹⁾. Cracovian biochemistry at that time was at world class level, represented by Bolesław Skarżyński, who, in his textbook *Physiological Chemistry* depicted the meaning of entropy in processes of life based on the example of catalytic functioning of enzymes^(2,3). As is now known, he correctly ruled out the existence of a qualitative difference in the sought for biochemical cause of the neoplastic transformation of cells⁽⁴⁻⁶⁾. As a result, Polish literature saw the publication of works such as: *Clinical Neuroendocrinology*⁽⁷⁾ and *Schizophrenia*⁽⁸⁾. The former publication depicts a modern approach to neurology and the biochemical link of hypothalamic neurohormones and cervical cancer. The latter, in an original way, added an informational component to the matter-energy metabolism, but in its introduction called schizophrenia a “cancer of the psyche” only in order to depict the mystery of the cause and complexity of that illness. The book’s author, the remarkable psychiatrist Antoni Kępiński correctly stated that biochemistry is not able to explain the causes of schizophrenia.

Autor tej książki, znakomity psychiatra Antoni Kępiński, słusznie stwierdził, że biochemia nie jest w stanie wyjaśnić przyczyny schizofrenii. Zwrócił uwagę na istotne znaczenie stanu psychoemocjonalnego człowieka i równocześnie wpływu najbliższego otoczenia. Podkreślił istnienie wyraźnej granicy oddzielającej psychiczny stan chorego sprzed początku zachorowania i po nim oraz opisał olbrzymi zakres dolegliwości i zachowań schizofrenika, zdominowanego jego wewnętrznym i zewnętrznym odosobnieniem bez możliwości powrotu chorego do jego poprzedniego psychicznego stanu zdrowia. Na podstawie tylko obserwacji klinicznych w zadziwiający sposób opisał istotę schizofrenii dokładniej i w bardziej zrozumiałej dla czytelnika formie, niż mogliby to uczynić współcześni fizycy, gdyby oczywiście ich wiedza w zakresie medycyny klinicznej była na najwyższym poziomie. To właśnie zdecydowało o współczesnym określaniu schizofrenii jako dysypatywnej struktury psychoemocjonalnej u ludzi. Stało się to możliwe dzięki odkryciu w 1967 roku samoorganizacji struktur dysypatywnych w fizyce, chemii i socjologii przez Prigogine'a, któremu w 10 lat później przyznano za to Nagrodę Nobla^(9,10). Odkrycie samoorganizacji tych struktur wykorzystał Klimek w 1977 roku do wyjaśnienia przyczyny powstawania nowotworów i wywoływanych przez nie chorób nowotworowych⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Następnie wspólnie z amerykańskimi i polskimi fizykami zastosował magnetyczny rezonans jądrowy do potwierdzenia termodynamicznej teorii neogenezy⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Również tylko na podstawie lektury książki Kępińskiego zaliczył schizofrenię do psychicznych struktur dysypatywnych, odróżniając ją od nerwic, w których nie dochodzi do zmiany własnego „ja” u ludzi. Na przykład w dokonanym opisie etiopatogenezy psychoz przez Kępińskiego wystarczy słowo „schizofrenia” odnieść do pojęcia raka, by bez posługiwania się termodynamiczną terminologią zrozumieć przyczynę i powstawanie chorób nowotworowych. Określenia objawów i dolegliwości można wyobrazić sobie jako nazwy składników metabolizmu, by pojąć samoorganizację psychiki człowieka w nowotwór analogicznie do transformacji nowotworowej pojedynczej komórki organizmu⁽¹⁸⁻²¹⁾.

KARCINOGENEZA

Zdrowie człowieka jest zdeterminowane materialno-energetycznym stanem komórek rozrodczych, które pojawiają się już w 11. dniu życia płodowego i przekazują życie między pokoleniami, współtworząc osoby o nowej tożsamości, co dodatkowo skomplikowała metoda zapłodnienia *in vitro*. Procesy te są zaprogramowane już w momencie poczęcia człowieka. Z podziału zygoty powstają trzy rodzaje potomnych komórek: rozrodcze, somatyczne i ciążowe, które wraz z komórkami matki tworzą struktury zabezpieczające wewnątrzmaciczny rozwój dziecka. Komórki wymieniają materię i energię z otoczeniem wraz z dodatkową produkcją biologicznie czynnych substancji dla utrzymania istnienia i rozwoju całego organizmu.

He pointed out the meaning of the psychoemotional state of a person, and the influence his surroundings have upon him. He described the existence of a clear boundary separating the inner state of a patient before and after falling ill, as well as depicting a wide range of ailments and behaviors of the schizophrenic, dominated by his internal and external isolation, without the possibility of returning to his original mental state. Based only on clinical observations, he described the essence of schizophrenia more closely and more accessibly for any reader than it could be done by modern physicists, if they of course would know medicine at the highest level. This was decisive in the current description of schizophrenia as a dissipative psycho-emotional structure. This became possible due to the 1967 discovery of self-organizing dissipative structures in physics, chemistry and sociology by Ilya Prigogine, who would receive the Nobel Prize for his work a decade later^(9,10). In 1977 Rudolf Klimek used the discovery of the self-organization of these structures to explain the cause for the emergence of neoplasm and the neoplastic diseases induced by it⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Together with American and Polish physicists he applied nuclear magnetic resonance to prove the theory of thermodynamic neogenesis⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Also, based on Kępiński's book, he classified schizophrenia as a psychological dissipative structure separating it from neuroses, in which there is no change in the personal "I" of people. It is enough to apply the word *schizophrenia* to the concept of cancer in Kępiński's description of the etiopathogenesis of psychoses, in order to understand the reason for the emergence of neoplastic illnesses without needing to use the terminology of thermodynamics. The definitions of the symptoms and ailments can be viewed as the names of the components of metabolism in order to understand the self-organization of the human psyche into neoplasm, analogous to a neoplastic transformation of an organism's single cell⁽¹⁸⁻²¹⁾.

CARCINOGENESIS

Human health is determined by the matter-energy state of reproductive cell, which appear already in the 11th day of the fetus' life, and carry life across generations, creating persons with a new identity, which has been additionally complicated by the use of *in vitro* fertilization. These processes are already programmed in the moment of conception. Three types of cells are the result of the splitting of a zygote: reproductive, somatic, and gestatic, which, together with the maternal cells create structures ensuring the safe intrauterine development of the child. The cells exchange matter and energy with their surroundings and produce biologically active substances to uphold the development of the organism. This activity, however, can become limited and eventually stopped altogether in the case of a change in the surroundings of a cell. It must be noted that this phenomenon is physiologically pertinent

Ta dodatkowa działalność ulega jednak ograniczeniu i w końcu zanikowi w razie gwałtownej lub stopniowej niekorzystnej zmiany komórkowego otoczenia. Trzeba podkreślić, że zjawisko to fizjologicznie dotyczy nekrozy komórek łożyska po porodzie lub apoptozy blastocystów, w których zamiana części ich materii i informacji stanowi źródło energii koniecznej do pierwszych podziałów komórkowych zarodka.

W przeciwieństwie do stabilnych komórek narządowych bezpośrednio ogólnoustrojową rolę odgrywa kilkanaście rodzajów pojedynczych komórek labilnych, np. powstających z podziału pierwotnej komórki krwiotwórczego szpiku⁽²²⁾. Dzienna produkcja dojrzałych komórek krwi w ogromnej liczbie 4×10^{11} jest olbrzymia, przy czym z powstających za każdym podziałem dwóch komórek jedna pozostaje zregenerowana, zaś druga ulega nieodwracalnemu różnicowaniu do dalszych etapów hemopoezy. Pozwala to zrozumieć konieczność statystycznych uwarunkowań procesów życiowych i samoorganizacji nowotworowej każdej z tych komórek. Do nieustannie zmieniającego się składu krwi i limfy dochodzi złożone współdziałanie komórek układu odpornościowo-naprawczego, poczynając od rozpoznawania patogenów, a kończąc na ich niszczeniu i wzajemnym zwalczaniu. W miarę starzenia się organizmu wzrasta rola układu odpornościowego wobec coraz mniejszej ogólnej wydolności psychoneurohormonalnej człowieka, o czym najlepiej świadczą pierwsze objawy chorób nowotworowych. Coraz szersze sięganie po narkotyki, rosnąca liczba kobiet stosujących tabletki antykoncepcyjne, a także wzrost liczby operacyjnych zabiegów położniczych czy skracanie laktacji lub opóźnianie wieku pierwszej ciąży pozwalają tłumaczyć coraz częstsze rozpoznawanie chociażby szpiczaka mnogiego – dotychczas występował głównie po 60. roku życia. Objawy początkowe w postaci złamań kończyn lub niepokojących zmian samopoczucia zmuszają do wcześniejszego rozpoznawania tej choroby⁽²³⁾.

Cechą najbardziej charakterystyczną chorób nowotworowych jest ich przyczyna w postaci nowej komórkowej formy życia (nowotworu) o niepowtarzalnej tożsamości, co oznacza załamanie się lokalnych mechanizmów naprawczo-obronnych, a w miarę swego namnożenia – także ogólnoustrojowych. Te ostatnie zależą od wieku pacjenta, stanu jego zdrowia i środowiska oraz stylu życia, w czym niestety coraz częściej obserwujemy jatrogenne zagrożenia nie tylko zdrowia, ale nawet życia osobniczego i społecznego człowieka. Obecnie z użyciem nukleomagnetycznego rezonansu można obrazować stan wewnętrzny wielokomórkowych organizmów na poziomie procesów molekularnych, co wymaga nie tylko zrozumienia nowej technologii, ale także zmiany terminologii medycznej. Wiadomo, że człowiek traci siły i dobre samopoczucie w miarę starzenia się organizmu i taką bezużyteczną stratę, która towarzyszy wszystkim procesom, nazwano entropią, stanowiącą miarę chaosu (nieuporządkowania) nie tylko biologicznych układów. Entropia w komórce jest tym większa,

to the necrosis of cells of the placenta after birth, or the apoptosis of blastocysts, in which the change of part of their matter and information constitutes the source of energy needed for the first cellular division of the embryo. In contrast to stable organ cells a direct all body role is played by a dozen type of single unstable cells, for example ones created from the original division of hemopoietic bone-marrow derived cells⁽²²⁾. The daily production of mature blood cells in the order of 4×10^{11} is very large, and while one of the two cells is regenerated after division the other becomes diversified for further steps of hemopoiesis. This helps to understand the statistical conditioning of life processes and neoplastic self-organization of each of these cells. In the ever-changing makeup of blood and blood plasma the interaction of the defense/repair cells is an additional factor, recognizing and destroying pathogens. As the body ages the importance of the immune system increases, as the general psychoneurohormonal output of a person decreases, which can be seen via the first signs of neoplastic diseases. A higher usage of drugs, and a higher usage of contraceptive pills in women as well as increased gynecological operations, shortening of lactation, or a higher age of the first pregnancy can explain the rising number of multiple myeloma, before its usual occurrence after the age of 60. Early symptoms like broken bones or a change in general well-being force an earlier diagnosis of this illness⁽²³⁾.

The most characteristic attribute of neoplastic illnesses is their cause in the form of a cellular form of life with a unique identity, which means a breaking-down of the local defense mechanisms, followed by a global breakdown as their number increases. The latter depends on the age of the patient, his health, surroundings and style of life. We see more and more often an iatrogenic endangering of not only health, but even the personal and social life of the individual. At present we are able to image the internal state of multicellular organisms at a molecular level, due to nuclear magnetic resonance, which requires not only an understanding of new technology but also a change in medical terminology. It is known that a person loses his strength and well-being as he or she ages, and this loss, which accompanies all biological processes, is called entropy, being the measure of chaos in not only biological systems. The more disorder there is in a cell, and the further away it is from physiological equilibrium, the more entropy there is in the cell.

All cells of the human organism are characterized by the fact of having an identical genetic identity, a genome built from nucleic acids in their nuclei. In accordance to the laws of thermodynamics, a cell which is nearing the end of its metabolism can lengthen its life in neoplastic form by: decreasing the production of its own entropy (S_i) while increasing entropy by dissipating matter and energy in its surroundings (S_o) so that the increase (d) of entropy ($dS_i + dS_o$) is positive⁽²⁴⁻²⁸⁾. This dissipation is a universally understood signal of the multicellular organism

im bardziej zaburzony jest jej metabolizm, czyli bardziej oddalony od wewnętrznej równowagi fizjologicznej.

Wszystkie komórki organizmu człowieka charakteryzuje identyczna tożsamość genetyczna, tj. genom zbudowany ze znajdujących się w ich jądrach kwasów nukleinowych. Zgodnie z prawami termodynamiki zagrożona kresem metabolizmu komórka przez zmianę swej tożsamości genetycznej może przedłużyć życie w formie nowotworowej pod warunkiem dostatecznego zmniejszenia produkcji własnej entropii (S_u) przy równoczesnym zwiększeniu entropii przez rozpraszanie (dysypację) materii i energii w otoczeniu (S_o), tak by sumarycznie przyrost (d) entropii ($dS_u + dS_o$) był dodatni⁽²⁴⁻²⁸⁾. Właśnie ta dysypacja jest uniwersalnie zrozumiałym sygnałem o zagrożeniu istnienia całego wielokomórkowego organizmu i jednocześnie pierwszym ostrzeżeniem, że w razie braku dostatecznej wydolności także ogólnoustrojowych mechanizmów naprawczo-obronnych może dojść do kresu życia już nie pojedynczych komórek, ale całego biologicznego ustroju. W odróżnieniu od roślin i zwierząt biorą w tym udział oprócz ogólnobiologicznych także czysto ludzkie mechanizmy psychoemocjonalne.

Niepowtarzalny klon nowotworowych komórek odpowiada za dolegliwości i objawy choroby nowotworowej, która zawsze jest unikatowa i dotyczy tylko jednej osoby. Jej przebieg zależy od stanu relacji pomiędzy nowotworem z nowym genomem powstałym w miejsce i ze składników komórkowych organizmu a stanem pozostałych komórek, których genomy nie uległy zmianie. Jakkolwiek **wszystkie te komórki** (łącznie z nowotworowymi) pochodzą z jednej **zygoty** powstałej z połączenia plemnika ojca z komórką jajową matki, to jednak **nowotwór jest zupełnie niezależnym bytem**, którego własna tożsamość genetyczna wynika z międzypokoleniowego przekazu życia. Tym ostatnim można tłumaczyć często spotykane obciążenia dziedziczne chorobami nowotworowymi. Po prostu życie i rozwój każdej osoby zaprogramowane są w komórkach rozrodczych, pochodzących przecież od rodziców chorego onkologicznie człowieka.

ENTROPIA KOMÓRKI

W metabolizmie komórkowym podstawowe znaczenie mają twierdzenia termodynamiki, warunki powstawania struktur dysypatywnych oraz rola fluktuacji. Druga zasada termodynamiki wymaga, aby spełniona była nierówność^(9,10,26-28):

$$dS_u + dS_o > 0$$

gdzie dS_u i dS_o oznaczają odpowiednio zmianę entropii układu (u) i otoczenia (o). Entropie tworzone w komórce i w jej otoczeniu są ze sobą sprzężone przez ich wzajemną wymianę między układem a otoczeniem, co prowadzi do zależności:

$$d_i S_u + d_i S_o > 0$$

being in danger, and a first warning that a lowered efficiency of global defense/repair systems may mean the death of not only single cells, but the whole organism. In humans, as opposed to plants and animals, also psychoemotional mechanisms are involved.

The unique clone of neoplastic cells is responsible for the symptoms and ailments of the neoplastic disease, which is always unique and befalls a single person. Its course depends on the relationship between the neoplasm with a new genome taking the place of the organisms healthy cells, and the state of the rest of the organism's cells with unaltered genomes. While **all the cells** (including the neoplasm) come from a single zygote created from the union of sperm and egg, **the neoplasm is a completely independent unit**, the genetic identity of which is a result of an inter-generational transmission of life. This explains the hereditary nature of some neoplastic diseases. The life and development of each person is programmed in their reproductive cells, which, in the end, descends from their parents.

CELLULAR ENTROPY

In the metabolism of a cell these things are of essence: the laws of thermodynamics, the conditions of the creation of dissipative structures, and the role of fluctuation. The second law of thermodynamics requires for the inequality to be true^(9,10,26-28):

$$dS_u + dS_o > 0$$

where dS_u and dS_o denote the change of entropy of the system (u) and the surroundings (o) respectively. The entropy created in the cell and in its surroundings are coupled by their exchange between the system and the surroundings, which leads to the dependency:

$$d_i S_u + d_i S_o > 0$$

This is why the entropy of the surroundings must rise if the cell's entropy falls, and vice versa. Entropy can only rise in a certain place at the cost of lowered entropy in another place. The local form of the second law requires that every place of the system and the surroundings that these inequality be true:

$$d_i S_u + d_i S_o > 0$$

for the conditions

$$d_i S_u > 0$$

$$d_i S_o > 0$$

Introducing respective speed (dt) to the changes in entropy production ($d_i S$) the results:

$$\frac{d_i S}{dt} \equiv \dot{S}_{gen}$$

carry per definition the name of the sources of generated entropy (genesis: the source, beginning) in the system or

Dlatego gdy komórka zmniejsza produkcję entropii, to równocześnie musi wzrastać entropia otoczenia, i odwrotnie. Dopuszczalna jest więc sytuacja, gdy w jednym miejscu tworzy się entropia kosztem jej produkcji w innym. Lokalne sformułowanie drugiej zasady żąda, aby w każdym miejscu układu i otoczenia spełnione były jednocześnie nierówności:

$$d_i S_u + d_i S_o > 0$$

przy warunkach

$$d_i S_u > 0$$

$$d_i S_o > 0$$

Wprowadzając do zmian wartości produkcji entropii ($d_i S$) ich szybkość (dt), uzyskujemy wielkości:

$$\frac{d_i S}{dt} \equiv \dot{S}_{gen}$$

noszące z definicji nazwę źródeł entropii generowanej (z gr. *genesis*: źródło, pochodzenie, początek) w układzie lub jego otoczeniu, będąc podstawą przebiegu wszystkich procesów nieodwracalnych, w tym życia i oczywiście karcinogenezy. Tak pojęcie generowanej entropii otrzymało matematyczny związek z biologicznymi i chemicznymi nukleotydowymi genami, co pozwoliło na jej trójwymiarowe zobrazowanie⁽¹⁹⁾. Na przykład dla dwóch komórkowych procesów zachodzących na dwóch różnych drogach A oraz B może zachodzić nierówność:

$$(\dot{S}_{gen})_A > (\dot{S}_{gen})_B$$

co oznacza, że proces A jest bardziej nieodwracalny aniżeli proces B w tworzących gałąź termodynamiczną stanach stabilnych komórki, od równowagowych do dalekich od fizjologicznej równowagi. W komórce, jak w każdym układzie rzeczywistym, pojawiają się fluktuacje, czyli losowe, lokalne odchylenia wartości parametrów od ich wartości średnich. Procesom tym towarzyszą zmiany wartości strumienia entropii wymienianych z otoczeniem i źródeł entropii. Jeżeli zdarzy się, że niektóre fluktuacje ulegają wzmocnieniu, to możliwa staje się utrata stabilności, co prowadzi do powstania w układzie nowego uporządkowania – **struktury dysypatywnej**. Takie zachowanie się układu nosi nazwę **porządkowania przez fluktuację**, co w efekcie prowadzi do **samoorganizacji układu**, czyli tworzenia nowych struktur dysypatywnych i pojawienia się ujemnych źródeł entropii. Wobec lokalnego sformułowania drugiej zasady termodynamiki musi to intensyfikować źródła dodatnie, czyli pojawienie się nowych reakcji, dla których $\dot{S}_{gen} > 0$. Na przykład poprzez wymuszanie zmiany parametrów otoczenia komórka jako układ termodynamiczny traci dotychczasową stabilność i tworząca się wówczas nowa gałąź termodynamiczna rozpoczyna tworzenie nowej struktury, czyli nowotworu. Taki sam efekt można uzyskać, jeżeli w komórce pojawi się na tyle wzmocniona fluktuacja parametrów układu w danym stanie stabilnym, że układ przejdzie na inną

the surroundings, being the basis of all irreversible processes such as life and carcinogenesis. In this way the concept of generated entropy received a mathematical association to biological and chemical nucleotic genes, which allowed for its three-dimensional imaging⁽¹⁹⁾. For example, for two cellular processes occurring on two different paths A and B the formula:

$$(\dot{S}_{gen})_A > (\dot{S}_{gen})_B$$

shows that process A is more irreversible than process B, forming a thermodynamic branch of stable cellular states, from physiologically balanced to balanced ones. In a cell, like in every real system, fluctuations occur as the random, local deviations of parameter values from their mean. These processes are accompanied by changes in the entropy stream, exchanged with the surroundings and the sources of entropy. If it happens that some fluctuations increase the possibility of a loss of stability occurs, which leads to the creation of a new order in the system – a **dissipative structure**. Such a behavior of a system is called “**ordering through fluctuation**”, which in effect leads to a **self-organization of the system** – the creation of new dissipative structures and the formation of new sources of negative entropy. According to the local formulation of the second law of thermodynamics this must intensify positive sources, i.e. the appearance of new reactions for which $\dot{S}_{gen} > 0$ is true. By forcing a change in the parameters of the surroundings the cell as a thermodynamic unit loses its stability, and by causing a new thermodynamic branch, it causes the formation of a new structure, a **neoplasm**. The same effect can be achieved when a fluctuation of system parameters appears inside the cell which is so strong that the system moves to a new thermodynamic branch, creating a new structure. Both internal and external negative sources of entropy force the amplification of positive sources of entropy, i.e. the creation of a new metabolism in the form of a neoplasm, which is not a reason, but an effect of genetic entropy. If these structures create a hazard to a stable further functioning of the organism then these structures can be described as the causes of **neoplastic illnesses**. Usually a characteristic criterion of such structures is their rapid growth. Another danger is their negative influence on neighboring subsystems which increases the flow of entropy from the source, leading to a lesser organization of the system.

CONCLUSION

The mapping of the complete human genome brought on a new age in biology, medicine, and psychology by enabling the possibility of discovering even genetic predispositions to certain illnesses, not only to healing them. Nucleotic genes are parts of the DNA, coding the amino acid sequences of specific proteins and may contain several thousand bases. The human genome contains

gałąź termodynamiczną, tworząc nową strukturę. Tak zarówno zewnętrzne, jak i wewnątrzkomórkowe ujemne źródła entropii wymuszają intensyfikację źródeł entropii dodatnich, a więc pojawienie się nowego metabolizmu w postaci zaistniałego **nowotworu**, który nie jest poszukiwaną od wieków przyczyną, ale skutkiem genetycznej entropii. Jeżeli struktury te stwarzają niebezpieczeństwo dla dalszego stabilnego rozwoju żywego organizmu, to te nowe struktury można określić jako przyczyny **chorób nowotworowych**. Zazwyczaj cechą charakterystyczną takich nowo powstałych struktur jest ich znacząco szybki rozwój. Inne niebezpieczeństwo to negatywne oddziaływanie na najbliższe podukłady poprzez jednokierunkowo zwiększony przepływ entropii pochodzący od źródła, co prowadzi do dezorganizacji układu.

ZAKOŃCZENIE

Poznanie całego genomu człowieka zapoczątkowało nową erę w biologii, medycynie i psychologii dzięki możliwości określania nawet predyspozycji genetycznych do pewnych chorób, a nie tylko do ich przyczynowego leczenia i profilaktyki. Nukleotydowe geny są odcinkami DNA zawierającymi zapis sekwencji aminokwasów konkretnych białek – mogą zawierać kilka tysięcy zasad. Genom ludzki składa się z 30 do 60 tysięcy różnych genów, warunkujących transkrypcję przez mRNA, translację rybosomów oraz tRNA, a dzięki temu powstałe białka pełnią funkcję enzymów, elementów budulcowych i regulatorów wszystkich procesów życiowych. Każdy organizm charakteryzuje się niepowtarzalną kombinacją genów, tym samym gatunek nie składa się z identycznych osobników. Właśnie dzięki tak genetycznie zróżnicowanej populacji trudniej zarazkom przełamywać mechanizmy odpornościowe organizmów i rozpowszechniać się w ekosystemie. Dotyczy to bakterii, protistów, grzybów, roślin i zwierząt, które cechuje budowa komórkowa i metabolizm. Tych dwóch cech istot żywych nie mają wirusy, dlatego pozostają poza tym hierarchicznym podziałem żywych gatunków. Do żywych bytów należą także zawsze jednorazowe nowotwory w formie klonu samoorganizujących się dysypatywnych komórek w miejsce i ze składników zagrożonych w swym istnieniu komórek wielokomórkowego organizmu i wyłącznie w nim mogących się rozwijać. Nowotwór przez dysypację skraca żywot organizmu, a tym samym swój własny byt. Całkowicie zwalczony przez sam organizm chorego lub z pomocą medyczną bezpowrotnie ginie jako stochastycznie powstała jednorazowa biologiczna struktura. Poza pierwotnym miejscem powstania mogą pojawiać się tylko przerzuty tkanki nowotworowej jako już dysypatywnej struktury, dostosowanej do biologicznego dotychczasowego otoczenia. Nie wyklucza to samoorganizacji nowych nowotworów, a tym samym o odmiennej biologicznej tożsamości, zarówno w komórkach organizmu, jak i w już uprzednio powstałych w nim tkankach nowotworowych, np. w trakcie

30 to 60 thousand different genes, determining transcription via mRNA, the translation of ribosomes and tRNA. The proteins thus created function as enzymes, building blocks, and regulators of all life processes. Each organism contains a unique combination of genes, and a species is not made up of identical individuals. Because of such a varied population it is difficult for pathogens to break through the immune system mechanisms and proliferate in the ecosystem. This applies to bacteria, fungi, and plants and animals, which have a cellular structure and a metabolism. Viruses do not have these two traits, and therefore remain outside of this hierarchical division of species. One-time neoplasms in the form of a clone of self-organizing dissipative cells, made from the components of a multicellular organism, are also to be treated as life.

Neoplasms shortens the lifespan of the organism through dissipation, and through this also its own existence. Defeated by the host organism or via medical interference it irreversibly dies as a stochastically created one-time biological structure. Apart from the original place of emergence metastases can appear as dissipative structures, adjusted to the biological surroundings. This does not preclude the self-organization of new neoplasms, with a unique identity in the organism's cells or in already pre-existent neoplastic tissue (during pharmacological treatment aside from the desired creation of apoptosis and necrosis). Of course in the aforementioned cases the mutated genome is only one of the new attributes of the neoplastic cell and not the cause of its existence, which is the dissipathogenic state of the cellular form of life as a biological unit connected with its surroundings. The effect of this coexistence is determined by the production and flow direction of entropy, and their changes are signals to start the repair/defense mechanisms of the body.

The source of entropy production is life itself, meaning a constant spontaneous exchange of matter, information, and the energy of elementary particles. The entropy of living organisms is produced by coupled molecular processes increasing (positive source) and decreasing (negative source) its magnitude. Is such a transformation of cellular forms of life only the initial states of cells and the neoplasms derived from them, while an intermediate state of dysplasia is characterized by an increased fluctuation of opposing metabolic processes^(17,29). The virus itself is not a sufficient cause for neoplasm, but only one of many factors that can lead a cell into a dissipathogenic state. A living system dies when negative sources of entropy do not cause the emergence (in the system or outside of it) of a compensating production of entropy, which is an inseparable characteristic of elementary particles. Neoplasms are such positive sources of entropy for cells close to the end of their metabolism. For example, the epithelium of the cervix, infected with the HPV virus in a still precancerous state, is capable of replicating viruses on the order of 2×10^{-2} copies/genome, but for obtaining 10^2 copies/genome has to fall to dissipative self-organization, thus

farmakologicznego leczenia obok celowego wywoływania w nich apoptozy i nekrozy. Oczywiście w każdym wymienionym zdarzeniu zmutowany genom jest tylko jedną z nowych cech już nowotworowej komórki, a nie przyczyną jej zaistnienia, którą jest stan dysypatogeny całej komórkowej formy życia jako układu biologicznego nierozłącznie związanego z jej bezpośrednim otoczeniem. O efekcie tego współlistnienia decydują produkcja i kierunek przepływu entropii, a ich zmiany są ogólnoprzyrodniczym sygnałem do uruchomienia mechanizmów naprawczo-obronnych ogólnoustrojowych w sytuacji ich lokalnej niewydolności.

Źródłem produkcji entropii jest życie, czyli ciągła, spon-taniczna i wzajemna zamiana materii, informacji i energii cząstek elementarnych. Entropię żywych organizmów produkują sprzężone wzajemnie procesy molekularne zwiększające (dodatnie źródła) i zmniejszające (ujemne źródła) jej wielkości. W takiej przemianie komórkowych form życia stabilne są tylko stany wyjściowe komórek i powstałe z nich nowotwory, a pośredni stan dysplazji charakteryzuje się zwiększoną fluktuacją przeciwstawnych procesów metabolicznych^(17,29). Sam wirus *per se* nie jest wystarczającą przyczyną nowotworu, lecz tylko jednym z bardzo wielu czynników mogących doprowadzić komórki do stanów dysypatogennych. Żywy układ ginie, gdy zaistniałe ujemne źródła entropii nie spowodują powstania dodatkowo w nim lub jego otoczeniu kompensującej produkcji entropii, która jest nieodłączną właściwością istnienia cząstek elementarnych. Nowotwór jest właśnie takim dodatnim źródłem entropii komórek zagrożonych kresem swego metabolizmu. Na przykład komórka nabłonka szyjki macicy zainfekowana wirusem HPV jeszcze w stanie przedrakowym zdolna jest do jego replikacji rzędu 2×10^{-2} kopii/genom, ale dla sprostania namnażania się wirusów rzędu 10^2 kopii/genom musi ulec dysypatywnej samoorganizacji, czyli zwiększyć entropię w otoczeniu, bo inaczej rozpadnie się na elementarne cząstki⁽³⁰⁻³²⁾.

Pięć wieków po rewolucyjnym odkryciu Mikołaja Kopernika dotyczącym krążenia Ziemi wokół Słońca także w Krakowie, wbrew powszechnemu przekonaniu, uznano nowotwory za zjawisko naturalne, które w sprzyjających warunkach staje się przyczyną chorób nowotworowych, ogólnie nazywanych rakiem. Niestety, wciąż wydaje się to niewiarygodne, dlatego podejmuje się wiele działań i przeznaczają ogromne środki finansowe na poszukiwania „lekarstwa” na raka. Równocześnie rozwikłano odwieczną tajemnicę przechodzenia przez śmierć ku życiu jako powrotu komórkowych form życia do ich samodzielnego istnienia w formie elementarnych cząstek wszechświata, z wyjątkiem ponadczasowego duchowego życia człowieka. Stało się to możliwe, przy wkładzie polskich badaczy, dzięki poznaniu jedności neurohormonalnej mózgu, począwszy od poznania i syntezy o nadzwyczajnej aktywności neuropeptydowych hormonów podwzgórzowych, a skończywszy na przestrzennym obrazowaniu

increase entropy in its surroundings, otherwise it will disintegrate into elementary particles⁽³⁰⁻³²⁾.

Five centuries after M. Copernicus' discovery that the earth revolves around the sun, in Cracow, contrary to common beliefs, the causes of cancer have been found to be a natural phenomenon, which, under the right conditions become the cause of neoplastic diseases, commonly called cancer. Unfortunately this still seems unbelievable, and much effort and money is spent to find a “drug” against cancer. Concurrently the eternal mystery has been solved, one of travel through death into life, as the return of cellular forms of life to an autonomous existence of the elementary particles of the universe with the exception of the time-exempt spiritual life of man. This has been made possible with polish contribution by discovering the neurohormonal unity of the brain, starting with the discovery and synthesis of hypothalamic neuropeptide hormones, and ending with spatial imaging and the examination of the internal states of cells using nuclear magnetic resonance^(1,4,17,33-36). This technology in turn became the basis of humanistic sciences through the objectivization of the functional activity of the brain. Nature does not do anything in a flawed or excessive way, and it uses similar mechanisms in seemingly dissimilar circumstances. Even only linguistic (human only) information itself can be a cause of information illness (informatonosis). Humans have free will and may act freely in relationship to themselves, but their actions or lack thereof must not harm other members of society.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Klimek R.: Pregnancy and labor in terms of studies on the oxytocin-oxytocinase system. *Folia Med. Cracov.* 1964; 6: 471-482. W: Klimek R., Król W. (red.): *Oxytocin and its Analogous.* PTE, Kraków 1964.
2. Euler-Cheplin H., Skarżyński B.: *Biochemie der Tumoren.* F. Enke Verlag, Stuttgart 1942.
3. Skarżyński B.: *Chemia fizjologiczna.* PWRL, Warszawa 1956.
4. Jasiczek D., Kaim I., Czajkowski K.: Historic discovery of natural thermodynamic cause of cancer. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2012; 33: 361-371.
5. Jasiczek D., Klimek R.: *Życie i medycyna.* Hermes Management SA, 2011.
6. Jasiczek D., Klimek R., Štenel J. i wsp.: Obstetrical prevention of human cancers. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2012; 33: 118-123.
7. Klimek R., Pawlikowski M.: *Neuroendokrynologia kliniczna.* PZWL, Warszawa 1973.
8. Kępiński A.: *Schizofrenia.* PZWL, Warszawa 1972.
9. Kondepudi D., Prigogine I.: *Modern Thermodynamics. From Heat Engines to Dissipative Structures.* John Wiley & Sons, Chichester 1998: rozdziały 16-19.
10. Prigogine I.: *From Being to Becoming: Time and Complexity in the Physical Science.* W.H. Freeman and Company, San Francisco 1980.
11. Klimek R.: Neuroendocrinologic aspects of the dissipative structures of tumors. *Mat. Med. Polona* 1980; 12: 91-96.
12. Klimek R.: Etiopathogenesis of tumors and theories of oncogenesis. *Ginekol. Pol.* 1983; 54: 603-609.

i badaniu wewnętrznego stanu komórek z użyciem nukleomagnetycznego rezonansu jądrowego^(1,4,17,33-36). Technologia ta stała się z kolei podstawą nauk humanistycznych przez obiektywizację funkcjonalnej czynności mózgu. Natura niczego nie czyni wadliwie i w nadmiarze, a posługuje się przy tym podobnymi mechanizmami w pozornie odległych od siebie okolicznościach. Nawet jedynie słowna (wyłącznie ludzka) informacja sama może być przyczyną choroby informacyjnej (informatozy). Człowiek ma wolną wolę i w stosunku do siebie może zachowywać się dowolnie, ale jego postępowanie czy jedynie zaniechanie nie może szkodzić równoprawnym członkom społeczeństwa.

13. Klimek R.: Biology of cancer: thermodynamic answers to some questions. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2001; 22: 413-416.
14. Klimek R.: Cancer: health hazard resulting from attempted life protection. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2010; 8: 149-159.
15. Klimek R.: NMR imaging in terms of human atomic pathology. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1987; 24: 135-143.
16. Klimek R., Lauterbur P.C., Mendonca-Dias M.H.: A discussion of nuclear magnetic resonance (NMR) relaxation time of tumors in terms of their interpretation as self-organising dissipative structures and of their study by NMR *in vivo* by NMR zeugmatographic imaging. *Ginekol. Pol.* 1981; 52: 493-502.
17. Klimek R., Madej J.M., Sieroń A.: Rak – nowotwory a choroby nowotworowe. RK, Kraków 2006.
18. Klimek R.: Rak – przyczyna, uwarunkowania i samoobrona. PWN, Warszawa 1985.
19. Hodorowicz S., Jasiczek D., Klimek R., Tadeusiewicz R.: Rak i niepłodność. Prawda i mity medycyny. Trio, Kraków – Warszawa 2011.
20. Klimek M., Klimek R., Mazanek-Mościcka M.: Preterm birth as an indicator of cancer risk for the mother. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2002; 3: 73-77.
21. Klimek R., Jasiczek D., Gralek P., Fedor Freybergh P.: Cancer – final cellular form of life. *Int. J. Prenat. Psychol. Med.* 2011; 23: 7-17.
22. Skotnicki A.B.: Historia krakowskiej hematologii. *Przegl. Lek.* 2000; 57: 7-16.
23. Jurczyszyn A., Skotnicki A.B. (red.): Szpiczak mnogi. Tom II. Fundacja MM, Kraków 2011.
24. Bejan A.: Entropy Generation Minimization. CRC Press, Boca Raton, 1996: rozdział 1.
25. Gumiński K.: Termodynamika procesów nieodwracalnych. PWN, Warszawa 1961.
26. Kolenda Z., Gaggioli R.A.: Implications of thermodynamics upon beginning of human life. ECOS Conference, Istanbul, Paper A1-226, Proceedings 1995; 1: 89-95.
27. Kolenda Z., Donizak J., Hubert J.: On the minimum entropy production in steady state heat conduction processes. *Energy*, Elsevier 2004; 29: 2441-2460.
28. Latkowski J.: Minimization of Entropy Generation in Steady-State Processes of Diffusional Head and Mass Transfer. Ph. D. Thesis St. Staszic University of Science and Technology, Kraków 2006.
29. De Marco F., Bucaj E., Foppoli C. i wsp.: Oxidative stress in HPV-driven viral carcinogenesis: redox proteomics analysis of HPV-16 dysplastic and neoplastic tissues. *PLoS One* 2012; 7: e34366.
30. Jiang S.W., Brost B., Dowdy S. i wsp.: Epigenetic regulation in reproductive medicine and gynecologic cancers. *Obstet. Gynecol. Int.* 2010; 2010: 567260.
31. Korohoda W.: Inżynieria komórkowa i tkankowa XXI wieku. Prace Komisji Zagrożeń Cywilizacyjnych PAU. Tom 5, 2002: 123-138.
32. Kreimer A.R., Schiffman M., Herrero R. i wsp.: Long-term risk of recurrent cervical human papillomavirus infection and precancer and cancer following exisional treatment. *Int. J. Cancer* 2012; 131: 211-218.
33. Klimek R., Walas-Skolicka E.: Le syndrome hypothalamique post-gravidique comme agent de risque de developpement de cancer du col uterin. *Arch. Anat. Cytol. Path.* 1977; 25: 305-309.
34. Klimek R., Klimek M., Jasiczek D.: Immunotherapy of cervical cancer as a biological dissipative structure. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2011; 32: 380-388.
35. Kirkaldy J.S.: The thermodynamic description of heterogeneous dissipative systems by variational methods, part III. *Can. J. Phys.* 1964; 42: 1437-1446.
36. Klimek R.: Cell as a biological form of life. *Ginekol. Położn.* 2007; 3: 9-17.

Szanowni Prenumeratory!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów prenumerata czasopisma „**Current Gynecologic Oncology**”

– indeksowanego w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego.

Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.

Małgorzata Piskorz-Szymendera¹, Aleksandra Zielińska²,
Robert Stanek³, Witold Kędzia⁴, Stefan Sajdak⁵, Tomasz Opala³

Received: 10.10.2012

Accepted: 26.10.2012

Published: 30.11.2012

Analiza wartości porównawczej dwóch systemów diagnostyki patologii szyjki macicy Papanicolaou i TBS wybranej populacji kobiet z regionu Wielkopolski

Comparative analysis of Papanicolaou and TBS classification systems in the detection of cervical pathology in selected population of women from the Wielkopolska area

Анализ сравнительного значения двух систем диагностики патологии шейки матки Papanicolaou и TBS у избранной популяции женщин из региона Великой Польши

¹ Zakład Praktycznej Nauki Położnictwa, WNoZ, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra Profilaktyki Zdrowotnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

³ Katedra Zdrowia Matki i Dziecka, WNoZ, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴ Klinika Onkologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

⁵ Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Correspondence to: Zakład Praktycznej Nauki Położnictwa, WNoZ, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Celem pracy była ocena skuteczności programu profilaktyki raka szyjki macicy w identyfikacji patologii na podstawie dwóch systemów klasyfikacji rozmazów cytologicznych: Papanicolaou i The Bethesda System. Badaniem objęto kobiety uczestniczące w Populacyjnym Programie Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy, które nie miały wykonanego badania cytologicznego co najmniej przez trzy lata w ramach usług medycznych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Badania przeprowadzono od lipca 2004 do grudnia 2006 roku wśród mieszkanek województwa wielkopolskiego. Analizą objęto łącznie 12 314 kobiet w wieku od 25 do 59 lat. Cytologiczne badania przesiewowe u 12 314 kobiet wykonano w oparciu o dwie klasyfikacje cytologiczne: Papanicolaou oraz The Bethesda System. W analizowanej grupie badanych 99% stanowiły prawidłowe wyniki cytologiczne, a 1% – nieprawidłowe. W klasyfikacji Papanicolaou sformułowano 55 nieprawidłowych wyników cytologicznych, a w systemie TBS – 120. Weryfikacja histopatologiczna kobiet z nieprawidłowymi wynikami oceny rozmazu cytologicznego wg Papanicolaou pozwoliła na rozpoznanie 14 nowotworów szyjki macicy i 31 zmian odpowiadających śródblonkowej neoplazji szyjki macicy o różnym stopniu zawansowania. Podobnie przedstawia się weryfikacja histopatologiczna wycinków tkankowych pobranych od kobiet z nieprawidłowym wynikiem oceny rozmazu cytologicznego wg TBS – pozwoliła na rozpoznanie 13 nowotworów szyjki macicy i 31 zmian śródblonkowej neoplazji szyjki macicy o różnym stopniu zawansowania.

Słowa kluczowe: program, profilaktyka, zachorowalność, cytologia, rak szyjki macicy

Summary

The aim of this paper was to evaluate the efficacy of cervical cancer prevention program in detection of the pathology based on two systems of classification of cytological smears: the Papanicolaou and The Bethesda System. The study encompassed women participating in the Population Cervical Cancer Prevention and Screening Program, not undergoing cytological exams for at least 3 years in the scope of screening tests reimbursed and provided by the National Health Fund. The study lasted since July 2004 thru December 2006 and recruited female residents of the Wielkopolska voivodeship. Overall, 12 314 women aged 25-59 were included in final analysis. Cytological screening was performed using the Papanicolaou or the Bethesda classification systems. In this population, 99% of results obtained were normal while 1% was pathological. There were 55 abnormal smears assessed using the Papanicolaou classification and 120 abnormal smears when assessed using the Bethesda system. Histological verification of women with abnormal smear in the Papanicolaou group revealed 14 cases of cervical cancer and 31 lesions consistent with intraepithelial neoplasia at various clinical stages. Corresponding figures in the Bethesda group were 13 cervical cancers and 31 intraepithelial neoplastic lesions at various clinical stages.

Key words: program, prevention, morbidity, cytology, cervical cancer

Содержание

Цель работы – дать оценку эффективности программы профилактики рака шейки матки при идентификации патологии на основании двух систем классификации цитологических мазков: Papanicolaou и The Bethesda System. В исследование включили женщин, участвующих в Программе профилактики рака шейки матки, у которых не производили цитологического анализа в течение как минимум трех лет в рамках медицинских услуг, финансируемых Национальным фондом здравоохранения. Исследования проводили с июля 2004 по декабрь 2006 года среди жительниц Великопольского воеводства. Анализом были охвачены в общей сложности 12 314 женщин в возрасте от 25 до 59 лет. Цитологические скрининговые исследования у 12 314 женщин провели на основании двух цитологических классификаций: Papanicolaou и The Bethesda System. В анализируемой группе испытуемых правильные цитологические результаты составили 99%, неправильные – 1%. По классификации Papanicolaou формулировали 55 неправильных цитологических результатов, а по системе TBS – 120. Гистопатологическая проверка женщин с неправильными результатами соответственно оценке цитологического мазка по Papanicolaou позволила распознать 14 новообразований шейки матки и 31 изменение, соответствующее эндотелиальной эндоплазии шейки матки с разной степенью тяжести заболевания. Подобным образом представленная гистопатологическая проверка тканевого материала, полученного путем биопсии у женщин с неправильным результатом оценки цитологического мазка по TBS, позволила распознать 13 опухолей шейки матки и 31 изменение эндотелиальной неоплазии шейки матки с разной стадией развития.

Ключевые слова: программа, профилактика, заболеваемость, цитология, рак шейки матки

WSTĘP

Zachorowalność i umieralność na raka szyjki macicy nadal stanowi istotny problem społeczny w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów z 2006 roku rak szyjki macicy jest szóstym co do częstości występowania i czwartym pod względem umieralności nowotworem złośliwym u kobiet. W 2006 roku w Polsce zarejestrowano 3226 nowych przypadków tego schorzenia i 1824 zgony kobiet spowodowane rakiem szyjki macicy⁽¹⁾.

Prowadzone od wielu lat prace zmierzają do zmniejszenia zapadalności na ten nowotwór. Od początku lat 50. powszechnie wykonuje się rozmazy cytologiczne w ramach badań przesiewowych w programie profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. Na przełomie lat 60. i 70. w krajach skandynawskich zainicjowano pierwsze masowe programy badań przesiewowych dla wykrywania raka szyjki macicy, czego efektem

INTRODUCTION

Morbidity and mortality associated with cervical cancer still pose a considerable social problem in Poland. According to 2006 National Cancer Registry data, cervical cancer was the sixth most common malignancy as to incidence and the fourth commonest cause of death in the females. That year brought 3226 new cases and 1824 deaths associated with cervical cancer⁽¹⁾.

Several years' long research aim at reducing the incidence of this tumor. Since early '50s, large-scale cytological smears are being performed in the scope of screening programs of prevention and early detection of cervical cancer. At the turn of the '60s and '70s, Scandinavian countries have started first large-scale screening programs aiming at detection of cervical cancer, which resulted in a 60-80% reduction of mortality in women participating therein⁽²⁾.

było zmniejszenie od 60% do 80% śmiertelności wywołanej tym nowotworem w populacji kobiet objętych badaniem⁽²⁾.

W Polsce przez szereg lat prowadzono bierny skrining raka szyjki macicy. Pierwsze aktywne programy skriningu cytologicznego szyjki macicy zaczęto wprowadzać pod koniec lat 80. ubiegłego stulecia, jednak swoim zasięgiem obejmowały one małe obszary naszego kraju. W 2005 roku wprowadzono Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy spełniający wszystkie kryteria skriningu zgodnie z założeniami Europejskiego Kodeksu Walki z Rakiem.

Podstawowym narzędziem przeprowadzania badań skriningowych raka szyjki macicy są badania cytologiczne. Rozmaz cytologiczny spełnia kryteria WHO dla metody badań przesiewowych, gdyż jest tani i prosty w wykonaniu, akceptowany przez kobiety i osoby badające, a co najważniejsze jego zastosowanie umożliwia wykrycie stanów przednowotworowych. Na świecie do oceny rozmazów cytologicznych wykorzystuje się dwa systemy: The Bethesda System oraz klasyfikację Papanicolaou⁽³⁾.

W Polsce ze względu na niedawno powstały Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy ocenę cytologiczną przeprowadzano w systemie TBS i Papanicolaou do 2009 roku. Zastosowanie równoległe obu systemów miało charakter edukacyjny i zostało wprowadzone na okres przejściowy w celu lepszego zrozumienia wyniku rozmazu cytologicznego przez pacjentkę uczestniczącą w etapie podstawowym Programu. Aktualnie oceny rozmazów cytologicznych w Polsce dokonuje się wyłącznie przy zastosowaniu klasyfikacji wg TBS.

Pomimo postępu w profilaktyce raka szyjki macicy, jakie przyniosło odkrycie Papanicolaou, obecnie klasyfikacja ta nie spełnia wymagań nowoczesnej diagnostyki cytologicznej. Uważa się, iż nie oddaje „współczesnego rozumienia” neoplazji szyjki macicy, nie ma odniesienia do terminologii histopatologicznej. Chęć ulepszenia stosowanego od lat systemu stała się powodem opracowania nowej klasyfikacji cytologicznej, którą ogłoszono w 1988 roku w Bethesda (USA). System ten został zaakceptowany przez National Cancer Institute jako The Bethesda System, w 1998 roku zmodyfikowany i jeszcze raz ulepszony w 2001 roku^(4,5). Twórcy nowej klasyfikacji podkreślają, iż formułowanie w opisowy sposób wyniku wymazu cytologicznego nie jest badaniem laboratoryjnym, a rodzajem konsultacji lekarskiej pomiędzy patomorfologiem a klinicystą. W licznych badaniach udowodniono, iż wykrywalność zmian w rozmazach cytologicznych zależy od ich jakości. System Bethesda pozwala na analizę raportu cytologicznego pod względem trzech elementów oceny: prawidłowości pobrania materiału podczas badania, prawidłowości opisywanych komórek oraz wskazań dotyczących dalszego postępowania obserwacyjnego, diagnostycznego, terapeutycznego w zależności od wyniku cytologicznego⁽⁶⁻⁸⁾.

In Poland, passive screening of cervical cancer has been used for many years. First active programs for cytological screening of cervical cancer were introduced by late '80s of the past century, but their extent was limited to selected areas of the country only. A nationwide Population Cervical Cancer Prevention and Screening Program, fulfilling all screening criteria defined by the European Code Against Cancer, has been introduced in 2005.

The basic tool for population-wide cervical cancer screening are cytological studies. Cytological smear fulfills the WHO criteria for screening tests as it is inexpensive and simple to perform, is accepted by both examined and examiners and, most importantly, enables detection of precancerous conditions. Currently, cytological smears are evaluated based on either the Bethesda or the Papanicolaou classification systems⁽³⁾.

In Poland, within the scope of the recently launched Population Cervical Cancer Prevention and Screening Program until 2009 cytological tests have been evaluated based on both the TBS and the Papanicolaou systems. Simultaneous use of both systems was educational and short-termed in purpose, in order to improve understanding of results of cytological study by patients participating in the preliminary phase of the program. Currently in Poland, cytological smears are assessed using the TBS classification system only.

In spite of considerable progress in the prevention of cervical cancer resulting from the Papanicolaou's discovery, this classification does not fulfill the requirements of modern cytological diagnostics. In general opinion, it does not reflect current concepts of cervical neoplasia and does not relate to modern histopathological terminology. The desire to improve the traditional system has led to the development of a new cytological classification, presented in 1988 in Bethesda, USA. The system has been accepted by the National Cancer Institute as The Bethesda System was subsequently modified in 1998 and again in 2001^(4,5).

Authors of the new classification emphasize that descriptively presented findings of cytological smear is no longer a lab test but rather a kind of medical consultation between pathologist and clinician. Several studies have demonstrated that sensitivity of cytological smears is determined by their quality. The Bethesda system enables an analysis of cytological report considering three issues: correctness of specimen collection during gynecological exam, attributes of cells observed and indications concerning future course of action, i.e. observation, diagnosis or therapy, depending on the cytological result⁽⁶⁻⁸⁾.

This paper aimed to compare the results of screening cytological tests assessed based on Papanicolaou (PAP) and Bethesda (TBS) classification systems.

The study was performed by identifying probable cervical pathology using the PAP and the TBS evaluation systems and subsequent histological verification of abnormal cytological findings.

Celem pracy było porównanie wyników przesiewowych badań cytologicznych na podstawie klasyfikacji Papanicolaou (Pap) i The Bethesda System (TBS).

Cel realizowano poprzez identyfikację prawdopodobnej patologii szyjki macicy przy zastosowaniu klasyfikacji Pap i TBS oraz weryfikację histopatologiczną nieprawidłowych wyników cytologicznych.

MATERIAŁ I METODA

Badaniem objęto kobiety uczestniczące w Populacyjnym Programie Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy, które nie miały wykonanego badania cytologicznego co najmniej przez trzy lata w ramach usług medycznych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Kobiety do profilaktycznych badań cytologicznych były rekrutowane poprzez imienne zaproszenia na badania, kampanię medialną w telewizji i radiu, ogłoszenia w lokalnej prasie, zakładach pracy, urzędach, jednostkach opieki zdrowotnej.

Badania przeprowadzono od lipca 2004 do grudnia 2006 roku wśród mieszkank województwa wielkopolskiego. Analizą objęto łącznie 12 314 kobiet w wieku od 25 do 59 lat. Badania etapu podstawowego Programu, polegające na pobieraniu wymazów cytologicznych, wykonano w następujących placówkach służby zdrowia: Szpital Ginekologiczno-Położniczy – Pracownia Patofizjologii Szyjki Macicy (Poznań), Vitamed (Poznań), Euro-medicus (Poznań), Hipokrates (Poznań), Poradnie Lekarskie „Gaja” (Poznań), Centrum Diagnostyki, Ginekologia, Położnictwo (Poznań), Gutmed (Poznań), SPZOZ Centrum Profilaktyki Medycznej i Promocji Zdrowia (Krotoszyn), NZOZ – Centrum Opieki nad Kobiętą „Lekarz” (Wolsztyn), Medeor (Leszno), Medix (Kalisz), Panakeja (Leszno), Femina (Leszno), NZOZ „Medicor” (Ostrów Wielkopolski).

U wszystkich kobiet materiał komórkowy pobierano szczoteczką typu Cervex-Brush z tarczy i kanału szyjki macicy. Po pobraniu materiał był przenoszony na szkiełko podstawowe, oznaczone numerem zgodnym z danymi klinicznymi dotyczącymi pacjentki, odnotowanymi na karcie badania cytologicznego wraz z wywiadem ginekologicznym. Następnie preparat był umieszczony w 96% alkoholu etylowym, skażonym eterem, co najmniej przez 10 minut. Tak przygotowane preparaty cytologiczne wraz z dokumentacją przesyłano do Pracowni Patofizjologii Szyjki Macicy Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, gdzie podlegały dalszej obróbce – barwieniu metodą Papanicolaou.

Wybarwione rozmazy cytologiczne poddawano ocenie mikroskopowej i następnie klasyfikowano według systemu Papanicolaou i The Bethesda System. Za nieprawidłowe wyniki w klasyfikacji Papanicolaou uznano stopnie cytologiczne IIIb, IV i V, natomiast w systemie TBS: ASC-US, ASC-H, AGUS, LSIL, HSIL i ACIS, AGC, rak.

MATERIAL AND METHOD

The study encompassed women participating in the Population Cervical Cancer Prevention and Screening Program, who did not undergo cytological tests in the scope of medical services provided by the National Health Fund for at least 3 years. Women were recruited by individual invitation, by medial campaign in the TV, radio and local newspapers, offices, healthcare facilities and workplace. Tests lasted since July 2004 thru December 2006, encompassing residents of the Wielkopolska region. A total of 12 314 women entered the study, aged 25 to 59.

The first phase of the program, i.e. collection of cytological smear samples at the following healthcare facilities: Gynecologic-Obstetric Clinical Hospital – Uterine Cervical Pathology Unit (Poznań), Vitamed (Poznań), Euro-medicus (Poznań), Hipokrates (Poznań), “Gaja” Clinics (Poznań), Gynecology and Obstetrics Diagnostic Center (Poznań), Gutmed (Poznań), SPZOZ – Prevention and Health Promotion Center (Krotoszyn), NZOZ “Doctor” – Women’s Health Care Center (Wolsztyn), Medeor (Leszno), Medix (Kalisz), Panakeja (Leszno), Femina (Leszno), NZOZ “Medicor” (Ostrów Wielkopolski). In all cases, cellular material from the vaginal part and the cervical canal was obtained using the Cervex-Brush device. Upon collection, the sample was placed on basal glass, indexed according to clinical data of each patient, denoted also in her cytological examination chart including also her gynecologic history.

Next, samples were immersed in ether-contaminated 95% ethanol for at least 10 minutes. Cytological specimens prepared in this way and corresponding documents were then sent to Uterine Cervical Pathology Unit of the Gynecologic-Obstetric Clinical Hospital of the Medical University in Poznań, where they underwent further work-up, i.e. the Papanicolaou staining.

Stained cytological preparations were subjected to microscopic evaluation and were classified using both the Papanicolaou and the Bethesda systems. Abnormal were considered cytological specimens defined as grades IIIb, IV and V (Papanicolaou) and grades ASC-US, ASC-H, AGUS, LSIL, HSIL, ACIS, AGS and cancer (Bethesda). Women with pathological cytology findings were referred to the Uterine Cervical Pathology Unit for colposcopy and guided biopsy using a digital videocolposcope (Mediom + Optimus VC-101). Thus obtained tissue samples were sent to the Pathology Unit of Gynecologic-Obstetric Clinical Hospital of the Medical University in Poznań.

RESULTS

The study encompassed 12 314 women from the Wielkopolska region, aged 25-59 (mean age 46).

Age distribution of women examined is presented in table 1. Cytological screening performed in 12 314 women was based on two classification systems – the Papanicolaou

Kobiety z nieprawidłowym wynikiem cytologicznym były kierowane do Pracowni Patofizjologii Szyjki Macicy, gdzie wykonywano kolposkopię wraz z celowaną biopsją przy użyciu wideokolposkopu cyfrowego VC-101 (Mediom + Optimus). Następnie pobrany materiał tkankowy z szyjki macicy przesyłano do Pracowni Patomorfologicznej Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

WYNIKI

Badaniem objęto 12 314 kobiet z województwa wielkopolskiego w przedziale wiekowym od 25 do 59 lat. Średnia wieku badanych kobiet wynosiła 46 lat.

Przedział wiekowy badanych kobiet przedstawiono w tabeli 1.

Cytologiczne badania przesiewowe u 12 314 kobiet wykonano w oparciu o dwie klasyfikacje cytologiczne: Papanicolaou oraz The Bethesda System. W analizowanej grupie badanych 99% stanowiły prawidłowe wyniki cytologiczne, 1% – nieprawidłowe. W klasyfikacji Papanicolaou sformułowano 55 nieprawidłowych wyników cytologicznych, a w systemie TBS – 120.

Według klasyfikacji Papanicolaou dla kobiet z rozpoznaniem cytologicznym IIIa przypisano 51 wyników ASC-US systemu TBS, 4 wyniki LSIL i 11 wyników AGUS. Dla rozpoznania cytologicznego IIIb klasyfikacji Papanicolaou przypisano w systemie TBS 27 LSIL, 14 HSIL, 1 AGUS i 2 rozpoznania ACIS. Dla rozpoznania cytologicznego IV wg systemu Papanicolaou sformułowano 8 HSIL i 2 ACIS w ocenie cytologicznej wg TBS. Dane przedstawia tabela 2.

Weryfikacja histopatologiczna kobiet z nieprawidłowymi wynikami oceny rozmazu cytologicznego wg Papanicolaou pozwoliła na rozpoznanie 14 nowotworów szyjki macicy, w tym 2 raków płaskonabłonkowych inwazyjnych, 11 raków płaskonabłonkowych przedinwazyjnych i 1 gruczolakoraka.

Przedział wiekowy <i>Age group</i>	Liczność <i>No. of patients</i>	Procent
25-35	2092	17,0%
36-46	3435	27,9%
47-59	6787	55,1%
Suma <i>Total</i>	12 314	100,0%

Tabela 1. Liczba badanych kobiet w poszczególnych przedziałach wiekowych

Table 1. Number of women examined in particular age groups

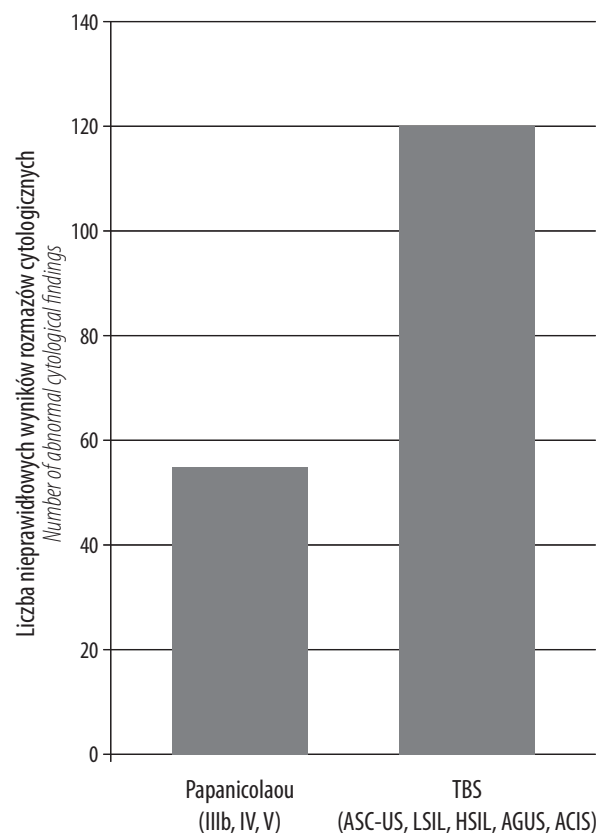
and the Bethesda. Overall, 99% of cytological smears were considered normal and only 1% – pathological. The Papanicolaou system yielded 55 pathological results and the Bethesda system – 120.

Among women classified as IIIa by the Papanicolaou system, assessment using the Bethesda classification yielded 51 ASC-US cases, 4 LSIL cases and 11 AGUS cases. Papanicolaou class IIIb was diagnosed in 27 LSIL, 14 HSIL, 1 AGUS and 2 ACIS cases. Papanicolaou class IV was diagnosed in 8 HSIL and 2 ACIS cases. Respective data are presented in table 2.

Histological verification of women with pathological smear findings based on the Papanicolaou classification enabled the detection of 14 cervical tumors, including 2 invasive planoepithelial cancers and 1 adenocarcinoma. In this group were also 31 lesions consistent with intraepithelial cervical neoplasia, including 8 CIN1, 12 CIN2 and 11 CIN3.

Histological verification of 49 patients with cytology defined as IIIa and pathological TBS findings did not confirm any cervical pathology. Respective data are presented in fig. 2.

Sensitivity of Papanicolaou-based screening tests in terms of ability to detect and diagnose cervical pathol-



Rys. 1. Nieprawidłowe wyniki cytologiczne klasyfikowane według Pap i TBS

Fig. 1. Abnormal cytological findings obtained when using Papanicolaou and TBS classification systems

1)			2)		
IIIa	ASC-US	51	ASC-US	IIIa	51
	LSIL	4		IIIb	0
	HSIL	0		IV	0
	AGUS	11	LSIL	IIIa	4
	ACIS	0		IIIb	27
		IV		0	
IIIb	ASC-US	0	HSIL	IIIa	0
	LSIL	27		IIIb	14
	HSIL	14		IV	8
	AGUS	1	AGUS	IIIa	11
	ACIS	2		IIIb	1
		IV		0	
IV	ASC-US	0	ACIS	IIIa	0
	LSIL	0		IIIb	2
	HSIL	8		IV	2
	AGUS	0			
	ACIS	2			

Tabela 2. Liczba nieprawidłowych wyników cytologicznych wg klasyfikacji Papanicolaou (1) i TBS (2)

Table 2. Number of abnormal cytological findings obtained using the Papanicolaou (1) and the TBS (2) classification systems

Rozpoznano również w tej klasyfikacji 31 zmian odpowiadających śródłonkowej neoplazji szyjki macicy, w tym 8 CIN1, 12 CIN2 i 11 CIN3.

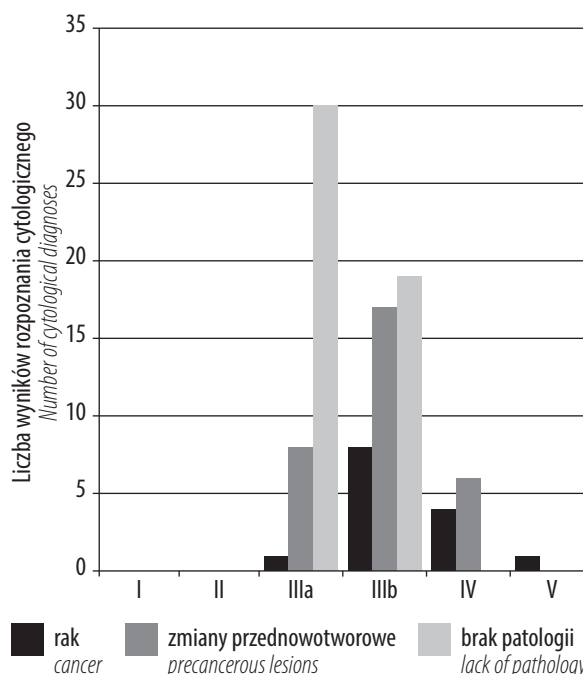
Weryfikacja histopatologiczna 49 pacjentek z rozpoznaniem cytologicznym IIIa i nieprawidłowym wynikiem wg TBS nie potwierdziła patologii szyjki macicy. Wyniki przedstawia rys. 2.

Czułość wykrycia i rozpoznania patologii szyjki macicy w badaniach przesiewowych opartych na klasyfikacji Papanicolaou wynosiła 80%, swoistość – 61%, dodatnia wartość predykcyjna – 65%, a ujemna – 76%.

Weryfikacja histopatologiczna wycinków tkankowych pobranych od kobiet z nieprawidłowym wynikiem oceny rozmazu cytologicznego wg TBS pozwoliła na rozpoznanie 13 nowotworów szyjki macicy, w tym 2 raków płaskonabłonkowych inwazyjnych, 10 raków płaskonabłonkowych przedinwazyjnych i 1 gruczolakoraka.

Śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy w tym systemie zidentyfikowano w następujący sposób: 8 CIN1, 12 CIN2 i 11 CIN3.

Brak patologii w wyniku weryfikacji histopatologicznej stwierdzono u 49 pacjentek. Dwadzieścia siedem kobiet uczestniczących w Populacyjnym Programie Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy mających nieprawidłowy wynik cytologiczny według TBS nie zgłosiło się do diagnostyki pogłębionej. Wyniki zawiera rys. 3. Czułość wykrycia i rozpoznania patologii szyjki macicy w badaniach skriningowych opartych na klasyfikacji TBS wynosiła 45%, swoistość – 100%, dodatnia wartość predykcyjna – 100%, a ujemna – 99%.



Rys. 2. Wyniki histopatologiczne według klasyfikacji Papanicolaou
Fig. 2. Histopathological findings based on Papanicolaou classification

ogy was 80%, specificity – 61%, their positive predictive value being 65%, and negative predictive value – 76%.

Histological verification of tissue samples obtained in women with abnormal cytological smears according to the Bethesda system enabled detection of 13 cervical malignancies, including 2 invasive planoepithelial cancers, 10 preinvasive planoepithelial cancers and 1 adenocarcinoma. According to this system, intraepithelial cervical neoplasia has been identified at grades 8 CIN1, 12 CIN2 and 11 CIN3.

In 49 cases, histological verification has not confirmed any pathology. Nevertheless, 27 women with abnormal TBS results did not present for an in-depth diagnostic workup. The data are presented in fig. 3.

Sensitivity of detection of cervical pathology in TBS-based screening tests was 45%, specificity – 100%, positive predictive value – 100%, and negative predictive value – 99%.

DISCUSSION

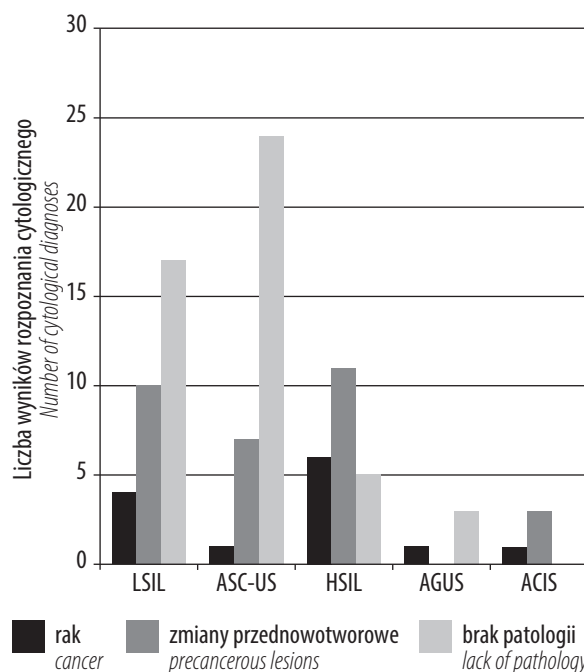
Preventive screening tests aiming at early detection of cervical cancer have been performed at the Bydgoszcz Oncology Center since 2001 thru 2004. Overall, 33 415 cytological studies have been performed in women aged 30 to 60, accounting for 7.69% of the entire female population in the Kujawsko-Pomorskie voivodeship. Normal cytological results accounted for 99.7% and abnormal – for 0.33% of the population studied. Histopathological verification of 109 patients with an abnormal cytology

OMÓWIENIE

W latach 2001-2004 w Centrum Onkologii w Bydgoszczy przeprowadzono profilaktyczne badania przesiewowe w kierunku wykrycia raka szyjki macicy. Wykonano 33 415 badań cytologicznych u kobiet w przedziale wiekowym od 30 do 60 lat, co stanowiło 7,69% populacji kobiet w województwie kujawsko-pomorskim. Prawidłowe wyniki cytologiczne stanowiły 99,7%, nieprawidłowe – 0,33% przebadanej grupy kobiet. U 109 pacjentek z nieprawidłowym wynikiem cytologicznym po weryfikacji histopatologicznej wykryto 34 przypadki CIN1, 13 przypadków CIN2, 13 przypadków CIN3 i 24 przypadki raka. W grupie cytologicznej Pap III mieściło się 13 przypadków raka szyjki macicy⁽⁹⁾.

Rekosz i wsp. w latach 1988-2002 w ramach populacyjnego programu przesiewowego przebadali 246 779 kobiet z gminy Mokotów i warszawskiej dzielnicy Ursynów w przedziale wiekowym od 30 do 60 lat⁽¹⁰⁾. Do badań, w odpowiedzi na imienne zaproszenia, zgłosiło się 68,2% kobiet. W weryfikacji histopatologicznej nieprawidłowych wyników cytologicznych u 30 kobiet rozpoznano raka inwazyjnego szyjki macicy, u 70 badanych pacjentek zdiagnozowano raka przedinwazyjnego, a u 125 – śródnaślankową neoplazję średniego i dużego stopnia.

W odróżnieniu od przeprowadzonych przez nas badań w cytowanym powyżej doniesieniu zwraca uwagę bardzo zbliżony odsetek wyników nieprawidłowych uzyskanych w toku oceny preparatów w obu klasyfikacjach: 4% wg klasyfikacji Papanicolaou i 6% wg TBS. W badaniach zrealizowanych na potrzeby niniejszej pracy liczba wyników nieprawidłowych w sensie onkologicznym była znacznie wyższa w ocenie wg klasyfikacji TBS (120) niż wg Papanicolaou (55). Wydaje się, że wynika to między innymi z faktu wprowadzenia nowych, opisowych rozpoznań cytologicznych w klasyfikacji wg TBS, takich jak ASC-US, ASC-H czy AGUS, które faktycznie nie mają odzwierciedlenia w klasyfikacji wg Papanicolaou. Potwierdzeniem tej tezy jest zestawienie poszczególnych rozpoznań cytologicznych sformułowanych w obu klasyfikacjach, zawarte w tabeli 2. Zarówno dla pacjentek z wynikami oceny cytologicznej ASC-US, jak i AGUS prawie 100% odpowiadających im rozpoznań cytologicznych wg Papanicolaou stanowił stopień IIIa. Wraz ze wzrostem obecności cech obrazu morfologicznego przemawiających za prawdopodobną patologią szyjki macicy następowało obniżanie liczby omawianych obrazów cytologicznych kwalifikowanych jako III lub ASC-US. Dla żadnego stopnia cytologicznego IV wg Papanicolaou nie sformułowano rozpoznania cytologicznego ASC-US wg TBS i dla żadnego HSIL wg TBS nie sformułowano rozpoznania cytologicznego IIIa wg Papanicolaou (tabela 2). Ponownie powraca w tym miejscu teza o arbitralnym, niepoprzedzonym szkoleniem wprowadzeniu w Polsce klasyfikacji wg TBS. Te obserwowane w wynikach badań bardzo częste zestawienie odpowiadających sobie wyników



Rys. 3. Wyniki histopatologiczne według klasyfikacji Papanicolaou
Fig. 3. Histopathological findings based on TBS classification system

yielded 34 CIN1 cases, 13 CIN2 cases, 13 CIN3 cases and 24 cancers. The PAP III cytology group contained 13 cases of cervical cancer⁽⁹⁾.

Since 1988 thru 2002, Rokosz et al. examined 246 779 female residents of Warsaw districts Ursynów and Mokotów, aged 30-60⁽¹⁰⁾. Responding to individual invitation, 68.2% of the women presented for the examination. Upon histological verification of abnormal cytological results, 30 women were diagnosed with an invasive cervical cancer, 70 with a preinvasive cancer and 125 – with moderate to severe intraepithelial neoplasia.

As opposed to our results, the abovementioned report showed a very similar proportion of abnormal results obtained using both classifications systems, i.e. 4% and 6% with Papanicolaou and TBS systems, respectively. Data obtained when performing this study indicate that the number of oncologically suspicious results was significantly higher when using the TBS than the Papanicolaou system (120 vs. 55, respectively). Apparently this may be due, in part, to the introduction of new, descriptive cytological diagnoses by the former, e.g. ASC-US, ASC-H or AGUS, which in fact have no equivalents in the Papanicolaou classification. To support this thesis, particular diagnoses obtained using both systems have been juxtaposed in table 2. In both cytological classes ASC-US and AGUS, nearly 100% of corresponding Papanicolaou classes were IIIa. Increasing incidence of morphological features indicating a probable cervical pathology correlated with a decreasing number of cytological images qualified as PAP III or TBS ASC-US. None of PAP class

rozpoznań cytologicznych IIIa wg Papanicolaou i ASC-US wg TBS uwypukla słabość klasyfikacji Papanicolaou, która nie stwarza możliwości opisu cech obrazu cytologicznego charakterystycznych dla infekcji wirusowej HPV. Z kolei rozpoznanie ASC-US wg TBS jest często wykorzystywane przez doświadczonych cytotechników do sygnalizowania niebezpieczeństwa związanego z potencjalną infekcją nabłonka szyjki macicy wywołaną onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Najważniejszym celem badań skriningowych jest identyfikacja kobiet z nieprawidłowymi wynikami badań cytologicznych i ich weryfikacja. W klasyfikacji Papanicolaou wśród badanych 12 314 kobiet prawidłowe wyniki cytologiczne uzyskano u 10 182 (82,7%) kobiet. Wyniki nieprawidłowe stwierdzono u 2132 (18,3%) kobiet, w tym w grupie cytologicznej IIIa – u 2077 (16,90%), IIIb – u 44 (0,90%), a podejrzenie zaawansowanej patologii u 11 (0,4%) kobiet. Podobnie jak w cytowanych powyżej badaniach Mierzwy i wsp. oraz Rokosz i wsp., również w analizach przeprowadzonych na potrzeby niniejszej pracy najczęstszym nieprawidłowym rozpoznaniem cytologicznym wg Papanicolaou był stopień IIIa.

Weryfikacja histopatologiczna wycinków tkankowych pobranych od kobiet z nieprawidłowym wynikiem oceny rozmazu cytologicznego wg Papanicolaou pozwoliła na rozpoznanie 14 raków szyjki macicy, w tym 2 raków płaskonabłonkowych inwazyjnych, 11 raków płaskonabłonkowych przedinwazyjnych i 1 gruczolakoraka.

Według Prinsena i wsp. czułość badań cytologicznych realizowanych wg klasyfikacji TBS wynosi 55,4%, natomiast swoistość – 96,8%⁽¹¹⁾. W doniesieniach piśmiennictwa krajowego i zagranicznego czułość cytodiagnostyki realizowanej zarówno wg klasyfikacji Papanicolaou, jak i TBS zamyka się w przedziale od 55% do 73%. Należy pamiętać, że czułość ta dotyczy cytodiagnostyki prowadzonej z wykorzystaniem tzw. podłoża płynnego, która jest źródłem znacznie lepszych, pod względem technicznym i diagnostycznym, preparatów cytologicznych w porównaniu z konwencjonalną cytodiagnostyką. Wskaźniki prognostyczne ujęte w pracy w przypadku wykrywania patologii szyjki macicy przedstawiały się następująco: czułość metody dla klasyfikacji Papanicolaou wyniosła 80%, swoistość – 61%, predykcja dodatnia – 65%, ujemna wartość predykcja – 76%. Z kolei dla systemu TBS czułość wyniosła zaledwie 45%, a specyficzność aż 100%; adekwatnie wartość predykcja dodatnia równa jest 100%, a wartość predykcja ujemna – 99%. Jeżeli chodzi o czułość i swoistość testu cytologicznego, dane zawarte w niniejszej pracy są porównywalne z danymi innych autorów⁽¹¹⁻¹³⁾. Wytlumaczeniem niższej czułości cytodiagnostyki realizowanej wg klasyfikacji TBS może być wielokrotnie już podkreślane arbitralne wprowadzenie systemu TBS w Polsce, które nie było poprzedzone obowiązkowymi dla cytodiagnostów – skrynerów szkoleniami. Należy zauważyć fakt, że certyfikaty dla cytodiagnostów nadawane przez KIDL (Krajową

IV cases was classified as TBS ASC-US and none of TBS HSIL cases was classified as PAP IIIa (table 2). At this point, noteworthy is again the issue of an arbitrary implementation of TBS classification system in Poland, not preceded by any educational campaign. Such a frequently observed opposition of corresponding cytological diagnoses IIIa (PAP) and ASC-US (TBS) highlights the shortcomings of the former, which does not provide the opportunity to describe cytological features possibly indicating an HPV infection. On the other hand, the latter is often used by experienced cytologists to signal dangers associated with possible infection of cervical epithelium by oncogenic types of human papilloma virus. The most important aim of screening tests is identification of women with abnormal cytology and their verification. Using the Papanicolaou classification, normal cytology was seen in 10 182 out of 12 314 (82.7%) of women studied. Pathological results were obtained in 2132 out of 12 314 (18.3%) women, including 2077/12 314 (16.90%) in the IIIa group and 44/12 314 (0.90%) in the IIIb group, while advanced pathology was diagnosed 11 out of 12 314 (0.4%) women. Similar to the abovementioned studies by Mierzwa et al. and Rokosz et al., our results also indicate that the most frequent abnormal cytological diagnosis was PAP IIIa.

In our material, histological verification of tissue samples collected in women with a pathological result of cytological smear according to Papanicolaou enabled detection of 14 cervical cancers, including 2 invasive planoepithelial cancers, 11 preinvasive planoepithelial cancers and 1 adenocarcinoma.

According to Prinsen et al., sensitivity and specificity of cytological studies assessed using the TBS classification is 55.4% and 96.8%, respectively⁽¹¹⁾. In Polish and international literature, sensitivity of cytological diagnosis using both the Papanicolaou and the TBS classification ranges between 55% and 73%. Noteworthy is that this sensitivity index relates to cytological diagnosis performed using the so-called liquid medium, providing technically and diagnostically much better cytological preparations as compared with conventional cytological technique. In our material, prognostic indices for detection of cervical pathology using the Papanicolaou system are: sensitivity – 80%, specificity – 61%, positive predictive value – 65%, and negative predictive value – 76%. For the TBS system, corresponding figures are: 45%, 100%, 100% and 99%, respectively. Concerning sensitivity and specificity of cytological tests, data presented in this paper are similar to these presented by other authors⁽¹¹⁻¹³⁾. Inferior sensitivity of cytological diagnosis realized using the TBS system may be explained by arbitrary introduction of this system in Poland, not preceded by obligatory training of cytologists-scriners, which has already been repeatedly emphasized. Noteworthy is that certificates for cytologists issued by the National Board of Laboratory Diagnosticians (KIDL) have been introduced in 2010 only.

Izbę Diagnostów Laboratoryjnych) wprowadzono w Polsce dopiero w 2010 roku. Nadanie certyfikatu jest obecnie poprzedzone szkoleniem i egzaminem praktycznym. Natomiast program profilaktyki cytologicznej zaczęto realizować w Polsce w roku 2006, wprowadzając między innymi obowiązek oceny rozmazów cytologicznych według klasyfikacji TBS. Badania wykazały tymczasem, że ocena preparatów nawet przygotowanych konwencjonalną techniką, tak jak to się obecnie wykonuje w Polsce, przeprowadzana zgodnie z obiema znanymi klasyfikacjami doprowadziła do identyfikacji prawie w 100% onkologicznej grupy pacjentek z patologią szyjki macicy. Analiza oceny klasyfikacji TBS charakteryzowała się większym odsetkiem wyników fałszywie dodatnich. Jeżeli założymy, że jednym z argumentów przemawiających za wdrożeniem tej klasyfikacji była wiedza o roli wirusa HPV w inicjacji onkogenezy, to bardzo prawdopodobny jest fakt, że zdecydowana większość wyników fałszywie pozytywnych wg TBS dotyczyła kobiet zakażonych HPV, ale bez patologii szyjki macicy. Identyfikacja takiej grupy ryzyka rozwoju patologii szyjki macicy jest aktualnie na świecie jednym z celów prowadzenia profilaktyki onkologicznej. W USA i Niemczech wprowadza się jako obowiązujące badania profilaktyczne polegające na wykonaniu testu podwójnego: cytodiagnostyki i oznaczenia DNA HPV.

Wyniki naszych badań wydają się potwierdzać słuszność takiej modyfikacji założeń programu profilaktyki. Ocena wg TBS nie doprowadziła do identyfikacji jednej pacjentki z przedinwazyjnym rakiem szyjki macicy. Fakt ten potwierdza ograniczoną przydatność cytodiagnostyki do wykrywania patologii szyjki macicy. Wpływ na jakość badania cytologicznego ma bardzo wiele czynników. Jest to badanie subiektywne, obarczone błędem ludzkim. Duże znaczenie mają również sposób przygotowania pacjentki do badania, pobranie wymazu cytologicznego, staranność w rozprowadzeniu materiału na szkiełku podstawowym, utrwalenie i wybarwienie preparatu. Ponieważ uczestniczący w prowadzonych badaniach cytodiagnostyki mieli bardzo długi staż pracy, doświadczenie kliniczne oraz wiedzę teoretyczną, jak również pracowali według przyjętych w badaniach skriningowych standardów, niewykrycie pojedynczego przypadku raka przedinwazyjnego według oceny TBS było błędem ludzkim. Błąd ten został skorygowany w analogicznej ocenie wg Papanicolaou. Fakt ten potwierdza, jak bardzo istotne jest uzupełnienie subiektywnego badania cytologicznego o obiektywny test na obecność DNA HPV. O stosunkowo wysokiej jakości badań skriningowych realizowanych przez Pracownię Patofizjologii Szyjki Macicy świadczy wykrycie w toku realizacji omawianego badania raka gruczołowego szyjki macicy, który został poprawnie zidentyfikowany zarówno w klasyfikacji wg Papanicolaou, jak i wg TBS. Wykrywanie patologii nabłonka gruczołowego jest największym i najtrudniejszym wyzwaniem dla współczesnych badań przesiewowych. Badania cytologiczne są najważniejszym elementem badań przesiewowych mających na

Bestowal of such a certificate is currently preceded by proper training and practical examination. However, cytological preventive program started in 2006, among other things introducing obligatory evaluation of cytological smears using the TBS classification. On the other hand, studies revealed that assessment of preparations, even those prepared by conventional technique, as is currently the practice in Poland, when performed using both generally accepted classifications, resulted in identification of nearly 100% of patients with cervical pathology. Analysis showed that TBS-based evaluation provides a higher proportion of false-positive results. Assuming that one of arguments supporting the use of this classification system was the confirmed role of HPV virus in initiation of oncogenesis, then it is very probable that most false-positive results provided by TBS concerns women infected by HPV but without cervical pathology. Identification of this risk group for future development of cervical pathology is currently one of prime targets of oncological prevention worldwide. Therefore, USA and Germany currently introduce obligatory prophylactic tests based on a double-check – cytological diagnosis and gene probe detecting HPV DNA.

Our results apparently support the legitimacy of this modification of premises of preventive program. TBS-based assessment failed to identify one case of preinvasive cervical cancer. This fact confirms limited applicability of cytological diagnostics in the detection of cervical pathology. Quality of cytological examination depends on several factors. First, this is a subjective test, potentially flawed by human error. Another important factors include preparation of patients for the exam, technique of collection of cytological smear, proper care in spreading the material on basal glass, fixation and staining of the preparation. As all cytologists-diagnostics participating in these studies benefited from a considerable job seniority, professional experience and theoretical knowledge and our screening tests fulfilled generally accepted standards, failure to detect a single case of preinvasive cancer using the TBS classification, was due to human error. This error was corrected by subsequent evaluation using the Papanicolaou system. This highlights a paramount significance of completing subjective cytological examination with an objective test detecting the presence of viral DNA. Relatively high quality of screening studies performed by the Uterine Cervical Pathology Unit in the scope of present study, is evidenced by detection of a cervical adenocarcinoma, which has been correctly identified by both the Papanicolaou and the TBS classification. Detection of glandular epithelial pathology is the greatest and most difficult challenge for contemporary screening studies. Cytological studies are the cornerstone of screening aiming at early detection of abnormal cells and their further verification as to the presence of frank cervical pathology. The above-presented studies justify active performance of active cytological screening encompassing

celu wykrycie dodatnich wyników cytologicznych i dalszą ich weryfikację w kierunku patologii szyjki macicy. Przedstawione powyżej badania wskazują na celowość prowadzenia przesiewowych badań cytologicznych nie tylko w Wielkopolsce, ale także w całym kraju. Aktywne prowadzenie skriningowych badań cytologicznych powinno w dalszym ciągu przyczynić się do spadku umieralności i zachorowalności na raka szyjki macicy, podobnie jak w innych krajach na świecie.

WNIOSKI

1. Wykrywalność patologii szyjki macicy w ocenie obydwu systemów klasyfikacji rozmazów cytologicznych wydaje się porównywalna, jednakże system TBS charakteryzuje się wyższą swoistością i dodatnią wartością predykcyjną.
2. Weryfikacja histopatologiczna rozpoznanych zmian szyjki macicy przy jednoczesnym zastosowaniu obu klasyfikacji wykazała porównywalną skuteczność.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Zwierko M., Wronkowski Z.: Epidemiologia. W: Markowska J. (red.): Onkologia ginekologiczna. Tom I, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 3-22.
2. Anttila A., Nieminen P.: Cervical cancer screening programme in Finland. *Eur. J. Cancer* 2000; 36: 2209-2214.
3. Spaczyński M., Basta A., Brązert J. i wsp.: Diagnostyka, profilaktyka i wczesne wykrywanie raka szyjki macicy. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Patologów. *Ginekologia po Dyplomie* 2006; 8, wydanie specjalne: 39-41.
4. Waxman A.G.: Guidelines for cervical cancer screening: history and scientific rationale. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2005; 48: 77-97.
5. Zieliński J., Rekosz M.: Rak szyjki macicy – czy można zmniejszyć śmiertelność z powodu tej choroby w Polsce? *Współcz. Onkol.* 2000; 4: 216-217.
6. Levine L., Lucci J.A. III, Van Dinh T.: Atypowe komórki gruczołowe – nowa terminologia w klasyfikacji Bethesda i wytyczne postępowania. *Med. Prakt. Ginek. Położ.* 2004; 5: 75-85.

not only in the Wielkopolska, but the entire country. Active cytological screening should contribute to reduce cervical cancer-associated morbidity and mortality, as has been the case in other countries worldwide.

CONCLUSIONS

1. Detection rate of cervical pathology is similar when using both systems for evaluation of cytological smears, although the TBS has higher specificity and positive predictive value.
2. Histological verification of abnormal cytological findings when using both classification systems revealed a similar effectiveness thereof.

7. Olszewski W.T.: Terminologia zmian przednowotworowych szyjki macicy – od Papanicolaou do systemu Bethesda. *Zwalczanie Nowotworów* 2001; 1: 5-8.
8. Wright T.C. Jr, Cox J.T., Massad L.S. i wsp.: Aktualne (2001) wytyczne postępowania w przypadku śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy. *Med. Prakt. Ginek. Położ.* 2004; 2: 35-48.
9. Mierzwa T., Grabiec M.: Ocena wyników profilaktycznych badań przesiewowych raka szyjki macicy w Centrum Onkologii w Bydgoszczy w latach 2001-2004. *Przegląd Ginekologiczno-Położniczy* 2005; 5: 137-140.
10. Rekosz M., Karska A., Osiecka-Tęсны E. i wsp.: 15 lat aktywnych badań przesiewowych raka szyjki macicy prowadzonych przez Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Curie-Skłodowskiej w Warszawie – dotychczasowe rezultaty. *Nowotwory J. Oncol.* 2003; 53 suppl. 2: 62-69.
11. Prinsen C.F.M., Fles R., Wijnen-Dubbers C.W. i wsp.: Baseline human papillomavirus status of women with abnormal smears in cervical screening: a 5-year follow-up study in the Netherlands. *BJOG* 2007; 114: 951-957.
12. Gottwald L., Giernat L., Lech W. i wsp.: Wyniki badania przesiewowego dla wczesnego wykrywania raka szyjki macicy u kobiet w regionie łódzkim. *Ginekol. Pol.* 2002; 73: 934-938.
13. Massad L.S., Collins Y.C., Meyer P.M.: Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda System. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82: 516-522.

Ocena toksyczności skojarzonego leczenia radiochemioterapią u chorych na raka szyjki macicy w stopniach klinicznego zaawansowania IB, IIB i IIIB napromienianych z jednoczasowym podawaniem cisplatyny

Toxicity of combined radiotherapy and cisplatin in patients with FIGO stage IB, IIB and IIIB cervical cancer undergoing radiochemotherapy

Оценка токсичности комбинационного лечения радиохимиотерапией у больных раком шейки матки в стадиях клинического развития IB, IIB и IIIB, подвергаемых облучению при параллельном приеме цисплатина

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Beata Śpiewankiewicz

² Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Lucyna Kępka

Correspondence to: Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Rak szyjki macicy jest szóstym co do częstości występowania nowotworem u kobiet na świecie. W chwili rozpoznania ponad połowa pacjentek ma miejscowo zaawansowaną chorobę. Radioterapia jest podstawową metodą leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy. Celem pracy była ocena tolerancji narządów krytycznych w trakcie leczenia metodą radiochemioterapii u chorych na raka szyjki macicy w stopniach IB, IIB i IIIB klinicznego zaawansowania. Materiał stanowiło 726 kolejnych chorych z rozpoznaniem i potwierdzonym badaniem histopatologicznym rakiem szyjki macicy w stopniach IB, IIB i IIIB klinicznego zaawansowania, zakwalifikowanych do leczenia skojarzonego radiochemioterapią w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie. U wszystkich chorych w I etapie leczenia stosowano teleradioterapię na obszar miednicy mniejszej z objęciem narządu rodnego i elektywnie regionalnych węzłów chłonnych miednicy mniejszej. Pacjentki napromieniano fotonami x o energiach 6 lub 15 MeV. Dawki całkowite wahały się od 44 do 50 Gy, frakcjonowane 5 dni w tygodniu po 2 Gy. Toksyczność hematologiczną oceniano, stosując tabelę oceny nasilenia działań niepożądanych wg NCI zgodną ze skalą RTOG/EORTC dla oceny wczesnych reakcji popromiennych dla szpiku kostnego. Niedokrwistość (Hb < 11,0 g/dl) stwierdzono w trakcie leczenia u 67 (9,8%) chorych. W grupie pacjentek poniżej 60 lat stwierdzono występowanie niedokrwistości u 54/494 (10,9%), zaś w przypadku starszych – u 13/187 (7%). W badanej grupie małopłytkowość poniżej $100 \times 10^9/l$ wystąpiła w trakcie leczenia w 36 (5,3%) przypadkach. Spośród 292 chorych, u których stwierdzono leukopenię w stopniach 2., 3. i 4., u 242 była ona przyczyną niepodania pełnej, założonej pierwotnie liczby kursów chemioterapii. **Wnioski:** 1) Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy w sposób skojarzony radiochemioterapią zwiększa toksyczność, głównie hematologiczną. Z tego powodu prawie 1/3 chorych nie otrzymała zaplanowanych kursów cisplatyny. 2) Nieznacznie zwiększona toksyczność u chorych starszych nie miała wpływu na możliwość realizacji leczenia radiochemioterapią. 3) Wczesne odczyny popromienne układu moczowego i pokarmowego nie miały istotnego wpływu na realizację zaplanowanego leczenia.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, badanie mikrobiologiczne, powikłania popromienne, radioterapia, posiew moczu

Summary

Cervical cancer is the sixth most common malignancy in the females worldwide. At the time of detection, over one-half of the patients present with locally advanced disease. Radiotherapy is currently the mainstay of treatment of advanced cervical cancer. The aim of this paper was a critical assessment of tolerance of critical organs to combined radiochemotherapy. Study material consisted of 726 consecutive patients diagnosed with cervical cancer confirmed by histological study at FIGO stages IB, IIB and IIIB, qualified for combined radiochemotherapy at the Department of Oncologic Gynecology at the The Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw. Initially, all patients received external beam radiotherapy over the pelvis encompassing their genital system and electively regional lymph nodes. Patients were irradiated using photons X at 6-15 MeV. Total doses ranged from 44 to 50 Gy, in 2 Gy fractions 5 days-a-week. Hematological toxicity was assessed using NCI-approved tables based of the RTOG/EORTC scale for early radiation-induced bone-marrow reaction. Anemia (Hb < 11.0 g/dl) was noticed in 67 (9.8%) patients. In the group of patients under 60, anemia was noticed in 54/494 (10.9%) cases, while in those over 60 – in 13/187 (7%) cases. Thrombocytopenia (PLT < 100 × 10⁹/L) developed in 36 (5.3%) cases. In 242 out of 292 patients diagnosed with leukopenia at grades 2, 3 or 4, this resulted in non-administration of the entire, preplanned number of chemotherapy courses. **Conclusions:** 1) Combined treatment of late-stage cervical cancer by radiochemotherapy increases toxicity, mainly hematological. Therefore nearly 1/3 of the patients have not received preplanned courses of cisplatin. 2) Slightly increased toxicity in elderly patients did not affect the radiochemotherapy protocol. 3) Early radiation-induced reactions on the part of urinary and digestive systems did not affect the preplanned therapy.

Key words: cervical cancer, microbiological study, radiation-induced complications, radiotherapy, urine culture

Содержание

Рак шейки матки у женщин занимает среди других опухолей шестое место в мире по частоте возникновения. В момент диагностирования у более половины пациенток болезнь имеет форму местной развитой стадии. Радиотерапия является основным методом лечения в развитой стадии рака шейки матки. Целью работы была оценка выносливости критических органов в процессе радиохимиотерапии у больных раком шейки матки в стадиях IB, IIB и IIIB клинического прогрессирования. Материал составили 726 больных с диагностированным и подтвержденным гистопатологическим исследованием раком шейки матки в стадиях IB, IIB и IIIB клинического прогрессирования, квалифицированных для комбинационного лечения радиохимиотерапией в Клинике Онкологической Гинекологии Онкологического Центра – Института в Варшаве. У всех больных на I этапе лечения применяли телерадиотерапию на область малого таза, включая детородные органы и планоно региональные лимфатические узлы малого таза. Пациенток подвергали облучению фотонами x с энергией 6 или 15 MeV. Полные дозы от 44 до 50 Gy, фракционировали 5 дней в неделю по 2 Gy. Гематологическую токсичность оценивали, применяя таблицу оценки усиления побочных эффектов по NCI, в соответствии со шкалой RTOG/EORTC для оценки ранних пострadiационных реакций спинного мозга. Анемию (Hb < 11,0 г/дл) в ходе курса лечения выявили у 67 (9,8%) больных. В группе пациенток моложе 60 лет констатировали наличие анемии у 54/494 (10,9%), а в группе старших – у 13/187 (7%). В испытуемой группе тромбоцитопению ниже 100 × 10⁹/л выявили в процессе лечения в 36 (5,3%) случаях. Из числа 292 больных, у которых констатировали лейкопению в стадии 2, 3 и 4, у 242 она стала причиной отмены полного, первоначально назначенного числа курсов химиотерапии. **Выводы:** 1) Комбинационное лечение радиохимиотерапией рака шейки матки в развитой стадии увеличивает токсичность, в основном гематологическую. Ввиду этого почти 1/3 больных не получила плановых курсов лечения цисплатином. 2) Незначительно повышенная токсичность у пожилых лиц не повлияла на возможность применения курса радиохимиотерапии. 3) Ранние пострadiационные реакции мочевыделительной системы и ЖКТ не повлияли существенным образом на запланированный курс лечения.

Ключевые слова: рак шейки матки, microbiологические анализы, пострadiационные осложнения, радиотерапия, посев мочи

WSTĘP

Rak szyjki macicy jest szóstym co do częstości występowania nowotworem u kobiet na świecie⁽¹⁾. W chwili rozpoznania ponad połowa pacjentek ma miejscowo zaawansowaną chorobę. Radioterapia jest podstawową metodą leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy. Od połowy lat dziewięćdziesiątych standardem

INTRODUCTION

Cervical cancer is the sixth most common malignancy in the females worldwide⁽¹⁾. At the time of diagnosis, over one-half of patients have locally advanced disease. Radiotherapy is the basic treatment modality in late-stage cervical cancer. Since mid-1990s, standard procedure in most center worldwide is simultaneous

postępowania w większości ośrodków na świecie jest jednoczesne stosowanie chemio- i radioterapii. Wiele randomizowanych badań⁽²⁻⁴⁾ wykazało, że ten sposób leczenia zwiększa kontrolę nad rozprzestrzenianiem się choroby w obrębie miednicy, a także znacząco zwiększa wskaźniki przeżywalności. Cotygodniowe podawanie cisplatyny w dawce 40 mg/m² w połączeniu z radioterapią zwiększa wrażliwość na napromienianie i pozwala na poprawę wskaźników terapeutycznych. Jednak najczęstszym działaniem niepożądanym stosowanego cytostatyku, nawet w dawkach przyjętych za standardowe, jest supresja szpiku występująca niezależnie od wieku chorych, co przy napromienianiu obszaru miednicy mniejszej może zwiększać toksyczność hematologiczną^(5,6).

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena tolerancji narządów krytycznych w trakcie leczenia metodą radiochemioterapii u chorych na raka szyjki macicy w stopniach klinicznego zaawansowania IB, IIB i IIIB.

MATERIAŁ I METODYKA

Materiał stanowi 726 kolejnych chorych z rozpoznany i potwierdzonym badaniem histopatologicznym rakiem szyjki macicy w stopniach IB, IIB i IIIB klinicznego zaawansowania, zakwalifikowanych do leczenia skojarzonego radiochemioterapią w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie. Opracowaniu zostały poddane pacjentki leczone od 01.01.2001 do 31.12.2005 roku. Wiek chorych wahał się od 22 do 85 lat (średnia wieku: 52 lata). Stopień klinicznego zaawansowania ustalano wg klasyfikacji FIGO z 1987 roku na podstawie badania przedmiotowego i ginekologicznego oraz badań dodatkowych pozwalających wykluczyć obecność przerzutów odległych. Wykorzystywano w tym celu badania ultrasonograficzne, tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy, urografię, badanie radiologiczne klatki piersiowej oraz morfologię krwi i oznaczenia biochemiczne, ze szczególnym uwzględnieniem czynnościowych parametrów nerkowych i wątrobowych. W przypadkach podejrzanych o naciekanie pęcherza moczowego lub odbytnicy wykonywano odpowiednio cystoskopię lub rektoskopię. Wykluczono z analizy 19 chorych, u których stwierdzono współwystępowanie drugiego nowotworu, 16 pacjentek, które nie wyraziły zgody na zastosowanie leczenia skojarzonego bądź u których w chwili kwalifikacji stwierdzono przeciwwskazania do podawania cisplatyny, 4 chore, które samowolnie przerwały leczenie, oraz 6 pacjentek, które nie ukończyły terapii z powodu krwotoku z narządu rodowego i progresji choroby w trakcie leczenia. Analizie poddano 681 chorych. U 659 pacjentek stwierdzono raka płaskonabłonkowego, natomiast u 22 – raka gruczołowego. U wszystkich chorych w I etapie leczenia stosowano

chemo- i radioterapię. Several randomized trials⁽²⁻⁴⁾ revealed that this approach provides improved control over spread of disease within the pelvis and significantly better survival indices. Once-weekly administration of cisplatin at a dose of 40 mg/m² combined with radiotherapy enhances tumor sensitivity to radiation and improves therapeutic response. However, the most common adverse effect of this agent, even applied at standard doses, is bone marrow suppression developing independent of patients' age. When faced with concomitant irradiation of pelvic area, this may considerably increase hematological toxicity^(5,6).

AIM OF PAPER

The aim of this paper was to assess tolerance of radiochemotherapy by critical organs in patients with cervical cancer at FIGO stages IB, IIB and IIIB.

MATERIAL AND METHOD

Analyzed population consists of 726 consecutive patients diagnosed with cervical cancer confirmed by pathological study, at FIGO stages IB, IIB and IIIB, qualified for combined treatment by radiochemotherapy at the Department of Genital Malignancies of the Oncology Center – Institute in Warsaw. Analysis encompasses data of patients treated since 01.01.2001 thru 31.12.2005. Patients' age ranged from 22 to 85 years (mean age: 52 years). Clinical stage was determined using the 1987 FIGO classification based on physical and gynecologic examination and ancillary studies, enabling exclusion of distant metastases. To this purpose, the following diagnostic modalities have been used: sonography, computed tomography of the abdomen and pelvis, urography, chest X-ray and peripheral blood count, as well as laboratory tests, in particular parameters assessing renal and hepatic function. In cases of suspected infiltration of urinary bladder or rectum, cystoscopy or rectoscopy was performed as needed. The following subgroups of patients were not included in the analysis: persons with coexisting second neoplasm (n=19), those who did not accept combined treatment (n=16), persons with contraindications for cisplatin (n=4), those who interrupted treatment self-willed and those who did not complete preplanned treatment due to genital hemorrhage and progression of their disease during treatment (n=6). Overall, final analysis encompassed 681 patients. Histological study revealed planoepithelial cancer in 659 patients and adenomatous cancer in 22. As first phase of their treatment, all patients underwent external beam radiotherapy over the pelvis, encompassing genital system and, electively, regional pelvic lymph nodes. In patients with invasion of common iliac and periaortal lymph nodes revealed by CT scan, irradiated area was expanded using the so-called "chimney technique", to include also retroperitoneal lymph nodes. Radiotherapy was realized by conformal 3D technique using computed tomography for planning.

teleradioterapię na obszar miednicy mniejszej z objęciem narządu rodnego i elektywnie regionalnych węzłów chłonnych miednicy mniejszej. U chorych z zajęciem węzłów chłonnych biodrowych wspólnych i okołoaortalnych stwierdzonym w badaniu KT powiększono obszar napromieniania, stosując technikę tzw. komina, i objęto nim również węzły chłonne zaotrzewnowe. Stosowano technikę napromieniania konformalną 3D z wykorzystaniem tomografii komputerowej do planowania leczenia. Napromieniano chore fotonami x o energiach 6 lub 15 MeV. Dawki całkowite wahały się od 44 do 50 Gy, frakcjonowane 5 dni w tygodniu po 2 Gy. Przy napromienianiu z objęciem węzłów chłonnych okołoaortalnych zmniejszono dawkę frakcyjną do 1,8 Gy. W II etapie leczenia stosowano brachyterapię HDR z wykorzystaniem źródeł ¹⁹²Ir w dawce 30 Gy (4×7,5 Gy). Dawkę z brachyterapii specyfikowano w punkcie A. U chorych, u których nie uzyskano warunków do brachyterapii, kontynuowano napromienianie z pól zewnętrznych zmniejszonych i ograniczonych do narządu rodnego, obejmując naciek nowotworowy z marginesem tkanek zdrowych, tzw. *boost*, do dawki całkowitej 66 Gy. W trakcie teleradioterapii stosowano cisplatinę w dawce 40 mg/m² jeden raz w tygodniu – już od pierwszych dni napromieniania. Standardowo planowano podanie 5 kursów chemioterapii, natomiast u chorych napromienianych dodatkowo na zmniejszone pola, tzw. *boost* – 6 kursów. W trakcie brachyterapii nie stosowano cisplatinę. Badania kontrolne w trakcie napromieniania były prowadzone raz w tygodniu z oceną tolerancji i toksyczności tego leczenia.

Toksyczność hematologiczną oceniano, stosując tabelę oceny nasilenia działań niepożądanych wg NCI (National Cancer Institute) zgodną ze skalą RTOG/EORTC dla oceny wczesnych reakcji popromiennych dla szpiku kostnego. Tolerancję leczenia i odczyn popromienne ze strony pęcherza moczowego i jelit oceniano wg skali RTOG/EORTC dla wczesnej reakcji popromiennej tych narządów (załącznik 1). Nasilenie działań niepożądanych i odczynów popromiennych oceniono dla całej badanej grupy oraz z uwzględnieniem podziału pacjentek na dwie kategorie wieku – chore poniżej i powyżej 60. roku życia.

WYNIKI

W całej analizowanej grupie 681 chorych leczonych radiochemioterapią obliczono procentowy udział chorych w zależności od ilości podanych kursów chemioterapii: 6 kursów chemioterapii trzymało 51 (7,5%), 5 kursów – 238 (34,9%), 4 kursy – 249 (36,6%), 3 kursy – 82 (12%), 2 kursy – 36 (5,3%), a 1 kurs – 25 (3,7%). Wartości te przedstawiono na rys. 1.

Dla całej badanej grupy wyszczególniono sytuacje kliniczne, których nie można było zakwalifikować do powikłań toksycznych leczenia ze strony układu krwiotwórczego, pęcherza moczowego lub jelit, a które stanowiły istotny powód ograniczenia ilości kursów zastosowanej

Patients were irradiated using photons X at energy levels of 6 or 15 MeV. Total absorbed doses ranged from 44 to 50 Gy in fractions of 2 Gy five days a week. When peri-aortal lymph nodes were also included, fractions were reduced to 1.8 Gy. As phase II of their treatment, patients received HDR brachytherapy using ¹⁹²Ir sources at a dose of 30 Gy (4×7.5 Gy). Brachytherapy dose was specified against the A-point. When brachytherapy was impractical, external beam irradiation was continued, reducing irradiated area to the genital system, encompassing tumor-invaded tissues and a security margin, providing the so-called boost to a total dose of 66 Gy. At the same time, cisplatin was administered at a dose of 40 mg/m² once a week since the beginning of radiotherapy. Standard protocol consisted of 4 chemotherapy courses, while patients receiving a supplementary reduced-field radiotherapy boost – 6 courses. During brachytherapy, cisplatin was not administered. Follow-up examinations during radiotherapy were performed once a week, assessing tolerance and toxicity of this treatment protocol.

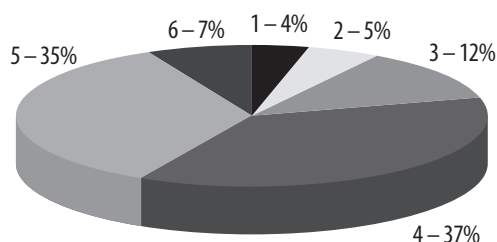
Hematological toxicity was assessed using the NCI (National Cancer Institute) – approved table of adverse effects concordant with the RTOG/EORTC scale for assessment of early radiation-induced bone marrow reactions. Tolerance of treatment and radiation-induced effects within bladder and bowels were assessed using the RTOG/EORTC scale for early post-radiation reactions of these organs (appendix 1). Severity of adverse effects and radiation-induced reactions were assessed for all patients combined and in age-related subgroups: those under and over 60.

RESULTS

In the entire analyzed group of 681 patients undergoing radiochemotherapy, we calculated percent share of persons depending on number of completed chemotherapy courses: 51 patients (7.5%) received 6 courses, 238 patients (34.9%) – 5 courses, 249 patients (36.6%) – 4 courses, 82 patients (12%) – 3 courses, 36 patients (5.3%) – 2 courses and 25 patients (3.7%) – 1 course. Corresponding values are presented in fig. 1.

For the entire study population clinical situations were determined, which could not be considered toxic complications of treatment on the part of the hematopoietic system, bladder or bowels, but which nevertheless constituted an important premise for reducing the number of chemotherapy courses administered or its definitive cessation. Number and percent share of patients in particular situations was the following:

- 164 patients (24.1%) received only 4 cisplatin courses because of overly delayed implementation of chemotherapy;
- 12 patients (1.8%) received only 2 or 3 chemotherapy courses due to elevation of serum creatinin level over 2 mg%;



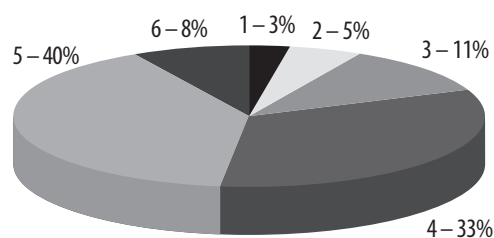
Rys. 1. Procentowy udział chorych w zależności od ilości podanych kursów chemioterapii

Fig. 1. Percent share of patients depending on number of completed chemotherapy courses

chemioterapii bądź jej definitywnego zakończenia. Liczbowy i procentowy udział chorych w opisywanych sytuacjach przedstawiał się następująco:

- 164 chore (24,1%) otrzymały jedynie 4 kursy cisplatyny z powodu zbyt późnego włączenia chemioterapii;
- 12 chorych (1,8%) zakończyło chemioterapię na 2 lub 3 kursach z powodu podwyższenia parametrów kreatyniny powyżej 2 mg%;
- 19 chorych (2,8%) odmówiło kontynuowania chemioterapii po 1. lub 2. kursie cisplatyny;
- u 24 chorych (3,5%) przerwano podawanie cisplatyny po 3, 4 i 5 kursach z powodu bólów brzucha, biegunki i wymiotów;
- u 9 chorych (1,3%) zakończono podawanie cisplatyny po 2 i 4 kursach z powodu podwyższenia parametrów wątrobowych;
- u 5 chorych (0,07%) przerwano leczenie i nie ukończono radioterapii z powodu pogorszenia stanu ogólnego i zaburzeń krążenia po podaniu 1 lub 2 kursów chemioterapii.

Ilość podanych kursów chemioterapii obliczono oddzielnie dla chorych w dwóch przedziałach wiekowych – poniżej 60 lat oraz ukończone i powyżej 60 lat. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli 1 i przedstawiono graficznie na rys. 2 – dla pacjentek poniżej 60 lat i rys. 3 – dla starszych. Toksyczność hematologiczną oceniano przy zastosowaniu 5-stopniowej tabeli oceny nasilenia działań niepożądanych, zgodnej ze skalą RTOG/EORTC dla oceny wczesnych reakcji popromiennych dla szpiku kostnego.



Rys. 2. Procentowy udział chorych w wieku poniżej 60 lat w zależności od liczby podanych kursów chemioterapii

Fig. 2. Percent share of patients under 60 depending on number of administered chemotherapy courses

Liczba podanych kursów chemioterapii Number of administered chemotherapy courses	Wiek <60 lat 494 (100%) Age <60 years 494 (100%)	Wiek ≥60 lat 187 (100%) Age ≥60 years 187 (100%)
6 kursów 6 courses	41 (8,3%)	10 (5,3%)
5 kursów 5 courses	196 (39,7%)	42 (22,5%)
4 kursy 4 courses	163 (33,0%)	86 (46,0%)
3 kursy 3 courses	56 (11,3%)	26 (13,9%)
2 kursy 2 courses	25 (5,1%)	11 (5,9%)
1 kurs 1 course	13 (2,6%)	12 (6,4%)

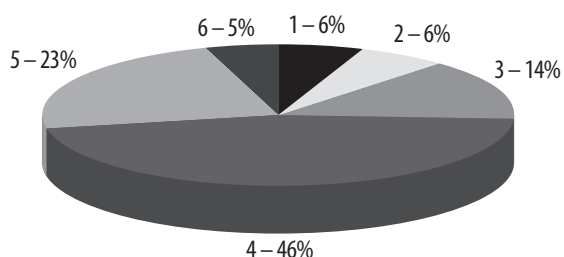
Tabela 1. Zależność liczby podanych kursów chemioterapii od wieku chorych

Table 1. Correlation between number of completed chemotherapy courses and patients' age

- 19 pacjentów (2,8%) odmówiło kontynuowania chemioterapii po 1 lub 2 kursach;
- 24 pacjentów (3,5%) przerwało podawanie cisplatyny po 3, 4 lub 5 kursach z powodu bólów brzucha, biegunki i wymiotów;
- 9 pacjentów (1,3%) przerwało podawanie cisplatyny po 2 i 4 kursach z powodu podwyższenia parametrów wątrobowych;
- 5 pacjentów (0,07%) przerwało leczenie i nie ukończyło radioterapii z powodu pogorszenia ogólnego stanu i zaburzeń krążenia po podaniu 1 lub 2 kursów chemioterapii.

Liczba podanych kursów chemioterapii obliczono oddzielnie dla chorych w dwóch przedziałach wiekowych – poniżej 60 lat oraz ukończone i powyżej 60 lat. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli 1 i przedstawiono graficznie na rys. 2 (dla pacjentek poniżej 60 lat) i na rys. 3 (dla starszych).

Hematologiczną toksyczność oceniano przy zastosowaniu 5-stopniowej tabeli oceny nasilenia działań niepożądanych, zgodnej ze skalą RTOG/EORTC dla oceny wczesnych reakcji popromiennych dla szpiku kostnego.



Rys. 3. Procentowy udział chorych w wieku równym lub powyżej 60 lat w zależności od liczby podanych kursów chemioterapii

Fig. 3. Percent share of patients aged 60 and over depending on number of administered chemotherapy courses

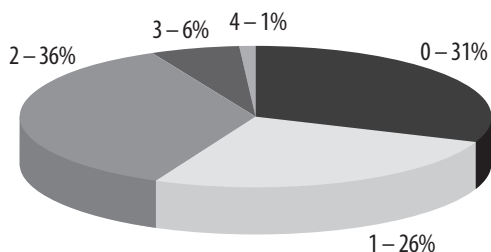
Niedokrwistość wyrażoną poziomem hemoglobiny poniżej 11,0 g/dl stwierdzono w trakcie leczenia u 67 (9,8%) chorych z badanej grupy i ze względu na niewielki praktyczny jej wpływ na przebieg leczenia nie dokonano dalszego podziału na stopnie nasilenia niedokrwistości, oceniając jedynie częstość występowania niedokrwistości w dwu uprzednio zdefiniowanych grupach wiekowych. W grupie pacjentek poniżej 60 lat stwierdzono występowanie niedokrwistości u 54 z 494 (10,9%), zaś w przypadku starszych – u 13 z 187 (7%).

W badanej grupie małopłytkowość poniżej $100 \times 10^9/l$ wystąpiła w trakcie leczenia w 36 (5,3%) przypadkach. Nasilenie leukopenii oceniano w stosunku do całej grupy oraz z uwzględnieniem przedziałów wiekowych. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli 2 i przedstawiono graficznie na rys. 4 i 5.

Spośród 292 chorych, u których stwierdzono leukopenię w 2., 3. i 4. stopniu, u 242 była ona przyczyną niepodania pełnej, założonej pierwotnie liczby kursów chemioterapii. W tej grupie 110 pacjentek w 2. i 46 chorych w 3. i 4. stopniu toksyczności hematologicznej otrzymało leczenie wspomagające w postaci czynnika stymulującego wzrost granulocytów G-CSF. Stosowano filgrastim w dawkach 48 mln j.m. oraz 30 mln j.m. zależnie od masy ciała przez okres nie krótszy niż 5-7 dni, co pozwoliło kontynuować chemioterapię 128 pacjentkom – u 70 podano 4 kursy, u 39 – 3 kursy, a u 19 – 2 kursy cisplatyny. Należy podkreślić, że wszystkie te chore ukończyły leczenie napromienianiem, otrzymując należne dawki z radioterapii.

Oceniano stopień nasilenia wczesnych niepożądanych reakcji popromiennych ze strony pęcherza moczowego. Oceny dokonano w całej grupie oraz z uwzględnieniem przedziałów wiekowych. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli 3 i przedstawiono graficznie na rys. 6 i 7.

Oceniano stopień nasilenia wczesnych niepożądanych reakcji popromiennych przewodu pokarmowego. Oceny dokonano w całej grupie oraz z uwzględnieniem przedziałów wiekowych. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli 4 i przedstawiono graficznie na rys. 8 i 9.



Rys. 4. Procentowy udział chorych w zależności od stopnia nasilenia niepożądanej wczesnej reakcji popromiennej – leukopenii w całej badanej grupie

Fig. 4. Percent share of patients depending on severity of adverse early radiation-induced leukopenia in the entire study population

	Stopień nasilenia odczynu Severity of reaction				
	0	1	2	3	4
Leukocyty ($\times 10^9/l$) Leukocytes ($\times 10^9/l$)	$\geq 4,0$	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	$< 1,0$
Cała grupa: n=681 Entire group: n=681	208 (30,5%)	181 (26,6%)	246 (36,1%)	40 (5,9%)	6 (0,9%)
Wiek ≥ 60 lat: n=187 Age ≥ 60 years: n=187	53 (28,3%)	54 (28,9%)	64 (34,2%)	12 (6,4%)	4 (2,1%)
Wiek < 60 lat: n=494 Age < 60 years: n=494	156 (31,6%)	126 (25,5%)	182 (36,8%)	28 (5,7%)	2 (0,4%)

Tabela 2. Ocena nasilenia niepożądanego wczesnego reakcji popromiennej – leukopenii dla całej grupy oraz z uwzględnieniem przedziałów wiekowych

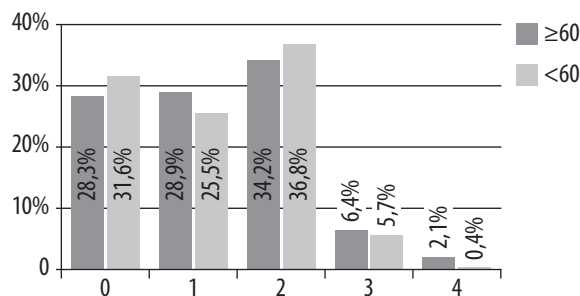
Table 2. Assessment of severity of adverse early radiation-induced leukopenia in the entire group and in subgroups stratified according to age

EORTC classification for early radiation-induced bone marrow reactions.

Anemia defined as hemoglobin level below 11.0 g/dl has been noticed in 67 (9.8%) patients in the study population. Due to a negligible effect thereof on course of treatment, no further stratification has been made in relation to severity of anemia, while focusing solely on incidence of anemia in both above-defined age groups. In patients under 60, anemia was noticed in 54/494 (10.9%), while in those aged 60 and over – in 13/187 (7%).

In the study population, thrombocytopenia below $100 \times 10^9/L$ was seen in 36 (5.3%) cases.

Severity of leukopenia was assessed in the entire group, taking into consideration age strata. Obtained results are summarized in table 2 and presented graphically in figs. 4 and 5. Among 292 patients with leukopenia at grades 2, 3 and 4,

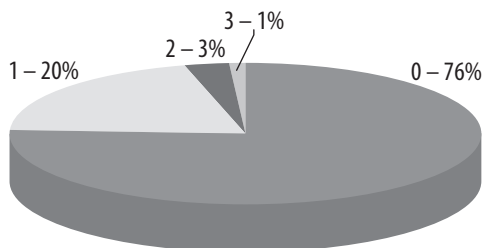


Rys. 5. Procentowy udział chorych w zależności od stopnia nasilenia niepożądanej wczesnej reakcji popromiennej – leukopenii z podziałem na dwie grupy wiekowe

Fig. 5. Percent share of patients depending on severity of early adverse radiation-induced leukopenia stratified in two age groups

OMÓWIENIE

Radiochemioterapia oparta na cisplatynie stała się obecnie standardem leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. Badania randomizowane przeprowadzone na dużej liczbie kobiet i opublikowane w USA w 1999 roku⁽²⁻⁴⁾ wykazały poprawę 3-letnich przeżyć o 10-18% w grupach chorych leczonych radiochemioterapią. Zysk terapeutyczny był największy w przypadku stosowania cisplatyny. Mechanizm działania cisplatyny to zwiększenie promieniowrażliwości słabo utlenowanych komórek nowotworowych, jednocześnie zwiększenie efektu letalnego napromieniania w guzie i zahamowanie naprawy uszkodzeń potencjalnie letalnych^(6,7). W Polsce tematem tym zajmował się między innymi Roszak⁽⁸⁾. W swojej rozprawie habilitacyjnej wykazał, że radiochemioterapia jest skuteczniejszą metodą leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy aniżeli wyłączna radioterapia. Jednak nie wszystkie przeprowadzone badania wykazały wpływ na przeżycia. Pearcey i wsp.⁽⁹⁾ w badaniu kanadyjskim nie wykazali statystycznie istotnych różnic w przeżyciach chorych leczonych obiema metodami. W wielu pracach^(5,10) autorzy wskazują na trudności w leczeniu radiochemioterapią związane z toksycznością, dotyczącą głównie szpiku. Serkies i Jassem⁽¹¹⁾, oceniając możliwość realizacji założeń leczenia i wczesną toksyczność związaną z jednoczesną radiochemioterapią chorych na raka szyjki macicy, możliwość podania co najmniej 4 kursów chemioterapii stwierdzili w 74% przypadków, zaś zaplanowanych 5 kursów – w 45%. Toksyczność hematologiczna wyrażona leukopenią w 1. i 2. stopniu występowała w 44%, zaś w 3. i 4. stopniu – w 5%. Najpoważniejszą komplikacją uniemożliwiającą kontynuowanie radiochemioterapii okazało się upośledzenie funkcji nerek z mocznicą. Bardzo wartościowym aspektem omawianej pracy polskich autorów było wykazanie, że dodanie cisplatyny raz w tygodniu do frakcjonowanej radioterapii istotnie zwiększa toksyczność takiego leczenia. Roszak⁽⁸⁾ w swojej pracy wykazał wzrost toksyczności hematologicznej



Rys. 6. Procentowy udział chorych w zależności od stopnia nasilenia niepożądanego wczesnego reakcji popromiennej układu moczowego w całej badanej grupie

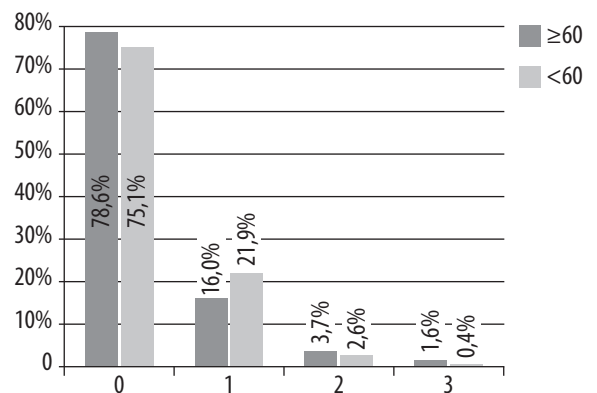
Fig. 6. Percent share of patients depending on severity of early radiation-induced digestive tract disorders in the entire study group

	Stopień nasilenia odczynu <i>Severity of reaction</i>				
	0	1	2	3	4
Odczyn wczesny układu moczowego <i>Early adverse reaction in the urinary tract</i>					
Cała grupa: n=681 <i>Entire group: n=681</i>	518 (76,1%)	138 (20,3%)	20 (2,9%)	5 (0,7%)	0
Wiek ≥60 lat: n=187 <i>Age ≥60 years: n=187</i>	147 (78,6%)	30 (16,0%)	7 (3,7%)	3 (1,6%)	0
Wiek <60 lat: n=494 <i>Age <60 years: n=494</i>	371 (75,1%)	108 (21,9%)	13 (2,6%)	2 (0,4%)	0

Tabela 3. Stopień nasilenia wczesnych niepożądanych reakcji popromiennych pęcherza moczowego dla całej grupy oraz z uwzględnieniem przedziałów wiekowych

Table 3. Severity of early radiation-induced bladder disorders in the entire group and stratified for age

in 242 persons this resulted in non-administration of the entire, preplanned number of chemotherapy courses. In this group, 110 patients with grade 2 hematological toxicity and 46 patients with toxicity grades 3 and 4 received supportive treatment in the form of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). Filgrastim was administered at doses 48 mln IU and 30 mln IU, depending on body mass over no less than 5-7 days, enabling resumption of chemotherapy in 128 patients: 70 thereof received 4 courses of cisplatin, 39 – 3 courses and 19 – 2 courses. Noteworthy is that all these patients completed radiotherapy, receiving entire preplanned total doses.



Rys. 7. Procentowy udział chorych w zależności od stopnia nasilenia niepożądanego wczesnego reakcji popromiennej układu moczowego z podziałem na dwie grupy wiekowe

Fig. 7. Percent share of patients depending on severity of early radiation-induced digestive tract disorders stratified for age

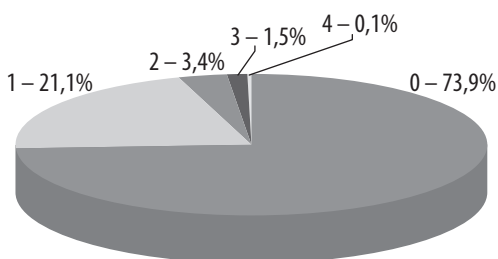
Odczyn wczesny przewodu pokarmowego <i>Early radiation-induced reaction of digestive tract</i>	Stopień nasilenia odczynu <i>Severity of reaction</i>				
	0	1	2	3	4
Cała grupa: n=681 <i>Entire group: n=681</i>	503 (73,9%)	144 (21,1%)	23 (3,4%)	10 (1,5%)	1 (0,1%)
Wiek ≥60 lat: n=187 <i>Age ≥60 years: n=187</i>	135 (72,2%)	36 (19,3%)	9 (4,8%)	7 (3,7%)	0
Wiek <60 lat: n=494 <i>Age <60 years: n=494</i>	368 (74,5%)	108 (21,9%)	14 (2,8%)	3 (0,6%)	1 (0,2%)

Tabela 4. Stopień nasilenia wczesnych niepożądanych reakcji popromiennych przewodu pokarmowego dla całej grupy oraz z uwzględnieniem przedziałów wiekowych

Table 4. Severity of early radiation-induced digestive tract disorders in the entire group and stratified for age

dotyczącej poziomu hemoglobiny, liczby leukocytów i granulocytów, jednak nasilenie tych niepożądanych reakcji wczesnych ze strony układu krwiotwórczego nie stanowiło przeszkody w realizacji planowanego leczenia. Obserwował też nasilenie wczesnych odczynów popromiennych w odbytynicy, głównie w 1. stopniu, nie stwierdził zaś istotnego nasilenia innych wczesnych odczynów w tkankach zdrowych w stosunku do chorych leczonych wyłączną radioterapią. W badaniu, które przeprowadzili Tan i wsp.⁽¹²⁾, najczęstszą przyczyną niepodania wszystkich kursów chemioterapii były odczyny ze strony przewodu pokarmowego.

W naszej pracy wczesne niepożądane reakcje popromienne w różnym stopniu nasilenia wystąpiły: u 163 (23,9%) pacjentek – z układu moczowego, u 178 (26,1%) – z układu pokarmowego oraz u 473 (69,4%) badanych



Rys. 8. Procentowy udział chorych w zależności od stopnia nasilenia niepożądanej wczesnej reakcji popromiennej przewodu pokarmowego w całej badanej grupie

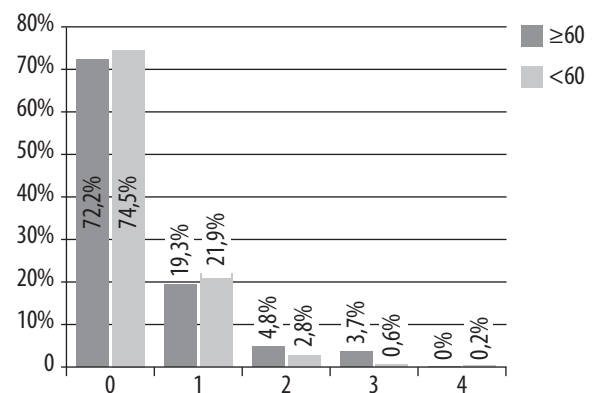
Fig. 8. Percent share of patients depending on severity of early radiation-induced digestive tract disorders in the entire study group

Analysis included severity of early adverse radiation-induced bladder disorders. Assessment encompassed the entire group taking into account age strata. Obtained results are summarized in table 3 and presented graphically in figs. 6 and 7.

Analysis included severity of early radiation-induced digestive tract disorders. Evaluation encompassed the entire group and age-dependent subgroups. Obtained results are summarized in table 4 and presented graphically in figs. 8 and 9.

DISCUSSION

Cisplatin-based radiochemotherapy currently is the standard treatment of patients with advanced cervical cancer. Randomized trials performed in the USA and published in 1999⁽²⁻⁴⁾ confirmed improvement of 3-years' survival rates by 10-18% in patients treated by radiochemotherapy. Clinical benefit was most pronounced with cisplatin-based protocols. Mechanism of action of cisplatin consists in enhanced radiosensitivity of poorly oxidized tumor cells, increased lethal effect of radiation within the tumor and inhibition of repair of potentially lethal damage^(6,7). In Poland, this issue has been explored by Roszak and others⁽⁸⁾. In his habilitation thesis, he demonstrated that radiochemotherapy is more effective in the treatment of late-stage cervical cancer than radiotherapy alone. However, not all studies published to date confirm such a favorable effect on survival. In a Canadian study, Percy et al.⁽⁹⁾ failed to demonstrate any significant difference in outcome of patients treated by either modality. In several papers^(5,10) authors highlight problems associated with radiochemotherapy, i.e. considerable toxicity mainly on the part of bone marrow. When assessing the ability to complete pre-planned treatment protocol and early radiochemotherapy-associated toxicity in patients with cervical cancer, Serkies and Jassem⁽¹¹⁾ report the probability of application



Rys. 9. Procentowy udział chorych w zależności od stopnia nasilenia niepożądanej wczesnej reakcji popromiennej przewodu pokarmowego z podziałem na dwie grupy wiekowe

Fig. 9. Percent share of patients depending on severity of early radiation-induced digestive tract disorders stratified for age

– z układu krwiotwórczego w postaci leukopenii. W porównaniu z omawianymi pracami leukopenia w naszym materiale występowała częściej, choć częstość tego powikłania w stopniach 3. i 4. jest podobna – 5% vs 6,8%. W trakcie obserwacji u 6 pacjentek stwierdzono leukopenię 4. stopnia. W porównaniu z innymi opracowaniami należy zwrócić uwagę na fakt, że leukopenia nie jest w nich powodem przerywania leczenia, zaś właściwe stosowanie leczenia wspomagającego pozwala na dokończenie radiochemioterapii z redukcją liczby kursów. U jednej z pacjentek po podaniu pełnej dawki teleterapii wystąpił odczyn 4. stopnia w postaci krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, wymagających stosowania przetoczenia krwi. Uniemożliwiło to zastosowanie brachyterapii u tej chorej. Podobne problemy dotyczące powikłań ze strony odbytницы opisywali inni autorzy⁽⁸⁾. Analogicznie do innych opracowań odczyn wczesne pęcherza moczowego i jelit w naszym materiale

of at least 4 chemotherapy courses at 74% and that of 5 courses – at 45%. Hematological toxicity manifesting by leukopenia grade 1 and 2 was noticed in 44% of the patients and leukopenia grade 3 and 4 – in 5%. The most severe complication precluding adherence to treatment protocol was renal failure manifesting by uremia. A most valuable contribution of this paper by Polish authors is the statement that addition of cisplatin administered once-weekly to fractional radiotherapy significantly increased toxicity of this regimen. Roszak⁽⁸⁾ noticed more pronounced hematological toxicity affecting the level of hemoglobin, leukocytes and granulocytes, but severity of these early adverse reactions on the part of the hematopoietic system was not a hindrance to continue the pre-planned treatment protocol. He also noticed exacerbation of early radiation-induced reactions within the rectum, usually of grade 1 severity, without concomitant clinically significant exacerbation of reaction in other healthy tissues

Załącznik 1.

Appendix 1.

Narząd <i>Organ</i>	Stopień nasilenia odczynu <i>Severity of reaction</i>				
	0	1	2	3	4
Szpik – leukopenia <i>Bone marrow – leukopenia</i>	>4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0

Wczesna reakcja popromienna wg skali RTOG/EORTC dla szpiku (leukopenia)

Early radiation-induced bone marrow reaction according to the RTOG/EORTC scale (leukopenia)

Stopień <i>Grade</i>	Pęcherz moczowy <i>Urinary bladder</i>
0	Bez zmian <i>No alterations</i>
1	Częstsze oddawanie moczu (×2) lub nykturia, dolegliwości dyzuryczne (bez leczenia) <i>Frequent urination (×2) or nycturia, dysuria not requiring treatment</i>
2	Częstomocz lub nykturia (>1/godz.), dolegliwości dyzuryczne wymagające leczenia <i>Frequent urination (>1/hour) or nycturia, dysuria requiring treatment</i>
3	Częstomocz i nykturia z dolegliwościami bólowymi wymagającymi narkotycznych leków przeciwbólowych, krwiomocz <i>Frequent urination and nycturia with pain necessitating narcotic analgesics, hematuria</i>
4	Krwiomocz z wtórną niedokrwistością, ostre bóle skurczowe, owrzodzenie, martwica <i>Hematuria resulting in anemia, acute crampy pain, ulcerations, necrosis</i>
	Jelito cienkie i grube, odbytница <i>Small bowel, large bowel, rectum</i>
0	Bez zmian <i>No alterations</i>
1	Zwiększona częstość lub zmiana konsystencji wypróżnień, bóle odbytницы niewymagające leczenia <i>Increased frequency or changed consistency of stool, anorectal pain not requiring treatment</i>
2	Biegunka ze stolcami śluzowymi, bóle odbytnicze lub brzuszne wymagające leczenia <i>Diarrhea with mucous stool, anorectal and abdominal pain necessitating treatment</i>
3	Śluzowa biegunka, krwawienia wymagające leczenia, odwodnienie, konieczność żywienia pozajelitowego <i>Mucous diarrhea, rectal bleeding requiring treatment, dehydration requiring parenteral nutrition</i>
4	Przetoki, perforacje, krwawienia żołądkowo-jelitowe wymagające przetoczeń krwi <i>Fistulas, perforations, gastrointestinal bleeding necessitating blood transfusions</i>

Wczesny odczyn popromienny ze strony jelit i pęcherza moczowego wg skali RTOG/EORTC

Early radiation-induced bowels and bladder reaction according to the RTOG/EORTC scale

nie stanowiły istotnej przeszkody w realizacji zaplanowanego leczenia.

Zaawansowany wiek chorych nie stanowi przeciwwskazania do stosowania radiochemioterapii w leczeniu raka szyjki macicy, jednak w praktyce klinicznej pacjenci ci niezadko bywają wykluczani z takiego leczenia. W dostępnej literaturze⁽¹⁴⁾ nie opisywano różnic w podejściu do strategii leczenia u chorych po 60. roku życia. W naszym materiale kryterium wieku nie było brane pod uwagę przy kwalifikacji chorych do radiochemioterapii. W badaniu wyodrębniliśmy dwie kategorie – pacjentki poniżej 60 lat i starsze, które skończyły 60. rok życia. Oceniając liczbę podanych kursów chemioterapii, stwierdziliśmy mniejszy odsetek realizacji pełnego założonego leczenia w grupie starszej w porównaniu z młodszą – odpowiednio 6 kursów otrzymało 5,3% vs 8,3%, a 5 kursów – 22,5% vs 39,7%. W grupie starszej najwięcej pacjentek – 46% otrzymało 4 kursy chemioterapii.

Najczęstszym działaniem niepożądanym programów z chemioterapią w standardowych dawkach jest toksyczność hematologiczna, pod postacią leukopenii, występująca zarówno u pacjentek młodych, jak i w podeszłym wieku⁽¹²⁾. W badanych przez nas przedziałach wiekowych nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu leukopenii z wyjątkiem niewielkiej liczebnie grupy chorych z nasileniem toksyczności w 4. stopniu – powikłanie to obserwowano częściej u chorych starszych – 2,1% vs 0,4%.

Mimo zastosowania czynników wzrostu granulocytów (G-CSF) – podawanego rutynowo filgrastimu w dawce zależnej od masy ciała 30 lub 48 mln j.m. dziennie przez co najmniej 5 dni z powodu leukopenii zmniejszono liczbę wlewów chemioterapii u 128 (21%) pacjentek. Należy podkreślić, że wszystkie te chore ukończyły leczenie napromienianiem, otrzymując należne dawki radioterapii. Oceniając nasilenie wczesnego odczynu popromiennego układu moczowego w grupach wiekowych, stwierdziliśmy większy odsetek odczynów 3. stopnia u chorych starszych. Nie obserwowano istotnych różnic w pozostałych stopniach nasilenia odczynu.

Oceniając nasilenie wczesnego odczynu popromiennego przewodu pokarmowego, stwierdziliśmy większą częstość ostrych reakcji ze strony jelit w 2. i 3. stopniu u chorych starszych, odpowiednio 4,8% vs 2,8% i 3,7% vs 0,6%. W literaturze nie znaleźliśmy danych opisujących nasilenie wczesnych reakcji popromiennych w zależności od wieku.

WNIOSKI

1. Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy w sposób skojarzony radiochemioterapią zwiększa toksyczność głównie hematologiczną. Z tego powodu prawie 1/3 chorych nie otrzymała zaplanowanych kursów cisplatyny.
2. Nieznacznie zwiększona toksyczność u chorych starszych nie miała wpływu na możliwość realizacji leczenia radiochemioterapią.

compared with patients treated by radiotherapy alone. In a study by Tan et al.⁽¹²⁾, the most common cause of premature discontinuation of chemotherapy were digestive tract-associated reactions.

In our material, early post-radiation reactions of varying severity were noticed within the urinary system in 163 patients (23.9%), within the digestive tract in 178 patients (26.1%) and within the hematopoietic system in 473 patients (69.4%), usually in the form of leukopenia. Compared with these data, the incidence of leukopenia in our material was higher, although its frequency at grades 3 and 4 was essentially similar (5% vs. 6.8%). Over the entire study, grade 4 leukopenia has been noticed in 6 patients. Noteworthy is that compared with these studies, leukopenia did not result in discontinuation of treatment, while an adequate supportive treatment enables completion of radiochemotherapy with reduction of chemotherapy courses. One of our patients, after completion of her radiotherapy, developed a grade 4 reaction in the form of lower gastrointestinal tract bleeding, which required blood transfusions and precluded application of brachytherapy in this patient. Similar problems with rectum-related complications have been encountered by other authors too⁽⁸⁾. In our material and other reports, early reactions on the part of bladder and bowels did not constitute a significant obstacle in realization of preplanned treatment.

Advanced age as such was not a contraindication for the use of radiochemotherapy in the treatment of cervical cancer, although in everyday clinical practice such patients not infrequently are excluded from this therapeutic modality. Available literature⁽¹⁴⁾ does not mention any differences in therapeutic approach to patients over 60. In our material, the criterion of age was not taken into account when qualifying patients for radiochemotherapy. For the sake of our study, we have stratified patients into two age categories: those under and those over 60. When assessing the number of completed chemotherapy courses, we have noticed an inferior rate of completion of the preplanned treatment protocol in the older group as compared with the younger group: 6 courses have been completed by 5.3% vs. 8.3% and 5 courses – 22.5% vs. 39.7%, respectively. In the older group, most patients (46%) completed 4 chemotherapy courses.

Most common adverse effect of chemotherapy protocols using standard doses is hematological toxicity in the form of leukopenia, developing both in younger and in elderly patients⁽¹²⁾. In age strata analyzed in the present study, no significant differences as to incidence of leukopenia have been noticed, except for a small group of patients with grade 4 toxicity – this complication was more common in the elderly (2.1% vs. 0.4%).

In spite of routinely used granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) (filgrastim, 30-48 million IU, depending on body mass daily for at least 5 days), due to developing leukopenia the number of chemotherapy courses has been reduced in 128 (21%) patients. Noteworthy is that

3. Wczesne odczyny popromienne układu moczowego i pokarmowego nie miały istotnego wpływu na realizację zaplanowanego leczenia.
4. Zastosowanie leczenia wspomagającego w postaci G-CSF umożliwia kontynuowanie leczenia napromianiem bez przerw do zaplanowanych dawek.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2011.
2. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. i wsp.: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1144-1153.
3. Morris M., Eifel P.J., Lu J. i wsp.: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1137-1143.
4. Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. i wsp.: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1339-1348.
5. Abu-Rustum N.R., Lee S., Correa A., Massad L.S.: Compliance with and acute hematologic toxic effects of chemoradiation in indigent women with cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2001; 81: 88-91.
6. Eifel P.J.: Chemoradiation for carcinoma of the cervix: advances and opportunities. *Radiat. Res.* 2000; 154: 229-236.
7. Urbański K., Klimek M., Bieda T. i wsp.: Leczenie skojarzone chorych na raka szyjki macicy. *Współcz. Onkol.* 2006; 10: 280-284.
8. Roszak A.: Badania nad skutecznością radiochemioterapii chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. Rozprawa habilitacyjna, Wielkopolskie Centrum Onkologii, 2005.
9. Pearcey R., Brundage M., Drouin P. i wsp.: Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 966-972.
10. Vrdoljak E., Hamm W.: Current state-of-the-art of concomitant chemoradiation in cervical carcinomas. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003; 24: 475-479.

all these patients completed radiotherapy and received total preplanned radiation dose.

Concerning severity of early radiation-induced urinary disorders in both age groups, we have noticed a higher rate of grade 3 reactions in elderly patients. No significant differences in other severity grades have been noticed.

As to the severity of early radiation-induced digestive tract disorders, there was an increased incidence of acute grade 2 and 3 reactions in the elderly (4.8% vs. 2.8% and 3.7% vs. 0.6%, respectively). We have not found any literature data on the severity of early radiation-induced reactions depending on age.

CONCLUSIONS

1. Combined treatment of advanced cervical cancer by radiochemotherapy increases toxicity, mainly hematological. Therefore, almost 1/3 of the patients have not received preplanned chemotherapy course.
2. Slightly increased toxicity in older patients did not affect their ability to complete radiochemotherapy.
3. Early radiation-induced urinary and digestive tract reactions did not affect significantly the realization of pre-planned treatment protocol.
4. Use of supportive treatment in the form of G-CSF enabled continuation of radiotherapy and delivery without interruption of preplanned total doses.

11. Serkies K., Jassem J.: Concurrent weekly cisplatin and radiotherapy in routine management of cervical cancer: a report on patient compliance and acute toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 60: 814-821.
12. Tan L.T., Russell S., Burgess L.: Acute toxicity of chemo-radiotherapy for cervical cancer: the Addenbrooke's experience. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2004; 16: 255-260.
13. Ikushima H., Osaki K., Furutani S. i wsp.: Chemoradiation therapy for cervical cancer: toxicity of concurrent weekly cisplatin. *Radiat. Med.* 2006; 24: 115-121.
14. Uma K.D., Ramesh C., Reddy R. i wsp.: Gynaecological malignancies in elderly women – a profile of clinical challenge. *International Journal of Gynecological Cancer* 2006; 16 suppl. 3: 777-778.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów publikacja artykułu w czasopiśmie „**Current Gynecologic Oncology**” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.

Received: 19.10.2012

Accepted: 30.10.2012

Published: 30.11.2012

Zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej w nowotworach wywodzących się z narządów płciowych kobiet

Intraoperative radiotherapy in the treatment of female genital malignancies

Применение межоперационной радиотерапии в опухолях, полученных из половых женских органов

¹ Katedra Onkologii i Klinika Brachyterapii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

² Oddział Radioterapii I, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

³ Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

⁴ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Correspondence to: Dr n. med. Marta Biedka, Oddział Radioterapii I, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel.: 52 374 33 74, e-mail: martabiedka@tlen.pl

Podziękowania

Pragniemy podziękować za opinię i cenne uwagi Panu Prof. UMK dr. hab. n. med. Łukaszowi Wicherkowi. Szczególne podziękowania składamy Panu Dyrektorowi Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy Dr. n. med. Zbigniewowi Pawłowiczowi.

Acknowledgements

We are grateful to professor Łukasz Wicherek for his opinions and valuable comments. Particular thanks are due to Zbigniew Pawłowicz, M.D., Director of Professor F. Łukaszczyk Cancer Center in Bydgoszcz.

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Śródoperacyjna radioterapia jest innowacyjną techniką umożliwiającą podanie pojedynczej wysokiej dawki radioterapii, najczęściej w leczeniu skojarzonym z teleterapią po leczeniu operacyjnym, wykorzystywaną do leczenia zarówno zmian pierwotnych, jak i nawrotowych. Podejście to ma kilka zalet od strony radiobiologicznej, fizycznej i klinicznej. Jedną z nich jest możliwość napromieniania, w trakcie leczenia chirurgicznego, wybranych obszarów anatomicznych zidentyfikowanych jako obszary wysokiego ryzyka i/lub guza resztkowego, z jednoczesną ochroną prawidłowych tkanek, dużych nerwów, naczyń, które mogą być przesunięte z obszaru napromieniania lub zakryte specjalnymi osłonami. Do istotnych korzyści śródoperacyjnej radioterapii należą podanie wysokiej całkowitej dawki z radioterapii, zwiększona kontrola miejscowa, a także większy wpływ na całkowite przeżycia. Wśród możliwych technik radioterapii śródoperacyjnej wymienia się brachyterapię generującą energię fotonową o wysokiej mocy dawki z wykorzystaniem tymczasowych lub stałych aplikatorów oraz zastosowanie mobilnych przyspieszaczy liniowych będących głównie źródłem elektronów. W porównaniu z brachyterapią czy teleterapią radioterapia śródoperacyjna ma kilka istotnych zalet, między innymi w trakcie zabiegu marginesy po resekcji guza mogą być napromienione celem zmniejszenia prawdopodobieństwa pozostawienia komórek nowotworowych w linii cięcia, ponadto ogranicza się ryzyko błędu „geograficznego”, dzięki możliwości obejrzenia w czasie rzeczywistym lub palpacji łoża pooperacyjnej. Radioterapia śródoperacyjna wpływa także na zmniejszenie dawki na skórę, tkankę podskórną i kości, a pojedyncza dawka daje większy efekt radiobiologiczny w porównaniu z konwencjonalną radioterapią. Celem pracy jest wskazanie nowotworów narządu rodowego, które mogą być leczone z wykorzystaniem śródoperacyjnej radioterapii.

Słowa kluczowe: śródoperacyjna radioterapia, operacja, rak, leczenie skojarzone, brachyterapia

Summary

Intraoperative radiotherapy is an innovative boosting technique enabling administration of single high dose of radiation, usually combined with external beam radiotherapy following surgery, used in the treatment of both primary and recurrent lesions. Such an approach offers several radiobiological, physical and clinical benefits. One of them is the option to irradiate selected anatomical areas identified during surgery as high-risk and/or residual tumor sites while protecting adjacent normal tissues, major nerve trunks and blood vessels, which may be displaced out of the irradiated field or covered with special shields. Key benefits of intraoperative radiotherapy include delivery of high total dose of radiation, superior local control and greater influence on overall survival. Available techniques of intraoperative radiotherapy include brachytherapy, generating high energy photon radiation using temporary or permanent applicators and mobile linear accelerators, which are the main source of electrons. Compared with conventional brachytherapy or telerradiotherapy, intraoperative radiotherapy offers several benefits including: ability to irradiate resection margins in order to reduce the risk of recurrence from tumor cells remaining the resection plane and reduction of risk of "geographical error", enabling real-time inspection or palpation of surgical site. Furthermore, intraoperative radiotherapy makes possible reduction of radiation dose delivered to the skin, subcutaneous tissue and bones, while a large single dose provides an enhanced biological effect as compared with conventional radiotherapy. The aim of this paper was to point out types of female genital tumors which may be treated using intraoperative radiotherapy.

Key words: intraoperative radiotherapy, surgery, gynecologic cancer, combined treatment, brachytherapy

Содержание

Межоперационная радиотерапия является инновационной техникой, позволяющей применять разовые высокие дозы радиотерапии, чаще всего в процессе лечения в комбинации с телетерапией после хирургического вмешательства, используемой для лечения как первоначальных, так и рецидивирующих изменений. Данный подход имеет несколько преимуществ с радиобиологической, физической и клинической сторон. Одним из них является возможность облучения в процессе хирургического лечения избранных анатомических областей, идентифицированных как области высокого риска и/или остаточной опухоли, при одновременной защите здоровых тканей, крупных нервов, сосудов, которые могут быть отодвинуты из области облучения либо прикрыты специальными предохранительными защитами. К существенным пользам межоперационной радиотерапии следует отнести возможность применения высокой полной дозы радиотерапии, усиленный местный контроль, а также повышенное влияние на полную выживаемость. Среди возможных для применения техник межоперационной радиотерапии указывают брахитерапию, генерирующую энергию фотонов с высокой мощностью дозы при использовании временных или постоянных аппликаторов, а также применение мобильных линейных ускорителей, являющихся в основном источником электронов. В сравнении с брахитерапией или телетерапией, межоперационная радиотерапия имеет несколько существенных преимуществ, м.пр. в ходе операции поля после резекции опухоли могут подвергаться облучению для снижения вероятности оставления опухолевых клеток на линии резки. Кроме этого ограничивается риск «географический» ошибки, благодаря возможности осмотра в реальном времени либо пальпации места после резекции органа. Межоперационная радиотерапия влияет также на уменьшение дозы на кожу, подкожную ткань и кости, а одноразовая доза дает более мощный радиобиологический эффект в сопоставлении с конвенциональной радиотерапией. Целью работы является указание опухолей детородного органа, которые могут подвергаться лечению с применением межоперационной радиотерапии.

Ключевые слова: межоперационная радиотерапия, операция, рак, комбинационное лечение, брахитерапия

WSTĘP

Śródoperacyjną radioterapię (*intraoperative radiation therapy*, IORT) definiuje się jako napromienianie guzów lub łoży po guzie w trakcie zabiegu operacyjnego. IORT jest wykorzystywana w leczeniu zarówno zmian pierwotnych, jak i nawrotowych. Wśród możliwych technik wymienia się brachyterapię generującą energię fotonową o wysokiej mocy dawki z wykorzystaniem tymczasowych lub stałych aplikatorów oraz zastosowanie mobilnych przyspieszaczy liniowych będących źródłem elektronów⁽¹⁾.

INTRODUCTION

Intraoperative radiation therapy (IORT) is defined as irradiation of tumors or tumor bed during surgery. IORT is used both in the treatment of both primary and recurrent lesions. Other available techniques include brachytherapy generating high energy photons using temporary or permanent applicators and use of mobile linear accelerators as source of electrons⁽¹⁾.

IORT is not a novel concept – it's origins date back to 1909, when Carl Beck used this technique in the treatment of inoperable stomach cancer and bowel cancer,

Radioterapia śródoperacyjna nie jest nową koncepcją – jej początki datuje się na rok 1909, gdy Carl Beck zastosował tę metodę w leczeniu nieoperacyjnego raka żołądka i raka jelita, jednak bez dobrego efektu, w związku z wykorzystaniem zbyt niskiej energii źródła i niskiej dawki frakcyjnej⁽²⁾. Ponownie techniką tą zainteresowali się w latach 70. badacze japońscy i amerykańscy, zaś powrót do szerokiego wykorzystania śródoperacyjnej radioterapii nastąpił wraz z rozwojem technologicznym w XXI wieku^(2,3).

TECHNIKA RADIOTERAPII ŚRÓDOPERACYJNEJ

W radioterapii śródoperacyjnej IORT najczęściej wykorzystuje się mobilny aparat terapeutyczny na ramieniu robota, stanowiący źródło elektronów. Głowica jest połączona ze stożkiem aplikatora (o kształcie sześciennym lub cylindrycznym i o różnych rozmiarach), układy kolimujące, o wielkości już od 0,5 cm, mają cylindryczny kształt. Zakres dawek wynosi 10-25 Gy, a moc dawki – 10-15 Gy/min. Specyfikuje się dawkę na izodozę 90% obszaru tarczowego, tzn. dobiera moc i energię dawki tak, aby największa dawka pokrywała obszar 90% izodozy obszaru napromieniania⁽²⁾. Możliwy zakres kąta aparatów wynosi 15-45 stopni, a odległość pomiędzy głowicą aparatu a powierzchnią pacjenta (*superficial spread distance, SSD*) – 80-100 lub 60 cm, w zależności od posiadanego aparatu⁽⁴⁾. Możliwa energia generowana przez urządzenia terapeutyczne waha się od 3 do 24 MeV, ponadto dostępny jest system INTRABEAM, w którym mogą być generowane niskoenergetyczne fotony (20-50 kV). Zaletą tego systemu są nawet 3,2-milimetrowe aplikatory; ze względu na niską ekspozycję na promieniowanie można zastosować minimalne zabezpieczenia przed promieniowaniem^(1,5,6).

Aparaty do IORT mogą być zamontowane na każdej sali operacyjnej, nie wymagają tzw. bunkrów. Wskazane są ściany o specjalnej osłonoowości oraz system zabezpieczeń drzwi i sygnalizacji świetlnej dotyczącej promieniowania, niemniej w przypadku mobilnych aparatów nie są konieczne nawet te zabezpieczenia, ewentualnie stosuje się przenośne osłony o grubości 1,5 cm, wysokości 1,5 m i długości 1,0 m⁽⁴⁾. Dzięki temu chory nie musi być przewożony na napromienianie do zakładu teleterapii, co ogranicza ryzyko infekcji i skraca czas procedury; co więcej, nie ma też konieczności wybudzania chorego w trakcie zabiegu⁽⁴⁾. Z drugiej strony aparatura wymaga wcześniejszego zaplanowania całości leczenia, omówienia planu w interdyscyplinarnym zespole oraz z chorym i uzyskania zgody na wszystkie możliwe terapie, które mogą być podjęte w trakcie zabiegu operacyjnego⁽⁵⁾.

Cała procedura jest kilkuetapowa. W pierwszej kolejności radioterapeuta wraz z lekarzami operującymi ustala – na podstawie śródoperacyjnego wyniku histopatologicznego – obszar do napromienienia, a następnie kształt i wielkość aplikatora. Aplikator zakładany jest w okolicę guza lub łożę po guzie i łączony z głowicą aparatu

unfortunately with a poor outcome due to the use of an overly low-energy source and insufficient fraction dose⁽²⁾. American and Japanese researchers returned to this idea in the 1970s, although a really widespread use of IORT was a sequel of technological progress in the 21st century^(2,3).

IORT TECHNOLOGY

IORT is usually based on mobile therapeutic device mounted on a robotic arm, which is the source of high-energy electrons. The head is attached to applicator cone (cubic or cylindrical in shape, of different sizes) and cylinder-shaped collimating systems starting from 0.5 cm in diameter. Doses range from 10 to 25 Gy and dose power – from 10 to 15 Gy/min. The dose is specified at a 90% target area isodose, i.e. dose power and energy are defined in such a way as to cover 90% of isodose area by the highest dose⁽²⁾. Angle of application of radiation ranged from 15 to 45 degrees and distance from head of device to target area (superficial spread distance) – 80-100 or 60 cm, depending on type of device available⁽⁴⁾. Energy generated by therapeutic device ranges from 3 to 24 MeV; furthermore, the Intrabeam system enables generation of low-energy photons (20-50 kV). This system benefits from even 3.2 mm applicators; low exposure to radiation justifies the use of minimum radiation protection^(1,5,6).

IORT devices may work in every operating room and do not require the so-called bunkers. Nevertheless, special wall shields, door securing system and visual signal warning against radiation are indicated, while in the case of mobile units even such measures are considered superfluous. Viable options are portable shields 1.5 cm thick, 1.5 m high and 1 m wide⁽⁴⁾, obviating the need to transfer patients to radiotherapy unit for treatment, thus considerably reducing risk of infection and duration of the procedure. Last but not least, there is no need to interrupt anesthesia during surgery⁽⁴⁾. On the other hand, the device requires earlier planning of the entire treatment, discussion of treatment plan with an interdisciplinary team and the patient, as well as obtaining informed consent to every possible procedure which might prove necessary during surgery⁽⁵⁾.

The entire procedure has several phases. First, radiation therapists and surgeons define the area to be irradiated based on intraoperative histological findings and select shape and size of applicator. Applicator is then placed into the tumor bed or adjacent to it and attached to the head of therapeutic device, all by observing sterile technique⁽²⁾. At specific locations, critical organs are protected by special shields and/or displaced out of the irradiated area by gauze or retractors. Of utmost importance is evacuation of fluids from the target area, as these may act as bolus, i.e. increase the total dose delivered to the target area. Upon on the spot dosimetry planning, radiation therapist and physicist define energy and number of therapeutic beams. In selected cases, in order to increase the dose delivered to tumor surface, a 0.5 cm bolus is used. The next phase

terapeutycznego, wszystko w warunkach sterylnych⁽²⁾. W wybranych lokalizacjach wprowadza się osłony na narzędzia krytyczne i/lub odsuwa je od obszaru terapeutycznego za pomocą gazy lub urządzeń retrakcyjnych. Bardzo ważne jest osuszenie obszaru tarczowego z płynów, które mogą działać jak bolus (czyli podwyższać zaaplikowaną dawkę na powierzchni obszaru tarczowego). Po wykonaniu na miejscu dozimetrii radioterapeuta wraz z fizykiem dobiera energię i liczbę wiązek terapeutycznych, w wybranych sytuacjach, aby zwiększyć dawkę na powierzchni guza, dodaje się 0,5-centymetrowy bolus. Kolejnym etapem planowania leczenia jest zaprogramowanie panelu aparatu celem rozpoczęcia napromieniania. Na czas radioterapii cały personel opuszcza pomieszczenie, mając poprzez system kamer podgląd sali zabiegowej. Całość procedury trwa od 15 do 45 minut.

RADIOTERAPIA ŚRÓDOPERACYJNA – PRZESŁANKI TEORETYCZNE

Nie ma jasno sprecyzowanych wytycznych dotyczących wskazań do śródoperacyjnej radioterapii. Powszechnie stosuje się IORT w przypadkach guza resztkowego lub dodatnich/wąskich marginesach pooperacyjnych, przy przerzutach do węzłów chłonnych nawrotowych lub przetrwałych po leczeniu⁽⁷⁾. Najczęściej stosowana jest pojedyncza dawka rzędu 10-17 Gy. Przyjęto taką koncepcję dawki, ponieważ guz resztkowy charakteryzuje się brakiem unaczynienia, niedokrwieniem i hipoksją, czyli jest oporny na standardowe dawki radioterapii. Z tego względu aby uzyskać lepszą kontrolę guza, radiobiologicznie trzeba podać większą dawkę frakcyjną, co ma miejsce właśnie w radioterapii śródoperacyjnej^(3,7).

Radioterapia śródoperacyjna ma kilka zalet w porównaniu z brachyterapią czy teleterapią. W trakcie zabiegu marginesy po resekcji guza mogą być napromienione celem zmniejszenia prawdopodobieństwa pozostawienia komórek nowotworowych w linii cięcia, podczas gdy zdrowe tkanki są odsuwane (lub osłaniane) od obszaru napromieniania. Ponadto ogranicza się ryzyko błędu „geograficznego”, dzięki możliwości obejrzenia w czasie rzeczywistym lub palpacji łoża pooperacyjnej. IORT wpływa też na zmniejszenie dawki na skórę, tkankę podskórną i kości, a pojedyncza dawka daje większy efekt radiobiologiczny w porównaniu z konwencjonalną radioterapią. Wady śródoperacyjnej radioterapii przede wszystkim wiążą się z radiobiologią. Ponieważ komórki nowotworowe znajdują się na różnych etapach cyklu komórkowego, mają różną promieniowrażliwość – konwencjonalne frakcjonowanie ma tę zaletę, że w kolejnych dniach komórki promieniooporne mogą przechodzić do radiowrażliwych faz cyklu komórkowego, zwiększając liczbę zniszczonych komórek nowotworowych. Ponadto następuje zmniejszenie liczby komórek hipoksycznych (niedotlenionych) poprzez procesy reoksygenacji (utlenowania) między kolejnymi frakcjami konwencjonalnej radioterapii⁽¹⁾.

consists in programming the radiotherapy device. During radiotherapy, the entire personnel leaves the operating room, controlling the patient by a system of video cameras. The whole procedure lasts from 15 to 45 minutes.

IORT – THEORETICAL BASIS

To date, no clear-cut recommendations concerning indications for IORT have been developed. Generally, IORT is implemented in the case of residual tumor or positive/narrow surgical margins and metastases to lymph nodes, either recurrent or persistent after treatment⁽⁷⁾. Most commonly used is a single delivered dose of 10-17 Gy. Such a dose concept has been adopted because residual tumor is characterized by poor vascularity, ischemia and hypoxia, therefore is resistant to standard radiotherapy doses. So, on radiobiological ground, in order to obtain a better tumor control, higher fractionated dose should be delivered. This is precisely the case in IORT^(3,7).

IORT has several advantages compared with conventional brachytherapy or external beam radiotherapy. At surgery, excision margins may be irradiated in order to reduce the risk of leaving behind viable tumor cells within the resection plane, while healthy tissues are displaced (or shielded) out of the irradiated area. Furthermore, risk of “geographical error” may be reduced by real-time inspection or palpation of tumor bed. IORT may also contribute to reduction of radiation dose absorbed by skin, subcutaneous tissue and bones, while a single dose provides a superior radiobiological effect compared with conventional radiotherapy. Disadvantages of IORT are mainly associated with radiobiological issues. As tumor cells are in various phases of cell cycle, their radiosensitivity varies accordingly. Conventional fractionation benefits from passage of tumor cells into more radiosensitive phases of cell-cycle on consecutive days of irradiation, thus increasing the number of destroyed tumor cells. Furthermore, reoxygenation processes taking place between consecutive fractions of conventional radiotherapy reduce the number of hypoxic cells⁽¹⁾.

In patients with locally advanced abdominal or pelvic malignancy, management options are often considerably limited. External beam radiotherapy with or without chemotherapy is often palliative by design, as we are unable to deliver a total dose exceeding 50 Gy that would be safe for critical organs. In the case of positive excision margins after surgery, recommended total dose would be approximately 60 Gy and in residual tumors – over 60 Gy. Although this type of therapy improves local control of tumor, it may induce complications during or after radiotherapy, which may require consecutive surgical interventions and/or lead to severe complications, including death. Therefore safe total doses used in adjuvant treatment are in the 45-50 Gy range, although at the cost of worse local control.

When we add an IORT boost of 10 Gy to 45-50 Gy delivered by external beam radiotherapy, radiobiological dose equivalent will be 65-80 Gy, for 15 Gy – 75-95 Gy and an

W przypadku pacjentów z zaawansowanymi miejscowo nowotworami jamy brzusznej i/lub miednicy mniejszej możliwości terapii są często ograniczone. Zastosowanie radioterapii wiązkami zewnętrznymi z chemioterapią lub bez niej ma często charakter paliatywny, co wiąże się z brakiem możliwości podania całkowitej dawki powyżej 50 Gy w sposób bezpieczny dla narządów krytycznych. W przypadku dodatnich marginesów po zabiegu operacyjnym rekomendowana dawka całkowita powinna wynosić około 60 Gy, a w guzach resztkowych przekraczać 60 Gy. Choć taka forma terapii poprawia kontrolę miejscową nowotworu, powoduje powikłania w trakcie lub po radioterapii, które mogą wymagać kolejnych interwencji chirurgicznych i/lub prowadzić do groźnych powikłań, ze zgonami włącznie. Z tego względu za bezpieczne dawki całkowite stosowane w leczeniu uzupełniającym uznaje się zakres 45-50 Gy, ale kosztem gorszej kontroli miejscowej.

Gdy do dawki 45-50 Gy podanej z teleterapii dodamy *boost* z radioterapii śródoperacyjnej w dawce 10 Gy, radiobiologicznie ekwiwalent dawki wyniesie około 65-80 Gy, dla dawki 15 Gy – 75-95 Gy, a dla *boost* z IORT w dawce 20 Gy – 85-110 Gy. Pozwala to na podanie wysokiej dawki w miejsce guza lub łoża po guzie, a więc poprawę kontroli miejscowej guza bez zwiększania dawki na narządy krytyczne⁽³⁾.

W związku z ograniczeniami teleterapii dodanie śródoperacyjnej radioterapii stanowi interesującą alternatywę. Badania wskazują, że skojarzenie leczenia operacyjnego z IORT i konwencjonalną radioterapią z chemioterapią lub bez niej poprawia kontrolę miejscową oraz zmniejsza śmiertelność w wyniku powikłań ze strony narządów krytycznych. Taką zależność potwierdzono w nowotworach piersi, narządu rodno, a także nowotworach regionu głowy i szyi⁽³⁾.

LECZENIE NEOADIUWANTOWE W SKOJARZENIU Z LECZENIEM OPERACYJNYM I RADIOTERAPIĄ ŚRÓDOPERACYJNĄ

Ponad 20 lat badań klinicznych nad wykorzystaniem IORT wskazuje na użyteczność tej metody w zaawansowanych (T4 wg TNM) i nawrotowych rakach odbytnicy, zaotrzewnowych mięsakach tkanek miękkich, rakach trzustki oraz w nawrotach nowotworów występujących w narządach płciowych kobiecych⁽⁵⁾.

Skojarzenie technik wymaga interdyscyplinarnego podejścia do każdego chorego. Uważa się, że w wybranych sytuacjach zaawansowanych nowotworów miednicy mniejszej można odnieść korzyść z przedoperacyjnej radioterapii w dawce 45-50 Gy z chemioterapią lub bez niej i odroczonego o 3-5 tygodni leczenia operacyjnego połączonego ze śródoperacyjną radioterapią. Teoretyczne przesłanki wskazują na zalety, takie jak częściowa lub całkowita remisja guza, która pozwala na przeprowadzenie resekcji w sposób

IORT boost of 20 Gy will result in a dose equivalent of 85-110 Gy. This enables the delivery of a relatively high dose to the tumor or tumor bed, and thus improving local tumor control without concomitant increase of dose absorbed by critical organs⁽³⁾. Considering limitations of external beam radiotherapy, addition of an IORT boost is an attractive option. Studies indicate that combination of surgery, OIRT and conventional radiotherapy with or without chemotherapy improves local tumor control and reduces mortality resulting from complications on the part of critical organs. Such a correlation has been confirmed in breast, genital, head and neck malignancies⁽³⁾.

NEOADJUVANT TREATMENT COMBINED WITH SURGERY AND IORT

Over 20 years of clinical research on the use of IORT have confirmed the benefits of this technique in late-stage (T4 acc. to TNM classification) and recurrent cancer of rectum and retroperitoneal space, soft tissue sarcomas, pancreas cancer and in recurrent genital tumors in women⁽⁵⁾. Combination of techniques requires an interdisciplinary and individualized approach. In general, selected patients with late stage pelvic tumors may benefit from preoperative radiotherapy delivering 45-50 Gy with or without chemotherapy and surgery delayed for 3-5 weeks, again combined with IORT. Theoretical premises indicate significant advantages thereof, e.g. partial or total tumor remission enabling it's radical excision and ensuring adequate security margins of excision or reduction of gaps between consecutive phases of combined treatment. Furthermore, identification of patients with distant metastases at laparotomy spares them aggressive surgery with or without IORT⁽³⁾. These benefits are supported by a vast body of scientific evidence.

The study by Jurado et al. analyzed data of 40 women with cervical cancer qualified for preoperative radiochemotherapy and undergoing surgery 4-6 weeks later. Thereof, 20 patients received IORT. Clinical response was obtained in 95% and total response in 55%. Histological study of entire surgical specimens confirmed total and partial therapeutic responses in 67.5% and 32.5%, respectively. Nine-year local response rate was 86% and 9-year metastases-free survival rate – 84%. Disease-free survival and overall survival rates were 81% and 85%, respectively. Grade 4 complication rates after combined treatment were: myelosuppression – 2%, fistulas – 7.5% and hydronephros – 12.5%⁽⁶⁾.

ADJUVANT TREATMENT COMBINED WITH SURGERY AND IORT

CERVICAL CANCER

Most studies dealing with use of IORT in the treatment of female genital malignancies concern patients with cervical cancer (table 1).

radykalny, z zapewnieniem odpowiedniej wielkości marginesów, czy zmniejszenie odstępów pomiędzy kolejnymi etapami leczenia skojarzonego. Ponadto eliminując pacjentów z przerzutami odległymi w trakcie laparotomii, chroni się chorych przed agresywnym zabiegiem ze śródoperacyjną radioterapią lub bez niej⁽³⁾. Korzyści te potwierdzono w badaniach naukowych.

W badaniu Jurada i wsp. przeanalizowano dane 40 kobiet z rakiem szyjki macicy zakwalifikowanych do radiochemioterapii przedoperacyjnej; zabieg przeprowadzono 4-6 tygodni później. U 20 chorych zastosowano procedurę radioterapii śródoperacyjnej. Klinczną odpowiedź uzyskano u 95% pacjentek, a całkowitą odpowiedź – u 55%. Po badaniu histopatologicznym całego preparatu stwierdzono, że całkowita i częściowa odpowiedź wystąpiła odpowiednio w 67,5% i 32,5% przypadków. Odsetek dziesięcioletniej kontroli miejscowej wyniósł 86%, a czasu wolnego od przerzutów – 84%. Odsetki czasu wolnego od choroby i całkowitych przeżyć wyniosły odpowiednio 81% i 85%. Po leczeniu skojarzonym odnotowano powikłania w 4. stopniu, były to: mielosupresja – 2%, przetoki – 7,5%, wodonercze – 12,5%⁽⁶⁾.

LECZENIE ADIUWANTOWE W SKOJARZENIU Z LECZENIEM OPERACYJNYM I RADIOTERAPIĄ ŚRÓDOPERACYJNĄ

RAK SZYJKI MACICY

Większość prac dotyczących zastosowania radioterapii śródoperacyjnej w nowotworach narządu rodowego dotyczy chorych z rakiem szyjki macicy (tabela 1).

W badaniu Martíneza-Mongego i wsp. 31 kobiet z pierwotnym nowotworem w stopniu zaawansowania IB2-IV wg FIGO zakwalifikowano do przedoperacyjnej radiochemioterapii w dawce całkowitej 45 Gy z następnym zabiegiem przeprowadzonym 4-6 tygodni po zakończeniu radioterapii. W grupie chorych z nawrotem choroby było 37 pacjentek, które uprzednio otrzymały radioterapię w dawce 53 Gy (40-75 Gy). Wszystkie chore w trakcie leczenia operacyjnego miały przeprowadzaną radioterapię śródoperacyjną: w pierwotnych guzach zastosowano dawkę 12 Gy (10-25 Gy), a wskazaniem była obecność guza resztkowego lub dodatnich marginesów pooperacyjnych. W przypadku nawrotu choroby dawka IORT wyniosła 15 Gy (10-20 Gy). Obszarem tarczowym była cała miednica mniejsza, obszar ten obejmował regionalne węzły chłonne oraz łożę po guzie i/lub guz resztkowy. Odsetek dziesięcioletniej kontroli miejscowej w polu napromienianym wyniósł 69,4%, z czego dla nowotworów pierwotnych – 92,8%, a dla nawrotów – 47%. Nawrót choroby zawsze dotyczył obszaru napromienianego, ponadto pojawiał się poza polem radioterapeutycznym, współlistniejąc lub nie z przerzutami odległymi. Najczęściej miejscami niepowodzenia były przymacicza i regionalne węzły chłonne.

In the paper by Martínez-Monge et al., 31 women with primary cancer at FIGO stage IB2-IV underwent preoperative radiochemotherapy to a total dose of 45 Gy followed by surgery performed 4-6 weeks after completion of radiotherapy. The group of patients with recurrent disease included 37 women with a history of previous radiotherapy at a mean total dose of 53 Gy (range 40-75 Gy). All patients with primary tumors (residual tumor or positive resection margin) received IORT to a mean total dose of 12 Gy (range 10-25 Gy). Patients with recurrent disease, mean total IORT dose was 15 Gy (range 10-20 Gy). Target area was the entire pelvic cavity including regional lymph nodes, tumor bed and residual tumor. In this population, 10-year mean local control rate within the irradiated area was 69.4%, ranging from 92.8% for primary tumors to 47% for recurrent disease. Recurrence always developed within the irradiated area, beyond it or coexisting (or not) with distant metastases. Most common locations of recurrent tumor foci were parametria and regional lymph nodes. In patients harboring a residual tumor, metastases were documented in 83% of cases; after a R-1 excision – in 82% and after radical excision – in 24% of women studied. Overall 10-year survival rates ranged between 34.7 and 58% in primary lesions and 14% in recurrent disease. Corresponding overall 10-year survival rates in women with residual tumor, after R-1 and R-0 procedures were 0%, 9% and 45.3%, respectively⁽⁸⁾.

A far better local control rate at the level of 59% was reported by Haddock et al. after a higher IORT dose (15-20 Gy). Their analysis encompassed 70 patients including 55 with confirmed recurrence within their genital organs. Therefore, 65% of recurrent patients received additional adjuvant brachytherapy. In the entire group, 5-year distant metastases rate was 47%, while among patients with recurrent disease and those with residual tumor present – 78%. In patients with residual tumor, 5-year survival rate was 11% and in those undergoing radical gross total resection – 42%⁽⁹⁾.

In another study on recurrent cervical cancer, Stelzer et al. analyzed a group of 22 women qualified for salvage surgery. Extent of tumor infiltration precluded complete surgical excision. In this group, 18 patients had invasion of pelvic wall, 4 – of sacral bone and fifth lumbar vertebra. Radiotherapy encompassing pelvis to the mean dose of 48 Gy (range 30-59.4 Gy) and a boost to parametrium to a mean total dose of 50.4 Gy (range 30-65.3 Gy) was used in 15 women. Surgery aiming at most radical possible tumor excision (pelvic exenteration) was performed in 7 cases. For IORT at a mean dose of 22 Gy (range 4-27.8 Gy) per point and at a mean maximal energy of 12 MeV (range 9-22 MeV) were qualified patients with residual tumor, after a R-1 procedure or narrow security margins. Irradiated area encompassed tumor bed or tumor with a 1 cm margin, of mean diameter of 6 cm (range 6-15 cm). In this group, 6 patients underwent a repeat radiotherapy at a total dose of 26-50 Gy in 1.2-1.8 Gy fractions to the tumor bed or tumor with a 3-5 cm margin. Seven patients, who have not had previous radiotherapy, were qualified for adjuvant treatment over the entire pelvis

Badanie <i>Study</i>	Pierwotna choroba (n) <i>Primary disease (n)</i>	Nawrót choroby (n) <i>Recurrence (n)</i>	Dawka IORT <i>IORT dose</i>	Kontrola miejscowa <i>Local control</i>	Całkowite przeżycia <i>Overall survival</i>	Czas wolny do nawrotu <i>Recurrence-free survival</i>	Przerzuty <i>Metastases</i>
Martínez-Monge i wsp. <i>Martínez-Monge et al.</i>	31, IB2-IV	37	12 Gy – pierwotne, 15 Gy – nawrót 12 Gy – primary, 15 Gy – recurrence	92,8% – pierwotne, 47% – nawroty, w polu IORT 92,8% – primary, 47% – recurrence, within the IORT area	58% – pierwotne, 14% – nawroty, 10-letnie 58% – primary, 14% – recurrence, 10-year		R0 – 24%, R1 – 82%, guz – 83% R0 – 24%, R1 – 82%, tumor – 83%
Haddock i wsp. <i>Haddock et al.</i>	15	55	15-20 Gy		R0 – 42%, guz – 11% R0 – 42%, tumor – 11%		Cała grupa – 47%, nawrót lub guz – 78% Entire group – 47%, recurrence or tumor – 78%
Stelzer i wsp. <i>Stelzer et al.</i>		22	22 Gy	48%		Specyficzny DFS – 43% <i>Specific DFS – 43%</i>	
Mahé i wsp. <i>Mahé et al.</i>		40	18 Gy – R0, 19 Gy – R1	CR – 27%, PR – 17%	1-letnie – 47%, 2-letnie – 17%, 3-letnie – 8% 1-year – 47%, 2-year – 17%, 3-year – 8%		

Tabela 1. Badania z wykorzystaniem śródoperacyjnej radioterapii w raku szyjki macicy
Table 1. Studies on use of intraoperative radiotherapy in the treatment of cervical cancer

U chorych z obecnym guzem resztkowym przerzuty odnotowano w 83% przypadków, w operacjach R1 – w 82%; po radykalnym zabiegu przerzuty występowały u 24% kobiet. Odsetek 10-letnich całkowitych przeżyć wyliczono na 34,7% – 58% w pierwotnej chorobie i 14% w przypadkach nawrotu choroby. Dziesięcioletnie całkowite przeżycia u kobiet z guzem resztkowym wyniosły 0%, w zabiegach R1 – 9%, a w operacjach R0 – 45,3%⁽⁸⁾.

W badaniu Haddocka i wsp. uzyskano lepszą kontrolę miejscową, rzędu 59%, przy zastosowaniu wyższej dawki IORT – 15-20 Gy. Badanie dotyczyło 70 chorych, w tym 55 z potwierdzonym nawrotem choroby w obrębie narządu rodnego. Wśród osób z nawrotem u 65% zastosowano dodatkowo uzupełniającą radioterapię. Odsetek pięcioletnich przerzutów odległych dla całej grupy wynosił 47%, zaś wśród chorych z nawrotem choroby i obecnym guzem resztkowym – 78%. Odsetek pięcioletnich przeżyć dla chorych z guzem resztkowym wyniósł 11%, a u pacjentów z makroskopowo radykalną resekcją – 42%⁽⁹⁾.

W kolejnym badaniu dotyczącym nawrotowych nowotworów szyjki macicy Stelzer i wsp. przeanalizowali grupę 22 kobiet zakwalifikowanych do operacji ratunkowej. Ze względu na rozległość procesu nowotworowego nie można było przeprowadzić leczenia chirurgicznego w sposób kompletny. U 18 osób naciek obejmował ściany miednicy mniejszej, u 4 kość krzyżową i/lub piątą krąg kręgosłupa lędźwiowego. Przebyta radioterapię na obszar miednicy mniejszej w dawce 48 Gy (30-59,4 Gy) oraz *boost* na przymacicz w dawce 50,4 Gy (30-65,3 Gy) miało 15 kobiet. Zabieg przeprowadzano z maksymalną możliwą redukcją guza – u 7 wykonano zabieg wytrzewienia

and a boost up to a mean total dose of 54 Gy (range 45-62.4 Gy). Mean follow-up time was 15 months. In this group, 12 patients died, thereof 6 due to local failure, 4 – due to local failure and distant metastases and 2 – due to distant metastases. Specific 5-year survival rate was 43%, median survival – 26 months, 5-year local control rate – 48% and recurrence-free survival – 22 months⁽¹⁰⁾.

In another study concerning recurrent cervical cancer, Mahé et al. analyzed data of 70 women undergoing surgery, including 40 with an additional IORT. Patients with complete tumor excision (30 persons) received a total mean dose of 18 Gy (range 10-25 Gy) within the 90% isodose and patients after partial resection (37 persons) – a mean dose of 19 Gy (range 10-30 Gy) within the 90% isodose. Mean IORT area diameter was 7.5-8 cm (range 4-10 cm). Adjuvant radiotherapy was deemed necessary in 30 patients and adjuvant chemotherapy – in 20. Rates of 1-year, 2-year and 3-year overall survival were 47%, 17% and 8%, respectively, median survival – 11 months and local control rate – 21%. In the group of women with complete therapeutic response, median survival was 13 months and local control rate – 27%. In patients with partial therapeutic response, corresponding values were 10 months and 17%, respectively. Grade 2 and 3 treatment toxicity was documented in 27% of the patients and consisted in neuropathy, urethral and/or rectal stenosis⁽¹¹⁾.

OVARIAN CANCER

In the management of ovarian cancer, radiotherapy plays a marginal role, mainly due to extent of area that should

miednicy mniejszej. Do radioterapii śródoperacyjnej w dawce 22 Gy (4-27,8 Gy)/pkt, maksymalnie o energii 12 MeV (9-22 MeV) kwalifikowano pacjentki z guzem resztkowym, operacją R1 lub wąskimi marginesami. Obszar terapeutyczny obejmował łożę lub guz z 1-centymetrowym marginesem o średnich wymiarach 6 cm (6-15 cm). U 6 osób przeprowadzono ponowną radioterapię w dawce 26-50 Gy w dawkach frakcyjnych 1,2-1,8 Gy, obszar terapeutyczny obejmował łożę lub guz z 3-5-centymetrowym marginesem. Siedem pacjentek, które nie miało uprzednio radioterapii, zakwalifikowano do leczenia uzupełniającego na całą miednicę mniejszą wraz z *boost* w dawce 54 Gy (45-62,4 Gy). Czas obserwacji wyniósł 15 miesięcy. Dwanaście chorych zmarło, w tym 6 z powodu niepowodzenia miejscowego, 4 – z powodu niepowodzenia miejscowego i przerzutów odległych i 2 – z powodu przerzutów odległych. Pięcioletni specyficzny odsetek przeżyć wyniósł 43%, z medianą przeżycia 26 miesięcy, 5-letnia kontrola miejscowa – 48%, a czas do nawrotu – 22 miesięcy⁽¹⁰⁾.

W innym badaniu dotyczącym nawrotu raka szyjki macicy Mahé i wsp. przeanalizowali dane 70 kobiet poddanych operacji, z których 40 miało dodatkowo IORT. U pacjentek z całkowitą resekcją guza (30 osób) podawano dawkę 18 Gy (10-25 Gy)/izodozę 90%, po częściowej resekcji (37 osób) stosowano dawkę 19 Gy (10-30 Gy)/izodozę 90%. Obszar IORT mierzył 7,5-8 cm (4-10 cm). Trzydzieści chorych wymagało podania uzupełniającej radioterapii, a 20 – chemioterapii. Odsetki jedno-, dwu- i trzyletnich całkowitych przeżyć wyniosły odpowiednio 47%, 17% i 8%, mediana przeżycia – 11 miesięcy, a kontrola miejscowa – 21%. W grupie kobiet, u których uzyskano całkowitą odpowiedź, mediana przeżycia wyniosła 13 miesięcy, a kontrola miejscowa – 27%, u chorych z częściową odpowiedzią odpowiednio 10 miesięcy i 17%. Toksyczność leczenia 2.-3. stopnia oszacowano na 27%; dotyczyła neuropatii, zwężenia cewki moczowej i/lub odbytnicy⁽¹¹⁾.

RAK JAJNIKA

W nowotworach jajnika rola radioterapii jest marginalna, głównie z powodu wielkości obszaru, który należałoby napromienić, oraz znajdujących się w pobliżu narządów krytycznych. Zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej w tej jednostce chorobowej wydaje się bardzo interesującą alternatywą. Publikowane prace dotyczą głównie nawrotowych postaci. Barney i wsp. analizowali dane 20 kobiet z nawrotem dotyczącym miednicy mniejszej (14 osób), węzłów okołoaortalnych (6) i pachwinowych węzłów chłonnych (1 osoba). W trakcie zabiegu przeprowadzono maksymalne leczenie cytoredukcyjne, a następnie zastosowano IORT w dawce 12,5 Gy (10-22,5 Gy); 16 kobiet miało przedoperacyjną radioterapię w dawce 50 Gy (20-54,3 Gy). Odsetek pięcioletniej kontroli miejscowej wyniósł 59%, a kontroli miejscowej w polu napromienianym – 76%. Nawrót choroby ujawniono u wszystkich chorych, u których występował dodatni

be irradiated and critical organs located in the immediate neighborhood. However, the use of IORT in this nosologic entity appears an extremely interesting option. Hitherto published papers focus mainly on recurrent forms of the disease. Barney et al. analyzed data of 20 women with a recurrence in the pelvis (14 persons), periaortal lymph nodes (6 persons) and inguinal lymph nodes (1 person). At surgery, patients underwent maximal cytoreduction and IORT at a mean dose of 12.5 Gy (range 10-22.5 Gy); 16 women have had preoperative radiotherapy at a mean dose of 50 Gy (range 20-54.3 Gy). In this group, 5-year local control rate was 59% and that of local control within the irradiated area – 76%. Recurrence was documented in all patients who have had positive resection margins. Median survival was 30 months, 5-year survival rate – 49% and 5-year metastases-free survival rate – 37%. Treatment-related toxicity was seen in 29% of the cases, thereof in 10% at grade 3 or over⁽¹²⁾.

Effects of IORT in the treatment of ovarian cancer were assessed by Gao et al. These authors examined 45 patients, including 25 with primary disease and 20 with isolated recurrence. All patients underwent maximal cytoreduction with residual tumor measuring at most 1 cm and IORT of 12 MeV energy over the entire pelvis, using 10-12-cm applicators. Delivered dose was 18-20 Gy in 43 procedures and 10 Gy in 2 procedures. Planning target volume (PTV) was the area extending from common iliac lymph nodes to 2 cm below vaginal amputation level and 1 cm lateral to external iliac lymph nodes. Prior to IORT application, the authors displaced urinary bladder, small intestine, sigmoid colon and partly also the pudendal nerve, additionally placing a 6-mm shield over the rectum. Seventy-five percent of the patients received 4-6 cycles of intraperitoneal chemotherapy. In this study, mean follow-up time was 78 months (range 11-123 months). As final outcome 17 patients died (37.8%), thereof 13 because of disease progression (28.9%). Recurrence was stated in 16 patients (35.6%), thereof recurrence and metastases in 14 (31.1%) and distant metastases only in 2 (4.4%). Isolated local recurrence was documented in 11 women (24.4%) and synchronous local recurrence and distant metastases – in 3 (6.7%). In the entire group, 5-year survival rate was 62.2% (28/45) and disease-free survival time rate – 55.6% (25/45). In the subgroup with primary disease, 5-year overall survival rate was 64% and in the subgroup with recurrence – 60%⁽¹³⁾.

UTERINE SARCOMAS

Poor prognosis associated with uterine sarcomas encourages the search for novel therapies, which might significantly improve rates of local control and cure. IORT might be an interesting option in this nosologic entity. Barney et al. analyzed 3 primary and 13 recurrent cases of uterine sarcoma of various histological types. Total tumor excision was accomplished in 2 cases and partial – in 6. Histological study of surgical specimens revealed narrow

margines. Mediana przeżycia wyniosła 30 miesięcy, odsetek 5-letnich przeżyć – 49%, a 5-letniego czasu wolnego od przerzutów – 37%. Toksyczność leczenia wystąpiła w 29% przypadków, w 10% w stopniu co najmniej 3⁽¹²⁾.

Efekty zastosowania IORT w raku jajnika oceniali między innymi Gao i wsp. Autorzy przebadali 45 pacjentek, w tym 25 z pierwotną chorobą i 20 z izolowanym nawrotem. U każdej chorej przeprowadzono zabieg maksymalnej cytoredukcji guza ≤ 1 cm z radioterapią śródoperacyjną o energii 12 MeV na obszar całej miednicy z wykorzystaniem aplikatorów wielkości 10-12 cm. W 43 procedurach podano dawkę 18-20 Gy, w 2 – dawkę 10 Gy. Obszarem tarczowym PTV (*planning target volume*) był obszar od wysokości węzłów chłonnych biodrowych wspólnych do obszaru 2 cm poniżej odcięcia pochwy, bocznie 1 cm od węzłów chłonnych biodrowych zewnętrznych. Przed rozpoczęciem IORT autorzy odsuwali pęcherz moczowy, jelito cienkie, esicę oraz częściowo nerw zasłonowy, dodatkowo stosowali 6-milimetrową osłonę odbytnicę. U 75% pacjentek podano 4-6 cykli chemioterapii dootrzewnowej. Czas obserwacji chorych wyniósł 78 miesięcy (11-123 miesięcy). Siedemnaście (37,8%) pacjentek zmarło, 13 (28,9%) z powodu progresji choroby. Nawrót choroby stwierdzono u 16 chorych (35,6%) – u 14 (31,1%) nawrót i przerzuty, a u 2 (4,4%) tylko przerzuty odległe. Izolowany nawrót miejscowy ujawniono u 11 (24,4%) kobiet, a jednoczasowy nawrót miejscowy i przerzuty odległe – u 3 (6,7%). W całej grupie odsetek 5-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 62,2% (28/45), a odsetek czasu wolnego od choroby – 55,6% (25/45). W grupie chorych z pierwotną chorobą odsetek 5-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 64%, a u leczonych z powodu nawrotu choroby – 60%⁽¹³⁾.

MIĘSAKI TRZONU MACICY

Ze względu na rokowanie w mięsakiach trzonu macicy poszukuje się nowych metod terapeutycznych, które mogą w istotny sposób poprawić odsetki kontroli miejscowej i wyleczeń. Interesującą techniką w tej jednostce chorobowej może być radioterapia śródoperacyjna. W pracy Barneya i wsp. przeanalizowano 3 pierwotne i 13 nawrotowych mięsaków trzonu macicy o różnym typie histopatologicznym. U 2 pacjentek przeprowadzono całkowitą, a u 6 częściową resekcję guza; u 8 w badaniu histopatologicznym były obecne wąskie marginesy. Dawka radioterapii śródoperacyjnej wyniosła 12,5 Gy (10-20 Gy), dodatkowo wszystkie chore miały uzupełniającą radioterapię w dawce całkowitej 50,4 Gy (20-62,5 Gy) oraz chemioterapię. Mediana czasu obserwacji chorych wyniosła 44 miesiące (11-203 miesięcy), kontrola miejscowa w obszarze IORT – 100%, a odsetek 3-letnich nawrotów miejscowych – 7%; dotyczyły obszaru IORT i teleterapii. Odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od przerzutów odległych autorzy ocenili na 48%, a 3-letnich całkowitych przeżyć – na 53%⁽¹⁴⁾.

security margins in 8 cases. Mean IORT dose was 12.5 Gy (range 10-20 Gy); furthermore all patients underwent adjuvant radiotherapy of mean total dose of 50.4 Gy (range 20-62.5 Gy) and chemotherapy. Median follow-up time was 44 months (range 11-203 months), local control within the IORT – 100% and 3-year local recurrence rate – 7%, concerning both IORT and external beam therapy areas. These authors report 3-year distant metastases-free survival rate at 48% and 3-year overall survival rate – at 53%⁽¹⁴⁾.

OTHER LOCATIONS

The greatest challenge in oncological treatment is associated with recurrence of the primary disease, i.e. cases where standard therapies proved ineffective and previously implemented radiotherapy considerably restricts its repeated use. Such patients may be candidates for IORT.

In the study by Tran et al., analysis encompassed 38 patients with 44 loci of recurrence and mean follow-up time of 50 months. Primary tumor location was cervical in 47%, uterine corpus in 31%, vulvar in 14%, vaginal in 6% and adnexal in 3%. Seventy-two percent of the patients have had radiotherapy already. Maximal cytoreduction has been achieved in 85% and pelvic exenteration – in 18%. Mean tumor diameter was 5 cm (range 0.5-12 cm) and mean IORT dose – 11.52 Gy (range 6-17 Gy). Adjuvant radiotherapy was instituted in 53% of the patients and chemotherapy – 24%. Rates of 5-year local control failure, distant metastases-free survival and specific disease-free survival were 44%, 51% and 47%, respectively. The authors emphasize that recurrent genital malignancy is associated with poor prognosis and that IORT may contribute to improvement of these outcomes, but only in carefully selected groups of patients⁽¹⁵⁾.

IORT-ASSOCIATED COMPLICATIONS

Essentially, IORT is well tolerated and developing complications are associated with area and anatomical location undergoing treatment. No general adverse effects of radiotherapy are observed, such as nausea, vomiting and general weakness, furthermore complications on the part of bladder, bowels and colon are much less frequent. In the case of conformal 3D radiotherapy and intensity-modulated radiation therapy (IMRT) technique, complications most often develop on the part of the digestive tract. This is usually grade 2 diarrhea (65% vs. 38.5%), grade 3 diarrhea (7.2% vs. 0%). Another most frequent radiotherapy-related complication are disorders of the urinary tract, where grade 2 complications are seen in 23.5% of patients after conformal radiotherapy vs. 18.5% after IORT, whereas grade 3 complications develop in 1.5% and 0%, respectively⁽¹⁶⁾.

Most frequent IORT-associated complications include neuropathy, hydronephros, perforation, urinary tract infection, abdominal pain and edema⁽¹³⁾.

In the paper by Martínez-Monge et al., IORT-associated toxicity was estimated at 14.9%; most frequent being pel-

INNE LOKALIZACJE

Największym wyzwaniem w leczeniu onkologicznym są nawroty choroby, czyli przypadki, w których standardowe procedury lecznicze okazały się nieskuteczne, a uprzednio przeprowadzona radioterapia znacznie ograniczyła możliwość jej ponownego wykorzystania. U tych pacjentów próbuje się stosować radioterapię śródoperacyjną. W badaniu Trana i wsp. przebadano 38 pacjentek z 44 miejscami nawrotu choroby, ze średnim czasem obserwacji 50 miesięcy. Pierwotnym miejscem nowotworu była szyjka macicy – u 47%, trzon macicy – u 31%, srom – u 14%, pochwa – u 6% i jajowody – u 3%; uprzednio leczonych radioterapią było 72% pacjentek. U 85% przeprowadzono maksymalne leczenie cytoredukcyjne, a w 18% przypadków wykonano operację wytrzewienia miednicy mniejszej. Średnica guza wyniosła 5 cm (0,5-12 cm), a średnia dawka IORT – 11,52 Gy (6-17,5 Gy). Do uzupełniającej radioterapii zakwalifikowano 53% chorych, a do chemioterapii – 24%. Odsetek 5-letniej kontroli niepowodzenia miejscowego wyniósł 44%, czasu wolnego od przerzutów odległych – 51%, a specyficznego czasu wolnego od choroby – 47%. Autorzy podkreślają, że przeżycia w nawrotach narządu rodowego wiążą się ze złym rokowaniem i radioterapia śródoperacyjna może poprawiać te wyniki, ale tylko w bardzo dokładnie wybranych grupach pacjentów⁽¹⁵⁾.

RADIOTERAPIA ŚRÓDOPERACYJNA – POWIKŁANIA

Zasadniczo radioterapia śródoperacyjna jest dobrze tolerowana, a pojawiające się powikłania wiążą się z obszarem i lokalizacją poddaną leczeniu. Nie obserwuje się objawów ogólnych radioterapii, takich jak nudności, wymioty czy ogólne osłabienie, ponadto odnotowuje się dużo mniej powikłań ze strony pęcherza moczowego, jelit czy okrężnicy. W przypadku radioterapii konformalnej 3D i techniki IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*) powikłania występują najczęściej ze strony przewodu pokarmowego. Zwykle jest to biegunka w stopniu 2. – u 65% vs 38,5% przypadków, w stopniu 3. – 7,2% vs 0% pacjentów. Kolejnym najczęstszym powikłaniem po radioterapii są zaburzenia ze strony układu moczowego, powikłania w stopniu 2. obserwuje się u 23,5% osób po radioterapii konformalnej i 18,5% po zastosowaniu techniki IMRT, w stopniu 3. odpowiednio u 1,5% i 0%⁽¹⁶⁾.

Do najczęstszych powikłań po IORT należą: neuropatia, wodonercze, perforacja, zakażenie układu moczowego, bóle jamy brzusznej czy obrzęki⁽¹³⁾.

W badaniu Martíneza-Mongego i wsp. toksyczność związana z przeprowadzoną radioterapią śródoperacyjną oszacowano na 14,9%; najczęściej stwierdzano ból w miednicy mniejszej oraz obwodową neuropatię. W badaniach innych autorów neuropatia była najczęstszym powikłaniem (10-30%). Autorzy podkreślają, że odsetek neuropatii zwiększał się wraz ze wzrostem dawki IORT,

vic pain and peripheral neuropathy. In other authors' reports, neuropathy was the most frequent finding (10-30%). These authors emphasize that incidence of neuropathy increased with increasing IORT dose, correlating with higher dose delivered to the residual tumor, when large nerve trunks pass nearby⁽⁸⁾.

Stelzer et al. denoted peripheral neuropathy, pain in the extremities and mild gait disorders. These authors conclude that the key factor is total cumulative dose: no neurological complications were observed if the dose did not exceed 30-65.3 Gy, while at doses in the 45-96.6 Gy range developed peripheral neuropathy. Another important issue is total dose delivered to the lumbosacral plexus. Neuropathy was always present when cumulative dose of 70-79 Gy was exceeded⁽¹⁰⁾.

To sum up, IORT is a viable technique enabling delivery of radiation during surgery in late-stage and recurrent genital malignancies. This procedure is mainly indicated in patients with recurrent disease and lymph node metastases, invasion of the parametrium and/or incomplete tumor excision.

PERSPECTIVES

IORT procedures are being modified, while number and availability of IORT devices is increasing. Unfortunately, to date there are no therapeutic standards for this therapeutic modality. Their development is urgently needed at every oncology center where such procedures will be realized. Furthermore, interdisciplinary committees should be appointed, that would qualify patients for this type of treatment.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Rutkowski T., Wygoda A., Hutnik M. i wsp.: Intraoperative radiotherapy (IORT) with low-energy photons as a boost in patients with early-stage oral cancer with the indications for postoperative radiotherapy: treatment feasibility and preliminary results. *Strahlenther. Onkol.* 2010; 186: 496-501.
2. Beddar A.S., Biggs P.J., Chang S. i wsp.: Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 72. *Med. Phys.* 2006; 33: 1476-1489.
3. Gunderson L.L.: Rationale for and results of intraoperative radiation therapy. *Cancer* 1994; 74: 537-541.
4. Veronesi U., Orecchia R., Luini A. i wsp.: Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 124: 141-151.
5. Beddar A.S., Krishnan S.: Intraoperative radiotherapy using a mobile electron LINAC: a retroperitoneal sarcoma case. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2005; 6: 95-107.
6. Jurado M., Martínez-Monge R., García-Foncillas J. i wsp.: Pilot study of concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, and external beam radiotherapy prior to radical surgery +/- intraoperative electron beam radiotherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 1999; 74: 30-37.

co wiązało się z podwyższeniem dawki na guza resztkowego, w pobliżu którego przebiegały nerwy⁽⁸⁾.

W badaniu Stelzera i wsp. odnotowano obwodową neuropatię, bóle kończyn oraz łagodne zaburzenia chodzenia. Autorzy podkreślają, że najważniejsza jest całkowita dawka kumulacyjna – jeżeli nie przekraczała 30-65,3 Gy, nie obserwowali powikłań ze strony nerwów, natomiast przy dawkach 45-96,6 Gy chore miały objawy neuropatii obwodowej. Kolejną ważną kwestią jest dawka całkowita podawana na splot krzyżowo-lędźwiowy – przy przekroczeniu dawki kumulacyjnej 70-79 Gy zawsze występowała neuropatia⁽¹⁰⁾.

Podsumowując, radioterapia śródoperacyjna jest użyteczną metodą mającą na celu podanie promieniowania w trakcie zabiegu chirurgicznego w zaawansowanych lub nawrotowych nowotworach narządu rodowego. Do tej procedury kwalifikują się przede wszystkim chore z nawrotem choroby, ale także z przerzutami do węzłów chłonnych, naciekiem przymaciczy i/lub niekompletną resekcją guza.

PERSPEKTYWY

Procedury śródoperacyjnej radioterapii są modyfikowane, zwiększa się liczba aparatów i ich dostępność. Niestety, wciąż nie ma standardów terapeutycznych dla tego rodzaju leczenia – ich opracowanie jest pilnie potrzebne w każdym ośrodku onkologicznym, w którym będzie realizowana ta procedura, konieczne jest też powołanie i rozwój komisji interdyscyplinarnych kwalifikujących do tej formy leczenia.

- Zeidan Y.H., Yeh A., Weed D. i wsp.: Intraoperative radiation therapy for advanced cervical metastasis: a single institution experience. *Radiat. Oncol.* 2011; 6: 72.
- Martínez-Monge R., Jurado M., Aristu J.J. i wsp.: Intraoperative electron beam radiotherapy during radical surgery for locally advanced and recurrent cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82: 538-543.
- Haddock M.G., Martínez-Monge R., Petersen I.A., Wilson T.O.: Locally advanced primary and recurrent gynecologic malignancies: EBRT with or without IOERT or HDR-IORT. W: Gunderson L.L., Willet C.G., Harrison L.B., Calvo F.A. (red.): *Intraoperative Irradiation: Techniques and Results.* Humana Press, Totowa, NJ 1999: 397-420.
- Stelzer K.J., Koh W.J., Greer B.E. i wsp.: The use of intraoperative radiation therapy in radical salvage for recurrent cervical cancer: outcome and toxicity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172: 1881-1888.
- Mahé M.A., Gérard J.P., Dubois J.B. i wsp.: Intraoperative radiation therapy in recurrent carcinoma of the uterine cervix: report of the French intraoperative group on 70 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 34: 21-26.
- Barney B.M., Petersen I.A., Dowdy S.C. i wsp.: Intraoperative electron beam radiotherapy (IOERT) in the management of recurrent ovarian malignancies. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 1225-1231.
- Gao Y., Liu Z., Chen X. i wsp.: Intraoperative radiotherapy electron boost in advanced and recurrent epithelial ovarian carcinoma: a retrospective study. *BMC Cancer* 2011; 11: 439.
- Barney B.M., Petersen I.A., Dowdy S.C. i wsp.: Long-term outcomes with intraoperative radiotherapy as a component of treatment for locally advanced or recurrent uterine sarcoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83: 191-197.
- Tran P.T., Su Z., Hara W. i wsp.: Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 69: 504-511.
- Ferrigno R., Santos A., Martins L.C. i wsp.: Comparison of conformal and intensity modulated radiation therapy techniques for treatment of pelvic tumors. Analysis of acute toxicity. *Radiat. Oncol.* 2010; 5: 117.

Informacja dla Autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Current Gynecologic Oncology” wyższą indeksację MNI SW i Index Copernicus, zwracamy się do Państwa o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć **afiliacją** – z podaną nazwą ośrodka/ów, adresem do korespondencji, numerem telefonu, faksu, adresem e-mail.
- Praca powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **200-250 słów**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Wnioski.
- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż 5. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
- Praca oryginalna** winna zawierać elementy: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie, Wnioski, Piśmiennictwo.
- Piśmiennictwo** należy ułożyć w **kolejności cytowania**.

Information for Contributors!

In order to ensure a higher MNI SW and Index Copernicus score for our journal “Current Gynecologic Oncology”, we ask you to comply with the following conditions when preparing your manuscripts for publication:

- Authors’ **affiliation** should be clearly stated, providing the name of centre, address for correspondence, phone and fax number and e-mail address.
- Paper should be preceded by an **abstract** counting **200-250 words**. Abstract of original paper should be structured, i.e. should be subdivided into the following sections: Aim of paper, Material and methods, Results and Conclusions.
- The number of **key words** should not be less than 5. Key words should not be a repetition of the title. At best, use key words from the MeSH catalogue.
- Original paper** should include the following sections: Introduction, Aim of paper, Material and methods, Results, Discussion, Conclusions, References.
- References** should be listed in the **order of appearance**.

Oznaczenia klasycznych markerów nowotworowych u chorych na nowotwory złośliwe narządu rodnego

Role of classic tumor markers in genital malignancies in the females

Определения классических опухолевых маркеров у больных злокачественными опухолями детородного органа

Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ewa Dmoch-Gajzlerska

Correspondence to: Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 81, 02-109 Warszawa, e-mail: onko11@wp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Od lat siedemdziesiątych XX wieku nieustannie poszukuje się nowych markerów, które mogą być pomocne w leczeniu i kontroli po jego ukończeniu u chorych na nowotwory złośliwe. Po raz pierwszy przydatność określania markerów nowotworowych opisali Goldman i Freedman w 1965 roku. Oznaczyli pierwszy marker CEA (karcynoembrionalny) i tak zapoczątkowali erę odkryć substancji o wciąż niezadawalającej czułości i swoistości, aby mogły być używane do skriningu chorób nowotworowych, lecz coraz bardziej przydatnych w ocenie efektu leczenia. W pracy opisano zastosowanie markerów nowotworowych coraz częściej określanym mianem klasycznych w procesie śledzenia chorób nowotworowych. Zaprezentowano najnowsze informacje o markerach najdłużej stosowanych w praktyce onkologicznej, na przykład CEA, jak również o nowo wykorzystywanym markerze TATI. Doboru markerów dokonano na podstawie ich udziału w trzech procesach toczących się w komórkach nowotworowych: proliferacji, różnicowaniu i obumieraniu komórek. Zwrócono uwagę na rozwijające się nowe dyscypliny nauki – genomikę i proteomikę, stanowiące przyszłość onkologii. Są one niezwykle pomocne w określeniu molekularnych czynników predykcyjnych umożliwiających stosowanie leczenia celowanego u chorych na nowotwory złośliwe. Opisano markery klasyczne, a także nieliczne markery molekularne występujące w różnych nowotworach. W podsumowaniu stwierdzono, że poznanie natury markerów o znaczącej czułości i swoistości w chorobach nowotworowych może wpłynąć na personalizację leczenia i tą drogą na poprawę wyleczeń chorych na nowotwory złośliwe.

Słowa kluczowe: markery nowotworowe, czułość, swoistość, wartość predykcyjna badania, TATI, TPS, CA-125, β -HCG, CEA, SCC-AG, TPA, CYFRA 21-1, HE4

Summary

Since the 1970s we are witnessing a continuing search for new markers that would assist in the treatment and follow-up of patients with malignant tumors. First reports on benefits of assessment of tumor markers authored by Goldman and Freedman date back to 1965. Discovery of the first carcinoembryonic antigen (CEA) initiate an era of search for substances, still insufficiently sensitive and specific as to be used to screen tumors, but increasingly helpful in the assessment of treatment effects. This paper discusses the role of tumor markers, increasingly often referred to as "classic" in the monitoring of tumors. We present an update on markers with the longest history in oncology practice, e.g. CEA and on the recently introduced marker TATI. Selection of markers was made based on their role in three basic processes taking place in tumor cells, i.e. proliferation, differentiation and apoptosis. We highlight novel and expanding fields of research – genomics and proteomics, which appear to be the future of oncology. They are extremely useful in the evaluation of molecular prognostic factors, enabling implementation

of individually tailored targeted therapies in cancer patients. We discuss classic markers and the few known cancer-specific substances. To sum-up, we state that understanding of the role of more sensitive and more specific markers in oncology may contribute to a more personalized treatment and thus may improve the outcome in cancer patients.

Key words: tumor markers, sensitivity, specificity, prognostic value, TATI, TPS, CA-125, β -HCG, CEA, SCC-AG, TPA, CYFRA 21-1, HE4

Содержание

Начиная с семидесятых годов не прекращаются поиски новых маркеров, которые могут помочь в лечении больных злокачественными опухолями и его контроле после завершения курса лечения. Впервые пригодность определения опухолевых маркеров описали Goldman и Freedman в 1965 году. Определив первый маркер CEA (карциноэмбриональный), они положили начало эпохе открытий веществ с неудовлетворительной до сих пор чувствительностью и специфичностью, которая требуется для скрининга опухолевых заболеваний, но отличающихся растущей пригодностью для оценки результативности лечения. В работе описывается применение опухолевых маркеров, все чаще определяемых как классические в процессе отслеживания опухолевых болезней. Представлена новейшая информация о маркерах, применяемых в онкологической практике самое длительное время, напр. CEA, а также о нововведенном маркере TATI. Подбор маркеров произвели на основе их задействования в трех процессах, которые проходят в клетках новообразований: пролиферации, дифференциации и некролиозе клеток. Обратили внимание на развивающиеся новые дисциплины науки – геномику и протеомику, являющиеся будущим онкологии, которые чрезвычайно полезны в определении молекулярных предикторов, позволяющих применять целенаправленное системное лечение у больных злокачественными опухолями. Описаны классические маркеры, а также немногочисленные молекулярные маркеры, свидетельствующие о наличии разных опухолей. В итоге констатировали, что познание природы маркеров со значительной степенью чувствительности и специфичности в опухолевых заболеваниях может повлиять на персонализацию лечения и – этим же путем – на увеличение случаев излечения больных злокачественными опухолями.

Ключевые слова: опухолевые маркеры, чувствительность, специфичность, прогностическое значение исследования, TATI, TPS, CA-125, β -HCG, CEA, SCC-AG, TPA, CYFRA 21-1, HE4

WSTĘP

Po raz pierwszy przydatność określania markerów nowotworowych opisali Goldman i Freedman w 1965 roku. Oznaczyli pierwszy marker CEA – karcynoembrionalny, na powierzchni komórek raka jelita grubego, wątroby i trzustki. Naukowcy ci śledzili poziomy markera i zestawiali je z prowadzonym leczeniem. W ginekologii przełom nastąpił w 1972 roku, gdy wprowadzono radioimmunologiczną metodę oznaczania gonadotropiny kosmówkowej (β -HCG). Pozwoliło to na monitorowanie pacjentek z ciążową chorobą trofoblastyczną zarówno w trakcie terapii, jak i po jej ukończeniu. Poziomy stężenia HCG bardzo dobrze korelowały u chorych z przetrwałą chorobą, co wymuszało dłuższe leczenie, ale też znacząco poprawiło wyniki przeżyć pacjentów. Oznaczanie stężenia markerów nowotworowych należy do metod pomocnych w wykrywaniu nowotworów i stanów przednowotworowych. Jest także sposobem oceny skuteczności leczenia przeciwnowotworowego. Trzeba pamiętać, że prawidłowe stężenie markera nie wyklucza istnienia choroby, a nawet niewielkie jego podwyższenie może być związane z toczącym się innym procesem nowotworowym.

INTRODUCTION

The first to report on the usefulness of assessment of tumor markers were Goldman and Freedman in 1965. They discovered the first marker – carcinoembryonic antigen (CEA) on the surface of cancer cells originating from large bowel, liver and pancreas. They monitored blood levels of this marker and correlated them with treatment outcome. In gynecology, a breakthrough took place in 1972, with introduction of radioimmune technique for assessing human chorionic gonadotropin (β -HCG). This enabled monitoring of patients with gestational trophoblastic disease during and after treatment. HCG level closely correlated with persistent disease, which entailed prolonged treatment but resulted in significantly improved survival rates in these patients. Assessment of tumor markers is one of adjunctive techniques used to detect tumors and precancerous conditions. It is also a means to monitor treatment effectiveness. Noteworthy is that normal marker level does not exclude the disease, while its elevation may be due to development of another tumor. Tumor markers are defined as specific substances found in blood, urine and tissues as antigens, proteins, enzymes and/or hormones.

Markerami nowotworowymi określa się specyficzne substancje obecne we krwi, moczu, tkankach, występujące pod postacią antygenów, białek, enzymów lub hormonów.

Oznaczenia są wykonywane w surowicy, moczu, ślinie, płynie mózgowo-rdzeniowym, żółci, jak również w innych płynach biologicznych, tj. płynie wysiękowym z jamy opłucnej i otrzewnowej czy z zawartości torbieli. W płynach wysiękowych z jamy opłucnej i otrzewnowej określa się antygen karcynoembrionalny (CEA), antygen CA-125 i antygen raka płaskonabłonkowego (SCC-AG), zaś w żółci, ślinie, płynie mózgowo-rdzeniowym oraz w zawartości torbieli – enolazę neuronalną (NSE) i gonadotropinę łożyskową (β -HCG).

Większość guzów nowotworowych w procesie onkogenezy wytwarza charakterystyczne dla siebie markery. Określenie rodzaju markera oraz stężenia ułatwia ustalenie rozpoznania. Mimo to ich rutynowe oznaczanie nie znalazło zastosowania w postępowaniu diagnostycznym, gdyż w dalszym ciągu substancje te charakteryzują się niewystarczającą czułością i/lub swoistością, choć w wielu przypadkach stężenie markera w dużym stopniu ma znaczenie prognostyczne. Aktualnie oznaczanie stężeń markerów w diagnostyce chorób nowotworowych ma jedynie charakter wspomagający leczenie. Wysokie poziomy tych substancji mogą być obecne u osób, u których nie stwierdza się zmian o charakterze złośliwym, a testy diagnostyczne opierające się na oznaczaniu markerów mogą być nie w pełni wiarygodne. Test diagnostyczny, aby mógł być użyteczny, powinien charakteryzować się dużą czułością, swoistością i wartością predykcyjną.

Czułość testu jest stosunkiem wyników prawdziwie dodatnich do sumy prawdziwie dodatnich i fałszywie ujemnych. Test jest w 100% czuły, gdy wynik dodatni występuje jedynie u osób chorych. **Swoistość** testu to stosunek wyników prawdziwie ujemnych do sumy prawdziwie ujemnych i fałszywie dodatnich. Praktycznie oznacza prawdopodobieństwo prawidłowego wyniku.

Wartością predykcyjną testu określa się iloczyn częstości zdarzenia w danym badaniu do częstości zdarzeń w grupie kontrolnej. W praktyce dodatnia wartość predykcyjna przy wysokim poziomie markera oznacza wysokie prawdopodobieństwo istnienia nowotworu. Wartość predykcyjna ujemna przy niskim stężeniu markera najprawdopodobniej wyklucza obecność nowotworu.

Daną substancję można uznać za idealny marker, jeśli będzie cechować się stuprocentową czułością i swoistością diagnostyczną oraz swoistością narządową, a więc wysokie stężenie powinno potwierdzać obecność choroby i jednoznacznie określać jej umiejscowienie⁽¹⁾.

Swoistością narządową wśród dotąd poznanych markerów cechują się: swoisty antygen sterczowy (*prostate-specific antigen*, PSA) i kwaśna fosfataza sterczowa (*prostatic acid phosphatase*, PAP), kalcytonina (dla raka rdzeniastego) oraz tyreoglobulina (dla zróżnicowanego raka tarczycy).

Pozostałe markery charakteryzują się dość niską czułością oraz swoistością i nie mogą być wykorzystywane do

Assays are performed using blood serum, urine, saliva, cerebrospinal fluid (CSF), bile and other biological liquids, e.g. pleural or peritoneal exudate or cyst content. In pleural or peritoneal exudate, the following may be sought for: CEA, CA-125, squamous cell carcinoma antigen (SCC-AG), while in bile, saliva, CSF and cyst fluid – neuron-specific enolase (NSE) and β -subunit of human chorionic gonadotropin (β -HCG).

In the process of oncogenesis, most tumors produce markers specific for a given tumor type. Determination of marker type and level facilitates diagnosis. In spite of this, their routine use has not become a standard in the clinical practice due to poor sensitivity and/or specificity of these substances, although not infrequently marker level has a considerable prognostic value. At present, assessment of tumor markers in oncology plays an ancillary role only. Their level may be elevated in persons with no other manifestations of a malignancy, so marker-based diagnostic tests may not be entirely trustworthy. To be useful, any diagnostic test should have confirmed sensitivity, specificity and predictive value.

Sensitivity of a test is the relation between true positive results and sum of true positives and false negatives. A test is 100% sensitive if positive result is obtained in affected persons only. **Specificity** of a test is the relation between true negative results and sum total of true negatives and false positives. In practice it defines the probability of obtaining a reliable result.

Predictive value of a test is defined as product of frequency of an event (e.g. positive result of test) among sick persons and its frequency in control group. In practice, positive predictive value of elevated marker level indicates high probability of tumor. Negative predictive value of low marker level most probably excludes the presence of tumor.

For a substance to be considered an ideal marker, it should be 100% sensitive and specific and at the same time be organ-specific, i.e. high level should reliably confirm the presence of disease and indicate its location⁽¹⁾.

Organ-specific markers discovered to date include: prostate-specific antigen (PSA), prostatic acid phosphatase (PAP), calcitonin (for hydatidiform mole) and thyroglobulin (for differentiated thyroid cancer).

Other markers have poor sensitivity and specificity and as such they cannot be used for detection of tumors at early clinical stages. Therefore, as an example, when suspecting an ovarian cancer, identification of disease requires concerted use of several diagnostic modalities: assessment of CA-125 and α -fetoprotein (AFP), palpation, imaging studies (sonography and/or computed tomography, and/or magnetic resonance imaging) and genetic studies in patients with a positive family history for estrogen-dependent tumors.

In spite of several limitations, tumor markers are assessed for the purposes of prevention, screening, monitoring treatment and to follow-up patients after completion of

wykrywania nowotworów w ich wczesnym stadium rozwoju. Dlatego przykładowo przy podejrzeniu raka jajnika w identyfikacji choroby łączy się kilka metod diagnostycznych: oznaczenie markera antygenu CA-125 i AFP (alfa-fetoproteina), badanie palpacyjne i obrazowe (USG i/lub tomografię komputerową, i/lub rezonans magnetyczny), badanie genetyczne u obciążonych historią rodzinną zachorowań na nowotwory estrogenozależne. Pomimo takich ograniczeń analizy poziomów markerów nowotworowych wykonuje się w badaniach profilaktycznych, w kontroli procesu leczenia, jak również w obserwacji po zakończonej terapii w celu oceny jej efektu – ustąpienia lub nawrotu choroby. Markery nowotworowe mogą spełniać ważną funkcję prognostyczną, bowiem systematyczne oznaczanie, wielokrotne pobrania krwi umożliwiają monitorowanie stężenia i ocenę skuteczności zastosowanego leczenia⁽²⁾. Każdy rodzaj guza posiada charakterystyczny dla siebie marker, jednakże jeden guz nowotworowy może wydzielać kilka markerów lub produkować substancje charakterystyczne dla innych nowotworów.

Obecnie badane markery nowotworowe odzwierciedlają trzy zjawiska toczące się w komórkach nowotworowych: proliferację, różnicowanie i obumieranie komórek.

Do markerów proliferacji zaliczany jest tkankowy swoisty antygen polipeptydowy (*tissue polypeptide-specific antigen*, TPS). Markery różnicowania obrazują szybkość podziałów komórek i masę żywych komórek nowotworowych. Należą do nich: alfa-fetoproteina (AFP), antygeny: CA-15-3, CA-125, CA-19-9, CEA (antygen karcynembrionalny), ludzka gonadotropina kosmówkowa (β -HCG) i swoisty antygen gruczołu krokowego (PSA). Do grupy markerów obumierania komórek nowotworowych zalicza się: tkankowy antygen polipeptydowy (TPA), a także związane z obumieraniem komórek nowotworowych fragmenty cytokeratyn, np. CYFRA 21-1, które odzwierciedlają śmierć komórki na drodze martwicy.

CHARAKTERYSTYKA WYBRANYCH MARKERÓW W NOWOTWORACH

TPS – TKANKOWY SWOISTY ANTYGEN POLIPEPTYDOWY

Jest markerem proliferacji komórkowej. W surowicy zdrowych osób jego stężenie wynosi 80-100 U/l⁽³⁾. Wykorzystuje się go do diagnostyki raka szyjki macicy, zwłaszcza postaci nisko dojrzałych, słabo zróżnicowanych guzów – G3, będących w wysokich stadiach klinicznych. Jednocześnie oznaczanie TPS jako markera aktywności proliferacyjnej komórek i SCC-AG jako markera masy nowotworu umożliwia lepszą ocenę agresywności nowotworu⁽⁴⁾. Tkankowy swoisty antygen polipeptydowy jest także obecny w raku piersi i służy do oceny skuteczności chemioterapii oraz do wykrycia wznowy we wczesnym stadium. Został również oznaczony w chorobach

the therapy to assess its effect, i.e. remission or recurrence of disease. Tumor markers may also play an important prognostic role, as their systematic and repeated assessment enables monitoring of their level and evaluation of effectiveness of administered therapy⁽²⁾. Each tumor type has a characteristic tumor-specific marker, although one tumor may secrete several markers or produce substances characteristic for other tumor types.

Currently explored tumor markers reflect three main phenomena taking place in tumor cells, i.e. proliferation, differentiation and apoptosis.

One of proliferation markers is the tissue polypeptide-specific antigen (TPS). Differentiation markers reflect frequency of cell divisions and systemic burden of viable tumor cells. They include: AFP, antigens CA-15-3, CA-125, CA-19-9, CEA, β -HCG and PSA. The group of apoptosis markers includes: TPA and cytokeratin segments resulting from apoptosis of tumor cells (CYFRA 21-1), reflecting necrosis-induced cell death.

CHARACTERISTIC FEATURES OF SELECTED TUMOR MARKERS

TPS – TISSUE POLYPEPTIDE-SPECIFIC ANTIGEN

TPS is a marker of cellular proliferation. Its level in the serum of healthy people is estimated at 80-100 U/L⁽³⁾. It is used in the diagnosis of cervical cancer, particularly of its immature and poorly differentiated G3 forms at advanced clinical stages. Assessment of TPS as marker of proliferative activity of cells and SCC-AG as marker of tumor burden enables a more reliable evaluation of tumor aggressiveness⁽⁴⁾.

TPS antigen is also present in breast cancer and may be used to assess the effectiveness of chemotherapy and to detect recurrences at an early stage. It was also found in non-neoplastic conditions, e.g. liver cirrhosis and inflammation caused by HBV virus⁽⁵⁾.

CA-125 ANTIGEN

It is a marker of cellular differentiation. In healthy women its blood level does not exceed 35 U/ml and depends on their hormonal status. This glycopeptide is present in nearly 50% of patients with advanced (above clinical stage 2) non-mucous ovarian cancer. It is also present in 80% of patients with epithelial ovarian cancer. It is a good marker to screen for residual tumor remaining after surgery. Persistent and elevated CA-125 is seen in 95% of patients after non-radical surgery of ovarian cancer⁽⁶⁾. The lower is the CA-125 level at initial assay, the better is the prognosis concerning survival. Assessment of CA-125 is also used to monitor effects of the therapy. Poor sensitivity and specificity of this marker preclude its use for screening purposes.

nienowotworowych, takich jak marskość wątroby czy zapalenie wywołane wirusem HBV⁽⁵⁾.

ANTYGEN CA-125

Jest to marker różnicowania komórkowego. U zdrowych kobiet stężenie tego antygenu nie przekracza 35 U/ml i zależy od stanu hormonalnego. To glikoproteina obecna u około 50% chorych z nisko zaawansowanym (stopień kliniczny powyżej II), nieśluzowym rakiem jajnika. Występuje również u 80% chorych na nabłonkowego raka jajnika. Jest dobrym markerem w ocenie pozostałej po operacji tkanki nowotworowej. Przetrwale i podwyższone stężenie CA-125 jest obserwowane u 95% pacjentek poddanych nieradykalnej operacji usunięcia guza jajnika⁽⁶⁾. Im niższy poziom CA-125 stwierdza się przy wstępnym oznaczeniu, tym korzystniejsze jest rokowanie dotyczące przeżycia. Oznaczenia wykorzystuje się także przy monitorowaniu efektu leczenia. Mała czułość i swoistość tego markera sprawiają, że jest nieprzydatny w badaniach przesiewowych.

CA-125 jest stwierdzany w gruczolowym raku szyjki macicy. Wzrost jego stężenia koreluje ze stopniem klinicznego zaawansowania nowotworu i odsetkiem pięcioletniego przeżycia, a także z możliwością wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych. Występuje również w raku trzonu macicy, raku płuca, wątroby, trzustki i chłoniakach. Podwyższony poziom tego markera stwierdza się także w chorobach nienowotworowych, takich jak endometriozę, guzy łagodne jajnika, stany zapalne miednicy (PID), mięśniaki macicy, marskość wątroby, oraz w pierwszym trymestrze ciąży.

GONADOTROPINA KOSMÓWKOWA (β -HCG)

Jest markerem różnicowania komórkowego. To antygen łożyskowy wydzielany przez komórki trofoblastyczne łożyska i przez zapłodnioną komórkę jajową po implantacji w macicy. Gonadotropina kosmówkowa stymuluje wytworzenie progesteronu przez ciało żółte w jajniku. Wzrost jej stężenia notuje się w trakcie ciąży. U zdrowych osób nie przekracza 10 j.m./l, w czasie ciąży wzrasta nawet do 190 j.m./l. Podwyższony poziom β -HCG u nieciążarnych może świadczyć o nowotworach trofoblastu, takich jak złośliwy inwazyjny rak kosmówki, także o germinalnych (zarodkowych) nowotworach złośliwych jąder u mężczyzn i jajników u kobiet oraz o potworniakach u dzieci.

ANTYGEN CEA – KARCINOEMBRIONALNY (CARCINOEMBRIONIC ANTIGEN)

Należy do antygenów płodowo-zarodkowych, których synteza zmniejsza się bądź zanika w komórkach dojrzających. Za jego wytwarzanie w okresie płodowym odpowiedzialne są komórki przewodu pokarmowego i trzustki, zaś po urodzeniu komórki jelit, wątroby oraz trzustki. Poziom stężenia markera u zdrowych osób nie przekracza

CA-125 is detected in adenomatous cervical cancer. Elevated level thereof correlates with clinical stage of the disease and 5-years' survival rate as well as with risk of lymph node metastases. It is also present in endometrial cancer, lung cancer, liver cancer, pancreatic cancer and lymphomas. Elevated level of this marker is also seen in non-neoplastic conditions, e.g. endometriosis, benign ovarian tumors, pelvic inflammatory disease (PID), uterine myoma, liver cirrhosis and during the first trimester of pregnancy.

HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN (β -HCG)

Is a marker of cellular differentiation. This placental antigen is secreted by trophoblastic cells of the placenta and by fertilized egg after implantation in the uterine cavity. Chorionic gonadotropin stimulates production of progesterone by *corpus luteum* in the ovary. Elevated level thereof is noticed during pregnancy. In healthy persons, it does not exceed 10 IU/L, increasing during pregnancy to 190 IU/L. Elevated HCG level in non-pregnant women may indicate the presence of a trophoblastic tumor, e.g. invasive hydatidiform mole, choriocarcinoma, germinal malignant tumors of the testes in males, of the ovaries in the females and malignant teratoma in children.

CARCINOEMBRIONIC ANTIGEN (CEA)

It belongs to the family of fetoembryonic antigens. Their synthesis either decreases or ceases completely in mature cells. In the fetus, it is produced by cells of the digestive tract and pancreas, while after birth – by cells of the intestine, liver and pancreas. In healthy people its level does not exceed 5.0 ng/ml, while in tobacco smokers its increase to 10.0 ng/ml is observed⁽²⁾.

According to American Society of Clinical Oncology, CEA is the antigen most frequently tested when a digestive tract malignancy is suspected, particularly within its abdominal segment. CEA assay is useful in the diagnosis of non-epithelial, adenomatous and endometrial tumors. Studies revealed that in patients with endometrial tumor type, CEA level may be five-fold higher than in other histological types of uterine tumors⁽⁷⁾. Apart of digestive tract, elevated CEA level is seen in breast and lung cancer^(8,9).

Due to its poor sensitivity, CEA is not suitable for cancer detection. More often, it is used during treatment, where monitoring shifts in its level enables early detection of a recurrence or distant metastases, well before the development of symptoms. High CEA level is usually seen in late-stage disease.

Elevated level of this marker may be also seen in non-neoplastic diseases, e.g. gallstones, hepatitis, stomach ulcer, diverticulosis and in tobacco smokers and persons abusing alcohol. Therefore, in the latter, other markers are assessed – TAG-2, CA-19-9, TPS and sialic acid⁽¹⁰⁾.

5,0 ng/ml, choć u palaczy tytoniu obserwuje się wzrost jego stężenia do 10 ng/ml⁽²⁾.

Według Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii CEA jest najczęściej badanym antygenem w przypadku podejrzenia nowotworów układu pokarmowego, ze szczególnym uwzględnieniem odcinka brzuszego. Oznaczenie poziomu markera karcynoembrionalnego przydatne jest w diagnostyce nowotworów nie nabłonkowych, lecz gruczołowych oraz nowotworów pochodzenia endometrialnego. Wykazano, że u chorych z endometrialnym typem nowotworu poziom stężenia CEA był pięciokrotnie wyższy niż w innych typach mikroskopowych raków trzonu macicy⁽⁷⁾. Wzrost stężenia tego markera obserwuje się poza przewodem pokarmowym przy podejrzeniu guzów piersi oraz płuc^(8,9).

Ze względu na zbyt małą czułość CEA nie jest wykorzystywany do wykrywania raka. Najczęściej zaleca się jego oznaczanie w trakcie leczenia. Dzięki monitorowaniu zmian poziomu markera można przed wystąpieniem objawów klinicznych rozpoznać nawrót choroby lub przerzuty odległe. Najczęściej wysoki wzrost poziomu CEA obserwuje się już w zaawansowanych stadiach choroby. Podwyższony poziom omawianego markera stwierdza się również w chorobach nienowotworowych, np. kamicy wątrobowej, zapaleniu wątroby, wrzodzie żołądka, uchyłkach jelit, a także u palaczy i alkoholików. Dlatego u osób nadużywających alkoholu oceniane są markery: TAG-2, CA-19-9, TPS oraz kwas sialowy⁽¹⁰⁾.

ANTYGEN SCC – ANTYGEN RAKA PŁASKONABŁONKOWEGO (SCC-AG)

Jest to marker różnicowania się komórek nowotworowych. Prawidłowa wartość SCC-AG wynosi do 2,5 ng/ml. Jest on badany w celu określenia zaawansowania choroby, a także wykorzystywany do oceny wyników leczenia chorych na płaskonabłonkowe nowotwory o różnych lokalizacjach, np. głowy i szyi, płuca, przetyku, pochwy i sromu, szyjki macicy⁽¹¹⁾. Po radykalnych operacjach pacjentek z rakiem szyjki macicy poziom markera obniża się do normy w ciągu 7 dni od zabiegu chirurgicznego⁽¹²⁾. Poziomy SCC-AG koreluje z czasem przeżycia chorych w niskich stopniach zaawansowania raka szyjki macicy⁽¹³⁾. Marker jest nieprzydatny w wykrywaniu wznowy tego nowotworu. Określenie poziomu dwóch markerów: SCC-AG oraz CA-125 umożliwia identyfikację przerzutów do węzłów chłonnych⁽¹⁴⁾. Podwyższone poziomy SCC-AG odnotowuje się w chorobach zakaźnych płuc i u chorych na łuszczycę.

ANTYGEN HE4 – BIAŁKO Z KOMÓREK NABŁONKOWYCH NAJĄDRZA (EPIDIDYMIS PROTEIN 4)

Antygen HE4 jest produktem genu *WFDC*, który uległ nadekspresji u chorych na raka jajnika. Należy do grupy

SQUAMOUS CELL CARCINOMA ANTIGEN (SCC-AG)

This is a marker of differentiation in tumor cells. Normal SCC-AG level is 2.5 ng/ml. It is assessed in order to determine clinical stage of the disease and to evaluate treatment outcome in patients affected with planoepithelial malignancies of various locations, e.g. head, neck, lung, esophagus, vagina, vulva and uterine cervix⁽¹¹⁾. After radical surgery in patients with cervical cancer, marker level returns to normal within 7 days after surgery⁽¹²⁾. SCC-AG levels correlate with survival time of patients with low-stage cervical cancer⁽¹³⁾. However, the marker is unsuitable for detecting recurrence of this tumor. Determination of level of two markers – SCC-AG and CA-125 enables identification of metastases to the lymph nodes⁽¹⁴⁾. Elevated levels of SCC-AG were noticed in pulmonary infectious diseases and in psoriasis.

HE4 ANTIGEN – PROTEIN FROM EPITHELIAL CELLS OF THE EPIDIDYMIS (EPIDIDYMIS PROTEIN 4)

The HE4 antigen is a product of the *WFDC* gene, undergoing overexpression in patients with ovarian cancer. It belongs to the group of protease inhibitors and is detected using immunohistochemical techniques. Levels below 70 pmol/L are considered normal. This marker is highly specific for epithelial ovarian cancer but much less so for endometrial cancer⁽¹⁵⁾. It is used to differentiate endometrial cancer of the uterus and endometrial form of ovarian cancer. Serial assays of HE4 correlate with disease progression in up to 70% of the cases. Studies confirmed comparable sensitivity of CA-125 and HE4 in patients with ovarian cancer⁽¹⁶⁾.

TISSUE POLYPEPTIDE ANTIGEN (TPA)

This cytokeratin is a marker of cell death, independent of etiology. TPA level in healthy people is 85-120 U/L. Elevated levels thereof are often denoted in patients with late stage cancer. Assessment of TPA and SCC-AG facilitates a reliable evaluation of biological aggressiveness of tumor. TPA is present in ovarian cancer and in tumors of epithelial origin, independent of their clinical stage. Comparison of diagnostic sensitivity in detecting recurrence of cervical cancer focused on 3 markers: SCC-AG, TPA and CEA. It turned out that SCC-AG was most sensitive (71.9%), TPA was most specific (95.6%) and CEA was least useful as a marker in the clinical practice⁽¹⁷⁾. TPA proved to be superior to other analyzed markers and an independent predictive factor in cervical cancer patients. It may be also present in inflammations of liver and lungs⁽¹⁸⁾.

CYFRA 21-1

It belongs to cell death markers and is assessed in tumors of various locations. Normal level is estimated at 3.5 ng/ml.

inhibitorów proteazy i oznaczany jest metodą immunohistochemiczną. Za wartości prawidłowe uznaje się poziom <70 pmol/l. Marker ten charakteryzuje się dużą swoistością dla raka nabłonkowego jajnika, a znacznie mniejszą dla raka trzonu macicy⁽¹⁵⁾. Wykorzystywany jest do różnicowania raka trzonu macicy z postacią endometrialną raka jajnika. Seryjne oznaczenia HE4 aż w 70% korelują z progresją choroby. Wykazano porównywalną czułość CA-125 i HE4 u chorych na raka jajnika⁽¹⁶⁾.

TKANKOWY ANTYGEN POLIPEPTYDOWY – TPA

Jest cytotkeratyną, markerem obumierania komórkowego bez względu na etiologię. Stężenie u zdrowych osób wynosi 85-120 U/l. Występuje częściej u chorych w wysokich stadiach zaawansowania klinicznego raka. Określenie poziomu TPA wraz z markerem SCC-AG ułatwia ocenę biologiczną agresywności nowotworu. Tkankowy antygen polipeptydowy stwierdzany jest w raku jajnika, jak również w guzach pochodzenia nabłonkowego, niezależnie od ich zaawansowania klinicznego. Przy porównaniu czułości diagnostycznych w wykrywaniu wznowy raka szyjki macicy uwzględniono trzy markery: SCC-AG, TPA i CEA. Wykazano, że największą czułością cechuje się SCC-AG (71,9%), TPA miał największą swoistość diagnostyczną (95,6%), natomiast CEA jako marker wykazał się najmniejszą przydatnością diagnostyczną⁽¹⁷⁾. TPA jest najlepszym z ocenianych markerów i prognostycznie niezależnym wskaźnikiem rokowniczym u chorych na raka szyjki macicy. Stwierdza się go także w stanach zapalnych wątroby i płuc⁽¹⁸⁾.

CYFRA 21-1

Należy do markerów obumierania komórek nowotworowych i jest oznaczana w nowotworach o różnym umiejscowieniu narządowym. Za normę uznano wartość 3,5 ng/ml. CYFRA 21-1 to fragment cytokeratyny 19, której ekspresja stwierdzana jest w komórkach raka płaskonabłonkowego szyjki macicy i niedrobnokomórkowego raka płuc (w tym nowotworze jest najczęściej badana). Podwyższony poziom markera wykazuje wyraźną zależność od zaawansowania klinicznego i zajęcia węzłów chłonnych. U chorych na raka szyjki macicy CYFRA 21-1 ma podobnie dużą użyteczność co SCC-AG i obecna jest u chorych, u których nie występuje SCC-AG^(19,20).

Dotychczas opisane markery charakteryzują się małą czułością lub/i swoistością, dlatego nieustannie prowadzone są badania mające na celu odkrycie markera, który spełni oczekiwania kliniczne i będzie przydatny w diagnozowaniu choroby oraz monitorowaniu wyniku jej leczenia. Jednym z obecnie badanych markerów pod względem przydatności w rozpoznawaniu lub ocenie wyników leczenia, a także wykryciu wznowy choroby

CYFRA 21-1 is a segment of cytokeratin 19, which is expressed in cells of planoepithelial cancer of the cervix and non-small-cell lung cancer (actually it is most often studied in the latter). Elevated level of this marker shows a close correlation with clinical stage and invasion of lymph nodes. In patients with cervical cancer, the role of CYFRA 21-1 is similar to that of SCC-AG and may be present when the latter is absent^(19,20).

Markers described above are characterized by poor sensitivity and/or specificity, so there is ongoing research aiming at discovery of a marker that would meet clinical expectations and be useful in diagnosing the disease and in monitoring treatment outcome. One of markers currently studied in the aspect of its usefulness in diagnosing the disease or evaluating treatment outcome as well as detecting recurrence, is the tumor-associated trypsin inhibitor (TATI).

TUMOR-ASSOCIATED TRYPSIN INHIBITOR (TATI)

This is a marker hitherto used in the diagnosis of ovarian cancer. According to present-day data, TATI is a peptide produced in large concentrations by mucus-filled ovarian cysts. In healthy people, its serum level is about 11 mg/L and in the urine – no more than 25 mg/L⁽²¹⁾. Low TATI level is seen in healthy tissues, particularly within the digestive system, respiratory system and genitourinary system. Elevated level thereof is seen in tumors of the bladder, kidneys, pancreas, stomach, large bowel, lungs and liver⁽²²⁾. High TATI level is an ominous prognostic sign and correlate mainly with advanced stage of the disease. This marker is rapidly removed from the bloodstream by kidneys, so an elevated level thereof may result from renal failure, particularly in view of coexisting nephritis. An increased TATI level in pancreatitis and inflammatory conditions within the pelvis has been observed⁽²²⁾.

In patients with mucous ovarian cancer, TATI level increased considerably in the first phase of disease and grew further with advancing clinical stage, reaching an even a one hundred-fold higher level. An effective diagnostic tool in the monitoring of clinical course of ovarian cancer prove the use of two markers: TATI and CA-125. The latter is considered the most sensitive marker for non-mucous types of ovarian cancer^(23,24). Comparison of TATI and CEA levels provides the highest sensitivity in the monitoring of ovarian cancer treatment, although none of them is useful in the detection of early phases of the disease. In breast cancer, TATI level increases directly proportional to advancing clinical stage⁽²⁵⁾.

Austrian investigators performed a study assessing sensitivity of TATI in women affected with endometriosis⁽¹⁰⁾. It revealed that at early stages of the disease, TATI sensitivity was low, but gradually increased in more advanced phases. The authors conclude that use of one mark-

jest trzustkowy inhibitor trypsyny TATI (*tumor-associated trypsin inhibitor*).

TATI (TUMOR-ASSOCIATED TRYPsin INHIBITOR)

Jest to marker stosowany dotychczas w diagnostyce nowotworów jajnika. Uważa się, że TATI jest peptydem produkowanym w dużych stężeniach przez wypełnione śluzem torbiele jajników. Poziomy jego stężenia u zdrowych osób wynoszą w surowicy 11 mg/l, a w moczu nie więcej niż 25 mg/l⁽²¹⁾. Niskie stężenie TATI notuje się w zdrowych tkankach, zwłaszcza przewodu pokarmowego, oddechowego i moczowo-płciowego. Zwiększone stężenie jest stwierdzane w nowotworach pęcherza moczowego, nerek, trzustki, żołądka, jelita grubego, płuc i wątroby⁽²²⁾. Wysokie stężenia TATI rokują bardzo niekorzystnie. Wiązą się głównie ze stopniem zaawansowania choroby. Marker ten jest szybko usuwany z krążenia przez nerki, dlatego uważa się, że wzrost jego poziomu może być skutkiem niewydolności nerek, szczególnie gdy współistnieje stan zapalny nerek. Obserwowano wzrost TATI przy zapaleniach trzustki i stanach zapalnych w miednicy małej⁽²²⁾.

U chorych na raka śluzowego jajnika poziom stężenia TATI zwiększał się wyraźnie w pierwszej fazie choroby i wraz z postępowaniem zaawansowania klinicznego narastał,

er only in the diagnosis of endometriosis is insufficient. Similarly, in the diagnosis of uterine malignancies, combined assessment of TATI and CA-125 levels provides a chance for a more precise determination of treatment outcome^(22,25).

SUMMATION

Some combinations of markers enhance sensitivity and specificity of assays, although this still does not enable their use in screening tests, while their results are unreliable in the monitoring of treatment of neoplastic disease. All above-described markers are proteins, whose expression progresses in parallel with neoplastic disease. At present, this fact is the rationale for expanding diagnostic workup and testing molecular markers of neoplasia. Molecular studies performed to date enabled the discovery of about 300 genes and their proteins associated with the development of malignant tumors⁽²⁶⁾. Underway are studies of genetic and protein profile of oncologic patients as compared with healthy persons. Novel research areas are being developed: genomics and proteomics. Nowadays, studies at the molecular level enable selection of prognostic factors, which determine the probability of cure with implementation of concrete medications in concordance with genes and proteins found

Umiejscowienie nowotworu <i>Tumor location</i>	Markery klasyczne <i>Classic markers</i>
Rak szyjki macicy <i>Uterine cervix</i>	SCC-AG, CYFRA 21-1, TPS
Rak trzonu macicy <i>Uterine corpus</i>	CA-125, CA-15-3, ER, PR, HER-1, HER-2 (receptory: estrogenowe, progesteronowe, naskórkowego czynnika wzrostu), CA-72-4, MMP (metaloproteinaza) <i>CA-125, CA-15-2, ER, PR, HER-1, HER-2 (receptors for estrogens, progesterone, epidermal growth factor), CA-72-4, MMP (metalloproteinase)</i>
Nowotwory jajnika <i>Ovary</i>	CA-125, β -HCG, AFP, CEA, mezotelina, HE4, inhibina, kalikreiny tkankowe, TATI <i>CA-125, β-HCG, AFP, CEA, mesothelin, HE4, inhibin, tissue kallikreins, TATI</i>
Rak sromu <i>Vulva</i>	VEGF (naczyniowy czynnik wzrostu), HER-2 <i>VEGF (vascular endothelial growth factor), HER-2</i>
Rak piersi <i>Breast</i>	CA-15-3, CA-27, CA-29, TPS, ER, PR, HER-2
Rak jelita grubego <i>Large bowel</i>	CEA, CA-19-9, TATI
Rak gruczołu krokowego <i>Prostate</i>	PSA, PAP
Rak płuca <i>Lung</i>	NSE, SCC-AG, CYFRA 21-1, CEA
Nowotwory zarodkowe jądra <i>Ovarian germ cell cancer</i>	β -HCG, AFP, PLAP
Rak tarczycy <i>Thyroid</i>	Tyreoglobulina, kalcytonina <i>Thyroglobulin, calcitonin</i>
Pierwotny rak wątrobowokomórkowy <i>Primary liver cancer</i>	AFP, TATI

Tabela 1. Wykorzystanie oznaczeń markerów nowotworowych w różnych lokalizacjach nowotworów złośliwych
Table 1. Role of assay of tumor markers in various locations of malignant tumors

osiągając wartość nawet stukrotnie większą. Stwierdzono, że skuteczną metodą diagnostyczną w monitorowaniu rozwoju nowotworów jajnika jest wykorzystanie dwóch markerów: TATI i CA-125. Drugi z nich jest uznawany za najbardziej czuły marker dla nieśluzowych typów raka jajnika^(23,24). Porównanie poziomów stężenia markerów TATI i CEA pomaga osiągnąć najwyższą czułość w monitorowaniu leczenia raka jajnika, jednak żaden z nich nie jest przydatny w wykrywaniu wczesnego stadium choroby. W przypadku nowotworu piersi dowiedziono, że poziom TATI rośnie wraz ze stopniem zaawansowania choroby⁽²⁵⁾. Austriaccy naukowcy przeprowadzili badanie oceniające czułość markera TATI u kobiet z endometriozą⁽¹⁰⁾. Wynika z niego, że we wczesnych stadiach choroby marker wykazywał niewielką czułość, która jednak stopniowo wzrastała w kolejnych etapach bardziej zaawansowanej choroby. Autorzy są zdania, że stosowanie tylko jednego markera w rozpoznawaniu endometriozy jest niewystarczające. Podobnie w diagnostyce nowotworów macicy łączna ocena stężeń TATI i CA-125 stwarza szansę na dokładne określenie efektu leczenia nowotworów złośliwych^(22,25).

PODSUMOWANIE

Niektóre kombinacje markerów zwiększają czułość i specyficzność oznaczeń, jednak nadal nie pozwalają na użycie ich w badaniu skринingowym, a ich wyniki są niewiarogodne w monitorowaniu efektów leczenia choroby nowotworowej.

Wszystkie opisane markery są białkami, których ekspresja towarzyszy chorobie nowotworowej. Fakt ten jest obecnie powodem poszerzania diagnostyki o badania molekularnych markerów nowotworzenia. Badania molekularne pozwoliły dotąd na wykrycie około 300 genów i ich białek związanych z powstawaniem nowotworów złośliwych⁽²⁶⁾. Prowadzone są również badania profilowania genetycznego i białkowego chorego na nowotwór w porównaniu z człowiekiem zdrowym. Rozwijają się kolejne dyscypliny naukowe – genomika i proteomika. Dziś badania na poziomie molekularnym wskazują na predykcyjne czynniki prognostyczne, które określają prawdopodobieństwo uzyskania wyleczenia przy zastosowaniu określonych leków zgodnych z genami i białkami obecnymi u chorego na nowotwór złośliwy. Dzięki takiej precyzji można uzyskać lepsze wyniki wyleczeń chorych oraz ograniczyć odsetek powikłań terapii wskutek stosowania preparatów celowanych wyłącznie na czynniki, którymi charakteryzuje się nowotwór.

in the concrete patients with a malignant tumor. Such a precision will contribute to improved treatment outcomes and will reduce the rate of treatment-related complications, enabling the use of preparations targeted against factors present in a particular tumor.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Soborczyk A, Deptała A.: Markery nowotworowe w praktyce klinicznej. *Choroby Serca i Naczyń* 2007; 4: 184-189.
2. Kulpa J.: Diagnostyka laboratoryjna chorób nowotworowych. W: Pawlicki M. (red.): *Elementy diagnostyki nowotworów złośliwych*. α -medica press, Bielsko-Biała 2001: 93-115.
3. Fukuchi T., Sakamoto M., Tsuda H. i wsp.: Beta-catenin mutation in carcinoma of the uterine endometrium. *Cancer Res.* 1998; 58: 3526-3528.
4. Saffari B., Jones L.A., el-Naggar A. i wsp.: Amplification and overexpression of HER-2/*neu* (*c-erbB2*) in endometrial cancers: correlation with overall survival. *Cancer Res.* 1995; 55: 5693-5698.
5. Będkowska G.E., Ławicki S., Szmikowski M.: Markery nowotworowe przydatne w diagnostyce i monitorowaniu raka endometrium i szyjki macicy. *Postępy Hig. Med. Dośw. (online)* 2007; 61: 122-128.
6. Rogulski L., Olejek A.: Zastosowanie biomarkerów w diagnostyce i leczeniu raka jajnika. *Przegl. Menopauz.* 2008; 6: 301-307.
7. Castrillon D.H., Lee K.R., Nucci M.R.: Distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma: an immunohistochemical study. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2002; 21: 4-10.
8. Agarwal M.L., Agarwal A., Taylor W.R., Stark C.R.: p53 controls both the G₂/M and the G₁ cell cycle checkpoints and mediates reversible growth arrest in human fibroblasts. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1995; 92: 8493-8497.
9. Molina R., Filella X., Augé J.M. i wsp.: CYFRA 21.1 in patients with cervical cancer: comparison with SCC and CEA. *Anticancer Res.* 2005; 25: 1765-1771.
10. Bielicki D.: Rola antygenu rakowo-łłodowego (CEA) w monitorowaniu terapii raka jelita grubego. *Gastroenterol. Pol.* 2003; 10: 173-176.
11. Erdem O., Taskiran C., Onan M.A. i wsp.: CD105 expression is an independent predictor of survival in patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 1007-1011.
12. Lenczewski A.J., Terlikowski S.J., Kulikowski M.: Molekularne czynniki prognostyczne w raku szyjki macicy. *Ginekologia po Dyplomie* 2006; 8: 23-31.
13. Mutter G.L., Lin M.C., Fitzgerald J.T. i wsp.: Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J. Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 924-930.
14. Petros J.A., Baumann A.K., Ruiz-Pesini E. i wsp.: mtDNA mutations increase tumorigenicity in prostate cancer. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005; 102: 719-724.
15. Huhtinen K., Suvitie P., Hiissa J. i wsp.: Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br. J. Cancer* 2009; 100: 1315-1319.
16. Bandiera E., Romani C., Specchia C. i wsp.: Serum human epididymis protein 4 and risk for ovarian malignancy algorithm as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011; 20: 2496-2506.
17. Juang C.M., Wang P.H., Yen M.S. i wsp.: Application of tumor markers CEA, TPA, and SCC-Ag in patients with low-risk FIGO stage IB and IIA squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* 2000; 76: 103-106.
18. Czamecka A.M., Golik P., Bartnik E.: Mitochondrial DNA mutations in human neoplasia. *J. Appl. Genet.* 2006; 47: 67-78.

19. Jakubowicz J., Rychlik U., Wójcik E.: SCC-Ag, CYFRA 21-1 oraz wybrane wskaźniki laboratoryjne w monitorowaniu leczenia chorych na raka szyjki macicy. *Współcz. Onkol.* 2006; 10: 285-291.
20. Kotowicz B., Kowalska M., Fuksiewicz M. i wsp.: Kliniczne znaczenie komplementarnych oznaczeń standardowych markerów nowotworowych i wybranych cytokin w surowicy krwi chorych na raka szyjki macicy. *Współcz. Onkol.* 2006; 10: 292-229.
21. Stenman U.H., Koivunen E., Itonen O., Halila H.: Clinical use and biological function of tumor-associated trypsin inhibitor (TATI). Edizioni Minerva Medica S.P.A., Torino 1993: 351-361.
22. Patton P.E., Field C.S., Harms R.W., Coulam C.B.: CA-125 levels in endometriosis. *Fertil. Steril.* 1986; 45: 770-773.
23. Halila H., Lehtovirta P., Stenman U.H., Seppälä M.: CA 125 in the follow-up of patients with ovarian cancer. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1988; 67: 53-58.
24. Peters-Engl C., Medl M., Ogris E., Leodolter S.: Tumor-associated trypsin inhibitor (TATI) and cancer antigen 125 (CA125) in patients with epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res.* 1995; 15: 2727-2730.
25. Barbieri R.L., Niloff J.M., Bast R.C. Jr i wsp.: Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil. Steril.* 1986; 45: 630-634.
26. Będkowska S., Ławik S., Szmitkowski M.: Molekularne markery karcynogenezy w diagnostyce raka szyjki macicy. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2009; 63: 99-105.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 50 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 50 USD.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Please provide a precise address and nominative data.
 - By e-mail: redakcja@ginekologia.pl.
 - By phone or by fax: phone: +48 22 651 97 83, fax: +48 22 842 53 63.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.

Received: 03.08.2012

Accepted: 21.09.2012

Published: 30.11.2012

Wybrane czynniki molekularne związane z przerzutowaniem raka jajnika

Selected molecular factors associated with metastases of ovarian cancer

Избранные молекулярные факторы, связанные с метастазированием рака яичника

¹ Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews

² Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janina Markowska

Correspondence to: Dr n. med. Jolanta Lubin, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Oddział Ginekologii,
ul. Szamarzewskiego 82/84, 61-569 Poznań, tel.: 61 854 90 16, faks: 61 851 04 90

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Przerzutowanie jest cechą charakterystyczną progresji nowotworów złośliwych i główną przyczyną niepowodzeń w leczeniu raka. Dzięki zdolności do występowania w miejscach poza ogniskiem pierwotnym komórki nowotworowe mogą zachować cechę komórek nieśmiertelnych, co pozwala na przetrwanie nowotworu i nazwanie go chorobą przewlekłą. Stosując dostępne dziś metody leczenia miejscowego, takie jak chirurgia i radioterapia, nie jesteśmy w stanie w pełni kontrolować rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych, a systemowa chemioterapia w chemiowrażliwych nowotworach nie zawsze „eradykuje” chorobę. Rak jajnika może szerzyć się poprzez rozsiew w jamie brzusznej oraz naczynia chłonne, dając przerzuty odległe. Proces przerzutowania jest niezmiernie złożony, wpływa na niego wiele różnych czynników decydujących o wzajemnym przyleganiu komórek do siebie, nabyciu zdolności ruchliwości i migracji przez komórki nowotworowe. Nowotwory, którym towarzyszą przerzuty odległe, są klasyfikowane jako najbardziej zaawansowane, co oznacza jednocześnie złe rokowanie dla pacjenta. Mechanizm przerzutowania jest przedmiotem wielu badań mających na celu wyłonienie czynników, które mogą być tarczą dla terapii celowanych nowotworów, w tym raka jajnika. W artykule przedstawiono geny i ich produkty oraz inne białka związane z przerzutowaniem: gen *HER2*, gen *AEG-1*, kisspeptynę, kadherynę-E, surwiwinę, uPAR, klusterynę, gen *Met*, klaudyny 3 i 4, kalikreiny, gen *SDF-1*. Celem pracy było usystematyzowanie obszernej wiedzy na temat przerzutowania oraz syntetyczna analiza danych dotyczących tego procesu.

Słowa kluczowe: rak jajnika, przerzuty nowotworowe, gen *HER2*, gen *AEG-1*, kisspeptyna, kadheryna-E, surwiwina, uPAR, klusteryna, gen *Met*, klaudyny 3 i 4, kalikreiny, gen *SDF-1*

Summary

Development of metastases is a typical feature of cancer progression and the main cause of treatment failure in cancer treatment. Due to their ability to settle far from original tumor location, cancer cells may preserve the feature of immortal cells, enabling survival of tumor and transition to chronic phase of the disease. Applying currently available techniques of topical treatment, such as surgery and radiotherapy, we are unable to control fully spread of cancer cells, while systemic chemotherapy even in chemosensitive tumors does not eradicate the disease in all cases. Ovarian cancer may spread by dissemination within the abdominal cavity and lymphatic vessels, resulting in distant metastases. The process of metastases' development is extremely complex, depending on many different factors governing intercellular adhesion and acquisition of ability to move and migrate by cancer cells. Tumors with coexisting distant metastases are considered most advanced, which means also a grim prognosis for the patient. Mechanism of metastases' development is the subject of several studies, attempting to identify factors which might lend

themselves for targeted therapy of cancers, including ovarian cancer. The paper presents genes, their products and other metastases-associated proteins: *HER2* gene, *AEG-1* gene, kisspeptin, E-cadherin, survivin, uPAR, clusterin, *Met* gene, claudins 3 and 4, kallikreins, *SDF-1* gene. This paper is meant to systematize extensive knowledge on the development of metastases development and synthetic analysis of data concerning this process.

Key words: ovarian cancer, metastases, *HER2* gene, *AEG-1* gene, kisspeptin, E-cadherin, survivin, uPAR, clusterin, *Met* gene, claudins 3 and 4, kallikreins, *SDF-1* gene

Содержание

Метастазирование является свойством характерным для прогрессии злокачественных опухолей и главной причиной неудач в лечении рака. Ввиду способности образования в местах, расположенных вне первоначального очага, опухолевые клетки могут сохранять качество бессмертных клеток, что позволяет опухоли выживать и отнести ее к хроническим заболеваниям. Применяя доступные в настоящее время методы местного лечения, как хирургия и радиотерапия, мы не в состоянии вполне контролировать процесс распространения опухолевых клеток, а системная химиотерапия в случае химиочувствительных опухолей не всегда «эрадирует» болезнь. Рак яичника может распространяться, диссеминируя в брюшную полость и лимфатические узлы, что в итоге приводит к отдаленным метастазам. Процесс метастазирования исключительно сложен, подвергается воздействию многих разнообразных факторов, решающих о взаимном прилегании клеток друг к другу, приобретении опухолевыми клетками способности передвигаться и мигрировать. Опухоли, которым сопутствуют отдаленные метастазы, классифицируются как самые продвинутые стадии, что одновременно означает плохой прогноз для пациента. Механизм метастазирования является предметом многочисленных исследований, проводимых с целью обнаружения факторов, которые могут стать щитом для целенаправленного системного лечения опухолей, в том числе рака яичника. В статье представлены гены и их продукты, а также другие белки, связанные с метастазированием: ген *HER2*, ген *AEG-1*, кисспептин, Е-кадгерин, сурвивин, uPAR, кластерин, ген *Met*, клаудины 3 и 4, калликреины, ген *SDF-1*. Цель работы – систематизировать обширные познания на тему метастазирования и синтетический анализ данных, касающихся этого процесса.

Ключевые слова: рак яичника, опухолевые метастазы, ген *HER2*, ген *AEG-1*, кисспептин, Е-кадгерин, сурвивин, uPAR, кластерин, ген *Met*, клаудины 3 и 4, калликреины, ген *SDF-1*

Przerzutowanie jest cechą charakterystyczną progresji nowotworów złośliwych i główną przyczyną niepowodzeń w leczeniu raka. Rak jajnika szerzy się dwoma drogami – poprzez rozsiew w jamie brzusznej oraz naczynia chłonne – i daje przerzuty odległe. Nabywanie fenotypu przerzutowego komórki jest złożonym procesem, w którym uczestniczą między innymi cząsteczki adhezyjne – integryny i kadheryny, decydujące o adhezji komórek do macierzy i wzajemnym przyleganiu komórek, oraz metaloproteinazy macierzowe, powodujące nabycie zdolności ruchliwości i migracji komórki. Jeśli komórka znajdzie się w naczyniach chłonnych, muszą zaistnieć warunki do jej zakotwiczenia, namnożenia się i utworzenia się w ten sposób ogniska przerzutowego.

Mechanizm przerzutowania jest przedmiotem wielu badań mających na celu wyłonienie czynników, które mogą okazać się tarczą dla terapii celowanych w walce z rozsiewem raka – ich próby kliniczne zostały już podjęte (np. pazopanib przeciw VEGFR 1, 2 i 3; wolocyksymab przeciwko integrynie).

Pośród dość dobrze poznanych czynników związanych z przerzutowaniem w pracy omówiono następujące geny i ich produkty: gen *HER2*, gen *AEG-1*, kisspeptynę, kadherynę-E, surwiwinę, uPAR, klusterynę, gen *Met*, klaudyne 3 i 4, kalikreiny, gen *SDF-1*.

Development of metastases is a characteristic feature of progression of malignant tumors and the main cause of failures in cancer treatment. Ovarian cancer spreads by two way – by direct spread within the abdominal cavity and by lymphatic vessels – thus developing distant metastases. Acquisition of a metastases-prone phenotype by cancer cells is a complex process, involving, among others, adhesion molecules (integrins and cadherins), controlling adhesion of cells to extracellular matrix and adjacent cells, as well as matrix metalloproteinases, making the cells able to move and migrate. If a cell enters a lymphatic vessel, then there should exist conditions for it to anchor, proliferate and to develop a metastatic focus.

The mechanism of metastases' development is the subject of much research aiming at identification of factors which might be a target for targeted therapies in our fight against cancer spread. Some of them entered clinical trials, e.g. pazopanib against VEGFR 1, 2 and 3, or volociximab against integrin.

Among fairly well known factors associated with metastases' development, the paper discusses the following genes and their products: *HER2* gene, *AEG-1* gene, kisspeptin, E-cadherin, survivin, uPAR, clusterin, *Met* gene, claudins 3 and 4 and the *SDF-1* gene.

GEN *HER2*

Gen *HER2* (*NEU, ERBB2*), zlokalizowany na chromosomie 17q21, koduje białko HER2 należące do rodziny błonowych receptorów dla EGFR (*epidermal growth factor receptor*) o aktywności kinazy tyrozynowej. W normalnych warunkach receptor ten zaangażowany jest w prawidłowe podziały komórkowe, różnicowanie i przeżycie komórek. W wielu nowotworach złośliwych występuje jego nadekspresja, co sprawia, że może on tworzyć homodimer HER2/HER2 lub z innymi receptorami tej grupy heterodimer, np. HER2/HER3, i na tej drodze komórka otrzymuje szereg sygnałów pobudzających ją do podziału⁽¹⁾. Stwierdzono, że nadekspresja HER2 prowadzi w wielu nowotworach – w tym w raku jajnika – do inwazji, przerzutowania i wzmożonej angiogenezy skojarzonej ze złą prognozą⁽²⁾. W 2003 roku Bookman i wsp.⁽³⁾ ogłosili wyniki badania II fazy w nawrotowym lub opornym raku jajnika lub pierwotnym raku otrzewnej leczonych za pomocą trastuzumabu (humanizowanego przeciwciała). Jednakże tylko ponad 11% pacjentek z ponad 830 chorych ujawniło nadekspresję HER2, dlatego też wartość tej terapii uznano za ograniczoną. W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach stwierdzono, że amplifikacja genomowego *HER2* i nadekspresja HER2 występuje odpowiednio w ponad 35% i ponad 29,0% przypadków raka jajnika, ale wyłącznie śluzowych⁽⁴⁾. Podobnie jak w raku piersi uważa się, że HER2 może stać się celem tarczowej terapii, zwłaszcza w przerzutowym raku jajnika, której próby już podjęto⁽²⁾.

GEN *AEG-1*

Gen *AEG-1* (*astrocyte elevated gene*), ulokowany na chromosomie 8q22, koduje białko AEG-1 zwane metadheryną. Stwierdzono, że zwiększona ekspresja *AEG-1* ma w różny sposób związek z inwazją nowotworów. Może aktywować szlak kinaz fosfoinozytolu 3-PI3K-Akt, biorący również udział w sygnałowaniu onkogennym, oraz zdolność transkrypcyjną czynnika jądrowego κ B, który reguluje wiele procesów związanych z przerzutowaniem, wpływając na metaloproteinazy, białka adhezyjne i chemokiny. *AEG-1* odgrywa kluczową rolę w inwazji, angiogenezie i regulacji apoptozy, a także w zakotwiczeniu się komórek raka, co jest istotą przerzutowania⁽⁵⁻⁷⁾.

Oznaczenia immunohistochemiczne i metoda Western blot w tkankach raka jajnika wykazywały, że nadekspresja AEG-1 koreluje z rozsiewem wewnątrzotrzewnowym tego nowotworu oraz przerzutowaniem. Stwierdzono, że nadekspresja ta jest czynnikiem predykcijnym przerzutowania nabłonkowego raka jajnika do węzłów chłonnych (czułość 83,7%, swoistość 57,4%) oraz rozsiewu wewnątrzotrzewnowego (czułość 64,8%, swoistość 86,2%)⁽⁸⁾.

Pacjentki z nadekspresją AEG-1 są także odporne na leczenie chemiczne, mają gorszą prognozę – krótkie całkowite przeżycie i częściej nawroty⁽⁹⁾. Wykazano, że wyciszenie *AEG-1* w komórkach raka blokuje jego potencjał agresywny:

***HER2* GENE**

HER2 gene (*NEU, ERBB2*), localized at chromosome 17q21, encodes the HER2 protein, belonging to the family of membrane-bound epidermal growth factor receptors (EGFR) showing activity of tyrosine kinase. In a normal setting, this receptor mediates normal cellular divisions, differentiation and survival of cells. Several malignant tumors feature its overexpression, so it can form homodimers HER2/HER2 or heterodimers, e.g. HER2/HER3, and in this way the cell receives a series of signals triggering its divisions⁽¹⁾. It was noticed that in many tumor types including ovarian cancer, HER2 overexpression results in invasion, metastases and enhanced angiogenesis closely correlated with poor prognosis⁽²⁾. In 2003, Bookman et al.⁽³⁾ published the results of a phase II trials with recurrent and treatment-resistant ovarian cancer and primary peritoneal cancer treated with trastuzumab (humanized antibodies). However, only 11% of patients out of over 830 presented HER2 overexpression, therefore the value of this therapy was deemed limited. In studies performed over the last few years, amplification of genomic *HER2* and HER2 overexpression is present in over 35% and in over 29% of ovarian cancer, respectively, but only in the mucous types thereof⁽⁴⁾. Similar to breast cancer, HER2 may become a target for targeted therapy, particularly in metastatic ovarian cancer. Clinical trials thereof are already underway⁽²⁾.

***AEG-1* GENE**

AEG-1 (astrocyte elevated gene) is located at chromosome 8q22, encoding the protein AEG-1 called metadherin. It was noticed that enhanced *AEG-1* overexpression is associated in several ways with tumor invasion. It may activate the pathway of phosphoinositol kinases 3-PI3K-Akt, also engaged in oncogenic signaling, as well as transcription ability of the nuclear factor κ B, controlling several processes associated with metastases development, by acting on metalloproteinases, adhesion molecules and chemokines. *AEG-1* plays a crucial role in invasion, angiogenesis and control of apoptosis as well as in anchoring of cancer cells, which is the essence of metastases formation⁽⁵⁻⁷⁾.

Immunohistochemical testing and Western blot technique in ovarian cancer tissues revealed that AEG-1 overexpression correlated with intraperitoneal dissemination of the tumor and development of distant metastases. This overexpression proved to be a predictive factor for invasion of lymph nodes by epithelial ovarian cancer (sensitivity 83.7%, specificity 57.4%) and intraperitoneal spread (sensitivity 64.8%, specificity 86.2%)⁽⁸⁾.

Patients overexpressing AEG-1 are also resistant to chemotherapy and have worse prognosis – shorter overall survival and more frequent recurrences⁽⁹⁾. Studies demonstrate that inhibition of *AEG-1* expression in cancer cells

proliferację, migrację i inwazję. Stąd też upatruje się możliwości wyciszenia *AEG-1* w komórkach raka jako celowanej terapii genowej w nowotworach złośliwych⁽¹⁰⁾.

KISSPEPTYNA

Kisspeptyna (KiSS-1, metastatyna) jest neurohormonem należącym do grupy peptydów kodowanych przez gen *KiSS-1*, zlokalizowany na chromosomie 1q32. Kisspeptyny występują w kilku biologicznie aktywnych formach. Uczestniczą w biologii rozrodu: dojrzewaniu, owulacji, implantacji zarodka i utrzymaniu ciąży⁽¹¹⁾. Jedną z kisspeptyn – metastatyną, będącą ligandem receptora GPR54, bierze udział w biologii wielu nowotworów, w tym raka jajnika. Zarówno receptor GPR54, jak i kisspeptyna obecne są w różnych tkankach organizmu, np. w mózgu, wątrobie, trzustce, jelicie cienkim i jajnikach. Kisspeptyna wykazuje aktywność biologiczną już w bardzo niskich, femtomolowych stężeniach. Udowodniono jej hamujące działanie w rozwoju wielu nowotworów, związane z indukcją apoptozy i migracją komórek, oraz hamowanie przerzutowania nowotworów w różnych lokalizacjach: *melanoma*, rak piersi i trzustki^(12,13). W 2007 roku dowiedziono, że immunoreaktywność kisspeptyny i GPR54 w tkankach raka jasnokomórkowego jajnika była skojarzona z dobrą prognozą i dłuższym przeżyciem chorych. Opisano także, że kisspeptyna jest supresorem przerzutowania raka jajnika i może być tarczą dla molekularnej terapii w tym nowotworze^(14,15).

KADHERYNA-E

Kadheryna-E (*E-cadherin*, *endothelial cadherin*, CDH1), kodowana przez gen zlokalizowany na chromosomie 16q22, jest glikoproteiną przezbłonową należącą do grupy białek adhezyjnych. Odpowiada za przyleganie sąsiadujących komórek nabłonka, a niezbędnym czynnikiem są jony wapnia. Poprzez kateniny (α , β , γ), również białka adhezyjne, kadheryna-E łączy się z elementami cytoszkieletu aktynowego sąsiadującej komórki, tworząc integralne kompleksy⁽¹⁶⁾. Osłabienie przylegania komórek na skutek utraty funkcji kadheryny-E jest jedną z przyczyn większej ruchliwości komórek ułatwiających przerzutowanie w wielu nowotworach, w tym w raku jajnika, którego fenotyp przerzutowy skutkuje rozsiewem wewnątrzotrzewnowym i przerzutami do węzłów chłonnych^(17,18). Uważa się, że molekularnymi mechanizmami, przez które utrata kadheryny-E prowadzi do progresji i przerzutowania raka, są nadekspresja integryny α_5 i aktywacja szlaku MAPK oraz PI3K^(17,19). Wykazano, że w raku jasnokomórkowym jajnika pozytywna immunoekspresja kadheryny-E (>10%) skojarzona była z lepszym 5-letnim przeżyciem, głównie dzięki dobrej odpowiedzi na leczenie paklitaksellem⁽²⁰⁾. Przeciwciała przeciwko integrynie $\alpha_5\beta_1$ hamowało przerzutowanie do otrzewnej w raku jajnika. Integryny mogą być potencjalną tarczą terapeutyczną w raku jajnika⁽¹⁹⁾.

blocks its aggressive potential: proliferation, migration and invasion. Thus the idea of *AEG-1* silencing in cancer cells as a targeted gene therapy in malignant tumors⁽¹⁰⁾.

KISSPEPTIN

Kisspeptin (KiSS-1, metastatin) is a neurohormone belonging to the group of peptides encoded by the *KiSS-1* gene, located on chromosome 1q32. Kisspeptins exist in several biologically active forms. They participate in biology of reproduction: maturation, ovulation, embryo implantation and maintenance of pregnancy⁽¹¹⁾. One of kisspeptins – metastatin, a ligand of the GPR54 receptor, takes part in biology of many tumors, including ovarian cancer. Both the GPR54 receptor and kisspeptin are present in various tissues, e.g. in the brain, liver, pancreas, small bowel and ovaries. Kisspeptin shows biological activity at extremely low concentrations at a femtomol level. Studies confirmed its effectiveness in inhibiting the development of several tumors, by acting on induction of apoptosis and migration of cells, as well as by inhibition of development of metastases of tumors of various origins: melanoma, breast and pancreas^(12,13). In 2007 was proven that immunoreactivity of kisspeptin and GPR54 in clear-cell ovarian cancer correlated with a more favorable prognosis and longer survival. It was also stated that kisspeptin is a suppressor of metastases in ovarian cancer and may be the target for molecular gene therapy in this tumor^(14,15).

E-CADHERIN

E-cadherin (endothelial cadherin, CDH1), encoded by a gene located on chromosome 16q22, is a transmembrane glycoprotein belonging to the group of adhesion proteins. It is responsible for adhesion of adjacent epithelial cells and calcium ions are an indispensable factor in the process. Using catenins (α , β , γ) and adhesion proteins, E-cadherin binds with components of actinic cytoskeleton of adjacent cells, forming integral complexes⁽¹⁶⁾. Weakened intercellular adhesion resulting from loss of function by E-cadherin is one of the causes of increased mobility of tumor cells, facilitating spread of many cancer types, including ovarian cancer, whose phenotype leads to intraperitoneal dissemination and invasion of regional lymph nodes^(17,18). In general opinion, molecular mechanisms whereby loss of E-cadherin function results in progression and dissemination of tumors, consist in overexpression of integrin α_5 and activation of MAPK and PI3K pathways^(17,18). As demonstrated in clear-cell ovarian cancer, positive immune expression of E-cadherin (>10%) is correlated with better 5-years' survival, mainly due to favorable response to paclitaxel-based treatment⁽²⁰⁾. Anti-integrin $\alpha_5\beta_1$ inhibited peritoneal dissemination in ovarian cancer. Therefore, integrins are a potential therapeutic target in ovarian cancer⁽¹⁹⁾.

SURWIWINA

Surwiwina (IAP-4, *inhibitor of apoptosis protein*) jest produktem genu zlokalizowanego na chromosomie 17q25. Występuje w dwóch izoformach: surwiwina 2 β i Δ Ex3. Stwierdza się ją w rozwoju tkanek płodowych, a w śladowej ilości także w tkankach proliferujących u dorosłych, odnawiających się (*endometrium*, łożysko). Należy do rodziny białek hamujących apoptozę. Poprzez domenę BIR (*baculovirus IAP repeat*) łączy się z kaspazami, enzymami kontrolującymi programowaną śmierć komórki (kaspaza 3, 7 i 9), i blokuje apoptozę. Jej obecność wykryto w większości nowotworów. W raku jajnika stwierdzono ją w 73% tkanek nowotworowych⁽²¹⁾, w 47% guzów o typie *borderline* i 19% guzów łagodnych. Wysoki poziom surwiwiny korelował ze stopniem zaawansowania klinicznego, stopniem zróżnicowania histologicznego (G) i przerzutami do węzłów chłonnych⁽²²⁾. W innych badaniach wykazano korelację jej wyższego stężenia z pozytywną cytologią otrzewnową i przerzutami do sieci większej⁽²³⁾. Sam fakt występowania surwiwiny w tkankach nowotworowych i brak jej ekspresji w tkankach zdrowych może być podstawą terapii celowanej, na przykład blokowania genu surwiwiny bez skutków ubocznych dla zdrowych tkanek⁽²¹⁾.

uPAR

uPAR (*urokinase plasminogen activator receptor*) jest produktem genu o lokalizacji 19q132. Posiada fizjologicznie pleiotropowe działanie: uczestniczy w regulacji cyklu komórkowego, odpowiada za migrację komórek i angiogenezę. Wchodzi w skład systemu aktywatora plazminogenu, którego ważnymi funkcjami są degradacja proteolityczna macierzy pozakomórkowej (*extracellular matrix*, ECM), migracja komórek i przerzutowanie nowotworów⁽²⁴⁾. uPAR wiąże się i aktywuje integryny $\alpha_1\beta$, przyczyniając się do zmian w tych białkach, tworzy połączenia z fibronektynami, co zmienia funkcję cząstek adhezyjnych, promując inwazję nowotworu i przerzutowanie⁽²⁵⁾. W badaniach immunohistochemicznych wykazano, że w zaawansowanych rakach jajnika nadekspresja uPAR występuje w 88% guzów pierwotnych i 90% guzów przerzutowych⁽²⁶⁾. W badaniach Kenny i wsp.⁽²⁷⁾ tylko u 8% wszystkich chorych nie wykryto ekspresji uPAR. Stwierdzono ją we wszystkich typach histologicznych raka jajnika. Zastosowane przeciwciała przeciwko uPAR redukowały przerzuty, indukowały apoptozę, zmniejszała również interakcję między uPAR a integryną α_5 . Zdaniem autorów dowodzi to możliwości leczenia celowanego.

KLUSTERYNA

Klusteryna (*apolipoprotein J*) jest produktem genu *CLU* umiejscowionego na chromosomie 8p21. Jest glikoproteiną, której ekspresję stwierdzono w wielu ludzkich

SURVIVIN

Survivin (IAP-4, inhibitor of apoptosis protein) is a product of gene located on chromosome 17q25. It exists in two isoforms: survivin 2 β and Δ Ex3. It participated in the development of fetal tissues and is present at trace quantities also in proliferating and regenerating tissues in the adults (*endometrium*, *placenta*). It is one of apoptosis-inhibiting proteins. Mediating the BIR domain (*baculovirus IAP repeat*) it binds with caspases 3, 7 and 9 (enzymes controlling programmed cell death), thus blocking apoptosis. Its presence has been detected in most tumors. In ovarian cancer it is present in up to 73% of cells⁽²¹⁾, in *borderline* tumors – in up to 47% and in benign tumors – in up to 19%. Elevated survivin level correlated with clinical stage, histological grade (G) and presence of metastases to lymph nodes⁽²²⁾. Other studies have demonstrated a correlation between high level thereof with positive peritoneal cytology and metastases to the *omentum maius*⁽²³⁾. The mere fact of presence of survivin in tumor tissues and lack of its expression in healthy tissues may be a premise for using it in targeted therapy, e.g. by blocking the survivin gene without any side effects in healthy tissues.

uPAR

uPAR (urokinase plasminogen activator receptor) is a product of gene located on chromosome 19q132. It features physiological pleiotropic activity: participates in the control of cell cycle, is responsible for cell migration and angiogenesis. It is part of the plasminogen activator system, whose key functions consist in proteolytic degradation of extracellular matrix (ECM), cell migration and tumor spread⁽²⁴⁾. uPAR binds to and activates integrins $\alpha_1\beta$, altering these proteins and linking them with fibronectins, thereby altering the function of these adhesion molecules and thus promoting local invasion and distant spread of tumor⁽²⁵⁾.

Immunohistochemical studies revealed that in advanced ovarian cancer uPAR overexpression is present in 88% of primary tumors and in 90% of metastatic tumors⁽²⁶⁾. In the study by Kenna et al.⁽²⁷⁾, only 8% of all patients had no uPAR overexpression. On the other hand, uPAR was seen in all histological types of ovarian cancer. Application of anti-uPAR antibody resulted in reduction of metastases, induction of apoptosis and reduced interaction between uPAR and integrin α_5 . In these authors' opinion, this proves feasibility of targeted therapy in this area.

CLUSTERIN

Clusterin (apolipoprotein J) is a product of the *CLU* gene located on chromosome 8p21. It is a glycoprotein expressed in several human tissues. It is secreted to body fluids and participates in the transport of lipids and hormones, regulation of cell cycle, DNA repair, intercellular adhesion and control of immune system. It plays a role

tkankach. Wydzielana jest do płynów ustrojowych. Bierze udział w transporcie lipidów i hormonów, regulacji cyklu komórkowego, naprawie DNA, adhezji komórek i regulacji systemu immunologicznego. Odgrywa rolę w karcynogenezie i ma znaczenie prognostyczne w wielu nowotworach u ludzi⁽²⁸⁾.

W ponad 46% raków jajnika stwierdzono immunohistochemicznie nadekspresję klusteryny i odnotowano związek statystycznie znamieny ze stopniem wg FIGO oraz typem histologicznym nowotworu (w 62% raków surowicznych), jak również krótszym przeżyciem⁽²⁹⁾. Klusteryna odgrywa kluczową rolę w progresji, chemiooporności raka jajnika, głównie na paklitaksel, poprzez interakcję z nim. Możliwym wyjaśnieniem oporności na chemioterapię jest lokalizacja klusteryny – jądrowa lub cytoplazmatyczna, bądź istnienie jej różnych izoform^(30,31). Pełni również funkcję w przerzutowaniu raka jajnika. W terapii celowanej klusteryna może odgrywać rolę poprzez wzmocnienie pozytywnej odpowiedzi na paklitaksel⁽³²⁾.

GEN MET

Gen *Met* (*mesenchymal-epithelial transition factor*) zlokalizowany jest na chromosomie 7q31. Koduje białko c-Met (Met), kinazę tyrozynową, będące jednym z trzech receptorów rodziny HGF (*hepatocyte growth factor*)⁽³³⁾.

Jednym z proponowanych mechanizmów udziału Met w inwazji i przerzutowaniu raka jajnika jest udział fibronektyny. Receptor fibronektyny (integryna $\alpha_5\beta_1$) aktywuje c-Met i poprzez wiązanie się do ECM (macierzy pozakomórkowej) powoduje zmianę właściwości adhezyjnych, co skutkuje inwazją i przerzutowaniem⁽³⁴⁻³⁶⁾.

W badaniach 41 pacjentek w IIIC stopniu zaawansowania stwierdzono, że nadekspresja c-Met korelowała z parametrami kliniczno-histopatologicznymi, w tym z całkowitym przeżyciem oraz z przerzutami do węzłów chłonnych okołoaortalnych⁽³⁶⁾. Istnieje szansa na rozwój terapii celowanej z c-Met⁽³⁵⁾.

KLAUDYNY 3 I 4

Klaudyny 3 i 4 są produktami genu umiejscowionego na chromosomie 7q11. Należą do rodziny około 20 białek połączeń ścisłych (*tight junction*) między komórkami; odpowiadają za integralność błony komórkowej i jej funkcję⁽³⁷⁾.

Stwierdzono, że w raku jajnika klaudyny 3 i 4 ulegają nadekspresji, co związane jest ze zwiększoną inwazją i zdolnością do przerzutowania. Prawdopodobnym mechanizmem jest wykorzystanie szlaku MMP-2 (*matrix metalloproteinase-2*), ponieważ wykryto jednocześnie zwiększoną ekspresję tego enzymu macierzy^(38,39). Dowiedziano, że klaudyny 3 i 4 posiadają receptory wysokiego powinowactwa do enterotoksyny *Clostridium perfringens*. Istnieje zatem możliwość, że obie klaudyny mogą być celami terapii celowanej w raku jajnika.

in carcinogenesis and has an established prognostic value in several tumors in humans⁽²⁸⁾.

In over 46% of ovarian cancer cases, immunohistochemical studies documented overexpression of clusterin and a statistically significant correlation was noticed with FIGO stage, histological type (62% of serous cancers) and shorter survival⁽²⁹⁾. Clusterin plays a key role in tumor progression and chemoresistance of ovarian cancer mainly against paclitaxel, by interacting therewith. A possible explanation of resistance against chemotherapy may rely in location of clusterin – nuclear or cytoplasmic – or existence of several isoforms thereof^(30,31). Clusterin plays also a role in the development of metastases. Concerning targeted therapy, clusterin may play a role by enhancing positive therapeutic response to paclitaxel⁽³²⁾.

MET GENE

Met gene (*mesenchymal-epithelial transition factor*) is located on chromosome 7p31. It encodes the protein c-Met (tyrosine kinase), which is one of three receptors of the HGF (*hepatocyte growth factor*) family⁽³³⁾.

One of suggested mechanisms explaining the role of Met in invasion and metastases' formation of ovarian cancer involves fibronectin. Fibronectin receptor (integrin $\alpha_5\beta_1$) activates c-Met and by binding with ECM changes adhesive properties, resulting in invasion and development of metastases⁽³⁴⁻³⁶⁾.

A study of 41 patients at FIGO stage IIIC revealed that c-Met overexpression correlates with clinical-histological parameters, including overall survival and metastases to periaortal lymph nodes⁽³⁶⁾. There is a chance to use c-Met for targeted therapy⁽³⁵⁾.

CLAUDINS 3 AND 4

Claudins 3 and 4 are products of gene located on chromosome 7q11. They belong to a family of about 20 proteins found in intercellular tight junctions and responsible for integrity of cell membranes and their functions⁽³⁷⁾. Claudins undergo overexpression in ovarian cancer, which is associated with invasion and development of metastases. A possible mechanism depends on the MMP-2 pathway (*matrix metalloproteinase-2*), as an elevated expression of this matrix enzyme has been also detected^(38,39). Claudins 3 and 4 proved to have high-affinity receptors for *Clostridium perfringens* enterotoxin. There is, therefore, a real possibility to use both claudins in targeted therapy of ovarian cancer.

KALLIKREINS

Kallikreins are enzymes – serine proteases – encoded by gene located on chromosome 19q13.4. In normal conditions, they participate in remodeling of tissues, but also in tumor progression⁽⁴⁰⁾. By degradation of ECM proteins, e.g. fibronectin, laminin, vitronectin and collagen,

KALIKREINY

Kalikreiny są enzymami-proteazami serynowymi kodowanymi przez gen zlokalizowany na chromosomie 19q13.4. W procesach fizjologicznych uczestniczą w remodelowaniu tkanek, ale biorą również udział w progresji raka⁽⁴⁰⁾. Poprzez degradację protein macierzy pozakomórkowej, takich jak fibronektyna, laminina, witronektyna i kolagen, ułatwiają migrację komórek i przerzutowanie⁽⁴¹⁾.

Wśród około 20 zidentyfikowanych kalikrein w raku jajnika udział biorą kalikreiny 5-8, 10, 11 i 13. Mechanizm ich działania nie został dokładnie poznany, ale prawdopodobnie ekspresja kalikreiny może być wynikiem aktywacji szlaku sygnalizacyjnego receptora estrogenowego. Wykazano, że ich zwiększone stężenie było związane z przerzutowaniem raka jajnika do sieci większej. Stwierdzono, że niektóre z nich, zwłaszcza 6-8 i 10, uczestniczą w wytwarzaniu wysięku otrzewnowego⁽⁴²⁾. Kalikreiny mogą być kandydatem do terapii celowanej^(41,42).

GEN *SDF-1*

Gen *SDF-1* (*stromal cell-derived factor-1*) znajduje się na chromosomie 10q11.1. Koduje białko SDF-1, które posiada cztery izoformy, powstające na skutek alternatywnego składowania (splicingu). Izofomy te różnią się zawartością aminokwasów i funkcją. Najlepiej poznana jest izoforma SDF-1 α , która działa poprzez receptory CXCR4 i CXCR7. Kompleks SDF-1/CXCR4 wzmacnia sekrecję cytokin VEGF-1 i integryny β_1 , które nasilają neoangiogenezę, adhezję, proliferację i inwazję komórek nowotworowych, a także odgrywają rolę w przerzutowaniu komórek CXCR+ do narządów wykazujących ekspresję SDF-1 poprzez naprowadzanie przerzutów do węzłów chłonnych, kości i płuc. W ostatnich latach wykazano, że kompleks SDF-1/CXCR4 odgrywa kluczową rolę w przerzutowaniu prawie 23 nowotworów, w tym: piersi, jajnika, gruczołu krokowego, drobnokomórkowego płuca, a także gruczołowego szyjki macicy. Stwierdzono, że przeciwciała monoklonalne przeciwko CXCR4 hamują przerzutowanie raka do płuc i węzłów chłonnych⁽⁴³⁾. Kompleks SDF-1/CXCR4 stymuluje proliferację linii komórkowych raka piersi i raka jajnika szlakiem parakrynnym w taki sam sposób jak estradiol⁽⁴⁴⁾. CXCR7 jest nowo poznany receptorem SDF-1, który ulega ekspresji na powierzchni wielu komórek nowotworowych, bierze udział w procesach nowotworzenia, wzrostu i adhezji. Receptor ten nie uczestniczy w procesie hematopoezy, w którym główną rolę odgrywają CXCR4 i SDF-1. Może stanowić ważną tarczę terapeutyczną w leczeniu przeciwnowotworowym⁽⁴⁵⁾. Ostatnie badania wykazały, że połączenie się drobnocząsteczkowych inhibitorów dla CXCR4 i CXCR7 może dramatycznie zredukować inwazję, przenikanie do naczyń krwionośnych i przerzutowanie komórek nowotworowych w inwazyjnym raku piersi⁽⁴⁶⁾.

they facilitate migration and dissemination of tumor cells⁽⁴¹⁾.

About 20 kallikreins identified to date, in ovarian cancer predominate kallikreins 5-8, 10, 11 and 13. Their mechanism of action has not been fully elucidated yet, but their expression most probably results from activation of estrogen receptor-dependent signal pathway. Their elevated level is associated with dissemination of cancer to the *omentum maius*. Some kallikreins, mainly 6-8 and 10, play a role in the production of peritoneal exudate⁽⁴²⁾. Kallikreins are also a good candidate for targeted therapy^(41,42).

SDF-1 GENE

SDF-1 gene (stromal cell-derived factor-1) is found on chromosome 10q11.1. It encodes the SDF-1 protein, which has 4 isoforms arising as a result of alternative splicing. These isoforms differ by content of amino acids and function. The best known is the SDF-1 α isoform, acting via receptors CXCR4 and CXCR7. The complex SDF-1/CXCR4 increases secretion of cytokines VEGF-1 and integrin β_1 , which in turn enhance neoangiogenesis, adhesion, proliferation and invasion of tumor cells, and also play a role in dissemination of CXCR+ cells to organs showing expression of SDF-1 by guiding metastases to lymph nodes, bones and lungs. Recently published studies confirmed that the SDF-1/CXCR4 complex plays a crucial role in formation of metastases of nearly 23 tumor types, including breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, small-cell lung cancer and adenomatous cervical cancer. It was stated that anti-CXCR4 monoclonal antibody inhibits cancer spread to lungs and lymph nodes⁽⁴³⁾. The SDF-1/CXCR4 complex stimulates proliferation of cell lines of breast cancer and ovarian cancer by the paracrine pathway, in the same way as estradiol does⁽⁴⁴⁾. CXCR7 is a newly discovered SDF-1 receptor, expressed on the surface of several cancer cells, involved in neoplasia, growth and adhesion. This receptor does not participate in the hematopoiesis, where the main role is played by CXCR4 and SDF-1. Nevertheless, it may be an important target in targeted anti-tumor treatment⁽⁴⁵⁾. Recent studies revealed that binding of small molecular inhibitors with CXCR4 and CXCR7 may dramatically reduce invasion, penetration to blood vessels and dissemination of tumor cells in invasive breast cancer⁽⁴⁶⁾.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Arteaga C.L.: Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia. *Semin. Oncol.* 2002; 29 (supl. 14): 3-9.
2. Chuang T.C., Hsu S.C., Cheng Y.T. i wsp.: Magnolol down-regulates *HER2* gene expression, leading to inhibition of HER2-mediated metastatic potential in ovarian cancer cells. *Cancer Lett.* 2011; 311: 11-19.

3. Bookman M.A., Darcy K.M., Clarke-Pearson D. i wsp.: Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 283-290.
4. Sheng Q., Liu J.: The therapeutic potential of targeting the EGFR family in epithelial ovarian cancer. *Br. J. Cancer* 2011; 104: 1241-1245.
5. Yoo B.K., Emdad L., Lee S.G. i wsp.: Astrocyte elevated gene-1 (*AEG-1*): a multifunctional regulator of normal and abnormal physiology. *Pharmacol. Ther.* 2011; 130: 1-8.
6. Lee S.G., Su Z.Z., Emdad L. i wsp.: Astrocyte elevated gene-1 (*AEG-1*) is a target gene of oncogenic Ha-ras requiring phosphatidylinositol 3-kinase and c-Myc. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2006; 103: 17390-17395.
7. Emdad L., Sarkar D., Su Z.Z. i wsp.: Activation of the nuclear factor κ B pathway by astrocyte elevated gene-1: implications for tumor progression and metastasis. *Cancer Res.* 2006; 66: 1509-1516.
8. Li C., Liu J., Lu R. i wsp.: *AEG-1* overexpression: a novel indicator for peritoneal dissemination and lymph node metastasis in epithelial ovarian cancers. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 602-608.
9. Meng F., Luo C., Ma L. i wsp.: Clinical significance of astrocyte elevated gene-1 expression in human epithelial ovarian carcinoma. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2011; 30: 145-150.
10. Emdad L., Sarkar D., Lee S.G. i wsp.: Astrocyte elevated gene-1: a novel target for human glioma therapy. *Mol. Cancer Ther.* 2010; 9: 79-88.
11. Roa J., Tena-Sempere M.: *KiSS-1* system and reproduction: comparative aspects and roles in the control of female gonadotropic axis in mammals. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2007; 153: 132-140.
12. Makri A., Pissimissis N., Lembessis P. i wsp.: The kisspeptin (*KiSS-1*)/*GPR54* system in cancer biology. *Cancer Treat. Rev.* 2008; 34: 682-692.
13. Prentice L.M., Klausen C., Kalloger S. i wsp.: Kisspeptin and *GPR54* immunoreactivity in a cohort of 518 patients defines favourable prognosis and clear cell subtype in ovarian carcinoma. *BMC Med.* 2007; 5: 33.
14. Hata K., Dhar D.K., Watanabe Y. i wsp.: Expression of metastin and a G-protein-coupled receptor (*AXOR12*) in epithelial ovarian cancer. *Eur. J. Cancer* 2007; 43: 1452-1459.
15. Jiang Y., Berk M., Singh L.S. i wsp.: *KiSS1* suppresses metastasis in human ovarian cancer via inhibition of protein kinase C α . *Clin. Exp. Metastasis* 2005; 22: 369-376.
16. Hajra K.M., Fearon E.R.: Cadherin and catenin alterations in human cancer. *Gene Chromosomes Cancer* 2002; 34: 255-268.
17. Auersperg N., Wong A.S., Choi K. i wsp.: Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr. Rev.* 2001; 22: 255-288.
18. Elloul S., Silins I., Trope C.G. i wsp.: Expression of E-cadherin transcriptional regulators in ovarian carcinoma. *Virchows Arch.* 2006; 449: 520-528.
19. Sawada K., Mitra A.K., Radjabi A.R. i wsp.: Loss of E-cadherin promotes ovarian cancer metastasis via α_5 -integrin, which is a therapeutic target. *Cancer Res.* 2008; 68: 2329-2339.
20. Ho C.M., Cheng W.F., Lin M.C. i wsp.: Prognostic and predictive values of E-cadherin for patients of ovarian clear cell adenocarcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2010; 20: 1490-1497.
21. Urbaniak J.: Expression of survivin in human cancer. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2004; 13: 1037-1046.
22. Liguang Z., Peishu L., Honglun M. i wsp.: Survivin expression in ovarian cancer. *Exp. Oncol.* 2007; 29: 121-125.
23. No J.H., Jeon Y.T., Kim Y.B., Song Y.S.: Quantitative detection of serum survivin and its relationship with prognostic factors in ovarian cancer. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2011; 71: 136-140.
24. Smith H.W., Marshall C.J.: Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010; 11: 23-36.
25. Wei Y., Tang C.H., Kim Y. i wsp.: Urokinase receptors are required for $\alpha_5\beta_1$ integrin-mediated signaling in tumor cells. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 3929-3939.
26. Wang L., Madigan M.C., Chen H. i wsp.: Expression of urokinase plasminogen activator and its receptor in advanced epithelial ovarian cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 2009; 114: 265-267.
27. Kenny H.A., Leonhardt P., Ladanyi A. i wsp.: Targeting the urokinase plasminogen activator receptor inhibits ovarian cancer metastasis. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 459-471.
28. Shannan B., Seifert M., Leskov K. i wsp.: Challenge and promise: roles for clusterin in pathogenesis, progression and therapy of cancer. *Cell Death Differ.* 2006; 13: 12-19.
29. Yang G.F., Li X.M., Xie D.: Overexpression of clusterin in ovarian cancer is correlated with impaired survival. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 1342-1346.
30. Hassan M.K., Watari M., Christenson L. i wsp.: Intracellular clusterin negatively regulates ovarian cancer cells to paclitaxel. *Tumour Biol.* 2011; 32: 1031-1047.
31. Wei L., Xue T., Wang J. i wsp.: Roles of clusterin in progression, chemoresistance and metastasis of human ovarian cancer. *Int. J. Cancer* 2009; 125: 791-806.
32. Park D.C., Yeo S.G., Wilson M.R. i wsp.: Clusterin interacts with paclitaxel and confer paclitaxel resistance in ovarian cancer. *Neoplasia* 2008; 10: 964-972.
33. Zhou H.Y., Pon Y.L., Wong A.S.: HGF/MET signaling in ovarian cancer. *Curr. Mol. Med.* 2008; 8: 469-480.
34. Mitra A.K., Sawada K., Tiwari P. i wsp.: Ligand independent activation of c-Met by fibronectin and $\alpha_5\beta_1$ -integrin regulates ovarian cancer invasion and metastasis. *Oncogene* 2011; 30: 1566-1576.
35. Sourbier C.: Met and the microenvironment: new insights for ovarian cancer metastasis. *Cell Adh. Migr.* 2011; 5: 209-210.
36. Ayhan A., Ertunc D., Tok E.C., Ayhan A.: Expression of the c-Met in advanced epithelial ovarian cancer and its prognostic significance. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2005; 15: 618-623.
37. Martin T.A., Jiang W.G.: Loss of tight junction barrier function and its role in cancer metastasis. *Biochim. Biophys. Acta* 2009; 1788: 872-891.
38. Agarwal R., D'Souza T., Morin P.J.: Claudin-3 and claudin-4 expression in ovarian epithelial cells enhances invasion and is associated with increased matrix metalloproteinase-2 activity. *Cancer Res.* 2005; 65: 7378-7385.
39. Shih I.M., Davidson B.: Pathogenesis of ovarian cancer: clues from selected overexpressed genes. *Future Oncol.* 2009; 5: 1641.
40. Yousef G.M., Diamandis E.P.: The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocr. Rev.* 2001; 22: 184-204.
41. Ghosh M.C., Grass L., Soosaipillai A. i wsp.: Human kallikrein 6 degrades extracellular matrix proteins and may enhance the metastatic potential of tumour cells. *Tumour Biol.* 2004; 25: 193-199.
42. Dorn J., Harbeck N., Kates R. i wsp.: Impact of expression differences of kallikrein-related peptidases and of uPA and PAI-1 between primary tumor and omentum metastasis in advanced ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 877-883.
43. Kucia M., Jankowski K., Reza R. i wsp.: CXCR4-SDF-1 signaling, locomotion, chemotaxis and adhesion. *J. Mol. Histol.* 2004; 35: 233-245.
44. Hall J.M., Korach K.S.: Stromal cell-derived factor 1, a novel target of estrogen receptor action, mediates the mitogenic effects of estradiol in ovarian and breast cancer cells. *Mol. Endocrinol.* 2003; 17: 792-803.
45. Maksym R.B., Tarnowski M., Grymula K. i wsp.: The role of stromal-derived factor-1 – CXCR7 axis in development and cancer. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 625: 31-40.
46. Hawkins O.E., Richmond A.: The dynamic yin-yang interaction of CXCR4 and CXCR7 in breast cancer metastasis. *Breast Cancer Res.* 2012; 14: 103.

Maciej Gawlak¹, Magdalena Kowalewska²,
Ryszard Krynicki¹, Anna Dańska-Bidzińska³

Received: 06.09.2011

Accepted: 30.11.2011

Published: 30.11.2012

Przerzuty do skóry oraz kości po leczeniu raka trzonu macicy – opis przypadku i przegląd literatury

Cutaneous and bony metastases after treatment of endometrial cancer – case report and review of the literature

Метаастазы в кожу и кости после лечения рака тела матки – описание случая и обзор литературы

¹ Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Beata Śpiwankiewicz

² Zakład Biologii Molekularnej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz A. Siedlecki

³ Szpital Kliniczny im. ks. Anny Mazowieckiej. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski

Correspondence to: Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Pod względem zapadalności kobiet na wszystkie nowotwory rak trzonu macicy znajduje się na szóstym miejscu. Rak *endometrium* przerzuca głównie drogą naczyń chłonnych do regionalnych węzłów chłonnych. Szerzące się drogą krwionośną przerzuty odległe najczęściej umiejscawiają się w płucach, wątrobie i kościach. Przerzuty odległe występują niezbyt często, w przeważającej mierze do płuc, dotyczą nie więcej niż 4,6% przypadków. Przerzuty raka trzonu macicy do skóry występują niezmiernie rzadko i wiążą się z bardzo niekorzystnym rokowaniem. W pracy przedstawiono przypadek 47-letniej pacjentki operowanej z powodu raka trzonu macicy. W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego stwierdzono obecność gruczolakoraka trzonu macicy o średnim stopniu dojrzałości histologicznej, w stopniu zaawansowania klinicznego FIGO IIB. Po czterech latach od operacji u chorej wystąpiły liczne przerzuty do kości oraz skóry, w tym skalpu. Opisany przypadek stanowi niezwykle rzadkość nie tylko ze względu na agresywny przebieg choroby przy zwykle dobrze rokującym rozpoznaniu histopatologicznym, lecz także z uwagi na wyjątkowo spotykane umiejscowienie przerzutów. W niniejszej pracy nakreślono podstawowe procesy warunkujące narządowo swoistą lokalizację przerzutów. Mechanizm tworzenia przerzutów raka *endometrium*, a szczególnie przerzutów odległych, pod względem molekularnym jest wciąż stosunkowo słabo poznany. W artykule przedstawiono dowody świadczące o wpływie produktów genów *RUNX1/AML1* i *ETV5/ERM* na wzrost inwazyjności tego nowotworu oraz formowanie przerzutów. Dotychczasowe badania pozwalają żywić nadzieję, że w przyszłości ocena poziomu ekspresji tych genów będzie pomocna przy rozpoznaniu pacjentek z wyższym ryzykiem agresywnego przebiegu choroby nowotworowej, a co za tym idzie – w stworzeniu bardziej skutecznych schematów leczenia.

Słowa kluczowe: rak *endometrium*, gruczolakorak trzonu macicy, przerzut do skóry, przerzut do kości, przerzut do skalpu, *RUNX1/AML1*, *ETV5/ERM*

Summary

In terms of incidence, endometrial cancer is the sixth most common malignancy in women. Endometrial cancer disseminates mainly by the lymphatics to regional lymph nodes. Hematogenous spread usually concerns lungs, liver and bones. Distant metastases are infrequent, usually develop in the lungs and occur in not more than 4.6% of the cases. Cutaneous metastases of endometrial cancer are extremely rare and are associated with a poor prognosis. We present a case of a 47-year-old patient, operated on for endometrial cancer. Histological study of surgical specimens revealed adenocarcinoma of uterine corpus at moderate grade of histological malignancy and at FIGO stage IIB. Four years after surgery, the patient developed metastases to bones and skin, including scalp. The case is a great rarity not only because of aggressive clinical course concomitant with a prognostically favorable histological diagnosis, but also in view of an highly unusual location of metastases. The paper outlines basic processes governing organ-specific location of metastases. Molecular mechanisms of development of metastases of endometrial cancer, particularly distant ones, is still relatively poorly understood. The paper presents evidence supporting the role of products of genes *RUNX1/AML1* and *ETV5/ERM* in increasing the invasiveness of this tumor and development of metastases. Studies performed to date indicate that assessment of level of expression of these genes might help to identify patients at higher risk for a more aggressive clinical course, thereby contributing to the development of more effective treatment protocols.

Key words: endometrial cancer, endometrial adenocarcinoma, cutaneous metastasis, bony metastasis, scalp metastasis, *RUNX1/AML1*, *ETV5/ERM*

Содержание

Среди всех типов опухоли, рак тела матки занимает шестое место в заболеваемости женщин. Рак эндометрия метастазирует в основном через лимфатические сосуды в региональные лимфатические узлы. Распространяющиеся кровеносными сосудами отдаленные метастазы чаще всего поражают легкие, печень и кости. Отдаленные метастазы наблюдаются не очень часто, в основном в легкие, и касаются не более 4,6% случаев. Метастазы рака тела матки в кожу исключительно редки и связаны с крайне неблагоприятным прогнозом. В статье представлен случай 47-летней пациентки, оперированной по поводу рака тела матки. Гистопатологическим исследованием послеоперационного материала установили наличие аденокарциномы тела матки средней степени гистопатологической зрелости, в стадии клинического развития, соответствующей FIGO IIB. Через четыре года после операции у больной возникли многочисленные метастазы в кости, кожу, в том числе в скальп. Описанный случай относится к крайне редким не только ввиду агрессивного течения болезни при – как обычно – хорошо прогнозирующем гистопатологическом диагностировании, но также ввиду исключительно редко встречаемого местоположения метастазов. В настоящей работе представлены процессы, обуславливающие специфическую локализацию метастазов. Механизм образования метастазов рака эндометрия, в частности отдаленных метастазов, с молекулярной точки зрения все еще мало исследован. В статье представлены доказательства, свидетельствующие о влиянии продуктов генов *RUNX1/AML1* и *ETV5/ERM* на рост инвазивности этой опухоли, а также формирования метастазов. Проведенные до сих пор исследования позволяют надеяться, что в будущем оценка уровня экспрессии этих генов станет помощью в диагностировании пациенток с более высоким риском агрессивного течения болезни, а следовательно – в создании более эффективных схем лечения.

Ключевые слова: рак эндометрия, аденокарцинома тела матки, метастаз в кожу, метастаз в кости, метастаз в скальп, *RUNX1/AML1* и *ETV5/ERM*

WSTĘP

Rak trzonu macicy zajmuje szóste miejsce pod względem zachorowań na wszystkie nowotwory u kobiet, z częstością występowania 6%, oraz trzecie wśród nowotworów narządu rodnego, z częstością występowania 27,7%. Umieralność na nowotwory trzonu macicy w ujęciu ogólnym wynosi 2,5%, zaś w grupie nowotworów narządu rodnego śmiertelność związana z rakiem błony śluzowej trzonu macicy wynosi 15%⁽¹⁾. Spośród czynników rokowniczych za najważniejsze uważa się

INTRODUCTION

Endometrial cancer is the sixth most common malignancy of any type in women, with incidence estimated and about 6% and the third most common genital malignancy in the females with incidence estimated at 27.7%. Mortality rate for endometrial cancer in general terms is 2.5%, while among genital malignancies endometrial cancer-related mortality may reach 15%⁽¹⁾. Most important prognostic factors include clinical stage, histological type and grade, depth of invasion

stopień klinicznego zaawansowania, typ histologiczny, stopień dojrzałości histologicznej, głębokość naciekania błony mięśniowej, obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz ploidię DNA. Spośród typów histologicznych najczęstszym nowotworem trzonu macicy, jednocześnie o najlepszym rokowaniu, jest gruczolakorak. Niekorzystne rokowanie dotyczy typów histologicznych o przebiegu agresywnym, tj. raka surowiczego i jasnokomórkowego, które wykazują większą skłonność do przerzutowania⁽¹⁾. Najczęściej przerzuty umiejscowione są w węzłach chłonnych, wątrobie, płucach oraz kościach⁽²⁾. W przypadku wystąpienia zmian przerzutowych stosunkowo najlepsze rokowanie dotyczy zmian w płucach. Lokalizacja pozapłucna wiąże się ze skróceniem średniego czasu przeżycia prawie o połowę – z 18,5 do 10,5 miesiąca⁽³⁾.

Przerzuty raka trzonu macicy do skóry oraz skalpu występują niezmiernie rzadko. Pojedyncze doniesienia znane z literatury jednoznacznie wskazują na bardzo niekorzystne rokowanie w przypadku takiej lokalizacji zmian przerzutowych. Przerzuty do skóry mogą być pierwszym objawem wznowy, a ich wystąpienie zwykle świadczy o rozsianym procesie nowotworowym⁽⁴⁾, u większości pacjentów wykrywa się równocześnie inne przerzuty, najczęściej do płuc oraz wątroby⁽⁵⁾.

W pracy przedstawiono przypadek 47-letniej pacjentki operowanej z powodu raka trzonu macicy, u której po czterech latach od operacji wystąpiły mnogie przerzuty do kości oraz skóry.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka w wieku 47 lat została poddana elektrokoniacji szyjki macicy z powodu CIN I. Ze względu na niemożliwą ocenę linii cięcia i podejrzenie rozrostu nowotworowego *endocervix* rozszerzono zakres leczenia, wykonując amputację szyjki macicy oraz wyłyżeczkowanie kanału szyjki. Na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano raka gruczolowego szyjki macicy w stopniu dojrzałości histologicznej G2. W granicy cięcia chirurgicznego stwierdzono utkanie nowotworowe i z tej przyczyny w grudniu 2007 roku wykonano operację rozszerzonego wycięcia macicy z przydatkami oraz węzłami chłonnymi biodrowo-zasłonowymi i okołoaortalnymi. Ostateczne badanie histopatologiczne materiału operacyjnego oraz uzyskanego z poprzednich zabiegów wykazało raka gruczolowego błony śluzowej trzonu macicy o stopniu dojrzałości histologicznej G2. Stopień klinicznego zaawansowania nowotworu określono zgodnie z obowiązującą wówczas klasyfikacją FIGO na IIB. Pacjentkę zakwalifikowano następnie do adiuwantowej brachyterapii w trzech frakcjach HDR na szczyt pochwy w dawce 22,5 Gy.

Od marca 2008 do marca 2011 roku chora pozostawała pod nadzorem ginekologa podstawowej opieki zdrowotnej, a zarówno jej stan, jak i wyniki badań nie budziły

of myometrium, presence of receptors for estrogen and progesteron and DNA-ploidy. Of all histological types of endometrial cancer, adenocarcinoma is the commonest and prognostically most favorable. Poor prognosis is associated with histological types heralding a more aggressive clinical course, i.e. serous and clear-cell cancers, which are more prone to metastasize⁽¹⁾. Metastases usually develop in lymph nodes, liver, lungs and bones⁽²⁾.

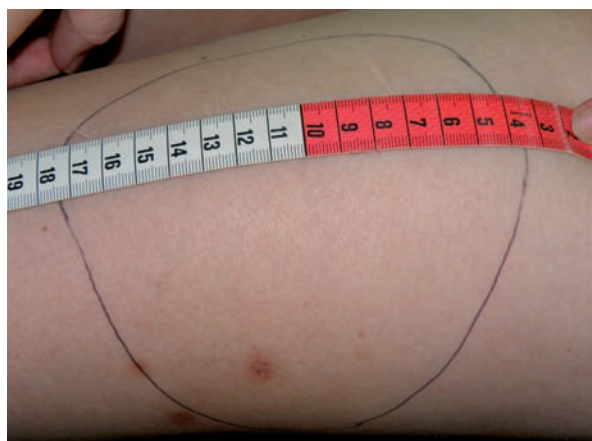
If metastatic lesions do develop, pulmonary location correlates with a relatively better prognosis. Extrapulmonary metastases herald a reduction of mean survival by nearly one half, from 18.5 months to 10.5 months⁽³⁾.

Metastases of endometrial cancer to skin and scalp are extremely rare. Isolated literature reports all indicate an ominous prognosis associated with this location of tumor seed. Cutaneous metastases may be the first symptom of tumor recurrence and their presence usually reflects a disseminated neoplastic disease⁽⁴⁾; most patients manifest metastases at other locations too, mainly in the lungs and liver⁽⁵⁾.

The paper presents the case of a 47-year-old patient operated on for endometrial cancer, who presented with multiple cutaneous and bony metastases four years after initial surgery.

CASE REPORT

A 47-year-old woman underwent cervical electrocoagulation for CIN1. Due to difficulties with evaluation of incision plane and suspected tumor growth within the endocervix, the scope of surgery was expanded, including amputation of the uterine cervix and curettage of the cervical canal. Microscopic study of surgical specimen revealed a cervical adenocarcinoma grade G2. Tumor tissue was present at the incision plane, so in December 2007 the patient underwent expanded hysterectomy with adnexectomy and ilio-obturator and periaortal lymphadenectomy. Final histological study of surgical specimens and of material obtained at previous procedures revealed endometrial adenocarcinoma grade G2. Clinical stage was determined as IIB, according to FIGO classification in force at that time. The patient was subsequently referred for adjuvant brachytherapy in three fractions HDR to the vaginal vault at a cumulative dose of 22.5 Gy. Since March 2008 thru March 2011, the patient remained under gynecological supervision at the primary health-care facility and both her condition and laboratory findings were unremarkable. In March 2011, the patient reported to our Institute because of palpable lesions at the anterior-lateral mid-thigh, in the left lung and enlarged hilar lymph nodes. The femoral lesion, measuring 14 by 15 cm, immobile, resulting in an increase of thigh circumference by 4 cm compared to the contralateral leg and very painful (fig. 1). X-ray revealed destruction of the femur. Biopsy of the femoral lesion was performed. Histological study with hematoxylin-eosin staining revealed



Rys. 1. Przerzut gruczolakoraka trzonu macicy do skóry – zmiana w obrębie uda

Fig. 1. Metastasis of endometrial adenocarcinoma to the skin. Lesion located at the thigh.

zastrzeżeń. W marcu 2011 roku pacjentka zgłosiła się do Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie z powodu wystąpienia zmiany w obrębie lewego uda w części środkowej, w okolicy przednio-bocznej zewnętrznej, guza w lewym płucu i powiększenia węzłów chłonnych wnetki. Zmiana w obrębie uda (rys. 1) o wymiarach 14/15 cm nie wykazywała ruchomości, spowodowała powiększenie obwodu kończyny o 4 cm w stosunku do strony przeciwnej oraz wywołała nasilone dolegliwości bólowe. Badanie radiologiczne wykazało cechy destrukcji kości udowej. Wykonano biopsję opisaną zmianą uda lewego. Wynik badania histopatologicznego z barwieniem hematoksyliną i eozyną wskazywał na obecność komórek nowotworowych, co przemawiało za przerzutem gruczolakoraka trzonu macicy. Ze względu na dolegliwości bólowe chorą poddano paliatywnej teleterapii na obszar guza uda do dawki całkowitej



Rys. 3. Przerzut gruczolakoraka trzonu macicy do skóry – zmiana na skądzie

Fig. 3. Metastasis of endometrial adenocarcinoma to the skin. Lesion located at the scalp



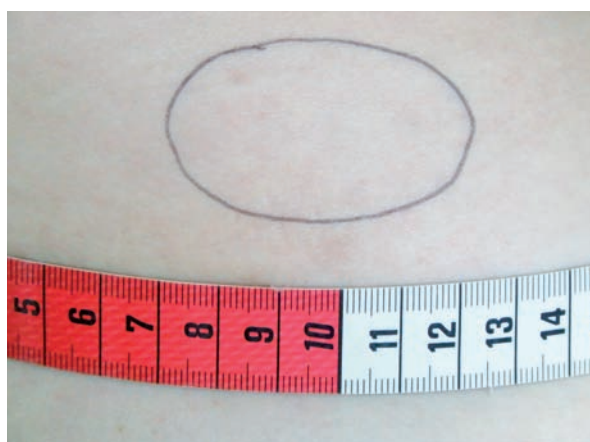
Rys. 2. Przerzut gruczolakoraka trzonu macicy do skóry – zmiana w okolicy lewego stawu mostkowo-obończykowego

Fig. 2. Metastasis of endometrial adenocarcinoma to the skin. Lesion located at the left sternoclavicular joint

the presence of tumor cells, consistent with metastasis of endometrial adenocarcinoma.

Because of significant pain, the patient underwent palliative teletherapy over the femoral lesion up to the total dose of 20 Gy in several fractions and next was referred for paclitaxel- and carboplatin-based chemotherapy.

During the first course of chemotherapy, three new cutaneous lesions were discovered: the first, near the left sternoclavicular joint, measuring 6.5×7 cm, hard, immobile, clearly bound with chest skeleton, reddish and protruding over the skin level by about 2 cm (fig. 2); the second, at the right parieto-occipital area, measuring 3.5×4 cm, mobile, not adherent with the underlying bone, limited to scalp soft tissues, protruding over the skin level by about 1.5 cm (fig. 3); the third, in the lumbar area, measuring 4×5.5 cm, mobile, not attached to



Rys. 4. Przerzut gruczolakoraka trzonu macicy do skóry – zmiana w okolicy lędźwiowej

Fig. 4. Metastasis of endometrial adenocarcinoma to the skin. Lesion at the lumbar region

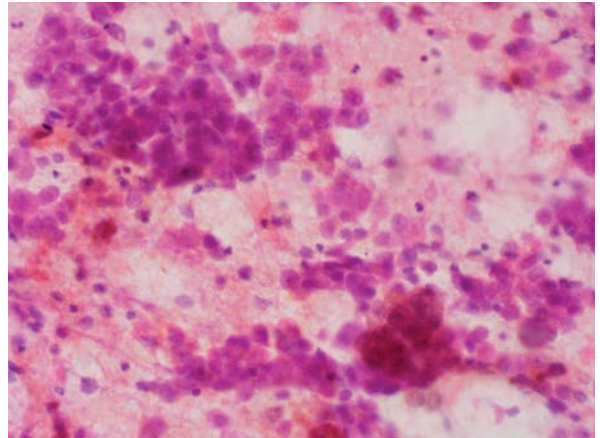
20 Gy we frakcjach, a następnie zakwalifikowano do chemioterapii z zastosowaniem paklitakselu i karboplatyny. Podczas pierwszego kursu chemioterapii stwierdzono trzy nowe zmiany w obrębie powłok: pierwszą w okolicy lewego stawu mostkowo-obojęzycznego, o wymiarach 6,5×7 cm, twardą, nieruchomą, wyraźnie związaną z kośćcem klatki piersiowej, wyniosłą nad poziom skóry o około 2 cm, zaczerwienioną (rys. 2); drugą na skądle w okolicy potyliczno-ciemieniowej prawej, o wymiarach 3,5×4 cm, ruchomą, niezwiązaną z podłożem, ograniczoną do tkanek miękkich skalpu, wyniosłą nad poziom skalpu o około 1,5 cm (rys. 3); trzecią w okolicy lędźwiowej prawej, o wymiarach 4×5,5 cm, ruchomą, bez kontaktu z kośćcem (rys. 4). Wykonano biopsję aspiracyjną zmiany okolicy lędźwiowej. Wynik badania histopatologicznego potwierdził obecność komórek nowotworowych pochodzenia gruczołowego (rys. 5). W trakcie drugiego kursu chemioterapii doszło do patologicznego złamania lewej kości udowej z przemieszczeniem. Kość nastawiono i zespolono operacyjnie. Ze względu na pogorszenie stanu ogólnego chorej i szybką progresję procesu nowotworowego odstąpiono od kontynuacji leczenia chemicznego, wdrażając postępowanie objawowe.

OMÓWIENIE

Częstość występowania przerzutów do skóry, biorąc pod uwagę wszystkie typy nowotworów, szacuje się na 1,3-4,4%⁽⁶⁻¹⁰⁾. Przerzuty do skóry najczęściej pochodzą z raka piersi, płuca, jelita grubego, jamy ustnej, nerki, żołądka, jajnika oraz czerniaka. W większości przypadków zlokalizowane są w obrębie części przedniej tułowia oraz kończyn, najrzadziej w części tylnej tułowia⁽¹¹⁾. Przerzuty nowotworów narządu rodowego do skóry występują z częstością od 0,01% w raku szyjki macicy do 1,9-4% w raku jajnika^(12,13). Przerzuty raka trzonu macicy do skóry i tkanki podskórnej występują bardzo rzadko, w około 1% przypadków⁽⁵⁾.

Przerzuty raka trzonu macicy do skóry spotyka się głównie w typach nowotworów o dużej agresywności histologicznej – niskodróżnicowanych rakach gruczołowych, rakach jasnokomórkowych oraz surowicznych^(5,14), w większości przypadków zaawansowanych, wykraczających poza macicę⁽¹⁵⁾. Przerzuty te mogą mieć różną postać kliniczną. Opisano zmiany o typie drobnych, bolesnych guzków, często obficie unaczynionych^(16,17), w postaci nacieku tkanki podskórnej przypominającego odczyn zapalny – *carcinoma erysipelatoides* oraz o typie cellulitu – skórki pomarańczowej^(6,14), a także zmiany przypominające twardzinę.

Obecność przerzutów raka trzonu macicy do skóry rokuje bardzo niekorzystnie. Średnia przeżywalność po stwierdzeniu przerzutów skórnych wynosi od 2,6 do 12 miesięcy^(4,5,10,12,18), przy czym większość pacjentek nie przeżywa 6 miesięcy. W przypadku zmian pojedynczych, o ograniczonym zasięgu istnieje możliwość radykalnego leczenia



Rys. 5. Obraz mikroskopowy przekroju skórno-ści w okolicy lędźwiowej (z archiwum Zakładu Patologii COI w Warszawie)

Fig. 5. Microscopic appearance of cutaneous metastasis obtained at the lumbar region (courtesy of the Department of Pathology of the Center of Oncology in Warsaw)

the skeleton (fig. 4). Aspiration biopsy of the lumbar lesion was performed. Histological study confirmed the presence of tumor cells of adenomatous origin (fig. 5). During the second course of chemotherapy, the patient suffered pathological fracture of her left femur with dislocation. Dislocation was reduced and the bone was surgically realigned. Due to deteriorating general condition and rapid progression of the neoplastic disease, chemotherapy was discontinued and symptom-oriented palliative treatment was instituted.

DISCUSSION

Considering all tumor types, the incidence of cutaneous metastases is estimated at 1.3-4.4%⁽⁶⁻¹⁰⁾. Cutaneous metastases most often are caused by cancers of breast, lung, large-bowel, oral mucosa, kidney, stomach, ovary and melanoma. In most cases, they are located in the anterior thorax and in the extremities, least often in the posterior thorax⁽¹¹⁾. Metastases of genital malignancies to the skin range from 0.01% in cervical cancer to 1.9-4.0% in ovarian cancer^(12,13). Metastases of endometrial cancer to the skin and subcutaneous tissue occur rarely (in about 1% of the cases)⁽⁵⁾.

Cutaneous spread of endometrial cancer is seen mainly in histologically highly malignant tumor types, i.e. poorly differentiated adenocarcinomas, clear-cell and serous cancers^(5,14). Such metastases may vary in clinical appearance. Reports include lesions taking the form of small painful nodules, frequently very vascular^(16,17), of an infiltrate of subcutaneous tissue similar to an inflammatory reaction (“erysipelatoid cancer”), that of cellulite^(6,14) or that of scleroderma-like lesions.

Presence of skin metastases of endometrial cancer is an ominous prognostic sign. Mean survival after detection

radioterapią. U chorych ze zmianami mnogimi można zastosować radioterapię paliatywną⁽¹⁵⁾. W przypadku zmian zaawansowanych stosowano chemioterapię z użyciem karboplatyny w monoterapii oraz paliatywną radioterapię⁽¹⁵⁾.

Przerzuty raka trzonu macicy do kości najczęściej obejmują kręgosłup, miednicę, kościec stopy, kości udowe, mostek oraz żuchwę. Rokowanie w przypadku pojedynczych przerzutów do kości jest lepsze ze względu na możliwość zastosowania miejscowej radioterapii. Przerzuty mnogie oraz skojarzone z przerzutami do skóry rokują źle i w ich przypadku można wdrożyć jedynie postępowanie paliatywne.

Przerzuty raka trzonu do skalpu występują niezmiernie rzadko^(18,19). W literaturze opisano pojedyncze przypadki⁽²⁰⁾. Mogą one mieć postać guzowatego obrzmienia w obrębie tkanek miękkich głowy, może im towarzyszyć łysienie plackowate. Przerzuty do skalpu rokują bardzo niekorzystnie. Występują z reguły w chorobie rozsianej. Czas przeżycia chorych z przerzutami do skalpu nie przekracza 6 miesięcy⁽¹⁹⁾.

Przerzuty to zjawisko obejmujące szereg skomplikowanych procesów: początkowe obniżenie przylegania komórek nowotworowych do sąsiadujących komórek i błony podstawnej, *deadhezję*, migrację do naczyń krwionośnych lub limfatycznych, wyjście z naczyń i w końcu zatrzymanie w lokalizacji docelowej. Dostęp do substancji odżywczych i tlenu warunkuje przetrwanie komórek, które mogą dalej proliferować lub pozostawać w stanie utajenia.

Migracja komórek nowotworowych to proces nieprzypadkowy, który zależy nie tylko od właściwości samych komórek, ale także od ich interakcji z mikrośrodowiskiem. Stephen Paget pod koniec XIX wieku zauważył, że istnieje predyspozycja nowotworów do migracji do poszczególnych narządów i zaproponował koncepcję „ziarna i gleby”⁽²¹⁾. Teoria ta mówi, że migrujące komórki nowotworowe (nasiona) w sposób selektywny osiadają w mikrośrodowiskach narządów, które umożliwią im nieustanny wzrost (gleba). Początkowe dowody potwierdzające jej słuszność pochodzą z opublikowanych w 2001 roku przełomowych badań nad udziałem chemokin i ich receptorów w determinacji miejsca formowania przerzutów^(22,23). Kluczową rolę w procesie przerzutowania odgrywa utworzenie właściwego mikrośrodowiska (w tym odpowiedzi immunologicznej) zarówno w guzie pierwotnym, jak i w docelowym miejscu przerzutu^(24,25). Jednym z elementów tego mikrośrodowiska jest niedotlenienie, które – na drodze stabilizacji w warunkach hipoksji czynnika HIF1 α – powoduje aktywację wielu genów, w tym wzmożoną ekspresję chemokiny CXCR4^(26,27).

Dotąd odkryto liczne czynniki – cząsteczki adhezyjne, sygnałowe, czynniki wzrostowe, cytokiny i ich receptory i inne – determinujące swoiste interakcje pomiędzy komórkami nowotworowymi a mikrośrodowiskiem. Czynniki te, podsumowane pod względem lokalizacji przerzutów

of cutaneous metastases is 2.6 to 12 months^(4,5,10,12,18) with most patients dying within 6 months. In the case of isolated and limited lesions, possible is radical treatment using radiotherapy. Patients with multiple lesions may benefit from palliative radiotherapy⁽¹⁵⁾. Advanced lesions were treated using chemotherapy based on carboplatin in monotherapy and palliative radiotherapy⁽¹⁵⁾.

Metastases of endometrial cancer to the bones usually involve the spine, pelvis, bones of the foot, femur, sternum and mandible. Prognosis better with single lesions, because these may be treated by local radiotherapy. Multiple bony metastases and metastases involving both bones and skin are an ominous prognostic sign, when only palliative treatment is possible.

Metastases of endometrial cancer to the scalp are an extreme rarity^(18,19). There are only isolated reports thereof in the literature⁽²⁰⁾. They may take the form of a tumorous swelling of soft tissues and may be accompanied by alopecia areata. Scalp metastases are associated with a very unfavorable prognosis. As a rule, they develop at the stage of disseminated disease. Survival of patients with scalp metastases does not exceed 6 months⁽¹⁹⁾.

Metastases is a phenomenon involving several complex processes: initial decrease of adhesion force between tumor cells, their neighbors and basal membrane, de-adhesion, migration of tumor cells to blood vessels or lymphatics, exit from the vessel and settlement in target location. Access to nutrients and oxygen determines survival of cells, which may further proliferate or remain at a quiescent state.

Migration of tumor cells is not a random process, determined not only by properties of tumor cells, but also by their interaction with cellular microenvironment. Late in the 19th century, Stephen Paget noticed that tumors are prone to migrate to particular organs and suggested the “soil and seed” concept⁽²¹⁾. According to this concept, migrating tumor cells (“seeds”) settle in a highly selective way in particular organ microenvironments, enabling them continuing growth (“soil”). Initial evidence supporting its validity stems from breakthrough studies published in 2001 on the role of chemokines and their receptors in allocation of metastases^(22,23).

The key role in the process of metastases formation is played by creation of an appropriate microenvironment (including immune response), both in the primary tumor and in the target place of metastasis formation^(24,25). One element of this microenvironment is hypoxia, which, by stabilizing the HIF1 α factor, activates several genes including overexpression of the chemokine CXCR4^(26,27).

To date, several factors have been discovered – adhesion molecules, signal molecules, growth factors, cytokines, their receptors and others – mediating specific interactions between tumor cells and microenvironment. These factors, recently summarized as to their impact on location of metastases and described by Fokas et al.⁽²⁸⁾, are responsible for preferential dissemination of tumor cells

i opisane niedawno przez Fokasa i wsp.⁽²⁸⁾, są odpowiedzialne za preferencyjne rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych do określonych miejsc w organizmie. Ponadto, już na wczesnym etapie rozwoju nowotworu komórki wykazują profil ekspresji genów, który, jak udowodniono w raku piersi, wpływa na lokalizację późniejszego przerzutu⁽²⁹⁾. Obecność/poziom omawianych czynników koreluje z przeżyciami, co być może nie jest zaskakujące w związku z faktem, że obecność przerzutów to główna przyczyna zgonów chorych na nowotwory. Obserwacje te nadają nową wartość wciąż aktualnej teorii Pageta. Przerzuty odległe raka *endometrium* stwierdza się najczęściej w płucach⁽²⁾, wątrobie, rzadziej w kościach⁽³⁰⁾. Mechanizm tworzenia przerzutów tego nowotworu pod względem molekularnym wciąż jest stosunkowo słabo znany⁽³¹⁾, wiadomo jednak, że szczególną rolę w tych procesach odgrywają produkty genów *RUNX1/AML1* i *ETV5/ERM*⁽³²⁾.

RUNX1 (zwany także *AML1*) należy do rodziny genów *RUNX*. Geny te kodują czynniki transkrypcyjne, które jako składniki kompleksu CBF (*core-binding factor*) wraz z ko-faktorem CBF β wiążą się do DNA. Kompleks ten modyfikuje transkrypcję kluczowych genów zaangażowanych w regulację wzrostu, przeżycia i różnicowania komórek. Badania z zastosowaniem mikromacierzy wskazały na *RUNX1* jako gen ulegający nadmiernej ekspresji w inwazyjnym raku *endometrium*⁽³³⁾. Wykryto znaczącą korelację pomiędzy nadekspresją *RUNX1* a nadekspresją inhibitora cyklu komórkowego *CDKN1A* (p21/WAF1/CIP1) w przypadkach z infiltracją powyżej 50% *myometrium*, co skłoniło autorów pracy do postawienia hipotezy, że interakcja produktów obu tych genów może przyczyniać się do inwazyjnego fenotypu komórek raka *endometrium*⁽³⁴⁾. W mysim modelu raka *endometrium* wykazano, że nadekspresja *RUNX1* jest odpowiedzialna za przerzuty do płuc⁽³⁵⁾.

Kolejnym kandydatem, który może być związany z indukcją inwazyjnego fenotypu komórek nabłonka macicy, jest czynnik transkrypcyjny *ETV5/ERM*, protoonkogen z rodziny ETS⁽³⁶⁾. Doświadczenia *in vivo* na modelu mysim wykazały, że nadekspresja *ETV5* w guzach koreluje z bardziej agresywną infiltracją *myometrium* oraz że *ETV5* prawdopodobnie aktywuje ekspresję genów, takich jak *MMP-2*, biorących udział w przebudowie składników macierzy zewnątrzkomórkowej⁽³⁷⁾. We wspomnianym badaniu z użyciem mikromacierzy Planagumà i wsp.⁽³³⁾ wykazali, że w inwazyjnym raku *endometrium* nadekspresji ulega również *ETV5*. W dalszej analizie udowodniono, że poziom tej ekspresji, wraz z ekspresją *RUNX1*, koreluje z zaawansowaniem raka *endometrium*⁽³⁸⁾.

Niedawno potwierdzono metodami immunohistochemicznymi, że *RUNX1*, *ETV5*, *MMP-2* i *MMP-9* zaangażowane są w nabycie potencjału inwazyjnego raka błony śluzowej macicy⁽³⁹⁾. Jednak, jak wspomniano wyżej, dowody udziału w tworzeniu przerzutów odległych do płuc istnieją jedynie dla *RUNX1*⁽³⁵⁾. Przerzuty do płuc to dominująca forma przerzutów odległych raka *endometrium*, aczkolwiek

to definite locations in the body. Furthermore, already at an early stage of tumor development, cells show a specific pattern of gene expression, which, as has been proven in the case of breast cancer, determines subsequent location of metastases⁽²⁹⁾. Presence and level of these factors correlates with survival, which might be expected in view of the fact that presence of metastases is the main cause of death in cancer patients. These observations shed new light on the still valid Paget's theory.

Distant metastases of endometrial cancer are found most often in the lungs⁽²⁾ and liver. Bony metastases are rare⁽³⁰⁾. Molecular mechanism of development of metastases is still relatively poorly understood⁽³¹⁾, although we do know that an important role in these processes is played by products of genes *RUNX1/AML1* and *ETV5/ERM*⁽³²⁾.

RUNX1 (a.k.a. *AML1*) belongs to the *RUNX* gene family. These genes encode transcription factors, components of the CBF complex (core-binding factor), which together with the co-factor CBF β bind cellular DNA. This complex modifies transcription of key genes controlling growth, survival and differentiation of cells. Studies using micro-matrices reveal overexpression of the *RUNX1* gene in invasive endometrial cancer⁽³³⁾. A significant correlation was detected between overexpression of *RUNX1* and that of the cell-cycle inhibitor *CDKN1A* (p21/WAF1/CIP1) in cases with myometrial infiltration exceeding 50%, enabling the authors to suggest that interaction of products of these both genes may contribute to an invasive phenotype of endometrial cancer cells⁽³⁴⁾. In a murine model of endometrial cancer, *RUNX1* overexpression is responsible for lung metastases⁽³⁵⁾.

Another candidate possibly involved in induction of invasive phenotype of endometrial cells is the transcription factor *ETV3/ERM*, a proto-oncogene belonging to the ETS family⁽³⁶⁾. *In vivo* studies using a murine model revealed that *ETV5* overexpression in tumors correlates with a more aggressive invasion of myometrium and that *ETV5* probably activates expression of genes, e.g. *MMP-2*, involved in remodelling of components of extracellular matrix⁽³⁷⁾. In this study using microarrays, Planagumà et al.⁽³³⁾ showed that invasive endometrial cancer features *ETV5* overexpression too. Further analysis proved that level of *ETV5* and *RUNX1* overexpression correlates with clinical stage of endometrial cancer⁽³⁸⁾.

Recently, immunohistochemical studies confirmed that *RUNX1*, *ETV5*, *MMP-2* and *MMP-9* are involved in the acquisition of invasive potential by endometrial cancer⁽³⁹⁾. However, as stated above, evidence for a role in the development of pulmonary metastases is available for *RUNX1* only⁽³⁵⁾. Pulmonary metastases is the predominating form of distant metastases of endometrial cancer, although their incidence is estimated at 2.3-4.6%⁽⁴⁰⁾, therefore any rapid progress in our understanding of molecular bases of development of distant metastases of this tumor to other organs is hard to expect.

częstość ich występowania waha się między 2,3 a 4,6%⁽⁴⁰⁾, zatem trudno spodziewać się szybkiego postępu wiedzy w zakresie molekularnych podstaw tworzenia przerzutów odległych tego nowotworu do innych narządów.

WNIOSKI

Przedstawiony przypadek stanowi wyjątkową rzadkość. Niski stopień zaawansowania pierwotnego oraz typ histologiczny nie prognozował tak agresywnego przebiegu choroby. Mnogie zmiany w kościach, skórze oraz skłapie bardzo obciążają rokowanie u pacjentki, a dodatkowe zmiany w płucach potwierdzają teorię późnego pojawiania się przerzutów skórnych, które często współistnieją z innymi ogniskami. Należy mieć na uwadze, że przerzuty do skóry mogą stanowić pierwszy objaw wznowy u chorych leczonych uprzednio z powodu raka trzonu macicy. Patogeneza procesu powstawania przerzutów jest obecnie przedmiotem licznych badań. Konieczne wydaje się również wyjaśnienie mechanizmów tworzenia ognisk o lokalizacji nietypowej, jednakże incydentalność tego problemu z pewnością przyczyni się do opóźnienia postępu wiedzy w tym zakresie.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Gabryś M., Jędryka M.: Czynniki prognostyczne w raku błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. (red.): Onkologia ginekologiczna. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 726-734.
- Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. i wsp.: Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006; 95 suppl. 1: S105-S143.
- Numazaki R., Miyagi E., Konnai K. i wsp.: Analysis of stage IVB endometrial carcinoma patients with distant metastasis: a review of prognoses in 55 patients. Int. J. Clin. Oncol. 2009; 14: 344-350.
- Espinós J.J., Garcia-Patos V., Guiu X.M., Delgado E.: Early skin metastasis of endometrial adenocarcinoma: case report and review of the literature. Cutis 1993; 52: 109-111.
- Damewood M.D., Rosenshein N.B., Grumbine F.C., Parmley T.H.: Cutaneous metastasis of endometrial carcinoma. Cancer 1980; 46: 1471-1475.
- McKee P.H.: Cutaneous metastases. J. Cutan. Pathol. 1985; 12: 239-250.
- Spencer P.S., Helm T.N.: Skin metastases in cancer patients. Cutis 1987; 39: 119-121.
- Abrams H.L., Spiro R., Goldstein N.: Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. Cancer 1950; 3: 74-85.
- Gates O.: Cutaneous metastasis of malignant disease. Am. J. Cancer 1937; 30: 718-730.
- Rasbach D., Hendricks A., Stoltzner G.: Endometrial adenocarcinoma metastatic to the scalp. Arch. Dermatol. 1978; 114: 1708-1709.
- Hussein M.R.: Skin metastasis: a pathologist's perspective. J. Cutan. Pathol. 2010; 37: e1-e20.
- Bordin G.M., Weitzner S.: Cutaneous metastases as a manifestation of internal carcinoma: diagnostic and prognostic significance. Am. Surg. 1972; 38: 629-634.
- Reingold I.M.: Cutaneous metastases from internal carcinoma. Cancer 1966; 19: 162-168.

CONCLUSIONS

The case presented here is an exceptional rarity. Neither low initial stage of disease, nor histological grade of the tumor did not herald such an aggressive clinical course. Multiple bony and cutaneous lesions significantly compromised prognosis in this patient, while additional pulmonary lesions confirm the notion of delayed appearance of cutaneous spread, which frequently coexist with other foci. Noteworthy is that skin metastases may be the first sign of disease recurrence in patients previously treated for endometrial cancer. The mechanism of development of metastases is currently the subject of much research. Nevertheless, it also appears necessary to elucidate mechanisms governing development of metastases at atypical locations. Unfortunately, great rarity of such cases will certainly delay any progress in this area.

- La Fianza A., Preda L., Di Maggio E.M. i wsp.: Progression from nodular to lymphangitic subcutaneous metastasis from clear cell endometrial carcinoma: CT findings. Tumori 1998; 84: 387-390.
- Elit L., Lukka H., Friedman E.: Cutaneous metastasis of papillary serous uterine cancer. Gynecol. Oncol. 2001; 82: 208-211.
- Brownstein M.H., Helwig E.B.: Patterns of cutaneous metastasis. Arch. Dermatol. 1972; 105: 862-868.
- Taboada C.F., Fred H.L.: Cutaneous metastases. Arch. Intern. Med. 1966; 117: 516-519.
- Kushner D.M., Lurain J.R., Fu T.S., Fishman D.A.: Endometrial adenocarcinoma metastatic to the scalp: case report and literature review. Gynecol. Oncol. 1997; 65: 530-533.
- Mustafa M.S., Al-Nuaim L., Inayat-Ur-Rahman N.: Scalp and cranial bone metastasis of endometrial carcinoma: a case report and literature review. Gynecol. Oncol. 2001; 81: 105-109.
- Farooq M.U., Chang H.T.: Intracranial and scalp metastasis of endometrial carcinoma. Med. Sci. Monit. 2008; 14: CS87-CS88.
- Paget S.: The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. Cancer Metastasis Rev. 1989; 8: 98-101.
- Muller A., Homey B., Soto H. i wsp.: Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. Nature 2001; 410: 50-56.
- Wiley H.E., Gonzalez E.B., Maki W. i wsp.: Expression of CC chemokine receptor-7 and regional lymph node metastasis of B16 murine melanoma. J. Natl Cancer Inst. 2001; 93: 1638-1643.
- Lunt S.J., Chaudary N., Hill R.P.: The tumor microenvironment and metastatic disease. Clin. Exp. Metastasis 2009; 26: 19-34.
- Bissell M.J., Hines W.C.: Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. Nat. Med. 2011; 17: 320-329.
- Staller P., Sulitkova J., Lisztwan J. i wsp.: Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL. Nature 2003; 425: 307-311.
- Schioppa T., Uranchimeg B., Saccani A. i wsp.: Regulation of the chemokine receptor CXCR4 by hypoxia. J. Exp. Med. 2003; 198: 1391-1402.
- Fokas E., Engenhardt-Cabillic R., Daniilidis K. i wsp.: Metastasis: the seed and soil theory gains identity. Cancer Metastasis Rev. 2007; 26: 705-715.
- Weigelt B., Peterse J.L., van't Veer L.J.: Breast cancer metastasis: markers and models. Nat. Rev. Cancer 2005; 5: 591-602.

30. Kehoe S.M., Zivanovic O., Ferguson S.E. i wsp.: Clinicopathologic features of bone metastases and outcomes in patients with primary endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2010; 117: 229-233.
31. Doll A., Abal M., Rigau M. i wsp.: Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2008; 108: 221-229.
32. Abal M., Llaurodo M., Doll A. i wsp.: Molecular determinants of invasion in endometrial cancer. *Clin. Transl. Oncol.* 2007; 9: 272-277.
33. Planagumà J., Díaz-Fuertes M., Gil-Moreno A. i wsp.: A differential gene expression profile reveals overexpression of *RUNX1/AML1* in invasive endometrioid carcinoma. *Cancer Res.* 2004; 64: 8846-8853.
34. Planagumà J., Gonzalez M., Doll A. i wsp.: The up-regulation profiles of p21^{WAF1/CIP1} and *RUNX1/AML1* correlate with myometrial infiltration in endometrioid endometrial carcinoma. *Hum. Pathol.* 2006; 37: 1050-1057.
35. Doll A., Gonzalez M., Abal M. i wsp.: An orthotopic endometrial cancer mouse model demonstrates a role for *RUNX1* in distant metastasis. *Int. J. Cancer* 2009; 125: 257-263.
36. Monté D., Coutte L., Dewitte F. i wsp.: Genomic organization of the human *ERM (ETV5)* gene, a *PEA3* group member of *ETS* transcription factors. *Genomics* 1996; 35: 236-240.
37. Monge M., Colas E., Doll A. i wsp.: *ERM/ETV5* up-regulation plays a role during myometrial infiltration through matrix metalloproteinase-2 activation in endometrial cancer. *Cancer Res.* 2007; 67: 6753-6759.
38. Planagumà J., Abal M., Gil-Moreno A. i wsp.: Up-regulation of *ERM/ETV5* correlates with the degree of myometrial infiltration in endometrioid endometrial carcinoma. *J. Pathol.* 2005; 207: 422-429.
39. Planagumà J., Liljeström M., Alameda F. i wsp.: Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 codistribute with transcription factors *RUNX1/AML1* and *ETV5/ERM* at the invasive front of endometrial and ovarian carcinoma. *Hum. Pathol.* 2011; 42: 57-67.
40. Bouros D., Papadakis K., Siafakas N., Fuller A.F. Jr: Natural history of patients with pulmonary metastases from uterine cancer. *Cancer* 1996; 78: 441-447.



15-16 MARCA 2013 R.
JÓZEFÓW K. WARSZAWY

KONTROWERSJE W ONKOLOGII

KONFERENCJE-MEDYCZNE.PL/ONKOLOGIA-JOZEFOW

PATRONI HONOROWI:



PREZYDENT MIASTA ŁODZI
HANNA IŻANOWSKA

REKTOR UNIWERSYTETU
MEDYCZNEGO W ŁODZI
PROF. DR HAB. PAWEŁ GÓRSKI

PREZES OKRĘGOWEJ RADY
LEKARSKIEJ W ŁODZI
DR N. MED. GRZEGORZ MAZUR

PATRONI MEDIALNI:

