

# 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](http://www.ginekologia.pl)

## W numerze:

strona 9

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące nabłonkowych nowotworów jajnika: raka jajnika oraz guzów o granicznej złośliwości

strona 24

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na mięsaki macicy

strona 33

Wstępna ocena przydatności dootrzewnowej perfuzyjnej chemioterapii w warunkach hipertermii (HIPEC) u chorych z nowotworowym rozsiewem wewnątrztrzewnowym

## In this issue:

page 9

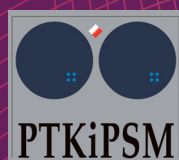
Recommendations of Polish Gynecological Oncology Society concerning epithelial tumors of the ovary: ovarian cancer and borderline tumors

page 24

Sarcoma of the uterus: diagnostic and therapeutic recommendations

page 33

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of patients with disseminated intraperitoneal malignancy: preliminary report



# 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”

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:

Elżbieta Tkaczyk-Iwanicka

501 507 044

Graphic design:

Paweł Rupiński

Composition and setting:

Renata Sufczyńska

Translation:

Paweł Daszkiewicz (to English),

Biuro Tłumaczeń

Lingua Line (to Russian)

Proofreading:

Anna Mach,

Marcin Mruwczyński

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**

Bydgoszcz

# 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 Nalewczynska  
e-mail: a.nalewczynska@op.pl

Zasady  
prenumeraty  
na stronie 54

Copyright 2013  
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.

<b>POLITYKA WYDAWNICZA</b> <i>EDITORIAL POLICY AND GENERAL</i> <i>INFORMATION</i> .....	3
---	---

<b>PROCEDURA RECENZOWANIA</b> <i>PEER-REVIEW PROCEDURE</i> .....	5
---	---

<b>REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC</b> <i>INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS</i> .....	7
---	---

<b>ZALECENIA</b> <i>RECOMMENDATIONS</i> .....	9
--	---

<b>Janina Markowska, Jan Kornafel, Kazimierz Karolewski, Stefan Sajdak, Antoni Basta, Mariusz Bidziński, Janusz Emerich, Marian Gryboś, Bogdan Michalski, Anita Olejek, Grzegorz Panek, Andrzej Roszak, Andrzej Skręt, Krzysztof Urbański, Radosław Mądry</b> Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące nabłonkowych nowotworów jajnika: raka jajnika oraz guzów o granicznej złośliwości <i>Recommendations of Polish Gynecological Oncology Society concerning epithelial tumors of the ovary: ovarian cancer and borderline tumors</i> .....	9
--	---

<b>PRACE ORYGINALNE I POGLĄDOWE</b> <i>ORIGINAL CONTRIBUTIONS</i> .....	24
--	----

<b>Piotr Rutkowski, Beata Śpiewankiewicz, Hanna Koseła, Tomasz Świtaj, Beata Osuch, Katarzyna Wiater, Sławomir Falkowski, Agnieszka Maździarz</b> Zalecenia postępowania diagnostyczno- terapeutycznego u chorych na mięsaki macicy <i>Sarcoma of the uterus: diagnostic and therapeutic recommendations</i> .....	24
---	----

<b>Beata Śpiewankiewicz, Beata Osuch, Jerzy Kuśnierz, Małgorzata Symonides, Malwina Smorzewska</b> Wstępna ocena przydatności dootrzewnowej perfuzyjnej chemioterapii w warunkach hipertermii (HIPEC) u chorych z nowotworowym rozsiewem wewnątrzotrzewnowym <i>Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of patients with disseminated intraperitoneal malignancy: preliminary report</i> .....	33
--	----

<b>Krystyna Kurowska, Elżbieta Zachulska</b> Poczucie koherencji a style radzenia sobie ze stresem u kobiet po operacji usunięcia macicy <i>Sense of coherence and coping styles in women after hysterectomy</i> .....	42
---	----

<b>Wojciech M. Wysocki, Zbigniew Kojs, Jerzy Mituś, Andrzej Stelmach</b> Czy warto profilaktycznie usuwać jajniki u chorych na raka jelita grubego? <i>Prophylactic ovariectomy in patients with colorectal cancer: is it justified?</i> .....	55
---	----

<b>Kamila Witczak, Stefan Sajdak, Zbigniew Kojs</b> Hormonalna terapia zastępcza w ginekologii onkologicznej <i>Hormone replacement therapy in gynecologic oncology</i> .....	62
--	----

<b>PRACE KAZUISTYCZNE</b> <i>CASE REPORTS</i> .....	74
--	----

<b>Dobrosława L. Sikora-Szcześniak, Grzegorz Szcześniak, Waclaw Sikora</b> <i>Angioleiomyoma</i> wśród mięśniaków narządów rodnych – opis dwóch przypadków <i>Angioleiomyoma – a rare variant of genital myomas: report of two cases</i> .....	74
---	----

<b>Aleksandra Myszewska, Mirosław Dudziak, Bogdan Kadyłak, Jacek Jan Sznurkowski</b> Rak jasnokomórkowy jajnika na podłożu zaawansowanej endometriozы pomenopauzalnej – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa <i>Clear cell cancer of the ovary developing within an advanced postmenopausal endometriosis. Case report and review of the literature</i> .....	82
--	----

# 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](http://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](http://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 redakcyjnej 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 jednoznaczną opinię na jej temat, wybierając jedną z poniższych możliwości:

- praca nadaje się do druku bez dokonywania poprawek;
- praca nadaje się do druku po dokonaniu 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 przesyłać 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). Margines po stronie lewej powinien 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 wydawania 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.

Janina Markowska<sup>1</sup>, Jan Kornafel<sup>2</sup>, Kazimierz Karolewski<sup>3</sup>,  
Stefan Sajdak<sup>4</sup>, Antoni Basta<sup>5</sup>, Mariusz Bidziński<sup>6</sup>,  
Janusz Emerich<sup>7</sup>, Marian Gryboś<sup>8</sup>, Bogdan Michalski<sup>9</sup>,  
Anita Olejek<sup>10</sup>, Grzegorz Panek<sup>11</sup>, Andrzej Roszak<sup>12</sup>,  
Andrzej Skręt<sup>13</sup>, Krzysztof Urbański<sup>3</sup>, Radosław Mądry<sup>1</sup>

Received: 16.05.2013  
Published: 31.05.2013

## **Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące nabłonkowych nowotworów jajnika: raka jajnika oraz guzów o granicznej złośliwości**

Recommendations of Polish Gynecological Oncology Society concerning epithelial tumors of the ovary: ovarian cancer and borderline tumors

Рекомендации Польского общества онкологической гинекологии, касающиеся эпителиальных опухолей яичника: рака яичника, а также рака яичников и опухолей граничной злокачественности

<sup>1</sup> Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 82/84, 61-569 Poznań

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Onkologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław

<sup>3</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków

<sup>4</sup> Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

<sup>5</sup> Klinika Ginekologii i Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków

<sup>6</sup> Dział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce

<sup>7</sup> Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Korczaka w Słupsku, ul. Mickiewicza 12, 76-270 Ustka

<sup>8</sup> I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, ul. T. Chałubińskiego 3, 50-368 Wrocław

<sup>9</sup> Oddział Ginekologii Onkologicznej, Ogólnej i Położnictwa, Samodzielny Publiczny ZOZ Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach, ul. Panewnicka 65, 40-760 Katowice

<sup>10</sup> Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Szpital Specjalistyczny nr 2 w Bytomiu, ul. Stefana Batorego 15, 41-902 Bytom

<sup>11</sup> I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii WUM, ul. Starynkiewicza 1/3, 02-015 Warszawa

<sup>12</sup> Oddział Radioterapii i Onkologii Ginekologicznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań

<sup>13</sup> Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, ul. Chopina 2, 35-055 Rzeszów

Correspondence to: Sekretariat PTGO, MedicalArt Group Sp. z o.o.  
ul. Promyka 13, 01-604 Warszawa  
tel./faks: +48 22 832 37 14  
e-mail: radoslaw.madry@skpp.edu.pl, sekretariat@ptgo.pl

**W** 2009 roku nowotwory złośliwe jajnika pod względem częstości występowania w Polsce znajdowały się na 6. miejscu (3474 zachorowania) oraz stanowiły 5. pod względem częstości przyczynę zgonów (2510) wśród nowotworów złośliwych u kobiet. Od około 15 lat występuje nieznaczny spadek zachorowalności (standaryzowany współczynnik zachorowalności – około 11/100 000) i spowolnienie wzrostu umieralności (standaryzowany współczynnik umieralności – około 6,99/100 000) (Wojciechowska, 2012).

### 1. Etiologia

Ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika ma pochodzenie nabłonkowe.

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* (dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika);
- zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha – wczesny niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, nieskuteczne stymulacje owulacji.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika zmniejszają: stosowanie antykoncepcji hormonalnej, okluzja jajowodów, wycięcie macicy i karmienie piersią.

### 2. Skrining

Badania przesiewowe w kierunku raka jajnika obecnie nie mają zastosowania. Dotyczy to również chorych pozostających pod kontrolą ze względu na rozpoznaną mutację w genach *BRCA*. Nadal wykrycie raka jajnika we wczesnych postaciach dotyczy niewielkiego odsetka kobiet (20–30%). W pozostałej grupie (około 70%) nowotwór rozpoznaje się w wyższych stopniach zaawansowania (III i IV).

### 3. Profilaktyka

Ze względu na znaczne ryzyko zachorowania na raka jajnika nosicielki mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* zaleca się profilaktyczne obustronne wycięcie przydatków po zakończeniu planów rozrodczych (Kauff, *NEJM*, 2002; Rebbeck, *NEJM*, 2002).

### 4. Diagnostyka

W raku jajnika nie ma objawów patognomicznych, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne (Goff, *Cancer*, 2011).

We wczesnych stopniach zaawansowania (25–30% przypadków) stwierdza się obecność guza w przydatkach.

U chorych z zaawansowanym nowotworem (u około 70% chorych) oprócz obecności guza w przydatku/przydatkach występuje płyn w jamie otrzewnej brzusznej

**I**n 2009, malignant tumors of the ovary were at the 6<sup>th</sup> place (3474 new cases registered) and the 5<sup>th</sup> most common cause of death (2510 cases registered) among all malignant tumors in the females. Over the past 15 years, we are witnessing a mild reduction of incidence (standardized incidence: about 11/100 000) and a deceleration of increase of mortality rate (standardized mortality rate: about 6.99/100 000) (Wojciechowska, 2012).

### 1. Etiology

Over 95% of malignant tumors of the ovary are of epithelial origin. Most important risk factors for the development of ovarian cancer include:

- mutation of *BRCA1* and *BRCA2* genes (concerns up to 13% of all ovarian cancer cases);
- syndromes of hereditary cancer of breast and ovary;
- familial occurrence of hereditary non-polypous large bowel cancer (Lynch syndrome – early non-polypous colorectal cancer, endometrial cancer, proximal digestive tract cancer, urothelial cancer of the urether);
- childlessness, ineffective stimulation of ovulation.

Risk of development of ovarian cancer is reduced by: use of hormonal contraception, oviduct occlusion, hysterectomy and breast feeding.

### 2. Screening

Screening tests detecting ovarian cancer are currently unavailable. This applies both to patients followed-up because of a known mutation of *BRCA* genes. In fact, detection of an ovarian cancer at an early stage occurs in a relatively small proportion of women (20–30%). In the remaining cases (nearly 70%), the disease is detected at higher clinical stages (III and IV).

### 3. Prevention

Due to considerable risk of development of ovarian cancer in carriers of mutation of *BRCA1* and *BRCA2* genes, current guidelines include prophylactic bilateral adnexectomy after termination of procreative activity (Kauff, *NEJM*, 2002; Rebbeck, *NEJM*, 2002).

### 4. Diagnostic studies

While there are no clinical signs typical for ovarian cancer, most patients complain of non-specific dyspeptic ailments about one year prior to diagnosis of their tumor (Goff, *Cancer*, 2011). At an early clinical stage (25–30% of the cases), there may be a palpable adnexal tumor present. Patients with late stage disease (about 70% of the cases), apart of a uni- or bilateral adnexal tumor, may present with ascites and/or hydrothorax and elevated CA-125 antigen level. Some patients may have normal or only slightly enlarged ovaries in spite of cancer spread within the abdominal cavity.

Preoperative diagnostic work-up includes:

- medical history and physical examination;
- gynecologic vaginal and rectal examination, including use of vaginal speculum;

i/lub opłucnej, a także stwierdza się podwyższone stężenie antygenu CA-125. U części chorych jajniki mogą być prawidłowej wielkości lub jedynie nieznacznie powiększone, mimo rozsiewu raka w jamie brzusznej.

Diagnostyka przedoperacyjna obejmuje następujące badania:

- podmiotowe i przedmiotowe;
- ginekologiczne *per vaginam* i *per rectum* wraz z badaniem przy użyciu wzierników pochwoowych;
- badanie ultrasonograficzne (USG): przezpochwowe i jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- stężenia antygenów surowiczych: minimum CA-125, dodatkowo CA-15.3, CA-19.9, CEA, HE4;
- radiologiczne (RTG) lub tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej;
- TK miednicy i jamy brzusznej.

W przypadku diagnostyki różnicowej z guzami przerzutowymi mają zastosowanie gastroskopia, kolonoskopia oraz mammografia. Samodzielnie profilaktyczna mammografia powinna być wykonywana co najmniej raz w roku jako postępowanie profilaktyczne.

#### 4.1. Diagnoza

Rak jajnika rozpoznawany jest na podstawie patomorfologicznej oceny materiału uzyskanego w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego. W wyjątkowych sytuacjach możliwe jest ustalenie rozpoznania na podstawie oceny materiału uzyskanego drogą biopsji guza w jamie brzusznej, płynu z jamy otrzewnej lub opłucnej, węzłów chłonnych lub przerzutu w wątrobie.

W każdym przypadku należy dążyć do określenia:

- typu histologicznego;
- zróżnicowania histologicznego (G1, G2 lub G3).

Obecnie zasadne wydaje się podzielenie typu surowiczego na typ *low grade* i *high grade*.

#### 5. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu

Zaawansowanie w nowotworach jajnika określa się w stopniach chirurgiczno-patomorfologicznych (dotyczy to nowotworów nabłonkowych i nienabłonkowych). Aktualna klasyfikacja FIGO raków jajnika została opracowana w 1988 roku (tabela 1).

#### 6. Leczenie

Podstawą leczenia pierwotnego jest postępowanie skojarzone, które obejmuje leczenie chirurgiczne oraz chemioterapię.

##### 6.1. Leczenie chirurgiczne

Celem pierwotnego leczenia chirurgicznego jest:

- uzyskanie materiału histopatologicznego, który pozwala na potwierdzenie rozpoznania raka jajnika;
- określenie stopnia zaawansowania choroby;
- całkowita/optymalna cytoredukcja nowotworu.

- abdominal and transvaginal sonography;
- basic laboratory tests of blood and urine;
- serum level of antigens – baseline: CA-125, expanded: CA-15.3, CA-19.9, CEA, HE4;
- chest X-ray or chest CT;
- pelvic and abdominal CT.

Differential diagnosis of metastatic tumors may require: gastroscopy, colonoscopy and mammography. Stand-alone prophylactic mammography should be performed at least once-a-year as preventive measure.

##### 4.1. Diagnosis

Diagnosis of ovarian cancer relies on histological examination of tissue specimens obtained during the primary surgical procedure. In exceptional cases, diagnosis is possible based on study of material obtained by biopsy of a tumor within the abdominal cavity, peritoneal or pleural fluid, lymph nodes or a metastasis to the liver. In every case, the following should be determined:

- histological type;
- histological differentiation grade (G1, G2 or G3).

At present, it appears justified to subdivide the serous type into low grade and high grade.

#### 5. Staging of the tumor

Clinical stage of tumors of the ovary is determined in surgical-pathomorphological grades (pertaining to epithelial and non-epithelial tumors). Current FIGO classification of ovarian cancer has been developed in 1988 (table 1).

#### 6. Treatment

The cornerstone of primary treatment is combined management, encompassing surgical treatment and chemotherapy.

##### 6.1. Surgical treatment

The aim of primary surgical treatment is:

- to obtain tissue specimens enabling histological confirmation of diagnosis of cancer of the ovary;
- determination of clinical stage;
- total/optimal cytoreduction of the tumor.

Scope of primary cytoreductive procedure and adjuvant therapy depend mainly on clinical stage of the tumor.

Access to the abdominal cavity is gained by a straight incision from the pubic symphysis to the xiphoid process, enabling its detailed inspection and radical tumor excision.

When planning a radical surgery, it is good practice to secure cooperation of a surgeon and a place at an ICU.

##### 6.1.1. Low clinical stages

At low clinical stages (I–IIA), after inspection of the abdominal cavity excluding gross extrapelvic lesions, surgical treatment includes:

- bilateral salpingo-oophorectomy;
- extrafascial hysterectomy;
- excision of the major omentum;



Stopień <i>Stage</i>	Charakterystyka <i>Description</i>
I	Nowotwór ograniczony do jajników <i>Tumor limited to the ovary</i>
IA	Zajęcie jednego jajnika, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego <i>Invasion of a single ovary, no invasion of capsule, no peritoneal exudate</i>
IB	Zajęcie obu jajników, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego <i>Invasion of both ovaries, no invasion of capsule, no peritoneal exudate</i>
IC	Zajęcie torebki, pęknięcie torebki, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych <i>Invasion or disruption of capsule, ascites, presence of tumor cells in peritoneal lavage</i>
II	Nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy <i>Tumor of one or both ovaries with invasion of pelvic organs</i>
IIA	Zajęcie macicy lub jajowodów <i>Invasion of uterus or oviducts</i>
IIB	Zajęcie innych narządów miednicy (pęcherz moczowy, odbytnica lub pochwa) <i>Invasion of other pelvic organs (bladder, rectum, vagina)</i>
IIC	Dodatkowo obecność komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach otrzewnowych <i>As above plus presence of tumor cells in peritoneal lavage fluid</i>
III	Obecność nowotworu w jamie brzusznej lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych <i>Presence of tumor in the abdominal cavity or metastases to retroperitoneal and inguinal lymph nodes</i>
IIIA	Mikroskopowe ogniska nowotworu w jamie brzusznej poza miednicą <i>Extrapelvic microscopic tumor foci in the abdominal cavity</i>
IIB	Ogniska o średnicy 2 cm <i>Tumor foci of 2 cm</i>
IIIC	Ogniska o średnicy > 2 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych <i>Tumor foci of over 2 cm or metastases to retroperitoneal and inguinal lymph nodes</i>
IV	Przerzuty odległe <i>Distant metastases</i>
IVA	Do wątroby <i>To the liver</i>
IVB	Do narządów odległych <i>To distant organs</i>

Tabela 1. Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika według FIGO (1988 r.) (Heintz, IJGO, 2006)

Table 1. Clinical stages of tumors of the ovary acc. to FIGO (1988) (Heintz, IJGO, 2006)

Zakres pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego oraz terapia uzupełniająca zależą głównie od stopnia zaawansowania.

Dostęp do jamy brzusznej uzyskuje się poprzez cięcie proste od spojenia łonowego do wyrostka mieczykowatego, umożliwiające dokładną jej penetrację oraz radykalne przeprowadzenie zabiegu.

W przypadku planowania radykalnego zabiegu zasadne jest zabezpieczenie współpracy chirurgicznej oraz miejsca na oddziale intensywnej opieki medycznej.

#### 6.1.1. Niskie stopnie zaawansowania

W niskich stopniach zaawansowania (I–IIA) po inspekcji jamy brzusznej wykluczającej obecność makroskopowych zmian poza miednicą leczenie chirurgiczne obejmuje:

- obustronne usunięcie przydatków;
- całkowite proste wycięcie macicy;
- wycięcie sieci większej;
- pobranie płynu i popłuczyn do badania cytologicznego;

- obtaining lavage fluid for cytological study;
- obtaining smears and random tissue samples from the peritoneum;
- pelvic and aortal lymphadenectomy\*.

*In young women at clinical stage IA, who wish to preserve fertility, an acceptable option is to spare the uterus and contralateral ovary (presence of morphological lesions in contralateral ovary requires cone biopsy).*

#### 6.1.2. High clinical stages

In the case of tumor at a higher clinical stage (IIB–IV), the aim of surgery is total cytoreduction (lack of gross residual tumor in the abdominal cavity). All visible lesions

\* Justification for systemic pelvic and periaortal lymphadenectomy of normal-appearing lymph nodes in the case of residual tumor left in the abdominal cavity is currently negated. The subject of a prospective clinical trial AGO – LION is the rationale for systemic pelvic and periaortal lymphadenectomy of normal-appearing lymph nodes in the case of lack of residual tumor in the abdominal cavity.

- pobranie rozmazów oraz losowe pobranie wycinków z otrzewnej;
- wykonanie limfadenektomii miedniczej i aortalnej\*.

*W stopniu IA u młodych kobiet, które chcą zachować płodność, można pozostawić macicę i drugi jajnik (w przypadku zmian morfologicznych w drugim jajniku wskazana jest biopsja klinowa).*

### 6.1.2. Wyższe stopnie zaawansowania

W przypadku nowotworu o wyższym stopniu zaawansowania (IIB–IV) celem zabiegu jest całkowita cytoredukcja (brak makroskopowych resztek w jamie brzusznej). Należy dążyć do usunięcia wszystkich widocznych zmian nowotworowych. Zabiegi suboptymalne w istotny sposób skracają czas do wystąpienia progresji oraz całkowity czas przeżycia (*du Bois, Cancer, 2009*).

Sukces leczenia operacyjnego zależy w dużym stopniu od doboru chorych. Ocena wykonalności zabiegu całkowitej cytoredukcji za pomocą badań obrazowych jest zazwyczaj ograniczona. Skutecznie można ją przeprowadzić za pomocą laparoskopii zwiadowczej, co pozwala uniknąć nieefektywnych prób resekcji całkowitych.

Wykonanie całkowitej cytoredukcji jest niemożliwe najczęściej z powodu zajęcia krezki jelita cienkiego oraz zmian we wnętrzu wątroby. Należy unikać przeprowadzania zabiegów okaleczających, takich jak całkowite resekcje jelita grubego, ponieważ mogą one obniżyć szanse na pełne leczenie chemiczne.

Zakres resekcji obejmuje zabiegi analogiczne do wykonywanych w niskich stopniach zaawansowania oraz resekcje naczyniów lub ich części zajętych naciekiem nowotworowym:

- odcinkowe jelita grubego lub cienkiego;
- otrzewnej pokrywającej przeponę;
- otrzewnej pokrywającej zatokę Douglasa;
- śledziony;
- zmian w/na wątrobie;
- limfadenektomię zmienionych węzłów chłonnych – miedniczych i okołoaortalnych\*.

### 6.1.3. Operacje odroczone (*interval debulking surgery, IDS*)

W przypadku niemożności uzyskania całkowitej cytoredukcji należy u części chorych rozważyć po trzech cyklach chemioterapii przeprowadzenie operacji odroczonej (*interval debulking surgery, IDS; interval cytoreductive surgery*), której celem jest usunięcie pozostałych zmian nowotworowych z następową kontynuacją chemioterapii (do ogólnej liczby sześciu cykli). Postępowanie takie

\* Zasadność przeprowadzania systemowej limfadenektomii miedniczej i okołoaortalnej zmienionych węzłów chłonnych w przypadku pozostawienia resztek nowotworu w jamie brzusznej jest negowana. Przedmiotem prospektywnego badania klinicznego (AGO – LION) jest obecnie celowość przeprowadzania systemowej limfadenektomii miedniczej i okołoaortalnej zmienionych węzłów chłonnych w przypadku braku resztek nowotworu w jamie brzusznej.

should be removed. Suboptimal procedures significantly shorten time to progression and overall survival time (*du Bois, Cancer, 2009*).

Success of surgical treatment depends largely on correct selection of patients. Reliability of assessment of feasibility of total cytoreduction by imaging studies is usually limited. It may be enhanced using exploratory laparoscopy, thus avoiding ineffective attempts at total resection.

Performance of total cytoreduction is impossible most often due to invasion of mesentery and hepatic hilus. Mutilating procedures, e.g. total colectomy, are unwarranted, as they may reduce the patient's chances for completing chemotherapy.

Scope of resection encompasses items listed when discussing treatment of low stage cases, supplemented by excision of organs or their parts invaded by tumor infiltrate:

- segmental resection of small or large bowel;
- peritoneum covering the diaphragm;
- peritoneum covering the Douglas cavity;
- splenectomy;
- lesions within or over the liver;
- excision of invaded pelvic and periaortal lymph nodes\*.

### 6.1.3. Interval debulking surgery (IDS)

If complete cytoreduction is impossible, some patients may benefit of a delayed repeat surgery (interval debulking surgery, IDS; interval cytoreductive surgery) after three cycles of chemotherapy, aiming at elimination of residual cancer tissue, followed by continued chemotherapy, up to a total number of 6 cycles. Such a protocol is recommended in the case of a favorable therapeutic response and when surgery will be performed by an experienced team.

Selection of patients for IDS is paramount, as data indicating effectiveness of this procedure come from a single study (*van der Burg, NEJM, 1995*) – favorable effect is obtained in about 1/3 of the patients only. Data from another study do not confirm the effectiveness of this procedure (*Rose, NEJM, 2004*).

IDS appears to provide clinical benefit in those patients, whose primary surgery has been performed by less experienced team and secondary surgery – be a team well experienced in the treatment of ovarian cancer (*Harter, JGCO, 2009*).

### 6.1.4. Secondary cytoreductive surgery

Effectiveness of secondary cytoreductive surgery performed after completion of first-line chemotherapy has not been confirmed by randomized clinical trials and available data come from isolated non-randomized studies.

\* Justification for systemic pelvic and periaortal lymphadenectomy of normal-appearing lymph nodes in the case of residual tumor left in the abdominal cavity is currently negated. The subject of a prospective clinical trial AGO – LION is the rationale for systemic pelvic and periaortal lymphadenectomy of normal-appearing lymph nodes in the case of lack of residual tumor in the abdominal cavity.

zaleca się w przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie oraz przy możliwości przeprowadzenia zabiegu przez doświadczony zespół.

Dobór pacjentek do zabiegu IDS jest kluczowy, ponieważ dane wskazujące na skuteczność tej procedury pochodzą z jednego badania (*van der Burg, NEJM, 1995*) – przynosi ona korzyść jedynie u około 1/3 pacjentek. Równocześnie dane z innego badania nie potwierdzają skuteczności tej procedury (*Rose, NEJM, 2004*).

IDS wydaje się przynosić korzyść u części chorych operowanych pierwotnie przez zespoły o mniejszym doświadczeniu wówczas, gdy wtórny zabieg jest wykonywany przez zespoły o dużym doświadczeniu w leczeniu raka jajnika (*Harter, IJGC, 2009*).

#### 6.1.4. Wtórne operacje cytoredukcyjne

Skuteczność wtórnej operacji cytoredukcyjnej (*secondary cytoreductive surgery*), wykonywanej po zakończeniu pierwszej linii chemioterapii, nie została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych, a dostępne dane pochodzą z pojedynczych badań nierandomizowanych.

#### 6.1.5. Second-look operation

Wykonywanie operacji weryfikujących uzyskanie odpowiedzi na leczenie (*second-look operations*) nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia i nie jest obecnie zalecane w praktyce klinicznej.

#### 6.2. Chemioterapia

Większość chorych z rakiem jajnika ma wskazania do systemowego leczenia chemicznego.

Odstąpienie od pooperacyjnej chemioterapii jest możliwe jedynie w nielicznej grupie chorych w stopniu IA lub IB G1 (grupa dobrego rokowania) po pełnej chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania (pełen zakres zabiegu wraz z wykonaną limfadenektomią miedniczą i okołoaortalną).

U pozostałych chorych podstawą leczenia I rzutu jest kombinacja platyny (karboplatyna lub cisplatyna) i taksoidu (paklitaksel) podawana w schemacie co 21 dni. Obie pochodne platyny w skojarzeniu z paklitaksem mają identyczną skuteczność. Za stosowaniem karboplatyny przemawia lepsza tolerancja oraz wygoda podawania. Stosowanie paklitakselu wymaga premedykacji za pomocą sterydów, blokerów receptora H2 oraz leków antyhistaminowych.

W stopniu I należy zastosować od trzech do sześciu podań *i.v.* U chorych na zaawansowanego raka jajnika (IIB–IV) chemioterapia pooperacyjna składa się rutynowo z sześciu cykli, które mogą różnić się drogą oraz schematem podawania.

Standardowym schematem jest paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> w 3-godzinny wlew oraz karboplatyna w dawce obliczanej wg wzoru Calverta (AUC 6; zakres 5–7) (*Calvert, JCO, 1989*) w 30-minutowym wlewie (*Ozols, JCO, 2003*). W przypadku zastosowania schematu z cisplatyną cykl leczenia jest dłuższy z uwagi na 24-godzinne podawanie paklitakselu oraz konieczność

Zabieg pierwotny <i>Primary surgery</i>	Operacja odroczone <i>Secondary surgery</i>	Korzyść <i>Benefit</i>
Ginekolog, chirurg <i>Gynecologist, surgeon</i>	Ginekolog, chirurg <i>Gynecologist, surgeon</i>	Nie <i>No</i>
Ginekolog, chirurg <i>Gynecologist, surgeon</i>	Ginekolog onkolog <i>Gynecologic oncologist</i>	Tak <i>Yes</i>
Ginekolog onkolog <i>Gynecologic oncologist</i>	Ginekolog onkolog <i>Gynecologic oncologist</i>	Nie <i>No</i>

Tabela 2. Korzyści z IDS w zależności od wyszkolenia operatora (Harter, IJGC, 2009)

Table 2. Clinical benefit of IDS depending on surgeon's training level (Harter, IJGC, 2009)

#### 6.1.5. Second-look operation

Operation performed to verify therapeutic response (the so-called second-look operation) does not affect prolongation of survival time and is currently not recommended in the clinical practice.

#### 6.2. Chemotherapy

Most patients with cancer of the ovary are candidates for systemic chemotherapy.

Desisting from postoperative chemotherapy is acceptable in the rare cases of stage IA or IB G1 (standard risk group) after a reliable surgical determination of clinical stage (full scope of surgery with pelvic and periaortal lymphadenectomy).

In the other patients, the cornerstone of first-line treatment is a combination of platinum (carboplatin or cisplatin) and taxoid (paclitaxel) administered in a protocol 21 days apart. Both platinum derivatives combined with paclitaxel offer an identical efficacy. However, carboplatin is better tolerated and more convenient to use. Use of paclitaxel requires premedication with steroids, H2-receptor blockers and antihistaminics.

Patients at clinical stage I require 3 to 6 intravenous applications. In patients with late stage ovarian cancer (IIB–IV), standard postoperative chemotherapy usually consists of 6 cycles, which may differ by administration route and application schedule.

Standard protocol includes paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> in a 3-hours' infusion) and carboplatin at a dose calculated acc. to the Calvert formula (AUC 6; range 5–7) (*Calvert, JCO, 1989*) in a 30-minutes' infusion (*Ozols, JCO, 2003*). When using a cisplatin-based protocol, treatment cycle is longer due to a 24-hours' long administration of paclitaxel and necessary hydration before and after administration of cisplatin on the next day (*McGuire, NEJM, 1996*).

In the group of patients at stage II–IV with residual tumor of less than 1 cm after cytoreduction, the treatment of choice is intraperitoneal treatment combined with systemic treatment (*Armstrong, NEJM, 2006*).

nawadniania przed podaniem i po podaniu cisplatyny w drugiej dobie (McGuire, *NEJM*, 1996).

W grupie pacjentek w stopniu II–IV z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami < 1 cm leczeniem z wyboru jest leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym (Armstrong, *NEJM*, 2006).

Chemioterapia z paklitaksellem podawanym co 7 dni w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> jest alternatywą dla terapii co 21 dni. Objawy toksyczne występują przy tym schemacie leczenia rzadziej (Katsumata, *Lancet*, 2009; Pignata, *JCO*, 2013). Stosowanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg mc. w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> i karboplatyna AUC 5–7,5) z następnym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) w sumie do 18 podań wydłuża czas przeżycia

Paclitaxel-based chemotherapy administered every 7 days at a dose of 80 mg/m<sup>2</sup> is an alternative application of drugs 21 days apart. Toxic effects are less frequent with the latter (Katsumata, *Lancet*, 2009; Pignata, *JCO*, 2013). Use of bewacizumab at a dose of 7.5 mg/kg combined with standard chemotherapy (paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> and carboplatin AUC 5–7.5) with subsequent maintenance treatment (bevacizumab alone) up to a total of 18 applications prolongs progression-free survival (PFS) (Perren, *NEJM*, 2011). In the group of patients at stage III and IV with residual tumor of over 1 cm, application of bevacizumab significantly prolongs survival.

Development of hypersensitivity reactions to paclitaxel when we want to continue combined treatment with taxoid, is an indication for implementation of

FIGO FIGO stage		Schemat chemioterapii Chemotherapy protocol
I	A/B G1	Obserwacja* Follow-up*
I	A/B G2 i G3/C A/B G2 and G3/C	Paklitaksel w dawce 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni, 3–6 podań (Ozols, <i>JCO</i> , 2003) Paclitaxel at a dose of 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3-hours' infusion) on day 1 + carboplatin AUC 5–7 i.v. (1-hour' infusion) on day 1, every 21 days, 3–6 cycles (Ozols, <i>JCO</i> , 2003)
II–IV standard II–IV standard		Paklitaksel w dawce 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni, 6 podań (Ozols, <i>JCO</i> , 2003) Paclitaxel at a dose of 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3-hours' infusion) on day 1 + carboplatin AUC 5–7.5 i.v. (1-hour' infusion) on day 1, every 21 days, 6 cycles (Ozols, <i>JCO</i> , 2003)
II–IV alternatywy II–IV alternatives		Paklitaksel w dawce 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. w dniu 2. (McGuire, <i>NEJM</i> , 1996) lub Paklitaksel w dawce 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., 8. i 15. + karboplatyna AUC 6 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni, 6 podań (Katsumata, <i>Lancet</i> , 2009; Pignata, <i>JCO</i> , 2013) lub Docetaksel w dawce 60–75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna i.v. AUC 5–6 (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni, 6 podań (Vasey, <i>J. Natl Cancer Inst.</i> , 2004) Paclitaxel at a dose of 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24-hours' infusion) on day 1 + cisplatin at a dose of 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. on day 2 (McGuire, <i>NEJM</i> , 1996) or Paclitaxel at a dose of 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1-hour' infusion) on days 1, 8 and 15 + carboplatin AUC 6 i.v. (1-hour' infusion) on day 1, every 21 days, 6 cycles (Katsumata, <i>Lancet</i> , 2009; Pignata, <i>JCO</i> , 2013) or Docetaxel at a dose of 60–75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1-hour' infusion) on day 1 + carboplatin i.v. AUC 5–6 (1-hour' infusion) on day 1, every 21 days, 6 cycles (Vasey, <i>J. Natl Cancer Inst.</i> , 2004)
II–IV z wielkością resztek < 1 cm II–IV with residual tumor < 1 cm		Paklitaksel w dawce 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna w dawce 75–100 mg/m <sup>2</sup> i.p. w dniu 2. + paklitaksel w dawce 60 mg/m <sup>2</sup> i.p. w dniu 8. co 21 dni, 6 podań (Armstrong, <i>NEJM</i> , 2006) Paclitaxel at a dose of 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24-hours' infusion) on day 1 + cisplatin at a dose of 75–100 mg/m <sup>2</sup> i.p. on day 2 + paclitaxel at a dose of 60 mg/m <sup>2</sup> i.p. on day 8, every 21 days, 6 cycles (Armstrong, <i>NEJM</i> , 2006)
III–IV z wielkością resztek > 1 cm III–IV with residual tumor > 1 cm		Paklitaksel w dawce 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni + bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg mc. co 21 dni od 1. lub 2. chemioterapii (w sumie 18 podań) (Perren, <i>NEJM</i> , 2011) Paclitaxel at a dose of 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3-hours' infusion) on day 1 + carboplatin AUC 5–7.5 i.v. (1-hour' infusion) on day 1, every 21 days + bevacizumab at a dose of 7.5 mg/kg body weight every 21 days starting on days 1 or 2 of chemotherapy (up to 18 applications) (Perren, <i>NEJM</i> , 2011)
* Możliwa jedynie w przypadku prawidłowo przeprowadzonej chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania; typ jasnokomórkowy jest uznawany za G3. * Possible only in cases of correctly performed surgical staging; clear-cell type is considered G3.		

Tabela 3. Opcje chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania

Table 3. Options of first-line chemotherapy in cancer of the ovary, depending on clinical stage of the disease



do nawrotu (PFS) (Perren, *NEJM*, 2011). W grupie chorych w III i IV stopniu zaawansowania z pozostawionymi resztkami > 1 cm leczenie bewacyzumabem istotnie wydłuża czas przeżycia.

Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel w przypadku, gdy chcemy utrzymać leczenie za pomocą kombinacji z taksoidem, jest wskazaniem do stosowania schematów dwulekowych z docetakselem (Vasey, *J. Natl Cancer Inst.*, 2004).

### 6.2.1. Chemioterapia neoadiuwantowa

W przypadku gdy przeprowadzenie pierwotnej cytoredukcji u pacjentek w III i IV stopniu FIGO jest niemożliwe, zasadne jest stosowanie wstępnej – neoadiuwantowej chemioterapii wg typowego schematu z paklitakselu i karboplatyną.

Do leczenia można kwalifikować chore z histologicznym lub cytologicznym potwierdzeniem raka jajnika, obecnością guza w przydatkach oraz stosunkiem CA-125 do CEA 25:1 (w 20% u chorych z klinicznymi objawami raka jajnika występuje inny nowotwór – układu pokarmowego lub piersi). Uzyskiwane wyniki są podobne jak w grupie poddanej pierwotnej nieoptymalnej resekcji, natomiast umieralność okołoperacyjna jest mniejsza od 1% (0,5% vs 3,8–5,6%). Po 3 kursach należy rozważyć w tej grupie pacjentek przeprowadzenie IDS. Nie ma podstaw, aby stosować chemioterapię neoadiuwantową w innych sytuacjach klinicznych (Vergote, *NEJM*, 2010; Kehoe, *JCO*, 2013).

### 6.3. Leczenie konsolidujące

Systemowe leczenie konsolidujące u chorych z całkowitą remisją po pierwszej linii chemioterapii, mimo że wykazano skuteczność (Markman, *JCO*, 2003), nie stało się codzienną praktyką kliniczną.

## 7. Ocena wyników leczenia

Po zakończeniu chemioterapii pierwszej linii w 28 dni od zakończenia leczenia należy przeprowadzić ocenę wyników leczenia. W tym celu należy wykonać:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe;
- badanie ginekologiczne *per vaginam* i *per rectum* wraz z badaniem przy użyciu wzierników pochwowych;
- USG przezpochwowe i jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- badanie stężenia antygenów surowiczych oznaczanych w trakcie leczenia;
- RTG lub TK klatki piersiowej;
- TK miednicy mniejszej i jamy brzusznej.

Obrazową ocenę wyniku leczenia należy oprzeć na kryteriach RECIST 1.0 (Therasse, *J. Natl Cancer Inst.*, 2000) lub 1.1 (Eisenhauer, *Eur. J. Cancer*, 2009).

Stan chorych kwalifikujemy jako:

- odpowiedź całkowitą – *complete response* (CR) – całkowite zniknięcie zmian, zmniejszenie wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej (Recist 1.1) z równoczesną normalizacją biochemiczną;

docetaksel-based two-drug regimens (Vasey, *J. Natl Cancer Inst.*, 2004).

### 6.2.1. Neoadjuvant chemotherapy

When primary cytoreduction in patients at FIGO stages III and IV proves impossible, a reasonable option is to use an initial (neoadjuvant) chemotherapy according to standard paclitaxel- and carboplatin-based protocol.

This treatment is indicated in patients with histologically or cytologically confirmed cancer of the ovary, presence of an adnexal tumor and CA-125/CEA ratios as 25:1 (20% of patients with clinical signs of ovarian cancer may harbor another tumor, e.g. gastrointestinal or breast cancer).

Results obtained are similar to those seen in the group undergoing primary non-optimal cytoreduction, while perioperative mortality is inferior to 1% (0.5% vs. 3.8–5.6%). After 3 courses, performance of an IDC should be considered. Use of neoadjuvant chemotherapy in other clinical settings is hardly justified (Vergote, *NEJM*, 2010; Kehoe, *JCO*, 2013).

### 6.3. Consolidation treatment

Systemic consolidation treatment in patients with complete remission after first-line chemotherapy, despite its proven efficacy, has not become everyday clinical practice (Markman, *JCO*, 2003).

## 7. Assessment of treatment outcome

Twenty-eight days after completion of first-line chemotherapy, treatment outcome should be evaluated. To this purpose, the following studies should be done:

- medical history and physical examination;
- gynecologic vaginal and rectal examination, including vaginal specula;
- transvaginal and abdominal sonography;
- basic laboratory tests of blood and urine;
- assessment of serum level of antigens monitored during treatment;
- chest X-ray or CT-scan;
- pelvic and abdominal CT-scan.

Outcome assessment by imaging studies should be based on RECIST 1.0 or 1.1 criteria (Therasse, *J. Natl Cancer Inst.*, 2000, Eisenhauer, *Eur. J. Cancer*, 2009, respectively).

Patients' state may be qualified as one of the following:

- complete response (CR) – completed elimination of lesions, reduction of II lymph nodes to less than 10 mm in their short axis (Recist 1.1) with concomitant normalization of biochemical markers;
- partial response (PR) – reduction of tumor mass by more than 30% (tumor size or sum of longest tumor sizes);
- stable disease (SD) – reduction of tumor size or sum of tumor sizes by less than 30% or increase of tumor size of sum of tumor sizes by less than 20%;

- odpowiedź częściową – *partial response* (PR) – zmniejszenie o minimum 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów;
- stabilizację choroby – *stable disease* (SD) – zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%;
- progresję choroby – *progressive disease* (PD) – zwiększenie przynajmniej o 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min. 5 mm) i/lub pojawienie się nowych zmian.

## 8. Obserwacja po leczeniu

Chore, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną, powinny podlegać systematycznej kontroli. Badania kontrolne należy wykonywać co 3 miesiące do 3 lat od zakończenia leczenia, później co 6 miesięcy do 5 lat od zakończenia leczenia, a następnie co 12 miesięcy. Badanie kontrolne powinno obejmować wywiad oraz badanie kliniczne.

Rutynowe oznaczanie CA-125 w trakcie obserwacji należy przedyskutować z pacjentką. Podjęcie leczenia wznowy jedynie na podstawie objawów klinicznych nie pogarsza wyników leczenia ocenianych jako całkowity czas przeżycia (*Rustin, Lancet, 2011*). Nieuzasadnione jest rozpoczęcie chemioterapii drugiej linii jedynie w sytuacji wzrostu CA-125 – nie wydłuża to czasu przeżycia, natomiast pogarsza jego jakość.

Badania obrazowe wykonuje się jedynie w przypadku podejrzenia wznowy.

## 9. Leczenie nawrotów

W dobie obecnej chirurgii i chemioterapii rak jajnika stał się dla większości pacjentek chorobą przewlekłą. Czas od rozpoznania choroby do wznowy jest teraz krótszy niż czas od wznowy do zgonu. Dla większości pacjentek z rakiem jajnika choroba stanowi cykl następujących po sobie okresów nawrotów i coraz krótszych okresów wolnych od objawów choroby, aż do etapu braku odpowiedzi na leczenie cytostatykami.

Nieuleczalność wznowy powoduje zmianę celów leczenia. Celami leczenia stają się wówczas:

- zwalczanie objawów;
- poprawa jakości życia;
- opóźnienie wystąpienia objawowej progresji nowotworu;
- wydłużenie czasu przeżycia.

Uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie jest celem priorytetowym.

Zasadniczą metodą leczenia nawrotów jest paliatywna chemioterapia, ale w określonych przypadkach należy rozważyć zabieg resekcji, który w istotnym zakresie wpływa na czas przeżycia u około 10% pacjentek ze wznową (*Oksefjell, Ann. Oncol., 2009*).

### 9.1. Leczenie operacyjne

W istotny sposób na wydłużenie przeżycia mają wpływ jedynie zabiegi, w których uzyskano całkowitą

- *progressive disease* (PD) – increase of tumor size or sum of largest tumor sizes by at least 20% (absolute increase of sum of tumor sizes by at least 5 mm) and or development of new lesions.

## 8. Follow-up

Patients obtaining complete clinical remission should undergo systematic control. Follow-up exams should be performed every 3 months for 3 years after completion of treatment, then every 6 months for 5 years after completion of treatment and then every 12 months. Follow-up examination should include medical history and clinical examination.

Routine assessment of CA-125 during follow-up should be discussed with the patient. Resumption of treatment solely based on clinical symptoms does not worsen final outcome in terms of overall survival (*Rustin, Lancet, 2011*). Implementation of second-line chemotherapy based solely on elevated CA-125 is not justified – it does not improve survival while considerably compromises its quality.

Imaging studies are obtained only in the case of suspected recurrence.

## 9. Treatment of recurrence

Considering current state-of-the-art of surgery and chemotherapy, cancer of the ovary became a chronic disease for most patients. Time from diagnosis to recurrence is now shorter than time from recurrence to death. For most ovarian cancer patients, the disease constitutes a continuum of alternating episodes of recurrence interspaced by increasingly short symptom-free periods, ending by the phase of lack of response to cytostatics.

Incurability of tumor recurrence results in a modification of treatment goals. By then, treatment goals are:

- alleviation of symptoms;
- improvement of quality of life;
- delay of symptomatic tumor progression;
- prolongation of survival.

Objective therapeutic response is not the primary goal.

The main modality in the treatment of recurrence is palliative chemotherapy, but in selected cases a resective surgery should be considered, which may affect significantly survival time in about 10% of patients (*Oksefjell, Ann. Oncol., 2009*).

### 9.1. Surgical treatment

Significant impact on prolongation of survival have only procedures resulting in total gross cytoreduction. Proper selection of patients is paramount. Results of many studies indicate that such an outcome of secondary surgery is possible only after total resection at primary surgery, recurrence occurring after over 12 months since completion of first-line chemotherapy, there is no ascites and the lesion is potentially resectable – most often defined as isolated. Three available recommendations for selection of patients are presented in table 4 A–C.

makroskopową cytoredukcję. Ważna jest selekcja chorych. Wyniki wielu badań wskazywały, że jej uzyskanie w trakcie wtórnego zabiegu jest możliwe w sytuacji, gdy podczas zabiegu pierwotnego uzyskano całkowitą resekcję, wznowa wystąpiła po 12 miesiącach od zakończenia leczenia I rzutu, nie ma płynu w jamie brzusznej oraz istnieje potencjalna całkowita resekcyjność zmiany – oceniana najczęściej jako zmiana izolowana. Dostępne są trzy rekomendacje selekcji chorych przedstawione w tabeli 4 A–C.

Zastosowanie AGO score (Harter, *IJGC*, 2011) umożliwia wytypowanie do zabiegu pacjentek, wśród których u 2 z 3 udaje się uzyskać całkowitą cytoredukcję. Na połączenie AGO score składają się:

Use of AGO score (Harter, *IJGC*, 2011) enables selection of patients where total cytoreduction will be obtained in 2 out of 3 cases. AGO score includes:

- good general condition (grade 0 acc. to Eastern Cooperative Oncology Group);
- total resection during primary surgery;
- no fluid in abdominal cavity.

## 9.2. Chemotherapy

Selection of second-line chemotherapy protocol is based on sensitivity to platinum derivatives, which defines prognosis. Effect of first-line treatment and time elapsing since completion of first-line treatment, define categories of patients (du Bois, *Cancer*, 2009):

### A. Zalecenia Norwegian Radium Hospital (Oksefjell, *Ann. Oncol.*, 2009)

A. Recommendations of Norwegian Radium Hospital (Oksefjell, *Ann. Oncol.*, 2009)

<b>Czas wolny od choroby (miesiące)</b> <i>Disease-free survival (months)</i>	<b>Choroba zlokalizowana</b> <i>Localized disease</i>	<b>Choroba rozsiana</b> <i>Disseminated disease</i>
0–5	Rozważyć <i>Consider</i>	Nie wykonywać <i>Do not perform</i>
6–11	Zaproponować <i>Suggest</i>	Nie wykonywać <i>Do not perform</i>
12–23	Zaproponować <i>Suggest</i>	Nie wykonywać <i>Do not perform</i>
> 24	Zaproponować <i>Suggest</i>	Rozważyć <i>Consider</i>

### B. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Chi, *Cancer*, 2006)

B. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Chi, *Cancer*, 2006)

<b>Czas wolny od choroby (miesiące)</b> <i>Disease-free survival (months)</i>	<b>Choroba zlokalizowana</b> <i>Localized disease</i>	<b>Choroba rozsiana</b> <i>Disseminated disease</i>	<b>Zrakowacenie otrzewnej</b> <i>Peritoneal cancer spread</i>
6–12	Zaproponować <i>Suggest</i>	Rozważyć <i>Consider</i>	Nie wykonywać <i>Do not perform</i>
12–30	Zaproponować <i>Suggest</i>	Zaproponować <i>Consider</i>	Rozważyć <i>Consider</i>
> 30	Zaproponować <i>Suggest</i>	Zaproponować <i>Consider</i>	Zaproponować <i>Suggest</i>

### C. Onda (Onda, *Br. J. Cancer*, 2005)

C. Onda (Onda, *Br. J. Cancer*, 2005)

<b>Pacjent powinien spełniać co najmniej 3 z 4 kryteriów</b> <i>Patient should fulfill at least 3 out of 4 criteria</i>
Czas wolny od choroby > 12 miesięcy <i>Disease-free survival &gt; 12 months</i>
Brak przerzutów do wątroby <i>No metastases to the liver</i>
Zmiana izolowana <i>Isolated lesion</i>
Wielkość guza < 6 cm <i>Tumor size &lt; 6 cm</i>

Tabela 4. Zalecenia dotyczące wykonywania zabiegów cytoredukcyjnych II rzutu  
Table 4. Recommendations concerning second-line cytoreduction surgery

- dobry stan ogólny (stopień 0. wg Eastern Cooperative Oncology Group);
- całkowita resekcja w trakcie pierwotnego zabiegu;
- brak płynu w jamie brzusznej.

## 9.2. Chemioterapia

Podstawą wyboru schematu chemioterapii drugiej linii jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. Efekt leczenia I rzutu i czas, jaki upłynął od zakończenia pierwszej linii leczenia, wyznaczają kategorie chorych (*du Bois, Cancer, 2009*):

- platynoniewrażliwość – progresja nowotworu podczas pierwszej linii leczenia (5,3% pacjentek);
- platynooporność – nawrót do 6 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia (17,2% pacjentek);
- częściowa platynowrażliwość – nawrót w okresie 6–12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia (22,7% pacjentek);
- platynowrażliwość – nawrót po 12 miesiącach od zakończenia pierwszej linii leczenia (33,5% pacjentek).

U 3,7% wznowa występuje pomiędzy 60. a 120. miesiącem od zakończenia leczenia I rzutu.

Rokowanie u chorych opornych na leczenie pochodnymi platyny jest złe. Częstość odpowiedzi na chemioterapię drugiej linii zwykle nie przekracza 10–15%, a średni czas do progresji wynosi około 3 miesięcy. W tej grupie nie wykazano większej skuteczności chemioterapii wielolekowej wobec monoterapii (tabela 5). Kojarzenie leczenia cytostatycznego z podawaniem bewacyzumabu w tej grupie w istotny sposób wydłuża czas do progresji (PFS jest 2 razy większy niż w grupie nieleczonej bewacyzumabem).

- platinum non-sensitive – tumor progression during first-line treatment (5.3% patients);
- platinum resistant – recurrence within 6 months after completion of first-line treatment (17.2% patients);
- partly platinum sensitive – recurrence within 6–12 months after completion of first-line treatment (22.7% patients);
- platinum sensitive – recurrence after over 12 months since completion of first-line treatment (33.5% patients).

In 3.7% of patients, recurrence develops between 60<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> month after completion of first-line treatment.

Prognosis in patients resistant to platinum derivatives is poor. Rate of response to second-line chemotherapy usually does not exceed 10–15%, and mean time to progression is about 3 months. In this group, no clinical benefit of multi-agent chemotherapy vs. single-agent regimens could be demonstrated (table 5). Combination of cytostatics with bevacizumab significantly improved progression-free survival (PFS was twice as long compared to the group not receiving bevacizumab). Treatment should be offered to selected patients only – those in good general condition, without significant persistent complications and motivated for treatment.

Treatment of platinum-sensitive recurrence, re-induction using platinum-based multi-agent protocols (selection of protocol should take into account expected toxicity of treatment) is more effective than platinum in monotherapy. Therapeutic response rate increases proportional to disease-free survival and ranges from 29 to 70%.

Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny <i>Response to platinum derivatives</i>	Chemioterapia <i>Chemotherapy</i>
Pierwotna niewrażliwość (refractory) Platynooporne (resistance) <i>Primary non-sensitive (refractory)</i> <i>Platinum-resistant (resistance)</i>	<p>Udział w badaniach klinicznych lub monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liposomalna doksorubicyna (<i>Gordon, JCO, 2001</i>)</li> <li>• topotekan (<i>ten Bokkel Huinink, JCO, 1997</i>)</li> <li>• gemcytabina (<i>Ferrandina, JCO, 2008</i>)</li> <li>• paklitaksel w rytmie co 7 dni (<i>Markman, Gynecol. Oncol., 2006</i>)</li> <li>• liposomalna doksorubicyna lub topotekan, lub paklitaksel w rytmie co 7 dni + bewacyzumab (<i>Pujade-Lauraine, JCO, 2012</i>)</li> </ul> <p><i>Inclusion in clinical trials or monotherapy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liposomal doxorubicin (<i>Gordon, JCO, 2001</i>)</li> <li>• topotecan (<i>ten Bokkel Huinink, JCO, 1997</i>)</li> <li>• gemcitabine (<i>Ferrandina, JCO, 2008</i>)</li> <li>• paclitaxel every 7 days (<i>Markman, Gynecol. Oncol., 2006</i>)</li> <li>• liposomal doxorubicin or topotecan, or paclitaxel every 7 days + bevacizumab (<i>Pujade-Lauraine, JCO, 2012</i>)</li> </ul>
Częściowo wrażliwe na platynę Wrażliwe na platynę <i>Partly platinum-sensitive</i> <i>Platinum-sensitive</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna (<i>Parmar, Lancet, 2003</i>)</li> <li>• gemcytabina + karboplatyna/cisplatyna (<i>Pfisterer, JCO, 2006</i>)</li> <li>• karboplatyna + liposomalna doksorubicyna (<i>Pujade-Lauraine, JCO, 2010</i>)</li> <li>• gemcytabina + karboplatyna + bewacyzumab (<i>Aghajanian, JCO, 2012</i>)</li> <li>• karboplatyna w monoterapii</li> <li>• paclitaxel + carboplatin/cisplatin (<i>Parmar, Lancet, 2003</i>)</li> <li>• gemcitabine + carboplatin/cisplatin (<i>Pfisterer, JCO, 2006</i>)</li> <li>• carboplatin + liposomal doxorubicin (<i>Pujade-Lauraine, JCO, 2010</i>)</li> <li>• gemcitabine + carboplatin + bevacizumab (<i>Aghajanian, JCO, 2012</i>)</li> <li>• carboplatin in monotherapy</li> </ul>

Tabela 5. Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii

Table 5. Second-line chemotherapy depending on type of response to platinum



Leczenie należy prowadzić u wybranych chorych – w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych przetrwałych powikłań, z motywacją do leczenia.

W leczeniu nawrotów platynowrażliwych reindukacja z wykorzystaniem wielolekowych schematów zawierających pochodną platyny (wybór schematu powinien odnosić się do spodziewanej toksyczności leczenia) jest skuteczniejsza niż monoterapia platyną. Odsetek uzyskanych odpowiedzi rośnie wraz z czasem wolnym od choroby i wynosi 29–70%.

W leczeniu nawrotów (zarówno platynowrażliwych, jak i platynoopornych) dodanie bevacyzumabu do chemioterapii z następnym podawaniem tego leku w monoterapii do progresji wydłuża PFS. Nie wykazano wydłużenia ogólnego czasu przeżycia.

Odpowiedź na chemioterapię drugiej linii i kolejnych linii należy monitorować przy wykorzystaniu markerów surowiczych (najczęściej CA-125) i badań obrazowych. Brak odpowiedzi na dwie linie leczenia jest wskazaniem do odstąpienia od chemioterapii.

Operacje paliatywne przeprowadza się u chorych najczęściej w przypadku niedrożności jelit. U części chorych pozwalają one na okresowe zmniejszenie objawów choroby. Wpływ tego rodzaju zabiegów na wydłużenie czasu przeżycia jest ograniczony.

### 9.3. Radioterapia

Ma znaczenie ograniczone do leczenia zmian ogniskowych (przerzuty do CUN, zmiany nad kikutem pochwy). W typie jasnokomórkowym we wczesnych stopniach zaawansowania napromienianie może być alternatywą dla chemioterapii.

## 10. Guzy o złośliwości granicznej

W 1971 roku FIGO, a następnie w 1973 roku WHO wyodrębniły grupę raków jajnika o niskim potencjale złośliwości, które zostały zidentyfikowane jako guzy o granicznej złośliwości (*low malignant potential/borderline tumor*).

Guzy te stanowią około 15% nabłonkowych nowotworów jajnika i w 60–90% lokalizują się w jednym jajniku. Prawie 75% guzów granicznych rozpoznawanych jest w I stopniu klinicznego zaawansowania.

Cechą charakterystyczną guzów granicznych jajnika, szczególnie surowiczych i śluzowych o typie szyjkowym, jest współistnienie implantów w otrzewnej i sieci, które mogą być nieinwazyjne (90%) lub inwazyjne (10%).

Guzy graniczne jajnika występują zwykle u kobiet w wieku rozrodczym, średni wiek ich występowania wynosi 38–45 lat. Podstawowym kryterium rozpoznawania guza granicznego jest według WHO brak destrukcyjnej (niszczącej) inwazji podścieliska.

Według WHO rozpoznanie ustala się na podstawie obecności guza w jajniku, a rokowanie zależne jest od zmian poza jajnikiem (np. implanty inwazyjne w otrzewnej). Zasadne jest uzyskanie drugiej opinii patologa z uwagi na prawie 10% różnicę w rozpoznaniach. Druga ocena

Treatment of recurrence (both platinum-sensitive and platinum-resistant), addition of bevacizumab to chemotherapy and subsequent administration of this agent in monotherapy until disease progression, prolongs progression-free survival. No prolongation of overall survival has been observed.

Response to second-line and subsequent lines of chemotherapy should be monitored using serum markers (most often CA-125) and imaging studies. Lack of response to two lines of treatment should result in interruption of chemotherapy.

Palliative procedures are performed most often in the setting of ileus. In some patients they result in transient alleviation of symptoms. Impact of such procedures on prolongation of survival is limited.

### 9.3. Radiotherapy

Use of radiotherapy is limited to treatment of focal lesions (brain metastases, lesions above vaginal stump). In clear-cell cancer, at early clinical stages, radiotherapy may be an alternative to chemotherapy.

## 10. Borderline tumors

In 1971 (FIGO) and in 1973 (WHO) a group of cancers of the ovary has been selected and defined as low malignant potential/borderline tumors.

These tumors account for about 15% of epithelial cancers of the ovary and in 60–90% are limited to one ovary only. Nearly 75% of borderline tumors are diagnosed at FIGO stage I.

A characteristic feature of borderline tumors, particularly serous and mucinous of the cervical type, is coexistence of implants in peritoneum and omentum, which may be noninvasive (90%) or invasive (10%).

Borderline tumors of the ovary most often develop in women of reproductive age, the mean age at diagnosis being 38–45 years.

Basic diagnostic criterion for borderline tumors is lack of destructive stromal invasion (acc. to WHO).

According to WHO, diagnosis is made based on the presence of tumor in the ovary and prognosis depends on extraovarian lesions (e.g. invasive implants in the peritoneum). Due to an over 10% discrepancy in diagnoses, obtaining of second opinion is justified. Second assessment results in change of diagnosis to more benign in half of the cases and to more malignant in another half (*de Gregorio, JCO, 2012*).

### 10.1. Clinical staging

Is done according the same FIGO classification criteria as those pertaining to cancer of the ovary.

### 10.2. Treatment

Cornerstone of treatment of borderline ovarian tumors is surgery.

Early clinical stages (I and II):

zmienia rozpoznanie w 50% na zmiany łagodne oraz w 50% na nowotwory inwazyjne (*de Gregorio, JCO, 2012*).

### 10.1. Ocena stopnia zaawansowania

Stosuje się tę samą kwalifikację jak w rakach jajnika według kryteriów FIGO.

### 10.2. Leczenie

Podstawą leczenia nowotworów jajnika o granicznej złośliwości jest leczenie operacyjne.

Wczesne stopnie zaawansowania (I i II):

- Gdy pacjentka chce zachować płodność (wiek do 40 lat):
  - W stopniu IA zakres operacji obejmuje wycięcie jajnika, dokładną inspekcję miednicy mniejszej i jamy brzusznej, płukanie jamy otrzewnej, biopsję drugiego jajnika, jeśli ma nieprawidłowy wygląd. Przy typie śluzowym usunięcie wyrostka robaczkowego.

Zaleca się wycięcie całego jajnika, a nie tylko wyluszczenie guza, gdyż w przypadku pozostawienia jajnika:

- częściej spotyka się nawroty,
- badanie doraźne może być obciążone większym błędem (brak całej torebki guza poddanej badaniu histologicznemu).

- W stopniu IB, gdy guzy występują w obu jajnikach, można wyluszczyć guz z jednego jajnika (który ocenia się jako dobrze odgraniczony). Niektórzy dopuszczają możliwość wyluszczenia obu guzów i po urodzeniu dziecka rozważenie ponownej operacji.

Przy dużym doświadczeniu chirurga operacja ta może być wykonana laparoskopowo.

- Gdy u pacjentki nie będzie podejmowana próba zachowania płodności:
  - I i II: rekomenduje się całkowite wycięcie macicy z przydatkami, wycięcie sieci większej oraz postępowanie ustalające stopień zaawansowania choroby. Nie wykonuje się systemowego wycięcia węzłów chłonnych; powinno się wyciąć jedynie powiększone węzły chłonne.

Stopnie zaawansowania III i IV: leczenie operacyjne, należy dążyć do całkowitej cytoredukcji.

#### 10.2.1. Chemioterapia

Pooperacyjne leczenie chemiczne – nie wpływa ono na dłuższe przeżycia i nie jest zalecane.

W przypadkach z *pseudomyxoma peritonei* stosuje się dootrzewnową chemioterapię z hipertermią do 44°C (5-FU, cyklofosfamid, mitomycyna C, cisplatyna), co zwiększa 5-letnie przeżycia do 50–90%.

### 10.3. Monitorowanie choroby

Podobnie jak w rakach inwazyjnych pacjentki powinny być monitorowane. Jest to szczególnie ważne u chorych, które miały operację oszczędzającą. Nie ma danych wskazujących na zasadność usuwania pozostawionego jajnika i macicy po urodzeniu zaplanowanej liczby dzieci.

- When patient wants to preserve fertility (age under 40):
  - At stage IA, scope of surgery includes: oophorectomy, detailed inspection of pelvis and abdominal cavity, peritoneal lavage, biopsy of the other ovary (if grossly abnormal). Mucinous type requires appendectomy.

Recommended is excision of the entire ovary and not just enucleation of tumor, as sparing of the ovary:

- more often results in recurrence,
- intraoperative study may be unreliable (no entire tumor capsule is available for study).

- At stage IB, when tumors are present in both ovaries, unilateral enucleation of tumor is justified (considered as better delimited). Some authors accept enucleation of both tumors and a second-look surgery after childbirth.

Operation may be performed by laparoscopic technique when the surgeon is sufficiently experienced.

- When patient does not want to preserve fertility:
  - Stages I and II: recommended is total hysterectomy with oophoro-salpingectomy, omentectomy and staging of the disease. No systemic lymphadenectomy is warranted. Excised are only grossly enlarged nodes.

Stages III and IV: surgical treatment aiming at total cytoreduction.

#### 10.2.1. Chemotherapy

Postoperative chemotherapy does not affect patients' survival and therefore is not recommended.

Cases of *pseudomyxoma peritonei* require intraperitoneal chemotherapy with hyperthermia up to 44°C (5-FU, cyclophosphamide, mitomycin C, cisplatin), improving 5-years' survival rate to 50–90%.

### 10.3. Follow-up

Similar to invasive cancers, patients should be monitored. This is particularly important in patients undergoing sparing surgery. There are no data justifying excision of spared ovary and uterus after giving birth to planned number of children.

### 10.4. Recurrences

Are a rare phenomenon and occur in about 8% of the patients. Are significantly more frequent in the case of:

- presence of residual tumor after primary surgery;
- presence of invasive implants;
- sparing procedure;
- inadequate determination of clinical stage.

Thirty percent of the recurrent tumors have features of an invasive ovarian cancer.

#### 10.4. Wznowy

Są zjawiskiem rzadkim i występują u około 8% chorych. Istotnie częściej występują przy:

- pozostawieniu resztek nowotworu w czasie pierwotnego zabiegu;
  - stwierdzeniu inwazyjnych implantów;
  - zabiegach oszczędzających;
  - niekompletnym określeniu stopnia zaawansowania.
- 30% wznów wykazuje cechy inwazyjnego raka jajnika.

#### PIŚMIENNICTWO:

##### BIBLIOGRAPHY:

- Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A. i wsp.: OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2039–2045.
- Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. i wsp.: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 34–43.
- Calvert A.H., Newell D.R., Gumbrell L.A. i wsp.: Carboplatin dosage: Prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 1748–1756.
- Chi D.S., McCaughy K., Diaz J.P. i wsp.: Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 1933–1939.
- De Gregorio N., Baumann K.H., Keyver-Paik M.D. i wsp.: Outcome of patients with borderline ovarian tumors: Results of the multicenter AGO ROBOT study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl.; abstr. 5005).
- du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. i wsp.: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. i wsp.: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 228–247.
- Ferrandina G., Ludovisi M., Lorusso D. i wsp.: Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 890–896.
- Goff B.A., Matthews B., Andrilla C.H. i wsp.: How are symptoms of ovarian cancer managed? A study of primary care physicians. *Cancer* 2011; 117: 4414–4423.
- Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D. i wsp.: Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3312–3322.
- Harter P., Hilpert F., Mahner S. i wsp.: Prognostic factors for complete debulking in first- and second-line ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: S14–S17.
- Harter P., Schouli J., Reuss A. i wsp.: Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO-OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 289–295.
- Heintz A.P., Odicino F., Maisonneuve P. i wsp.: Carcinoma of the ovary. *FIGO 26<sup>th</sup> Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int. J. Gynecol. Obstet.* 2006; 95 suppl. 1: S161–S163.
- Katsumata N., Yasuda M., Takahashi F. i wsp.: Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331–1338.
- Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E. i wsp.: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1609–1615.
- Keohoe S., Hook J., Nankivell M. i wsp.: Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.; abstr. 5500).
- Markman M., Blessing J., Rubin S.C. i wsp.: Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101: 436–440.
- Markman M., Liu P.Y., Wilczynski S. i wsp.: Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2460–2465.
- McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. i wsp.: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1–6.
- Oksefjell H., Sandstad B., Tropé C.: The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 286–293.
- Onda T., Yoshikawa H., Yasugi T. i wsp.: Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 1026–1032.
- Ozols R.F., Bundy B.N., Greer B.E. i wsp.: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3194–3200.
- Parmar M.K., Ledermann J.A., Colombo N. i wsp.: Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2-2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099–2106.
- Perren T., Swart A.C., Pfisterer J. i wsp.: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2484–2496.
- Pfisterer J., Plante M., Vergote I. i wsp.: Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4699–4707.
- Pignata S., Scambia G., Rossella Lauria R. i wsp.: A randomized multicenter phase III study comparing weekly versus every 3 weeks carboplatin (C) plus paclitaxel (P) in patients with advanced ovarian cancer (AOC): Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-7) – European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-ov-10) and Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.; abstr. LBA5501).
- Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B. i wsp.: AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab plus chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl.; abstr. LBA5002).
- Pujade-Lauraine E., Wagner U., Aavall-Lundqvist E. i wsp.: Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared

- with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3323–3329.
- Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L.: Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1616–1622.
- Rose P.G., Nerenstone S., Brady M.F. i wsp.: Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2489–2497.
- Rustin G., van der Burg M., Griffin C. i wsp.: Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. *Lancet* 2011; 377: 380–381.
- ten Bokkel Huinink W., Gore M., Carmichael J. i wsp.: Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2183–2193.
- Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. i wsp.: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 205–216.
- Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii – Instytut M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2012. Dostęp elektroniczny: <http://www.onkologia.org.pl/doc/Nowotw2010.pdf>.
- van der Burg M.E., van Lent M., Buyse M. i wsp.: The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 629–634.
- Vasey P.A., Jayson G.C., Gordon A. i wsp.: Phase III randomized trial of docetaxel–carboplatin versus paclitaxel–carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J. Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 1682–1691.
- Vergote I., Tropé C.G., Amant F. i wsp.: Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 943–953.



Piotr Rutkowski<sup>1</sup>, Beata Śpiewankiewicz<sup>2</sup>, Hanna Kosela<sup>1</sup>,  
Tomasz Świtaj<sup>1</sup>, Beata Osuch<sup>2</sup>, Katarzyna Wiater<sup>1</sup>,  
Sławomir Falkowski<sup>1</sup>, Agnieszka Maździarz<sup>2</sup>

Received: 20.03.2013

Accepted: 10.04.2013

Published: 31.05.2013

## Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na mięsaki macicy

Sarcoma of the uterus: diagnostic and therapeutic recommendations

Руководство по диагностике и лечению пациентов с саркомы матки

<sup>1</sup> Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

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

Correspondence to: Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: 22 643 93 75, e-mail: rutkowskip@coi.waw.pl

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Mięsaki macicy to rzadkie nowotwory, stanowiące 3–8% wszystkich nowotworów złośliwych macicy. Obowiązującą zasadą jest prowadzenie postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez wielospecjalistyczne zespoły diagnostyczno-terapeutyczne. Mięsaki macicy wywodzą się pierwotnie z dwóch tkanek – z mięśnia macicy albo z podścieliska endometrium – i stanowią heterogenną grupę nowotworów. Standardem leczenia miejscowego wszystkich tych nowotworów jest wycięcie macicy z dostępu brzuszego. Wysoki odsetek nawrotów sugeruje celowość stosowania leczenia uzupełniającego, jednak dotychczas nie udowodniono wpływu uzupełniającej radioterapii na przeżycia całkowite oraz odsetek wznów miejscowych. W przypadku mięsaków podścieliskowych macicy istnieją doniesienia sugerujące poprawę przeżycia wśród chorych, u których zastosowano pooperacyjną hormonoterapię. Nieustalona pozostaje rola chemioterapii w leczeniu uzupełniającym mięsaków gładkokomórkowych. W leczeniu zaawansowanych mięsaków podścieliskowych macicy znajduje zastosowanie terapia hormonalna (analogi progesteronu, inhibitory aromatazy czy analogi GnRH). Terapia zaawansowanych/przerzutowych *leiomyosarcoma* i mięsaków niezróżnicowanych jest podobna do leczenia systemowego innych mięsaków tkanek miękkich. Tematem artykułu są aktualne zalecenia postępowania rozpoznawczego i leczniczego u chorych na mięsaki macicy. Na podstawie doświadczeń własnych, w konfrontacji z danymi z piśmiennictwa, przedstawiono aktualne klasyfikacje, epidemiologię, czynniki ryzyka i obowiązujące protokoły terapeutyczne odnoszące się do tych nowotworów.

**Słowa kluczowe:** mięsaki macicy, czynniki rokownicze, leczenie pierwotne, leczenie nawrotów, obserwacja po leczeniu

### Summary

Uterine sarcoma is a rare malignancy, accounting for 3–8% of all malignant tumors of the uterus. As a rule, patients are treated in reference centers by multispecialty diagnostic-therapeutic teams. Sarcoma of the uterus originate basally from two tissues – uterine muscle and endometrial stroma and constitute a heterogenous group of tumors. A standard of local treatment of all these tumors is transabdominal hysterectomy. High recurrence rate supports the rationale for adjuvant treatment, although to date no effect of adjuvant radiotherapy on overall survival and

local recurrence rate has been proven. Some reports concerning stromal uterine sarcomas suggest an improved survival in patients undergoing postoperative hormonal therapy. The role of chemotherapy in adjuvant treatment of leiomyosarcomas remains to be defined. In the treatment of advanced stromal uterine sarcomas, there is a place for hormonal therapy (progesterone analogs, aromatase inhibitors and GnRH analogs). Treatment of far-advanced/metastatic leiomyosarcoma cases and non-differentiated sarcomas is similar to systemic treatment of other soft-tissue sarcomas. The topic of this paper are current recommendations concerning diagnostic and therapeutic management of uterine sarcoma patients. Based on own experience confronted with literature data, we present current classifications, epidemiology, risk factors and generally accepted therapeutic protocols used to treat these malignancies.

**Key words:** uterine sarcoma, prognostic factors, primary treatment, treatment of recurrences, follow-up

## Содержание

Саркомы матки это редко встречающаяся форма опухоли, составляющая 3–8% всех случаев злокачественных опухолей матки. Обязательное правило это ведение наблюдения развития в специализированных центрах многопрофильным диагностически-терапевтическим коллективом. Саркомы матки выводятся, прежде всего из двух тканей – с мышцы матки либо из стромы эндометрия – и составляют гетерогенную группу опухолей. Стандартным местным лечением всех этих опухолей является ампутация матки из брюшного доступа. Высокий процент рецидивов указывает на желательность применения адъювантной терапии, но до сих пор не доказано воздействие адъювантной лучевой терапии на общую выживаемость и процент местного рецидива. В случае стромальной саркомы матки, существуют примеры повышения выживаемости среди пациентов, прошедших послеоперационную гормонотерапию. Неустановленной остается роль химиотерапии в адъювантной терапии гладкомышечных сарком. В лечении поздних стадий стромальных сарком используется гормональная терапия (аналоги прогестерона, ингибиторы ароматазы либо аналогами ГнРГ). Лечение поздних стадий/метастатической лейомиосаркомы и недифференцированных сарком похоже на лечение других системных сарком мягких тканей. Темой статьи являются актуальные рекомендации выявления и лечение саркомы матки. Исходя из нашего собственного опыта, и данных из литературы, представлена современная классификация, эпидемиология, факторы риска, и текущие терапевтические протоколы, касающиеся этих видов опухолей.

**Ключевые слова:** саркомы матки, прогностические факторы, первичное лечение, лечение рецидивов, наблюдение после лечения

## WSTĘP

**W** diagnostyce i leczeniu chorych na mięsaki tkanek miękkich, w tym mięsaki macicy, obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania terapii, z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed- lub pooperacyjnego napromieniania i/lub chemioterapii), co stanowi o konieczności prowadzenia postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły diagnostyczno-terapeutyczne (minimalny skład to: patolog, radiolog, ginekolog onkolog, ewentualnie chirurg onkolog, onkolog kliniczny, radioterapeuta i rehabilitant)<sup>(1–4)</sup>. Mięsaki macicy to rzadkie nowotwory, stanowiące 3–8% wszystkich nowotworów złośliwych macicy. Wywodzą się pierwotnie z dwóch tkanek – z mięśnia macicy albo z podścieliska endometrium i stanowią heterogenną grupę nowotworów<sup>(5–8)</sup>. Celem pracy jest przedstawienie opracowanych na podstawie danych naukowych oraz doświadczenia ekspertów aktualnych zaleceń dotyczących diagnostyki i terapii tych nowotworów. Zalecenia te, jako akceptowane przez grono specjalistów, wymagają upowszechnienia.

## INTRODUCTION

**T**he basic principle of diagnosis and treatment of patients with soft-tissue sarcoma, including uterine sarcoma, is multispecialty planning of the therapy, taking into account possible adjuvant treatment (pre- and postoperative radiotherapy and/or chemotherapy), thereby enforcing management of these patients in specialized centers by multispecialty diagnostic-therapeutic teams (composed at least of a pathologist, a radiologist, a gynecologist-oncologist, a surgeon-oncologist, a clinical oncologist, a radiation therapist and a physiotherapist)<sup>(1–4)</sup>. Uterine sarcomas are rare tumors, accounting for 3–8% of all malignancies of the uterus. They originate essentially from two tissues – uterine muscle and endometrial stroma and constitute a heterogenous group of tumors<sup>(5–8)</sup>. The aim of this paper is to present current recommendations based on scientific evidence and experience of leading experts in the field, concerning diagnosis and treatment of these tumors. These recommendations, as accepted by pertinent specialists, should be made widely known.

## KLASYFIKACJA HISTOPATOLOGICZNA

Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) wyróżnia następujące typy histologiczne mięsaków macicy:

- mięsaki gładkokomórkowe – *leiomyosarcoma*;
- mięsaki podścieliskowe – *endometrial stromal sarcomas* (ESS; wcześniej: *low-grade endometrial stromal sarcomas*);
- mięsaki niezróżnicowane – *undifferentiated endometrial sarcomas*;
- mięsaki heterologiczne – *pure heterologous sarcomas* (najczęściej *rhabdomyosarcoma*, *chondrosarcoma*)<sup>(3)</sup>.

W klasyfikacji mięsaków trzonu macicy Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) wyróżnia się:

- mięsaki gładkokomórkowe (*leiomyosarcoma*, LMS);
- mięsaki podścieliskowe (*endometrial stromal sarcoma*, ESS), nienaciekające oraz naciekające, wysoko zróżnicowane (*low grade*, LG ESS) i nisko zróżnicowane (*high grade*, HG ESS);
- mięsakoraki (*carcinosarcoma*, CS, wcześniej zwane *malignant mixed mullerian tumor*, MMT);
- mięsakogruczolakoraki (*adenosarcoma*).

Według National Comprehensive Cancer Network (NCCN, wersja 1.2013) obecnie do mięsaków macicy zaliczane są:

- mięsaki podścieliskowe – zawierają w swej budowie elementy podścieliska endometrium w fazie proliferacyjnej i stwierdza się „jakikolwiek” indeks mitotyczny; z definicji ESS mają niski stopień złośliwości histologicznej;
- mięsaki gładkokomórkowe macicy (*leiomyosarcoma*, LMS – najczęściej podtypu epitelioidnego i myksoidnego) – z wykluczeniem guzów z mięśni gładkich o nieznanym potencjale złośliwości, niezłośliwych przerzutowych mięśniaków, wewnątrznaczyniowej leiomyomatozy, rozlanej leiomyomatozy;
- niezróżnicowane mięsaki o wysokim stopniu złośliwości histologicznej.

Te ostatnie wykazują polimorfizm albo anaplazję większą niż ta, która jest obserwowana w proliferacyjnej fazie podścieliska endometrium, albo nie mają zupełnie różnicowania podścieliskowego; indeks mitotyczny zawsze większy niż 10 mitoz/10 pól widzenia w dużym powiększeniu.

Mięsakoraki (*malignant mullerian mixed tumors*) zaliczane były wcześniej do mięsaków macicy, ale ponieważ są nowotworami o mieszanej budowie nabłonkowej i mezenchymalnej, obecnie klasyfikuje się je jako typ raka trzonu macicy. Uznaje się, że ich leczenie powinno być dostosowane do ich nabłonkowej budowy. Ich kliniczny przebieg jest podobny do raków macicy o wysokim stopniu złośliwości (17–60% przerzutów do węzłów chłonnych). Ich klasyfikacja jest nadal dyskusyjna.

Obecnie opracowywane są nowe klasyfikacje z zastosowaniem analizy immunohistochemicznej i molekularnej, np. w 50% przypadków ESS stwierdza się charakterystyczną translokację chromosomalną t(7;17)(p15;q21)

## HISTOLOGICAL CLASSIFICATION

European Society for Medical Oncology (ESMO) discriminates the following histological variants of uterine sarcomas:

- leiomyosarcoma;
- endometrial stromal sarcoma (ESS; before: low-grade endometrial stromal sarcoma);
- undifferentiated endometrial sarcomas;
- pure heterologous sarcomas (most frequent: rhabdomyosarcoma, chondrosarcoma)<sup>(3)</sup>.

World Health Organization (WHO) classification of sarcomas of the uterus discriminates:

- leiomyosarcoma, LMS;
- endometrial stromal sarcoma (ESS), non-infiltrating and infiltrating, well differentiated (low grade, LG ESS) and poorly differentiated (high grade, HG ESS);
- carcinosarcoma (CS); previously: malignant mixed mullerian tumor (MMMT);
- adenosarcoma.

According to National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v. 1.2013, uterine sarcoma include:

- stromal sarcomas – featuring components of endometrial stroma at proliferative phase and “any” proliferative index; by definition, ESS have low grade histological malignancy;
- leiomyosarcoma (LMS) – most frequent are epithelioid and myxoid variants – excluding smooth-muscle tumors of unknown malignancy potential, non-malignant metastatic myomas, intravascular leiomyomatosis and diffuse leiomyomatosis;
- non-differentiated sarcomas of high grade histological malignancy.

The latter feature higher pleomorphism or anaplasia than those seen during proliferation phase in the endometrial stroma or have no stromal differentiation whatsoever; their mitotic index is always greater than 10 mitoses/10 high power fields.

Malignant mullerian mixed tumors were previously rated among uterine sarcomas, but as they feature mixed epithelial and mesenchymal structure, in current classification they are considered a subtype of uterine endometrial cancer. In general opinion, their treatment should depend on their epithelial origin. Their clinical course is similar to that of high-grade uterine cancers (17–60% of patients present with metastases to the lymph nodes). Their classification is still a matter of debate.

Currently, new classification systems are being developed, based on the results of immunohistochemical and molecular analyses, e.g. 50% of ESS cases present a characteristic chromosomal translocation, i.e. t(7;17)(p15;q21) encompassing *JAZF1* and *JJAZ1* genes. Presented classification problems with uterine sarcomas support the need of consultation of all cases by pathology units experienced in the diagnosis of this type of malignancy<sup>(6,9)</sup>.

obejmującą geny *JAZF1* i *JJAZ1*. Przedstawione powyżej problemy klasyfikacyjne mięsaków macicy wskazują na konieczność konsultacji wszystkich przypadków w zakładach patologii posiadających doświadczenie w diagnostyce tego typu nowotworów<sup>(6,9)</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Mięsaki macicy stanowią 3–8% wszystkich nowotworów złośliwych macicy i 1% wszystkich nowotworów żeńskiego narządu rodowego, a najczęstsze z nich to mięsaki gładkokomórkowe. Mięsaki macicy występują znacznie częściej wśród kobiet czarnych. Najczęściej rozpoznaje się je w 6. dekadzie życia, choć opisywane są też przypadki zachorowania około 30. roku życia. Jedynym znanym czynnikiem ryzyka zachorowania na mięsaki macicy jest przebycie wcześniejszej radioterapii na obszar miednicy małej (opisano przypadki mięsaków macicy występujących od 1 roku do 37 lat po radioterapii).

## OBJAWY I ROZPOZNANIE

Objawy kliniczne mięsaków macicy nie są charakterystyczne. Zwykle przypominają symptomy mięśniaków macicy, tzn. guzowato zmieniony narząd, nieprawidłowe krwawienie lub plamienie z macicy albo bóle miednicy.

W większości przypadków rozpoznanie mięsaka macicy ustala się po operacji. Oczywiście byłoby lepiej, gdyby diagnoza była znana przed operacją (biopsja przeprowadzona na drodze histeroskopii). W przypadku śródoperacyjnego podejrzenia mięsaka (np. podczas operacji wykonywanej z powodu mięśniaków macicy) należy zapobiec pęknięciu guza (lub jego rozkawałkowaniu, zwłaszcza przy operacji techniką laparoskopową).

Aby ocenić stopień zaawansowania, należy wykonać badania obrazowe miednicy i jamy brzusznej oraz klatki piersiowej.

## OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA I CZYNNIKI ROKOWNICZE

Ocena rokowania opiera się na trzech podstawowych czynnikach: zaawansowaniu miejscowym guza (T), obecności przerzutów do węzłów chłonnych (N) i obecności przerzutów do narządów odległych (M) (tabela 1). Stopień złośliwości histologicznej jest istotnym czynnikiem rokowniczym w LMS. Nomogram pozwalający na przewidywanie 5-letnich przeżyć w LMS po leczeniu chirurgicznym uwzględnia wiek chorych, wielkość guza, stopień złośliwości histologicznej, naciekanie na szyjkę macicy, obecność zmian lokoregionalnych poza macicą, obecność przerzutów odległych i indeks mitotyczny<sup>(10,11)</sup>.

Rokowanie w przypadku mięsaków podścieliskowych o niskim stopniu złośliwości (ESS) jest dobre – przeżycie 5-letnie wynosi 80–100%, mimo że u 20–40% chorych stwierdza się nawrót miejscowy choroby po leczeniu<sup>(12)</sup>.

## EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS

Sarcomas of the uterus account for 3–8% of all malignant tumors of this organ and for 1% of all genital malignancies in the females, the most common thereof being leiomyosarcoma. Uterine sarcomas develop much more often in Black women. They are usually detected during the 6<sup>th</sup> decade, while new cases in persons aged about 30 have also been described. The sole risk factor for uterine sarcoma is a history of radiotherapy over the pelvic area (reported are cases of uterine sarcoma developing 1 to 37 years after radiotherapy).

## SYMPTOMS AND DIAGNOSIS

Clinical signs of an uterine sarcoma are not characteristic. Usually they mimic those of uterine myomas, i.e. enlarged nodular organ, abnormal vaginal bleeding and pelvic pain. In most cases, the diagnosis of uterine sarcoma is made only after surgical inspection. Certainly, preoperative diagnosis would be much better (hysteroscopic biopsy). If sarcoma is suspected during surgery (e.g. surgery performed for uterine myoma), tumor rupture or piece-meal excision should be avoided (particularly if laparoscopic technique is used). Clinical staging requires imaging studies including pelvis, abdominal and thoracic cavity.

## STAGING AND PROGNOSTIC FACTORS

Prognosis is based on three main factors: local extent of the tumor (T), presence of metastases to lymph nodes (N) and distant metastases (M) (table 1). Histological malignancy grade is also an important prognostic factor in leiomyosarcoma. A nomogram enabling prediction of 5-year survival after surgical treatment takes into account patients' age, tumor size, histological grade, infiltration of the cervix, extra-uterine pelvic lesions, distant metastases and mitotic index<sup>(10,11)</sup>.

Prognosis in low-grade stromal sarcoma (ESS) is favorable with 5-year survival reaching 80–100%, despite local recurrence seen after treatment in 20–40% of the patients<sup>(12)</sup>.

Patients with uterine leiomyosarcoma and high-grade stromal sarcoma have poor prognosis with 3-year survival at the level of 30%<sup>(3)</sup> and is even worse in postmenopausal women. In the case of distant recurrence, the basic option is palliative chemotherapy, with median survival in this group of patients of about 13 months. In late recurrences, a chance for cure is provided only by excision of metastases (mainly pulmonary). There are reports about 5-year survival rates at the level of 30–50% in this group of patients.

## TREATMENT

### LOCAL TUMOR CONTROL

Standard procedure in local management of all these tumors is transabdominal hysterectomy<sup>(3,4)</sup>. The role of



W przypadku pacjentek z rozpoznaniem LMS macicy i mięsaków podścieliskowych o wysokim stopniu złośliwości rokowanie jest złe<sup>(3)</sup> – 3-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby wynosi zaledwie około 30% i jest gorsze dla kobiet w wieku pomenopauzalnym. W razie odległego nawrotu choroby podstawową opcją pozostaje paliatywna chemioterapia – mediana całkowitego przeżycia w tej grupie pacjentek wynosi około 13 miesięcy.

bilateral adnexectomy has not been determined yet, although as a general rule in the case of uterine stromal sarcomas, adnexectomy is recommended due to hormonal sensitivity of these tumors<sup>(3,4,6)</sup>. Admissible is sparing of the ovaries in women under 35 if the tumor is less than 3 cm wide, but potential risk of recurrence must be discussed with the patient. In cases of leiomyosarcoma and non-differentiated sarcoma, both bilateral adnexectomy (particularly in

<b>Guz pierwotny (T)</b> <i>Primary tumor (T)</i>		
<b>Kategorie TNM</b> <i>TNM categories</i>	<b>Stopnie FIGO</b> <i>FIGO stages</i>	<b>Definicje</b> <i>Definition</i>
Tx		Guz pierwotny nie może być oceniony <i>Primary tumor impossible to assess</i>
T0		Bez guza pierwotnego <i>No primary tumor</i>
T1	I	Guz ograniczony do macicy <i>Tumor limited to the uterus</i>
T1a	IA	Wielkość guza < 5 cm <i>Tumor size &lt; 5 cm</i>
T1b	IB	Wielkość guza ≥ 5 cm <i>Tumor size ≥ 5 cm</i>
T2	II	Guz nacieka inne tkanki miednicy mniejszej <i>Tumor infiltrates other pelvic tissues</i>
T2a	IIA	Nacieczenie przydatków <i>Infiltration of the adnexae</i>
T2b	IIB	Nacieczenie innych narządów miednicy <i>Infiltration of other pelvic organs</i>
T3	III	Nacieczenie narządów jamy brzusznej (z wyłączeniem przypadków nacieczenia przez ciągłość) <i>Infiltration of abdominal organs (excluding cases of invasion by continuity)</i>
T3a	IIIA	Obecne jedno ognisko <i>Single tumor focus</i>
T3b	IIIB	Obecne więcej niż jedno ognisko <i>More than one tumor focus</i>
T4	IVA	Nacieczenie pęcherza i/lub odbytnicy <i>Infiltration of bladder or rectum</i>
<b>Regionalne węzły chłonne (N)</b> <i>Regional lymph nodes (N)</i>		
Nx		Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione <i>Regional lymph nodes impossible to assess</i>
N0		Bez przerzutów do węzłów chłonnych <i>No metastases to lymph nodes</i>
N1	IIIC	Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy i/lub węzłów zaotrzewnowych <i>Metastases to pelvic or retroperitoneal lymph nodes</i>
<b>Przerzuty odległe (M)</b> <i>Distant metastases (M)</i>		
M0		Bez przerzutów odległych <i>Distant metastases absent</i>
M1	IVB	Obecne przerzuty odległe <i>Distant metastases present</i>

Tabela 1. Stopnie zaawansowania mięsaków trzonu macicy według International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO 2009 oraz AJCC Tumor-Node-Metastases, wydanie 7 (TNM); dla mięsaków gładkokomórkowych i mięsaków podścieliskowych  
Table 1. Clinical stages of advancement of uterine sarcomas acc. to International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO 2009 and AJCC Tumor-Node-Metastases, v. 7 (TNM); for leiomyosarcomas and stromal sarcomas

W przypadku późnych nawrotów choroby szansę na wyliczenie daje jedynie metastazektomia zmian przerzutowych (głównie z płuc). Istnieją doniesienia o 5-letnim przeżyciu rzędu 30–50% w tej grupie chorych.

## LECZENIE

### LECZENIE MIEJSCOWE

Standardem leczenia miejscowego wszystkich tych nowotworów jest wycięcie macicy z dostępu brzuszno-<sup>(3,4)</sup>. Znaczenie obustronnego usunięcia przydatków nie jest do końca poznane, aczkolwiek generalnie w przypadku mięsaków podścieliskowych macicy zaleca się usuwanie przydatków ze względu na wrażliwość hormonalną tych guzów<sup>(3,4,6)</sup>. Dopuszcza się pozostawienie jajników u kobiet poniżej 35. roku życia w przypadku guzów mniejszych niż 3 cm, co jednak wymaga przedyskutowania z chorą potencjalnego ryzyka nawrotu.

W przypadkach *leiomyosarcoma* i mięsaków niezróżnicowanych zarówno obustronne usunięcie przydatków (szczególnie u kobiet przed menopauzą), jak i limfadenektomia miedniczna nie wykazały poprawy wyników leczenia w sytuacji, gdy tkanki nie były zajęte makroskopowo. U chorych, u których rozpoznano *leiomyosarcoma* ustalono pooperacyjnie (np. po histerektomii z powodu mięśniaków macicy), a zabieg był radykalny mikroskopowo i nie jest zalecana reoperacja, należy pamiętać o wykonaniu badań obrazowych wykluczających przerzuty odległe, gdyż opisano, że nawet 10% chorych na LMS macicy ma zmiany przerzutowe w płucach w momencie diagnozy. W przypadku guzów miejscowo zaawansowanych – nieoperacyjnych – należy rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii<sup>(3,4)</sup>.

### RADIOTERAPIA UZUPEŁNIAJĄCA

Chociaż istnieją doniesienia z badań retrospektywnych o możliwym zmniejszeniu odsetka nawrotów miejscowych przy zastosowaniu radioterapii uzupełniającej u chorych na LMS macicy<sup>(13)</sup>, wpływ na wznowy miejscowe i całkowite przeżycie nie został potwierdzony w jedynym randomizowanym badaniu klinicznym (badanie EORTC na grupie 103 pacjentek z rozpoznaniem LMS macicy, gdzie nawrót miejscowy stwierdzono u 20% pacjentek po radioterapii adiuwantowej i u 24% po samej chirurgii, a większość niepowodzeń leczenia związana była z rozsiewem odległym choroby)<sup>(14)</sup>. Tym samym uzupełniająca radioterapia pooperacyjna w tym rozpoznaniu stanowi jedną z możliwości postępowania, a decyzja o zastosowaniu radioterapii pooperacyjnej dotyczyć może tylko niewielkiego odsetka chorych o wysokim ryzyku nawrotu miejscowego i powinna być podjęta po starannym wielodyscyplinarnym przeanalizowaniu przypadku i rozmowie z pacjentką<sup>(1,3,4,15)</sup>. Zalecenie to znajduje również zastosowanie do mięsaków podścieliskowych macicy.

premenopausal women) and pelvic lymphadenectomy have not contributed to improvement of treatment outcomes in the absence of gross tumor spread there. If leiomyosarcoma was diagnosed after surgery (e.g. after hysterectomy performed for uterine myoma), surgery proved histologically radical (tumor-free excision margin) and repeat surgery is not contemplated, imaging studies must be obtained to rule out distant metastases, as up to 10% of patients with uterine leiomyosarcoma may harbor pulmonary metastases at the time of first diagnosis. Patients with extensive and inoperable local tumors are candidates for palliative radiotherapy<sup>(3,4)</sup>.

### ADJUVANT RADIOTHERAPY

Despite reports from retrospective trials concerning possible reduction of local recurrence rates using adjuvant radiotherapy in patients with uterine leiomyosarcoma<sup>(13)</sup>, its effect on local recurrence and overall survival has not been confirmed by the one, performed to date, randomized clinical trial (EORTC study encompassing 103 patients diagnosed with a uterine leiomyosarcoma, where local recurrence rates after adjuvant radiotherapy and after surgery alone were at the level of 20% and 24%, respectively, while most cases of treatment failure were associated with distant spread of the disease)<sup>(14)</sup>. Therefore, postoperative adjuvant radiotherapy in this indication should be considered one of possible options only, while the decision about its use may concern a small proportion of patients with high risk of local recurrence and should be made only after a thorough multidisciplinary analysis of the case and discussion with the patient<sup>(1,3,4,15)</sup>. This recommendation applies also to stromal sarcomas of the uterus.

### HORMONAL THERAPY/ADJUVANT CHEMOTHERAPY

Concerning stromal sarcomas of the uterus, there are reports suggesting survival benefit in patients receiving postoperative hormonal therapy using progesterone analogs (most often megestrol acetate or medroxyprogesterone), currently recommended in FIGO stages II–IV<sup>(3,4,7)</sup>. As in all soft-tissue sarcomas in adults, the role of adjuvant chemotherapy in the treatment of uterine leiomyosarcoma has not been clearly determined yet<sup>(1–3,16)</sup>. There are reports about improved treatment outcomes after postoperative gemcitabine and doxorubicin compared with observation alone<sup>(17,18)</sup>. In a randomized clinical trial comparing adjuvant multi-agent adjuvant chemotherapy (doxorubicin, ifosfamide and cisplatin) after adjuvant radiotherapy vs. adjuvant radiotherapy alone in patients after excision of a uterine sarcoma and published in 2013, an improved 3-year overall survival rate (81% vs. 69%) was seen in the group receiving adjuvant chemotherapy<sup>(19)</sup>. However, this study recruited a relatively small cohort of patients, including 23.5% cases of carcinosarcoma.

## HORMONOTERAPIA/CHEMIOTERAPIA UZUPEŁNIAJĄCA

W przypadku mięsaków podścieliskowych macicy istnieją doniesienia sugerujące poprawę przeżycia wśród pacjentek, u których zastosowano pooperacyjną hormonoterapię (analogi progesteronów – najczęściej octan megestrolu lub medroksyprogesteron) – jest ona zalecana u chorych w stopniach II–IV<sup>(3,4,7)</sup>.

Tak jak w przypadku wszystkich mięsaków tkanek miękkich u dorosłych rola adiuwantowej chemioterapii w przypadku LMS macicy nie jest do końca ustalona<sup>(1–3,16)</sup>. Istnieją doniesienia o poprawie wyników leczenia przy zastosowaniu pooperacyjnej gemcytabiny i doksorubicyny w porównaniu z samą obserwacją<sup>(17,18)</sup>. W randomizowanym badaniu klinicznym porównującym zastosowanie polichemioterapii uzupełniającej (doksorubicyna, ifosfamid i cisplatyna) po radioterapii uzupełniającej z jedynie uzupełniającą radioterapią u chorych po resekcji mięsaka macicy, którego wyniki opublikowano w 2013 roku, wykazano poprawę 3-letnich przeżyć całkowitych (81% vs 69%) w grupie otrzymującej uzupełniającą chemioterapię<sup>(19)</sup>. Badanie to było jednak niewielkie liczebnie i obejmowało również 23,5% przypadków *carcinosarcoma*.

### LECZENIE CHOROBY NAWROTOWEJ

Podstawą leczenia zaawansowanych mięsaków podścieliskowych macicy jest terapia hormonalna – stosowane mogą być analogi progesteronu, inhibitory aromatazy czy analogi GnRH (u pacjentek przed menopauzą). Nie są wskazane terapie oparte na estrogenach ani też na tamoksyfenie. Terapia zaawansowanych/przerzutowych *leiomyosarcoma* i mięsaków niezróżnicowanych jest podobna do leczenia systemowego innych mięsaków tkanek miękkich<sup>(1,3)</sup> (tabela 2). Zaleca się włączanie chorych do prospektywnych badań klinicznych. Metastazektomia odgrywa istotną rolę w przypadkach resekcyjnych. W LMS główne schematy obejmują zastosowanie kombinacji wielolekowych z doksorubicyną, gemcytabiną z docetakselem (odpowiedzi wahają się od 27% do ponad 50%, mediana przeżyć całkowitych 14,7–7,9 miesiąca) oraz trabektedynę<sup>(20–22)</sup>. Trabektedyna w leczeniu chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wiąże się z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą około 14 miesięcy<sup>(23,24)</sup>.

### OBSERWACJA PO LECZENIU

Celem prowadzenia badań kontrolnych po leczeniu mięsaków tkanek miękkich jest wczesne wykrycie ewentualnego nawrotu choroby, przy założeniu, że leczenie mniej zaawansowanych przerzutów lub wznowy miejscowej może wydłużyć przeżycie chorego. Przedstawiono poniżej propozycję standardowych zaleceń prowadzenia obserwacji po leczeniu mięsaków macicy, chociaż przeprowadzono niewiele badań oceniających skuteczność takiego schematu.

## TREATMENT OF RECURRENT DISEASE

The cornerstone of treatment of late-stage stromal sarcomas of the uterus is hormonal therapy, including progesterone analogs, aromatase inhibitors and GnRH analogs (in premenopausal patients). Estrogen- or tamoxifen-based protocols are not recommended.

Treatment of advanced and metastatic leiomyosarcoma and non-differentiated sarcomas is similar to systemic treatment of other soft-tissue sarcomas<sup>(1,3)</sup> (table 2). Inclusion of patients to prospective clinical trials is strongly recommended. Excision of metastases plays an important role in operable cases. In leiomyosarcoma, main treatment protocols foresee the use of multi-agent combinations including doxorubicin, gemcitabine and docetaxel (response rates range from 27% to over 50% with median overall survival ranging from 14.7 to 7.9 months) and trabectedin<sup>(20–22)</sup>. Trabectedin in the treatment of patients after failure of previous therapy provides median overall survival of about 14 months<sup>(23,24)</sup>.

### POST-TREATMENT FOLLOW-UP

The aim of follow-up examinations after soft-tissue sarcoma treatment is an early detection of a possible recurrence, assuming that treatment of less extensive metastases or local recurrence may prolong patient's survival. Below, we present a suggested standard recommendation concerning post-treatment follow-up in uterine sarcoma, although few studies have been performed to assess the effectiveness of such a protocol.

Experienced oncological centers perform follow-up examinations every 3–6 months for the first 2–3 years after treatment (depending on risk of recurrence and grade of malignancy of a particular tumor: less often in ESS, more often in leiomyosarcoma and non-differentiated sarcoma), then every 6 months for the next 2 years and then once a year.

It is recommended to perform physical examination (assessing possible sequels of hormonal therapy in ESS) and chest X-ray in two planes. High-grade sarcomas require imaging studies of the pelvis and abdominal cavity at least once a year.

<b>Chemioterapia (zalecane włączenie pacjentek do badań klinicznych)</b> <i>Chemotherapy (inclusion of patients into clinical trials strongly recommended)</i>			
<b>Schematy wielolekowe</b> <i>Multi-agent protocols</i>	<b>Poziom rekomendacji</b> <i>Recommendation level</i>	<b>Monoterapia</b> <i>Monotherapy</i>	<b>Poziom rekomendacji</b> <i>Recommendation level</i>
Docetaksel + gemcytabina <i>Docetaxel + gemcitabine</i>	2A	Dokсорubicyna <i>Doxorubicin</i>	2A
Dokсорubicyna + ifosfamid <i>Doxorubicin + ifosfamide</i>	2A	Epirubicyna <i>Epirubicin</i>	2A
Dokсорubicyna + dakarbazyna <i>Doxorubicin + dacarbazine</i>	2A	Gemcytabina <i>Gemcitabine</i>	2A
Gemcytabina + dakarbazyna <i>Gemcitabine + dacarbazine</i>	2A	Ifosfamid <i>Ifosfamide</i>	2A
Gemcytabina + winorelbina <i>Gemcytabin + vinorelbine</i>	2A	Liposomalna dokсорubicyna <i>Liposomal doxorubicin</i>	2A
		Pazopanib <i>Pazopanib</i>	2A
		Temozolomid <i>Temozolomid</i>	2A
		Dakarbazyna <i>Dacarbazine</i>	2B
		Winorelbina <i>Vinorelbine</i>	2B
		Docetaksel <i>Docetaxel</i>	3
		Trabectedyna <i>Trabectedin</i>	2A
<b>Hormonoterapia (tylko dla ESS)</b> <i>Hormonal therapy (ESS only)</i>			
	<b>Poziom rekomendacji</b> <i>Recommendation level</i>		
Octan megestrolu <i>Megestrol acetate</i>	2A		
Octan medroksyprogesteronu <i>Medroxyprogesterone acetate</i>	2A		
Inhibitory aromatazy <i>Aromatase inhibitors</i>	2B		
Analogi GnRH <i>GnRH analogs</i>	2B		
Tamoksyfen <i>Tamoxifen</i>	3		

Tabela 2. Leczenie systemowe przerzutowych/zaawansowanych miejscowo mięsaków macicy

Table 2. Systemic treatment of metastatic and locally advanced uterine sarcomas

Rutynowo w doświadczonych ośrodkach onkologicznych stosuje się badania kontrolne co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata po leczeniu (w zależności od ryzyka nawrotu i stopnia złośliwości histologicznej mięsaka – rzadziej w ESS, częściej w LMS i mięsakach niezróżnicowanych), później co 6 miesięcy przez następne 2 lata, a następnie raz w roku.

Zaleca się wykonywanie badania przedmiotowego (z oceną następstw hormonoterapii w ESS), badanie rentgenowskie klatki piersiowej w dwóch płaszczyznach. W mięsakach o wyższym stopniu złośliwości wskazane jest wykonywanie badań obrazowych miednicy i jamy brzusznej przynajmniej raz w roku.

## PIŚMIENNICTWO:

## BIBLIOGRAPHY:

1. Ruka W., Rutkowski P., Krzakowski M. i wsp.: Mięśaki tkanek miękkich u dorosłych – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Nowotwory – Journal of Oncology 2010; 60: 55–65.
2. Rutkowski P., Nowecki Z.: Mięśaki tkanek miękkich u dorosłych. Medical Tribune, Warszawa 2009.
3. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2012; 23 suppl. 7: vii92–vii99.
4. NCCN Guidelines Version 1.2013, Uterine Neoplasms.
5. McMeekin D.S.: Sarcoma of the Uterus. W: DiSaia P., Creasman W. (red.): Clinical Gynecologic Oncology. Wyd. 8, Saunders/Elsevier, Philadelphia 2013: 175–187.
6. D'Angelo E., Prat J.: Uterine sarcomas: a review. Gynecol. Oncol. 2010; 116: 131–139.



7. Amant F, Coosemans A., Debiec-Rychter M. i wsp.: Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1188–1198.
8. Kornafel J., Mądry R., Bidziński M.: Nowotwory kobiecego układu płciowego. W: Krzakowski M. (red.): Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom 1, Via Medica, Gdańsk 2011: 272–275.
9. Serkies K., Jassem J.: Mięśaki trzonu macicy. *Onkol. Prak. Klin.* 2010; 6: 7–13.
10. Zivanovic O., Jacks L.M., Iasonos A. i wsp.: A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 2012; 118: 660–669.
11. Iasonos A., Keung E.Z., Zivanovic O. i wsp.: External validation of a prognostic nomogram for overall survival in women with uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 2013; 119: 1816–1822.
12. Berchuck A., Rubin S.C., Hoskins W.J. i wsp.: Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol. Oncol.* 1990; 36: 60–65.
13. Mahdavi A., Monk B.J., Ragazzo J. i wsp.: Pelvic radiation improves local control after hysterectomy for uterine leiomyosarcoma: a 20-year experience. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 1080–1084.
14. Reed N.S., Mangioni C., Malmström H. i wsp.: Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 808–818.
15. Dusenbery K.E., Potish R.A., Argenta P.A., Judson P.L.: On the apparent failure of adjuvant pelvic radiotherapy to improve survival for women with uterine sarcomas confined to the uterus. *Am. J. Clin. Oncol.* 2005; 28: 295–300.
16. Giuntoli R.L. 2<sup>nd</sup>, Metzinger D.S., DiMarco C.S. i wsp.: Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol. Oncol.* 2003; 89: 460–469.
17. Hensley M.L., Ishill N., Soslow R. i wsp.: Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I–IV high grade uterine leiomyosarcoma: results of a prospective study. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112: 563–567.
18. Hensley M.L., Wathen J.K., Maki R.G. i wsp.: Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer* 2013; 119: 1555–1561.
19. Pautier P., Floquet A., Gladiéff L. i wsp.: A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 1099–1104.
20. Look K.Y., Sandler A., Blessing J.A. i wsp.: Gynecologic Oncology Group (GOG) Study: Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92: 644–647.
21. Hensley M.L., Maki R., Venkatraman E. i wsp.: Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2824–2831.
22. Gupta A.A., Yao X., Verma S. i wsp.: Sarcoma Disease Site Group and the Gynecology Cancer Disease Site Group: Systematic chemotherapy for inoperable, locally advanced, recurrent, or metastatic uterine leiomyosarcoma: a systematic review. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2013; 25: 346–355.
23. Fayette J., Boyle H., Chabaud S. i wsp.: Efficacy of trabectedin for advanced sarcomas in clinical trials versus compassionate use programs: analysis of 92 patients treated in a single institution. *Anticancer Drugs* 2010; 21: 113–119.
24. Demetri G.D., Chawla S.P., von Mehren M. i wsp.: Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4188–4196.

## Informacja dla Autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Current Gynecologic Oncology” wyższą indeksację MNiSW 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 MNiSW 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**.

## Wstępna ocena przydatności dootrzewnowej perfuzyjnej chemioterapii w warunkach hipertermii (HIPEC) u chorych z nowotworowym rozsiewem wewnątrztrzewnowym

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of patients with disseminated intraperitoneal malignancy: preliminary report

Предварительная оценка пригодности гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (HIPEC) у пациентов с диссеминированным раком органов брюшной полости

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

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

<sup>2</sup> Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Pełniący obowiązki kierownik: dr n. med. Małgorzata Symonides

<sup>3</sup> Zakład Diagnostyki Obrazowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Urszula Grzesiakowska

Correspondence to: Prof. dr hab. n. med. Beata Śpiewankiewicz, 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

Procedura HIPEC jest nową metodą leczenia w wybranych przypadkach nowotworów złośliwych narządu rodne go kobiety, stosowaną w populacji pacjentek z rozsiewem śródtrzewnowym. Procedura ta stanowi integralną część postępowania chirurgicznego, bowiem wykonuje się ją jednocześnie z zabiegiem radykalnej resekcji guza bądź cytoredukcji. Warunkiem przeprowadzenia procedury HIPEC jest usunięcie makroskopowych ognisk nowotworu o średnicy powyżej 5 mm. Zapewnia ono możliwość penetracji cytostatyków do otrzewnej i niszczenie przetrwałych komórek nowotworowych. Przedstawiono wstępną ocenę przydatności operacji cytoredukcyjnej połączonej z dootrzewnową chemioterapią perfuzyjną w warunkach hipertermii u 18 chorych na zaawansowanego raka jajnika, międzybłoniaka otrzewnej i rozsianego mięsaka macicy. W badanym materiale tylko w dwóch przypadkach operacja poprzedzająca HIPEC polegała na uwolnieniu zrostów i wycięciu pojedynczych wszczepów śródtrzewnowych o średnicy do 1 cm. U pozostałych pacjentek wykonano cytoredukcję o rozległym zakresie. Procedurę HIPEC u wszystkich pacjentek przeprowadzono metodą zamkniętą, po zakończonej operacji cytoredukcyjnej. Stosowane chemioterapeutyki to cisplatyna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> oraz adriamycyna w dawce 30 mg/m<sup>2</sup>, które w zależności od rozpoznania podawane były jako monoterapia lub chemioterapia dwulekowa. W przebiegu pooperacyjnym dominującym powikłaniem, występującym u ponad 83% pacjentek, były nudności oraz wymioty o różnym stopniu nasilenia. Do chwili obecnej procedura HIPEC nie znalazła stałego miejsca w leczeniu raka jajnika, zarówno ze względu na konieczność wyposażenia w odpowiedni sprzęt i jednorazowe zestawy drenów, jak i, przede wszystkim, brak jednoznacznie sprecyzowanego, optymalnego dla pacjentki, terminu jej wykonania. Nie rozstrzygnięto, czy ten optymalny moment to zakończenie pierwszej linii chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej czy też nawrót choroby po kolejnym rzucie leczenia. Warunkiem niezbędnym wdrożenia dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii jest maksymalna cytoredukcja masy nowotworu. Na podstawie wstępnych doświadczeń można stwierdzić, że procedura HIPEC jest cennym uzupełnieniem uznanych w onkologii metod postępowania, pod warunkiem właściwej, wielodyscyplinarnej kwalifikacji do zabiegu.

**Słowa kluczowe:** chemioterapia perfuzyjna dootrzewnowa w warunkach hipertermii (HIPEC), rak jajnika, rak otrzewnej, rozsiew śródtrzewnowy

## Summary

HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) is a novel therapeutic modality implemented in selected cases of genital malignancies in the females, mainly in patients with intraperitoneal cancer dissemination. The procedure is an integral part of surgical treatment, because it is done during radical tumor excision or cytoreductive surgery. A prerequisite for HIPEC is excision of all visible tumor foci of over 5 mm. This facilitates penetration of cytostatics to the peritoneum and destruction of persisting viable cancer cells. We present preliminary assessment of effectiveness of cytoreductive surgery combined with intraperitoneal perfusion chemotherapy under hyperthermia in 18 patients with late-stage ovarian cancer, peritoneal mesothelioma and disseminated uterine sarcoma. In our material, in 2 cases only surgery preceding HIPEC consisted in freeing of adhesions and excision of isolated intraperitoneal implants of less than 1 cm. All other patients underwent extensive cytoreduction. In all cases, the HIPEC procedure was performed by closed technique after completion of cytoreductive surgery. Cytostatics used included cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) and adriamycin (30 mg/m<sup>2</sup>), which, depending on diagnosis, were administered alone or combined. After surgery, the predominating complication experienced by over 83% of the patients were nausea and vomiting of varying severity. To date, HIPEC procedure has not won a secure position in the treatment of ovarian cancer, both due to required proper equipment and disposable sets of drains, but mainly because of lack of unequivocally defined and optimal for a particular patient timing of execution. It has not been settled, whether such an optimal moment is completion of first-line adjuvant or neoadjuvant chemotherapy or recurrence of disease after another line of treatment. An indispensable prerequisite for implementation of intraperitoneal chemotherapy is maximal cytoreduction of tumor mass. Based on initial experiences we may state that the HIPEC procedure is a valuable adjunct for other established therapeutic modalities in oncology on the condition of proper, multidisciplinary qualification for the procedure.

**Key words:** hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), ovarian cancer, peritoneal cancer, intraperitoneal tumor spread

## Содержание

Процедура HIPEC является новым методом лечения в отдельных случаях гинекологических раков женщин, применяемым в популяции пациенток с диссеминированным раком органов брюшной полости. Эта процедура является неотъемлемой частью хирургической процедуры, поскольку выполняется одновременно с процедурой радикальной резекции либо циторедукции. Условием проведения процедуры HIPEC является удаление макроскопических очагов опухоли диаметром более 5 мм. Это обеспечивает возможность проникновения цитостатиков в брюшную полость и уничтожение выживших опухолевых клеток. В статье представлена предварительная оценка пригодности циторедуктивной хирургии в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией у 18 пациентов с распространенным раком яичника, мезотелиомы брюшной полости и метастатических саркомы матки. В исследуемом материале только в двух случаях операция, предшествующая HIPEC, заключалась в освобождении сращений и удалении отдельных внутрибрюшных очагов диаметром 1 см. У остальных больных, проведена циторидукция широкой степени. Процедура HIPEC у всех пациенток проведена закрытым методом, после законченной циторидукционной операции. Применяемые химиотерапевтические средства это цисплатин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>, а также адриамицин в дозе 30 мг/м<sup>2</sup>, которые в зависимости от распознавания назначались в качестве монотерапии или двухкомпонентной химиотерапии. В послеоперационный период доминирующим осложнением, выступившим в свыше 83% пациенток, была тошнота и рвота разной степени интенсивности. До этого времени процедура HIPEC не нашла постоянного применения в лечении рака яичника, как из-за необходимости оснастки в соответствующее оборудование и одноразовые наборы дренажей, так и, прежде всего, из-за отсутствия однозначно определенного, оптимального для пациентки, времени ее проведения. Нет однозначного ответа, будет ли этим оптимальным моментом завершение первой линии адьювантной или неадьювантной химиотерапии или рецидив после второй линии лечения. Необходимым условием для реализации внутрибрюшинной химиотерапии в гипертермии является максимальная циторедукция массы опухоли. На основании предварительных экспериментов можно сделать вывод, что процедура HIPEC является ценным дополнением признанных в онкологической практике методов, при условии соответствующего, междисциплинарного направления на процедуру.

**Ключевые слова:** гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (HIPEC), рак яичников, перитонеальный рак, внутрибрюшинное распространение

## WSTĘP

Głównym celem leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika jest chirurgiczna, a następnie systemowa cytoredukcja zmian nowotworowych do stanu minimalnej choroby resztkowej lub choroby mikroskopowej. Nowoczesna chirurgiczna cytoredukcja oraz chemioterapia uzupełniająca, wdrażana we wczesnym okresie pooperacyjnym, sprawiły, że pięcioletnie przeżycia chorych przekraczają 80% w stopniu I i II oraz 40% w stopniu III i IV klinicznego zaawansowania wg FIGO<sup>(1-3)</sup>. Maksymalna operacja cytoredukcyjna pozwala na uzyskanie długotrwałej remisji, trwającej 60 miesięcy, nawet u ponad 40% leczonych<sup>(4)</sup>, jednak u większości pacjentek obserwowany jest nawrót choroby. Dootrzewnowa perfuzyjna chemioterapia w warunkach hipertermii (HIPEC) jest uznaną na świecie, nowoczesną metodą leczenia rozsiewu śródtrzewnowego wybranych nowotworów złośliwych<sup>(5-8)</sup>. Procedura ta stanowi integralną część postępowania chirurgicznego, bowiem wykonuje się ją jednocześnie z zabiegiem radykalnej resekcji guza bądź cytoredukcji. Warunkiem przeprowadzenia procedury HIPEC jest usunięcie makroskopowych ognisk nowotworu o średnicy powyżej 5 mm. Zapewnia ono możliwość penetracji cytostatyków do otrzewnej i niszczenie przetrwałych komórek nowotworowych. Dodatkowo sama hipertermia w większym stopniu uszkadza komórki nowotworowe niż zdrowe. W podwyższonej temperaturze wzrasta ciśnienie śródmiąższowe, co ułatwia penetrację chemioterapeutyków do tkanki zmienionej rozrostowo i zwiększa cytotoksyczność niektórych leków. HIPEC znacznie przewyższa skutecznością dożylne stosowanie chemioterapeutyków, ze względu na ich wielokrotnie wyższe stężenie w jamie otrzewnowej (dla pochodnych platyny 20-krotnie). Korzystne wydaje się również stosowanie leczenia systemowego po bezpośrednim usunięciu zmian chorobowych, w tym zrostów, jeszcze przed rozpoczęciem procesu gojenia, co zapewnia lepszą penetrację cytostatyków. W 2007 roku ustalono podstawowe wskazanie do HIPEC, którym jest rozsiew śródtrzewnowy w przebiegu złośliwych nowotworów: jelita grubego, wyrostka robaczkowego, żołądka, nabłonkowego raka jajnika, mięsaków macicy oraz śluzaka i śródbłonika otrzewnej<sup>(9)</sup>. Leczenie to prowadzi do zwiększenia odsetka częściowych i całkowitych odpowiedzi, a także poprawia odległe wyniki (wzrost odsetka wielomiesięcznych przeżyć)<sup>(6)</sup>. U chorych na zaawansowanego śródbłonika otrzewnej i rzekomego śluzaka otrzewnej cytoredukcja połączona z zabiegiem HIPEC jest postępowaniem z wyboru, pozwalającym na uzyskanie od 40% do ponad 60% przeżyć pięcioletnich<sup>(6,8,10)</sup>. Wydaje się, iż wyniki w znacznej mierze zależą od zakresu i doszczętności operacji cytoredukcyjnej poprzedzającej dootrzewnową chemioterapię. Rozsiew śródtrzewnowy to najczęstszy objaw zaawansowanej choroby w przypadkach nowotworów złośliwych narządów płciowych kobiecych,

## INTRODUCTION

The primary goal in the treatment of patients with late-stage ovarian cancer is surgical and then systemic cytoreduction of cancer lesions, reducing them to the state of minimal residual disease or microscopic disease. With modern surgical cytoreduction and adjuvant chemotherapy starting shortly after surgery, 5-year survival rates of patients at FIGO stages I and II exceed 80% and at FIGO stages III and IV – 40%<sup>(1-3)</sup>. Maximal cytoreductive surgery results in long-term remission, reaching 60 months in over 40% of patients treated<sup>(4)</sup>, but most patients experience a recurrence. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is a widely recognized, modern technique used to treat intraperitoneal spread of selected malignant tumors<sup>(5-8)</sup>. The procedure constitutes an integral component of surgical management, as it is performed concomitantly with radical tumor excision or cytoreduction. A prerequisite for HIPEC is elimination of all visible tumor foci of over 5 mm. This ensures penetration of cytostatics to the peritoneum and destruction of residual tumor cells. Furthermore, hyperthermia alone is more deleterious for cancer cells than for normal ones. Elevated temperature causes an increase of interstitial pressure, thus facilitating penetration of cytostatics into proliferating tissues and increases cytotoxicity of some drugs. HIPEC by far surpasses the effectiveness of intravenously administered cytostatic agents due to their several-fold higher concentration in the peritoneal cavity (20-fold for platinum derivatives). Beneficial appears also starting systemic treatment directly after tumor debulking and liberation of adhesions, even before initiation of the healing process, thereby ensuring a better penetration of cytostatics. Main indications for HIPEC were established in 2007 and include intraperitoneal spread of malignant tumors, e.g. of large bowel, appendix, stomach, epithelial ovarian cancer, uterine myoma and peritoneal myxoma and mesothelioma<sup>(9)</sup>. This treatment results in improved rates of partial and complete responses to treatment and better late outcomes (higher rate of several months' long survival)<sup>(6)</sup>. In patients with late-stage peritoneal mesothelioma and pseudomyxoma, cytoreduction combined with the HIPEC procedure is the treatment of choice, resulting in a 5-year survival rates from 40 to over 60%<sup>(6,8,10)</sup>. It appears that treatment outcomes depend largely on scope and quality of cytoreductive surgery preceding intraperitoneal chemotherapy. Intraperitoneal spread is the commonest symptom of a far-advanced disease in cases of genital malignancy in the females and very characteristic for ovarian cancer. Presence of numerous tumor implants on the surface of parietal and visceral peritoneum is a sign of late-stage disease and is an ominous prognostic factor. The treatment of choice in such cases is palliative systemic chemotherapy with effectiveness rate estimated at about 30%<sup>(11)</sup>. Literature data concerning



patognomoniczny dla raka jajnika. Obecność licznych wszczepów na powierzchni otrzewnej ściennej i trzewnej świadczy o znacznym zaawansowaniu choroby i jest złym czynnikiem prognostycznym. Metodą leczenia z wyboru w tych przypadkach jest paliatywna systemowa chemioterapia, której skuteczność ocenia się na około 30%<sup>(11)</sup>. Dane z piśmiennictwa dotyczące zastosowania HIPEC jednocześnie z operacją cytoredukcyjną u chorych na zaawansowanego bądź nawrotowego raka jajnika obejmują wyniki badań kohortowych i badań II fazy<sup>(1,3,11)</sup>. Przyczyną jest najprawdopodobniej brak możliwości doboru jednorodnych grup pacjentek. Niemniej prezentowany odsetek przeżyć trzy- i pięcioletnich jest spektakularny i wynosi odpowiednio 82% i 57%<sup>(12,13)</sup>. Wyniki te są istotnie statystycznie lepsze od uzyskiwanych w populacji chorych na raka jajnika, u których stosowano standardową chemioterapię dożylną i dootrzewną bez hipertermii. Jednym z istotnych warunków uzyskania tak wysokiego odsetka przeżycia jest wnikliwa kwalifikacja chorych do procedury HIPEC. Decyzja o podjęciu leczenia tą metodą powinna być podejmowana przez zespół doświadczonych specjalistów z zakresu ginekologii onkologicznej, chirurgii onkologicznej oraz anestezjologii.

### CEL PRACY

Celem pracy była wstępna ocena przydatności procedury HIPEC u chorych na zaawansowanego raka jajnika, międzybłonniaka otrzewnej oraz rozsianego mięsaka macicy.

### MATERIAŁ I METODY

Materiał badawczy stanowiło 18 pacjentek z rozsiewem śródotrzewnowym nowotworu złośliwego, u których w okresie od maja do listopada 2012 roku w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie przeprowadzono operacje cytoredukcyjne połączone z procedurą HIPEC. W grupie tej 16 pacjentek chorowało na raka jajnika. U 1 chorej wskazaniem do zabiegu był mięsak podścieliskowy macicy, u kolejnej – złośliwy międzybłonniak otrzewnej. Mediana wieku wynosiła 57 lat (17–71). U wszystkich chorych procedurę HIPEC poprzedzały operacje cytoredukcyjne oraz leczenie systemowe. Średni czas trwania choroby do zabiegu wynosił 36 miesięcy (mediana 30,5, zakres 4–100 miesięcy).

Procedurę HIPEC przeprowadzono przy pomocy urządzenia Performer HT firmy RanD oraz systemu oryginalnych drenów jednorazowego użycia tej samej produkcji. Zabiegi operacyjne były wykonywane w znieczuleniu ogólnym z rozszerzonym monitorowaniem hemodynamicznym metodą termodylucji przepłucnej. Stosowane chemioterapeutyki to cisplatyna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> oraz adriamycyna w dawce 30 mg/m<sup>2</sup>, które w zależności od rozpoznania były podawane jako monoterapia lub chemioterapia dwulekowa. U pacjentek chorych na raka

use of HIPEC concomitantly with cytoreductive surgery in patients with late-stage or recurrent ovarian cancer encompass results of cohort and phase II trials<sup>(1,3,11)</sup>. This is most probably caused by inability to recruit homogenous groups of patients. Nevertheless, reported 3- and 5-year survival rates are spectacular and amount to 82% and 57%, respectively<sup>(12,13)</sup>. These results are in fact significantly superior to those obtained among ovarian cancer patients treated by standard intravenous and intraperitoneal chemotherapy without hyperthermia. An important prerequisite for obtaining such a high survival rate is a careful selection of patients for HIPEC procedure. The decision about implementation of this therapeutic modality should be made by a team of experienced specialists in the field of gynecologic oncology, oncologic surgery and anesthesiology.

### AIM OF THE PAPER

The purpose of this paper was preliminary evaluation of effectiveness of HIPEC procedure in the treatment of patients with late-stage ovarian cancer, peritoneal mesothelioma and disseminated uterine sarcoma.

### MATERIAL AND METHODS

The study included 18 patients with intraperitoneal dissemination of a malignant tumor, treated since May thru November 2012 at the Department of Oncological Gynecology of the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw by cytoreductive surgery combined with HIPEC. In this group, 16 patients were affected by ovarian cancer, in 1 case indication for surgery was stromal sarcoma of the uterus and in 1 – malignant peritoneal mesothelioma. Patients' median age was 57 years (range: 17–71). In all cases, HIPEC was preceded by cytoreductive surgery and systemic treatment. Mean duration of disease prior to the procedure was 36 months (median: 30.5, range: 4–100 months).

HIPEC was carried out using the Performer HT equipment (RanD) and a system of original disposable drains from the same manufacturer. Surgery was performed under general anesthesia with expanded hemodynamic monitoring using the transpulmonary thermodilution technique. Chemotherapeutics used included cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) and adriamycin (30 mg/m<sup>2</sup>) and depending on diagnosis were administered alone or as two-agent chemotherapy. Patients with ovarian cancer received cisplatin in monotherapy. Adriamycin only was administered in cases of intraperitoneal spread of sarcoma, while both cytostatics combined were used in cases of malignant peritoneal mesothelioma. Intraperitoneal perfusion with cytostatics was performed under hyperthermic conditions at 42°C. All patients received also systemic chemotherapy (3–6 consecutive cycles).

jajnika stosowano cisplatynę w monoterapii. Wskazaniem do podawania wyłącznie adriamycyny był śródtrzewnowy rozsiew mięsaka, oba chemioterapeutyki zastosowano w przypadku złośliwego międzybłoniaka otrzewnej. Perfuzja dootrzewnowa cytotatyków odbywała się w warunkach hipertermii wynoszącej 42°C. U wszystkich pacjentek kontynuowano chemioterapię systemową (od 3 do 6 kolejnych kursów).

## WYNIKI

Warunkiem przeprowadzenia procedury HIPEC jest pozostawienie w jamie otrzewnowej, po operacji, masy nowotworu nieprzekraczającej 5 mm i uzyskanie jak najniższego indeksu PCI (*peritoneal carcinomatosis index*). Skala ta określa zarówno wielkość przerzutów w otrzewnej, jak i ich umiejscowienie. Zgodnie z nią musi być oceniona wielkość przerzutów wewnątrztrzewnowych (Lesion Size L-S od 0,5 do 5 cm) w określonych okolicach jamy brzusznej, którą w sposób umowny podzielono na 13 obszarów. W zależności od wielkości zmiany przyznaje się od 1 do 3 punktów, maksymalna liczba wynosi 39 (13 × 3)<sup>(14)</sup>. W badanym materiale tylko w dwóch przypadkach operacja poprzedzająca HIPEC polegała na uwolnieniu zrostów i wycięciu pojedynczych wszczepów śródtrzewnowych o średnicy do 1 cm. U pozostałych pacjentek przeprowadzono cytoredukcję o rozległym zakresie. Radykalne, zmodyfikowane wycięcie macicy z przydatkami wykonano u ponad 27% chorych, resekcje jelita grubego – u ponad 72%, a częściowe usunięcie otrzewnej – u 77% operowanych. Pozostałe przeprowadzone procedury chirurgiczne to: resekcja śledziony, ogona trzustki, jelita cienkiego, sieci większej, wycięcie pęcherzyka żółciowego oraz wyrostka robaczkowego.

Procedurę HIPEC u wszystkich pacjentek przeprowadzono metodą zamkniętą. Po zakończonej operacji cytoredukcyjnej wyprowadzano z jamy otrzewnowej od 4 do 5 drenów, a powłokę brzuszną szczelnie zamykano w sposób warstwowy. Czas trwania perfuzji wynosił od 78 do 128 minut (mediana 100,5). Różnice długości trwania perfuzji uwarunkowane były, innym dla każdej pacjentki, czasem uzyskania warunków hipertermii w jamie otrzewnowej. Czas cyrkulacji chemioterapeutyku wynosił 60 minut dla cisplatyny i 90 minut dla adriamycyny. Wartości te zależą od możliwości wystąpienia nasilonych działań toksycznych stosowanych leków, w przypadku wydłużenia czasu perfuzji. U ponad 44% chorych cała procedura trwała krócej niż 90 minut, a u 33% leczonych ponad 110 minut (tabela 2).

U ponad 88% chorych wykonano rozległe operacje cytoredukcyjne, które wiążą się z wysokim ryzykiem powikłań śród- i pooperacyjnych. W badanej grupie u 1 chorej (5,5%) stwierdzono i zaopatrzone śródoperacyjne uszkodzenie moczowodu. W przebiegu pooperacyjnym dominującym powikłaniem, występującym u ponad 83% pacjentek, były nudności oraz wymioty o różnym stopniu

## RESULTS

A prerequisite for implementation of HIPEC is postoperative residual tumor of less than 5 mm in the peritoneal cavity and peritoneal carcinomatosis index (PCI) as low as possible. The PCI scale addresses both size of metastases in the peritoneum and their location. It requires evaluation of size of intraperitoneal metastases (lesion size, LS) graded from 0.5 to 5 cm at definite locations of the abdominal cavity, which has been arbitrarily subdivided into 13 areas. Depending on size of a lesion at a particular location, a score of 1–3 points is attributed, with the maximum score being 39 (13 × 3)<sup>(14)</sup>. In our material, in only 2 cases surgery preceding HIPEC consisted in freeing adhesions and excision of isolated intraperitoneal implants of less than 1 cm. All other patients underwent extensive cytoreduction. Radical modified hysterectomy with adnexectomy was performed in over 27% of the patients, colectomy – in over 72%, and partial excision of the peritoneum – in 77% of them. Other surgical procedures included: splenectomy, pancreatectomy, excision of the small bowel and greater omentum, cholecystectomy and appendectomy.

All HIPEC procedures were performed by the closed technique. After completion of cytoreductive surgery, 4–5 drains were placed in the peritoneal cavity and abdominal integument was closed in layers. Perfusion lasted for 78 to 128 minutes (median: 100.5). Differences in duration of perfusion were associated with inter-patient differences in time required to obtain hyperthermic

Rodzaj procedury <i>Type of procedure</i>	Liczba pacjentek – n (%) <i>Number of patients (%)</i>
Histerektomia ± adnektomia <i>Hysterectomy ± adnexectomy</i>	5 (27,7)
Resekcja jelita grubego <i>Colectomy</i>	13 (72,2)
Częściowa resekcja otrzewnej <i>Partial excision of the peritoneum</i>	14 (77,7)
Resekcja jelita cienkiego <i>Small bowel excision</i>	2 (11,1)
Resekcja śledziony <i>Splenectomy</i>	3 (16,6)
Resekcja ogona trzustki <i>Partial pancreatectomy</i>	2 (11,1)
Cholecystektomia <i>Cholecystectomy</i>	1 (5,5)
Resekcja sieci większej <i>Excision of the greater omentum</i>	6 (33,3)
Limfadenektomia <i>Lymphadenectomy</i>	2 (11,1)
Appendektomia <i>Appendectomy</i>	2 (11,1)

Tabela 1. Zakres zabiegów chirurgicznych poprzedzających HIPEC  
Table 1. Scope of surgical procedures preceding HIPEC

nasilenia. Zaburzenia elektrolitowe, wymagające do-  
 żylnej suplementacji, odnotowano u ponad 55% lecz-  
 nych. U 1 chorej rozpoznano pooperacyjne zakażenie  
 dróg moczowych, które skutecznie leczono antybio-  
 tykiem (tabela 3).

Czas pobytu w szpitalu po operacji w badanej grupie  
 wahał się od 8 do 13 dni (mediana 8). Większość – po-  
 nad 88% pacjentek – przebywała w szpitalu nie dłużej  
 niż 9 dni. W przypadku 2 chorych wydłużona hospita-  
 lizacja do 13 dni uwarunkowana była leczeniem powi-  
 kłań (tabela 3).

U wszystkich chorych po upływie 3–4 tygodni od zabie-  
 gu rozpoczynano leczenie systemowe, z założeniem po-  
 dania 6 kursów.

Czas obserwacji chorych od wykonania pierwszej proce-  
 dury HIPEC obejmuje 10 miesięcy. Spośród 18 opero-  
 wanych chorych nadal w obserwacji pozostaje 17. Jed-  
 na pacjentka zmarła 3 miesiące po operacji, w wyniku  
 masywnej progresji choroby nowotworowej. Pozostałe  
 chore, w zależności od czasu, jaki upłynął od procedu-  
 ry HIPEC, podzielono na trzy grupy. Grupę 1. stanowią  
 pacjentki pozostające w obserwacji 10–8 miesięcy, grupę  
 2. – chore obserwowane 7–5 miesięcy, grupę 3. – chore,  
 u których czas obserwacji wynosi 4 miesiące. Do chwi-  
 li obecnej u 2 chorych z grupy 1. rozpoznano progresję  
 choroby, 7 oraz 9 miesięcy od operacji. W obu przypad-  
 kach prowadzona jest kolejna linia leczenia systemowego.  
 Pozostałe chore poddane są ścisłej obserwacji (tabela 4).

## OMÓWIENIE

Nawrotowy rak jajnika należy do chorób przewlekłych.  
 Wyniki leczenia nie są zadowalające. Pomimo stale poja-  
 wiających się nowych leków w dalszym ciągu miarą suk-  
 cesu terapeutycznego jest jedynie czas wolny od choroby  
 i odsetek przeżyć trzy- lub pięcioletnich. Jedną z możli-  
 wości poprawy tych wyników jest jednoczasowe łączenie  
 metod leczniczych, w zakresie niewpływającym na obni-  
 żenie jakości życia chorych. Dootrzewnowa chemiotera-  
 pia w warunkach hipertermii (HIPEC) przeprowadzona

Parametry <i>Parameter</i>	Liczba pacjentek – n (%) <i>Number of patients (%)</i>
<b>Czas trwania procedury HIPEC (Me = 100,5 min, 75–128)</b> <i>Duration of procedure (Me = 100,5 min, 75–128)</i>	
< 90 min	8 (44,4)
90–110 min	4 (22,2)
> 110 min	6 (33,3)
<b>Czas trwania chemioterapii</b> <i>Duration of chemotherapy</i>	
60 min	16 (88,9)
90 min	2 (11,1)

Tabela 2. Wybrane parametry procedury HIPEC  
 Table 2. Selected parameters of the HIPEC procedure

conditions in the peritoneal cavity. Duration of cyto-  
 static circulation was 60 minutes for cisplatin and 90 minutes  
 for adriamycin. These values depend on risk of develop-  
 ment of severe adverse effects of administered drugs as-  
 sociated with longer perfusion time. In over 44% of the  
 patients, the entire procedure lasted less than 90 minutes  
 and in 33% – over 110 minutes (table 2).

Over 88% of the patients underwent extensive cyto-  
 reductive surgery, associated with a high risk of intra- and  
 postoperative complication rate. In this group, one case  
 (5.5%) of intraoperative ureter laceration and repair has  
 occurred. In the postoperative course, the predominating  
 complication seen in over 83% of women, were nausea  
 and vomiting of varying severity. Electrolyte disorders,  
 necessitating intravenous supplementation, were notices  
 in over 55% of the patients. Postoperative urinary tract in-  
 fection developed in one case and was successfully treat-  
 ed with antibiotic (table 3).

In our material, hospitalization time after surgery ranged  
 from 8 to 13 days (median: 8). Most (over 88%) of the pa-  
 tients stayed in hospital not longer than 9 days. In 2 cas-  
 es, prolonged hospitalization (to 13 days at most) result-  
 ed from treatment of complications (table 3).

Three to four weeks after surgery, all patients entered sys-  
 temic treatment protocol (application of 6 chemothera-  
 py courses).

Follow-up time since the first HIPEC procedure encom-  
 passes 10 months. Out of 18 patients operated on, 17 re-  
 main in observation. One patient died 3 months after  
 surgery as a result of a massive progression of her malig-  
 nancy. Other patients, depending on time elapsing since  
 HIPEC, were subdivided into 3 subgroups. Group 1 in-  
 cluded patients followed-up for 10–8 months, group 2 –  
 those followed-up for 7–5 months, and group 3 – those  
 followed-up for 4 months or less. To date, disease pro-  
 gression has been documented in 2 patients from the first

Powikłania <i>Type of complication</i>	Liczba pacjentek – n (%) <i>Number of patients (%)</i>
<b>Śródoperacyjne</b> <i>Intraoperative</i>	
Przecięcie moczowodu* <i>Transection of the ureter*</i>	1 (5,5)
<b>Pooperacyjne</b> <i>Postoperative</i>	
Nudności/wymioty <i>Nausea/vomiting</i>	15 (83,3)
Zaburzenia elektrolitowe <i>Electrolyte disturbances</i>	10 (55,6)
Zakażenie dróg moczowych <i>Urinary tract infection</i>	1 (5,5)
* Zaopatrzone śródoperacyjnie. * <i>Intraoperative repair.</i>	

Tabela 3. Powikłania  
 Table 3. Complications

Czas obserwacji od HIPEC (miesiące) <i>Follow-up after HIPEC (months)</i>	Liczba pacjentek <i>Number of patients</i>	CR	Progresja <i>Disease progression</i>	Zgon <i>Death</i>
10–8	7	5	2	-
7–5	7	6	-	1
4	4	4	-	-
łącznie <i>Total</i>	18	15	2	1

Tabela 4. Wstępne wyniki leczenia

Table 4. Preliminary treatment outcomes

po operacji cytoredukcyjnej to połączenie leczenia chirurgicznego, chemioterapii i hipertermii. Po raz pierwszy procedurę HIPEC przeprowadził w 1979 roku John Spratt u mężczyzny chorego na międzybłoniaka otrzewnej<sup>(15)</sup>. Dane na temat zastosowania HIPEC w ginekologii onkologicznej pochodzą przede wszystkim z doniesień dotyczących zastosowania tej metody w leczeniu nawrotowego raka jajnika<sup>(2,5,16–19)</sup>. Pierwsza publikacja dokumentująca zastosowanie HIPEC u pacjentki chorej na raka jajnika pochodzi z 1994 roku<sup>(20)</sup>. Wśród dostępnych doniesień na ten temat w ostatnich 18 latach nie ma wyników badań randomizowanych prowadzonych w jednolitych grupach pacjentek<sup>(1–3,5,7,11,12,16–18,20)</sup>. Obecnie w trakcie są dwa wieloośrodkowe randomizowane badania w Holandii u chorych po leczeniu neoadjuwantowym oraz we Francji wśród pacjentek z chorobą nawrotową<sup>(4)</sup>. Oczywiście procedura HIPEC nie unieważnia obowiązujących standardów postępowania – jest skutecznym połączeniem dostępnych metod leczenia onkologicznego. Do chwili obecnej HIPEC nie znalazła stałego miejsca w leczeniu raka jajnika, zarówno ze względu na konieczność wyposażenia w odpowiedni sprzęt i jednorazowe zestawy drenów, jak i, przede wszystkim, brak jednoznacznie sprecyzowanego, optymalnego dla pacjentki, terminu jej wykonania. Nie rozstrzygnięto, czy ten optymalny moment to zakończenie pierwszej linii chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej czy też nawrót choroby po kolejnym rzucie leczenia. Warunkiem niezbędnym wdrożenia dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii jest maksymalna cytoredukcja masy nowotworu. Pozostawienie zmian mniejszych niż 5 mm wpływa na znamienne wydłużenie czasu remisji. Biorąc pod uwagę obowiązujący „złoty standard” postępowania u pacjentek z pierwotnym rozpoznaniem raka jajnika, czyli operację cytoredukcyjną z następową chemioterapią systemową według schematu paklitaksel z preparatami platyny, w naszym badaniu zdecydowaliśmy się rekrutować pacjentki wyłącznie wśród chorych, które przebyły już leczenie operacyjne i co najmniej jedną linię chemioterapii. Także w dostępnym piśmiennictwie, obejmującym około 30 doniesień na temat zastosowania HIPEC w leczeniu raka jajnika, tylko jedna praca dotyczy pierwotnego

group, 7 and 9 months after surgery. In both cases, second-line systemic treatment has been instituted. Other patients remain under close observation (table 4).

## DISCUSSION

Recurrent ovarian cancer is a chronic disease. Treatment outcomes are generally poor. Despite novel agents appearing continuously on the market, a measure of therapeutic success are still disease-free survival and 3- or 5-year survival rates. A possible way to improve these results is to combine available therapies to the extent not compromising the patients' quality of life. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy performed after cytoreductive surgery combines surgical treatment, chemotherapy and hyperthermia. For the first time it was used by John Spratt in 1979 in a man with peritoneal mesothelioma<sup>(15)</sup>. Data concerning the use of HIPEC in gynecologic oncology originate mainly in reports focusing on use of HIPEC in recurrent ovarian cancer<sup>(2,5,16–19)</sup>. The first publication documenting the use of HIPEC in a patient with ovarian cancer dates back to 1994<sup>(20)</sup>. Available papers concerning this issue appearing over the past 18 years do not present results of randomized trials encompassing homogenous groups of patients<sup>(1–3,5,7,11,12,16–18,20)</sup>. At present, two multicenter randomized trials are underway, one recruiting patients after neoadjuvant treatment (in the Netherlands) and one among patients with recurrent disease (in France)<sup>(4)</sup>. Certainly, the HIPEC procedure does not negate hitherto valid therapeutic standards, being an effective combination of available oncologic therapeutic modalities. To date, however, HIPEC has not become an established technique in the treatment of ovarian cancer, both requiring appropriate equipment and disposable sets of drains and, first and foremost, lacking of reliably defined timing, that would be optimal for the patient. It has not been settled, whether this optimal moment corresponds to completion of first-line adjuvant or neoadjuvant chemotherapy, or rather to recurrence of disease after another line of treatment. A necessary prerequisite for implementation of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is as radical as possible reduction of tumor mass. Residual tumor implants of less than 5 mm do not affect significantly the time of remission. Taking into account currently valid “golden standard” of management of patients with primary diagnosis of ovarian cancer, i.e. cytoreductive surgery with subsequent systemic paclitaxel- and platinum-based chemotherapy protocol, in our study we decided to recruit patients exclusively among patients who have already been operated on and received at least first line chemotherapy. In the available literature encompassing about 30 reports on the role of HIPEC in the treatment of ovarian cancer, one paper only focuses on primary treatment<sup>(20)</sup>. An indispensable qualification criterion, confirmed also by the literature, is good overall condition of the patient, age not exceeding 70 and presence



leczenia<sup>(20)</sup>. Niezbędnym warunkiem kwalifikacji, także potwierdzanym w literaturze, jest dobry stan ogólny chorej, wiek nieprzekraczający 70 lat, obecność potencjalnie resekcyjnych zmian chorobowych wyłącznie w jamie otrzewnowej<sup>(19)</sup>. Ogniska raka w węzłach chłonnych zaotrzewnowych, miąższu wątroby lub przerzuty odległe poza jamę otrzewnową stanowiły kryterium wykluczające. Złożone procedury i długi czas trwania operacji wymaga wnikliwego, specjalistycznego monitorowania stanu chorej przez zespół anestezjologiczny i jest to kolejny element warunkujący właściwy przebieg i bezpieczne prowadzenie chorych w trakcie operacji i bezpośrednio po zabiegu. W naszym ośrodku zasadą stała się kwalifikacja zespołowa z udziałem ginekologów onkologów, chirurga onkologa oraz lekarzy radiologów i anestezjologów. Wydaje się, że realizacja powyższych założeń pozwoliła nam na minimalizację liczby powikłań zarówno śródoperacyjnych, jak i tych występujących we wczesnym okresie pooperacyjnym. W naszym materiale powikłania śródoperacyjne obserwowano u jednej pacjentki, co stanowi 5,5% leczonych; powikłania okresu pooperacyjnego, głównie nasilone nudności i okresowe wymioty, dotyczyły ponad 83% leczonych. W dostępnych doniesieniach odsetek poważnych powikłań waha się od 14 do 36%<sup>(8,11,12,16,21)</sup>, a zgony odnotowano nawet u 12% chorych<sup>(8,11,12,16,21,22)</sup>.

W naszym materiale u ponad 88% chorych procedura HIPEC poprzedzona była rozległą, wielonarządową, wtórną operacją cytoredukcyjną, podobny zakres leczenia relacjonowany jest także w większości doniesień<sup>(1-3,5-22)</sup>. Skuteczność procedury to nie tylko wynik rozległości operacji zmniejszającej masę nowotworu, ale również suma i ciężkość powikłań związanych z procedurą chirurgiczną i stosowaną chemioterapią. Mają one bezpośredni wpływ na uzyskiwane wyniki leczenia. W badaniu Roviella i wsp.<sup>(21)</sup> odsetek pięcioletnich przeżyć wyniósł 71% w grupie chorych, u których po operacji cytoredukcyjnej nie pozostawiono zmian makroskopowych. Przy zmianach większych niż 2,5 mm czas przeżycia 100% leczonych nie przekraczał 48 miesięcy. Podobne wyniki uzyskiwali także inni autorzy<sup>(8,11,12,16,17)</sup>. Z uwagi na krótki czas, jaki upłynął od pierwszej procedury HIPEC przeprowadzonej w naszym ośrodku – 10 miesięcy, pacjentki wymagają dalszej obserwacji w celu oceny skuteczności zastosowanego leczenia. Kontynuowanie zadania pozwoli również na wypracowanie bardziej precyzyjnych metod kwalifikowania chorych do omawianej procedury.

## WNIOSKI

1. Perfuzyjna chemioterapia dootrzewnowa w warunkach hipertermii nie eliminuje z procesu leczenia żadnych uznanych w onkologii metod postępowania. Stanowi ich uzupełnienie, stwarzając nowe możliwości terapii w przypadku niewydolności lub niepowodzenia klasycznego postępowania.

of potentially resectable lesions limited to the peritoneal cavity<sup>(19)</sup>. Cancer foci in retroperitoneal lymph nodes, liver parenchyma or distant extraperitoneal metastases are considered exclusion criteria. Complexity of the procedure and long duration of surgery require careful and specialized monitoring of the patient by anesthesia team, being another key factor for an uneventful course during surgery and directly thereafter. At our center, collegial qualification of patients by a team including gynecologists-oncologists, surgeon-oncologist, radiologists and anesthetists has become a standard. It appears that putting into practice of above-listed premises enabled us to reduce significantly the rate of both intraoperative and early postoperative complications. In our material, intraoperative complications were noticed in one patient only, accounting for 5.5% of the entire group, while postoperative complications, mainly severe nausea and vomiting affected over 83% of patients treated. In available reports, severe complication rate ranges from 14 to 36%<sup>(8,11,12,16,21)</sup>, while perioperative mortality reaches 12%<sup>(8,11,12,16,21,22)</sup>.

In our material, in over 88% of the patients, HIPEC was preceded by extensive, multiorgan, secondary cytoreductive surgery, similar to the course of treatment reported by most authors<sup>(1-3,5-22)</sup>. Effectiveness of the procedure does not reflect solely degree of reduction of tumor mass, but must take into account sum and severity of complications resulting from surgery and subsequent chemotherapy. They have a direct impact on treatment outcome. In the study by Roviello *et al.*<sup>(21)</sup>, 5-year survival rate was 71% in patients with no gross residual lesions left after cytoreductive surgery. With residual lesions of over 2.5 mm, survival time of 100% of the patients did not exceed 48 months. Similar results have been obtained by other authors too<sup>(8,11,12,16,17)</sup>. Due to short time elapsing since the first HIPEC procedure carried out at our center (10 months), the patients require further follow-up in order to assess treatment effectiveness in a reliable way. Continued work in this field will provide data enabling development of more precise guidelines for selection of patients for this therapeutic modality.

## CONCLUSIONS

1. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy does not replace any established therapeutic modalities in oncology. It is designed to be a useful adjunct for them, creating novel therapeutic options when classic measures prove ineffective or deficient.
2. One of the key factors ensuring effectiveness of this technique is careful selection of patients, both based on clinical data and imaging studies, by a team of experienced professionals trained in highly-specialized oncological centers.



2. Jednym z podstawowych czynników warunkujących powodzenie tego postępowania jest szczegółowa kwalifikacja chorych, w oparciu o badanie kliniczne i obrazowe, a przede wszystkim o zespół lekarzy w wyspecjalistycznych ośrodkach onkologicznych.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Ceelen W.P., Van Nieuwenhove Y., Van Belle S. i wsp.: Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19: 2352–2359.
2. Fagotti A., Paris I., Grimolizzi F. i wsp.: Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol. Oncol.* 2009; 113: 335–340.
3. Pavlov M.J., Kovacevic P.A., Ceranic M.S. i wsp.: Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer – 12-year single center experience. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35: 1186–1191.
4. Ayhan A., Gultekin M., Dursun P. (red.): *Textbook of Gynaecological Oncology*. Güneş Publishing, Ankara 2009.
5. Ansaloni L., Agnoletti V., Amadori A. i wsp.: Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2012; 22: 778–785.
6. Baratti D., Kusamura S., Cabras A.D., Deraco M.: Cytoreductive surgery with selective versus complete parietal peritonectomy followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a controlled study. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19: 1416–1424.
7. Cashin P.H., Graf W., Nygren P., Mahteme H.: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis: prognosis and treatment of recurrences in a cohort study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2012; 38: 509–515.
8. Yan T.D., Deraco M., Baratti D. i wsp.: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6237–6242.
9. Esquivel J., Sticca R., Sugarbaker P. i wsp.: Society of Surgical Oncology Annual Meeting: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Society of Surgical Oncology. Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 128–133.
10. Cole K.L., Choudry H.A., Jones H.L. i wsp.: Critical role of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of a patient with *Pseudomyxoma peritonei*. *J. Surg. Oncol.* 2012; 106: 513–516.
11. Deraco M., Kusamura S., Virzi S. i wsp.: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol. Oncol.* 2011; 122: 215–220.
12. Di Giorgio A., Naticchioni E., Biacchi D. i wsp.: Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008; 113: 315–325.
13. Tentes A.A., Kakolyris S., Kyziridis D., Karamveri C.: Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J. Oncol.* 2012; 2012: 358341.
14. Esquivel J., Sugarbaker P.H.: Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding: when to proceed and when not to. *Cancer Therapeutics* 1998; 1: 321–325.
15. Spratt J.S., Adcock R.A., Muskovin M. i wsp.: Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980; 40: 256–260.
16. Cotte E., Glehen O., Mohamed F. i wsp.: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J. Surg.* 2007; 31: 1813–1820.
17. Loggie B.W., Sterchi J.M., Rogers A.T. i wsp.: Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastrointestinal and ovarian cancers. *Regional Cancer Treatment* 1994; 2: 78–81.
18. Raspagliesi F., Kusamura S., Campos Torres J.C. i wsp.: Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: the experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2006; 32: 671–675.
19. Zanon C., Clara R., Chiappino I. i wsp.: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J. Surg.* 2004; 28: 1040–1045.
20. Helm C.W.: The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Oncologist* 2009; 14: 683–694.
21. Roviello F., Pinto E., Corso G. i wsp.: Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J. Surg. Oncol.* 2010; 102: 663–670.
22. Shen P., Hawksworth J., Lovato J. i wsp.: Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2004; 11: 178–186.

## Poczucie koherencji a style radzenia sobie ze stresem u kobiet po operacji usunięcia macicy

Sense of coherence and coping styles in women after hysterectomy

Ощущение когерентности и методы борьбы со стрессом у женщин после гистерэктомии

Katedra Pielęgniarstwa i Położnictwa, Zakład Teorii Pielęgniarstwa CM w Bydgoszczy, UMK Toruń.

Kierownik: dr n. med. Mirosława Felsmann

Correspondance to: Dr n. med. Kurowska Krystyna, Katedra Pielęgniarstwa i Położnictwa, Zakład Teorii Pielęgniarstwa CM w Bydgoszczy, UMK Toruń, ul. Techników 3, 85-801 Bydgoszcz, tel.: 52 585 21 94, e-mail: krystyna\_kurowska@op.pl

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

**Wstęp:** Stres związany z koniecznością poddania się operacji usunięcia macicy dotyka coraz większej liczby kobiet. Umiejętność radzenia sobie z nim jest predyspozycją człowieka znacząco powiązaną z poczuciem koherencji i określonym stylem radzenia sobie ze stresem. **Cel:** Określenie związków pomiędzy poziomem poczucia koherencji a rodzajem preferowanych stylów radzenia sobie ze stresem po operacji usunięcia macicy, jako wyznacznika powrotu do zdrowia i właściwego funkcjonowania w społeczeństwie i rodzinie. **Materiał i metoda badawcza:** Przebadano 97 kobiet leczonych na Oddziale Ginekologii, Położnictwa i Patologii Ciąży Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. dra Emila Warmińskiego w Bydgoszczy, w związku z wykonaniem u nich operacji usunięcia macicy. Poczucie koherencji ocenione było za pomocą kwestionariusza orientacji życiowej SOC-29 autorstwa Antonovsky'ego, a pomiar radzenia sobie w sytuacjach stresowych – kwestionariuszem CISS Endlera i Parkera, w polskiej adaptacji autorstwa Szczepaniaka, Strelaua i Wrześniewskiego. **Wyniki:** Poczucie koherencji mieściło się w przedziale wyników przeciętnych (134,46 pkt). Wysokie wartości osiągnięto w zakresie zaradności. Badane preferowały styl zadaniowy i emocjonalny radzenia sobie z problemem zdrowotnym. Osoby o wyższym poziomie globalnego poczucia koherencji (*sens of coherence*, SOC) częściej stosowały styl skoncentrowany na zadaniu, a badane o niższym poziomie preferowały styl emocjonalny. **Wnioski:** Otrzymane wyniki mogą posłużyć do opracowywania programów psychoedukacyjnych oraz planowania opieki nad kobietą, na różnych etapach stosowanej terapii.

**Słowa kluczowe:** operacja usunięcia macicy, poczucie koherencji (SOC), style radzenia sobie, stres, akceptacja choroby

### Summary

**Introduction:** Stress associated with inevitable hysterectomy affects an ever increasing number of women. A person's ability to cope depends on individual predisposition which is closely related to sense of coherence (SOC) and individual coping style. **Aim of paper:** To define possible associations between SOC level and type of coping style in women after hysterectomy as a determinant of recovery and successful functioning in society and family. **Material and methods:** Analysis encompassed data of 97 women after hysterectomy, treated at the Department of Gynecology, Obstetrics and Pathology of Gestation at Dr Emil Warmiński Memorial Hospital, Bydgoszcz. SOC was assessed by Antonovsky SOC-29 questionnaire and effectiveness of coping was measured by Endler and Parker CISS questionnaire, in its Polish version developed by Szczepaniak, Strelau and Wrześniewski. **Results:** SOC score was within average limits (134.46 pts). High scores were noticed in the area of resourcefulness. Most patients presented "task-oriented" and "emotional" styles of coping with health problems. Patients with higher global SOC level usually resorted to task-oriented coping style while those with lower SOC level mostly resorted to emotional style. **Conclusions:** our results may be used to develop psychoeducational programs and to plan care of women at different stages of their treatment.

**Key words:** hysterectomy, sense of coherence, coping styles, stress, acceptance of disease

## Содержание

**Введение:** Стресс, связанный с необходимостью проведения гистерэктомии, касается все большей группы женщин. Умение справиться с ним является склонностью человека значительно связанной с ощущением когерентности и определенным стилем борьбы со стрессом. **Цель:** Определение связей между уровнем ощущения когерентности и видом предпочитаемых стилей борьбы со стрессом после гистерэктомии, в качестве условия выздоровления и соответствующего функционирования в обществе и семье. **Материал и методы исследования:** Исследовали 97 женщин, лечащихся в Отделении гинекологии, акушерства и патологии беременности Многопрофильной городской больницы им. д-р Эмиля Варминского в Быдгоще, в связи с проведением у них гистерэктомии. Ощущение когерентности оценивали с помощью анкеты жизненной ориентации SOC-29 Антоновского, а измерение справляемости со стрессовыми ситуациями – с помощью анкеты CISS Эндлера и Паркера, в польской адаптации Щепаняка, Стреляуа и Вжесьневского. **Результаты:** Чувство когерентности находилось в диапазоне средних результатов (134,46 пунктов). Высокие значения были достигнуты в области изворотливости. Исследуемые предпочитали стиль заданий и эмоций для решения проблемы со здоровьем. Лица с высшим уровнем глобального ощущения когерентности (*sens of coherence*, SOC) чаще применяли стиль, сконцентрированный на задании, а исследуемые с низшим уровнем предпочитали эмоциональный стиль. **Выводы:** Полученные результаты могут послужить для разработки психообразовательных программ, а также планирования ухода за женщиной, на разных этапах применяемой терапии.

**Ключевые слова:** гистерэктомия, ощущение когерентности (SOC), стили борьбы со стрессом, акцептация болезни

## WSTĘP

Naukowcy badający zachowania ludzi wskazują na wciąż narastający problem nieumiejętności radzenia sobie ze stresem. Stres, zwłaszcza trwający długo i intensywnie oddziałujący, może prowadzić do wielu chorób zwanych cywilizacyjnymi, również do coraz bardziej rozpowszechnionej depresji, co z kolei wpływa bezpośrednio na funkcjonowanie osoby w rodzinie i społeczeństwie<sup>(1)</sup>. W literaturze mówi się wręcz o stale zwiększającej się liczbie osób, które nie potrafią poradzić sobie w sytuacjach będących źródłem stresu. Nie potrafią uruchomić dojrzałych mechanizmów obronnych ani wypracować optymalnych stylów radzenia sobie, a w obliczu braku wsparcia ze strony najbliższych podejmują dramatyczną decyzję o poddaniu się chorobie czy nawet o odebraniu sobie życia. Koncepcja Aarona Antonovsky'ego zakłada, że osoby o wysokim poczuciu koherencji nawet w obliczu dużego stresu potrafią uruchomić w sobie adekwatne w danej sytuacji mechanizmy obronne, aby zachować zdrowie, a w sytuacji jego zagrożenia, aby na kontynuum zdrowie – choroba zbliżyć się do bieguna zdrowia<sup>(2,3)</sup>. Celem badań było określenie poziomu poczucia koherencji oraz preferowanych stylów radzenia sobie ze stresem u kobiet po operacji usunięcia macicy, jako wykładnika powrotu do optymalnego stanu zdrowia.

## MATERIAŁ I METODA BADAWCZA

Zaprezentowane badania stanowią wycinek realizacji szerszego projektu analizy jakości życia kobiet po operacjach ginekologicznych. Badania przeprowadzono od maja do grudnia 2011 roku w grupie 97 pacjentek Oddziału

## INTRODUCTION

Investigators studying human behavior highlight a continuously growing problem of people's inability to cope with stress. Stress, particularly prolonged and intense, may lead to several diseases, often referred to as civilization-related and to an increasingly frequent depression, which in turn directly affects a person's functioning in family and in society<sup>(1)</sup>. There are direct statements in the literature about an increasing number of people unable to cope with stress-eliciting situations. They prove unable to set in motion mature defense mechanisms or to develop optimal coping styles, and faced with lack of support on the part of their close relatives, make dramatic decisions about surrendering to their disease or even about taking away their own life. Aaron Antonovsky's conception assumes that persons with a high sense of coherence (SOC), even when confronted with a severe stress, are able to mobilize defense mechanisms adapted for a particular situation, so as to preserve health and, when health is threatened – to move closer to the health end of the health-disease axis<sup>(2,3)</sup>. The aim of this study was to assess the SOC level and preferred coping styles in women after hysterectomy as predictors of optimal health recovery.

## MATERIAL AND METHODS

Presented results are part of a larger project analyzing quality of life of women after gynecologic surgery. The study has been conducted since May thru December 2011, encompassing a group of 97 patients treated at the Department of Gynecology, Obstetrics and Pathology

Ginekologii, Położnictwa i Patologii Ciąży Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. dra Emila Warmińskiego w Bydgoszczy, za zgodą komisji bioetycznej Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy (KB257/2011). Poczucie koherencji było ocenione za pomocą Kwestionariusza Orientacji Życiowej (SOC-29), a pomiar stylu działania w sytuacjach stresowych – Kwestionariuszem Radzenia Sobie w Sytuacjach Stresowych (CISS). Kwestionariusz SOC-29 autorstwa Antonovsky'ego zawiera 29 stwierdzeń ocenianych w skali 7-punktowej. Pozwala na pomiar, poza ogólnym wskaźnikiem poczucia koherencji, także jego trzech komponentów, tj. poczucia zrozumiałości, zaradności i sensowności. Zadaniem osoby badanej jest ustosunkowanie się do stwierdzeń uwzględniających modalność, źródło, wymogi i czas działającego bodźca przy pomocy skali określającej reakcje osoby badanej<sup>(4)</sup>. Kwestionariusz CISS (w polskiej adaptacji autorstwa Szczepanika, Strelaua i Wrześniewskiego), który służy do oceny stylów radzenia sobie w sytuacji trudnej, zawiera 48 pozycji. Odpowiedzi każdej z nich są punktowane w skali od 1 do 5, zgodnie z punktacją przedstawioną na arkuszu odpowiedzi. CISS posiada trzy skale radzenia sobie ze stresem: skala SSZ określa styl skoncentrowany na zadaniu, w ramach którego główny nacisk położony jest na planowanie rozwiązania problemu; skala SSE określa styl skoncentrowany na emocjach, który charakteryzuje się tendencją do koncentracji na sobie, własnych przeżyciach emocjonalnych, takich jak złość, poczucie winy, napięcie; skala SSU określa styl skoncentrowany na unikaniu, który charakteryzuje się tendencją do wystrzegania się myślenia o sytuacji stresowej, przeżywania i doświadczania jej. Skala ta zawiera dwie podskale: ACZ, oznaczającą angażowanie się w czynności zastępcze, np. oglądanie telewizji, objadanie się, oraz PKT, dzięki której mierzone jest poszukiwanie kontaktów towarzyskich<sup>(5)</sup>. Do opisu zmiennych wykorzystano statystyki opisowe (średnia arytmetyczna, minimum, maksimum, odchylenie standardowe) oraz rozkłady zmiennych. Szacowania różnic dokonano na podstawie jednoczynnikowej analizy wariancji testu *F* Fishera. Badanie związków przeprowadzono za pomocą współczynnika korelacji liniowej Pearsona. Za istotne statystycznie przyjęto wartości testu spełniające warunek, że  $p < 0,05$ . Analizy wykonano przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 10.

## WYNIKI BADAŃ

Średnia wieku badanych wynosiła 50,5 roku. Większość miała wykształcenie średnie (43,29%) i zawodowe (26,8%), pozostawała w związkach małżeńskich (74,22%), mieszkała w mieście (69%) z rodziną (74,32%) i posiadała potomstwo (87,62%). Najczęstszym źródłem utrzymania była praca zawodowa (57,73%) i emerytura (18,55%). Dochody pozwalały na zaspokojenie podstawowych potrzeb (68,04%).

W celu zbadania poziomu poczucia koherencji u kobiet poddanych operacji usunięcia macicy wykorzystano

of Gestation at Dr Emil Warmiński Memorial Hospital, Bydgoszcz. Study design was approved by the Bioethical Committee of L. Rydygier Medical College in Bydgoszcz (KB257/2011). SOC was assessed using the SOC-29 questionnaire and style of coping with stressful situations – using the CISS questionnaire. The SOC-29 battery by Antonovsky is composed of 29 items evaluated using a 7-point scale, enabling measurement of general index of SOC and of its three components, i.e. sense of understanding, resourcefulness and reasonableness. Examinee's task is to take a position on statements concerning modality, source, requirements and duration of acting stimulus using a scale scoring reactions of the examinee<sup>(4)</sup>. The CISS battery (here used in its Polish version developed by Szczepanik, Strelau i Wrześniewski), used to assess styles of coping with a difficult situation, is composed of 48 items. Each of them is scored using a 5-point scale, according to a list included in the answers' sheet. CISS includes three scales used when coping with stress: task-oriented style (SSZ), where main emphasis is placed on planning of solving of problem(s) at hand; emotion-oriented style (SSE), characterized by a tendency to focus on oneself, on own emotion, e.g. anger, sense of guilt and tension; avoidance-oriented style (SSU), characterized by a tendency to avoid thinking about stressful situation, to live it through and to experience it. SSU includes 2 subscales: ACZ, denoting involvement in displacement activities, e.g. watching TV or overeating and PKT, denoting seeking social contacts<sup>(5)</sup>. Variables are presented by description statistics (arithmetic mean, minimal and maximal value, standard deviation) and distribution of variables. Estimation of differences was done based on univariate analysis of variance using the Fisher *F*-test. Associations were explored using the Pearson linear correlation coefficient. Statistically significant were considered values fulfilling the condition  $p < 0,05$ . Analyses were performed using statistical software package Statistica 10.

## RESULTS

The patients' mean age was 50.5 years. Most of them had secondary and vocational education (43.29% and 26.8%, respectively), was married (74.22%), resided in urban area (69%) with their family (74.32%) and had children of their own (87.62%). Most common source of income was professional activity (57.73%) and old age pension (18.55%). In most cases, patients' income enabled meeting their basic needs (68.04%).

SOC level in women after hysterectomy was assessed using the SOC-29 questionnaire. Distribution of results in table 1 reveals that the highest score was achieved in the area of resourcefulness – mean: 48.68 (range: 25–69), standard deviation: 8.77, accounting for 18% of variability of mean range. Results obtained reflect a significant diversity of patients studied concerning this variable.



Kwestionariusz Orientacji Życiowej (SOC-29). Rozkład wyników w tabeli 1 ujawnia, że najwyższy poziom badane osiągnęły w zakresie poczucia zaradności – średnia 48,68 (od 25 do 69), odchylenie standardowe 8,77, co stanowiło 18% zmienności z zakresu średniej. Uzyskany wynik świadczył o znacznym zróżnicowaniu badanych kobiet w zakresie tej zmiennej. Nieco niższe wyniki osiągnięto w zakresie poczucia zrozumiałości – średnia wyniosła 45,50 (od 22 do 71), a odchylenie standardowe 9,24, co stanowiło ponad 20% współczynnik zmienności średniej. Była to istotna statystycznie różnica, świadcząca o zróżnicowaniu w zakresie tej podskali u badanych. W zakresie poczucia sensowności osiągnięto najniższy wynik – średnia wyniosła 40,27 (od 18 do 53), odchylenie standardowe (6,97), przy 17% zmienności. Globalny poziom poczucia koherencji badanych wyniósł 134,46 (od 93 do 178), czyli mieścił się granicach wyników przeciętnych, podawanych przez Antonovsky'ego<sup>(4)</sup>. Najczęstsze wyniki zanotowane u badanych mieściły się w granicach jednego odchylenia standardowego i znajdowały się w przedziale od 114 do 155 pkt. Odchylenie standardowe dla globalnego SOC wyniosło 20,31, a współczynnik zmienności przekraczał 15, jednak nie był on wystarczający do tego, aby stwierdzić, że badane różnią się od siebie globalnym poczuciem koherencji w sposób istotny statystycznie. Podsumowując, można powiedzieć, że kobiety po operacji usunięcia macicy różniły się pomiędzy sobą składowymi poziomami poczucia koherencji, natomiast nie różniły się globalnym poziomem poczucia koherencji. Z przeprowadzonej analizy wynika, że wszystkie badane zmienne znajdują się w przedziale wyników przeciętnych – może to świadczyć o tym, że badane postrzegają dostępne im zasoby jako wystarczające do tego, aby sprostać wymaganiom i pokonać pojawiające się trudności dzięki wsparciu np. ze strony rodziny. Napływające do nich informacje traktują jako spójne oraz pozwalające przewidywać i rozumieć wydarzenia w ich życiu. Posiadany przez nie poziom poczucia sensowności jako komponent emocjonalno-motywacyjny świadczy o przekonaniu, że życie ma sens i warto podejmować różnorakie działania dla jego podtrzymania i wzmacniania.

Slightly inferior scores were obtained concerning sense of comprehension – mean: 45.50 (range: 22–71), standard deviation: 9.24, accounting for a variability coefficient of mean value exceeding 20%. This was a statistically significant difference, attesting to a considerable diversity of this subscale in the study population. Concerning sense of reasonableness, the result obtained was lowest – mean score: 40.27 (range: 18–53), standard deviation: 6.97, accounting for a variability coefficient of 17%. Mean global SOC level in the study population reached 134.46 (range: 93–178), i.e. was within the average range provided by Antonovsky<sup>(4)</sup>. Results recorded most often in the study population were within 1 standard deviation and ranged from 114 to 155 pts. Standard deviation for global SOC was 20.31, while variability coefficient exceeded 15, nevertheless was not enough to state whether patients studied differ in terms of global SOC in a statistically significant way. Summarizing we may conclude that post-hysterectomy women differed in terms of subscales of global SOC, but not in global SOC. Our analysis indicates that all variables studied are contained within the average range of values, possibly indicating that patients perceive available resources as sufficient (adequate) to meet demands and overcome appearing difficulties thanks to support obtained, e.g. on the part of own family. In their opinion, incoming information is coherent, enables prediction and understanding of events occurring in their life. Their level of sense of reasonableness, in terms of emotional-motivational component, reflects their belief, that life has a sense and it is worthwhile to undertake various actions in order to support and strengthen it. In the entire group, mean score for task-oriented coping style was 57.93 (range: 42–77) (table 2). Standard deviation was 7.6, accounting for 13% variability of the mean range. Obtained result indicates lack of statistically significant difference between women, while focus on task at hand was characteristic for the study group. Emotion-oriented style was the second most common coping style – mean score was 44.9 (range: 21–72). Standard deviation was 10.41, thus reflecting an over 23% variability of the mean range. Obtained result was statistically significant and reflected considerable differences concerning

	<i>N ważnych</i> <i>N of eligible forms</i>	<i>Średnia</i> <i>Mean</i>	<i>Minimum</i> <i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i> <i>Maximum</i>	<i>Odch. std.</i> <i>Standard deviation</i>	<i>Wsp. zmn.</i> <i>Variance coefficient</i>
<b>Zrozumiałość</b> <i>Understanding</i>	97	45,5	22	71	9,24	20,31
<b>Zaradność</b> <i>Resourcefulness</i>	97	48,68	25	69	8,77	18,02
<b>Sensowność</b> <i>Reasonableness</i>	97	40,27	18	53	6,97	17,31
<b>SOC</b>	97	134,46	93	178	20,31	15,1

Tabela 1. Statystyki opisowe dla poczucia koherencji (SOC) i jego składowych  
Table 1. Descriptive statistics of sense of coherence (SOC) and its components



Średnia dla grupy w skali punktowej stylu radzenia sobie ze stresem skoncentrowanego na zadaniu wynosiła 57,93 (od 42 do 77) (tabela 2). Odchylenie standardowe wyniosło 7,6, co stanowiło 13% zmienności z zakresu średniej. Uzyskany wynik wskazywał na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy kobietami, a koncentracja na zadaniu była charakterystyczna dla badanej grupy. Styl skoncentrowany na emocjach był drugim co do częstości występowania stylem radzenia sobie – średnia wyniosła 44,9 (od 21 do 72). Odchylenie standardowe dla tego stylu kształtowało się na poziomie 10,41, co odzwierciedlało ponad 23% zmienności z zakresu średniej. Uzyskany wynik był istotny statystycznie i świadczył o dużym zróżnicowaniu w zakresie tego stylu wśród badanych kobiet. Najczęściej występował styl skoncentrowany na unikaniu. Średnia w zakresie tego stylu wynosiła 35,46 (od 15 do 57). Współczynnik zmienności wyniósł 6,85, co stanowiło ponad 19% zmienności z zakresu średniej. Był on istotny statystycznie i wskazywał na zróżnicowanie u badanych kobiet. Wyniki dotyczące stylu obejmującego czynności zastępcze i kontakty towarzyskie, które składają się na skalę unikową, były zbliżone do siebie i nie stwierdzono tutaj bardzo dużych różnic. Współczynnik zmienności dla czynności zastępczych wyniósł ponad 27% zmienności średniej, przy odchyleniu standardowym 5,1. Średnia wynosiła 18,36 (od 8 do 33). Dla kontaktów towarzyskich uzyskane wyniki kształtowały się następująco: średnia 17,1 (od 6 do 25), odchylenie standardowe wynosiło 3,55, co stanowiło ponad 20% zmienności z zakresu średniej. W przypadku tych zmiennych, zarówno w zakresie czynności zastępczych, jak i kontaktów towarzyskich, widać duże zróżnicowanie badanej grupy. Podsumowując, możemy wnioskować, że koncentracja na zadaniu nie była stylem, który różnicował badane kobiety, natomiast kobiety po operacji usunięcia macicy różniły się pomiędzy sobą w zakresie stylu emocjonalnego i unikowego, przejawiającego się zarówno poprzez preferencję czynności zastępczych, jak i kontaktów towarzyskich. Dominacja stylu skoncentrowanego na zadaniu w badanej grupie kobiet

this issue among women studied. Avoidance-oriented style occurred the least often. Mean score obtained in this setting was 35.46 (range: 15–57). Coefficient of variance was 6.85, reflecting an over 19% variance of the mean range. This was statistically significant, indicating considerable differences among women included in the study. Results concerning coping style and encompassing displacement activity and social contacts, included in the avoidance scale, were similar and no great differences have been noticed here. Variance coefficient for displacement activities exceeded 27% of variability of range of the mean, with standard deviation of 5.1 and mean value 18.36 (range: 8–33). Results pertaining social contacts were the following: mean 17.1 (range: 6–25), standard deviation: 3.55, accounting for 20% of variability of range of the mean. Concerning these variables, both in terms of displacement activities and social contacts, considerable variability of patients studied was noticed. Summarizing, we may conclude that task-orientation was not a style differentiating women studied, while women after hysterectomy differed in terms of emotional style and avoidance style, manifesting by both preference of displacement activities and social contacts. Predominance of task-focused style in the group of women studied might suggest a conclusion that women included in the study have a sense of control of their disease. This favors making decisions and undertaking actions aiming at solution of occurring problems and, when final outcome can not be influenced, favors mobilization of mechanisms facilitating adaptation to life with disease. Emotion-oriented style, the next after task-oriented one, may stem from lack of confidence of these women concerning intimate sphere, contacts with partners and attractiveness. Persons presenting this coping style, also have an increased sense of stress and despondence, sometimes also a tendency towards depression. Avoidance-oriented style is usually preferred by persons unable to find an optimal solution of a problem in a particular situation and instead try to recede it to the background by engaging into displacement activities.

<b>Styl radzenia sobie w sytuacjach trudnych</b> <i>Styles of coping with difficult situations</i>	<b>N ważnych</b> <i>N eligible questionnaires</i>	<b>Średnia</b> <i>Mean</i>	<b>Minimum</b> <i>Minimum</i>	<b>Maksimum</b> <i>Maximum</i>	<b>Odch. std.</b> <i>Standard deviation</i>	<b>Wsp. zmn.</b> <i>Variance coefficient</i>
Styl zadaniowy <i>Task-oriented</i>	97	57,93	42	77	7,6	13,12
Styl emocjonalny <i>Emotion-oriented</i>	97	44,9	21	72	10,41	23,18
Styl unikowy <i>Avoidance-oriented</i>	97	35,46	15	57	6,85	19,32
Styl unikowy – czynności zastępcze <i>Avoidance-oriented style – displacement activities</i>	97	18,36	8	33	5,1	27,82
Styl unikowy – kontakty towarzyskie <i>Avoidance-oriented style – social contacts</i>	97	17,1	6	25	3,55	20,78

Tabela 2. Statystyki opisowe dla stylów radzenia sobie ze stresem  
Table 2. Descriptive statistics of coping styles

może nasuwać wnioski, że badane kobiety mają poczucie kontroli nad swoją chorobą. Sprzyja to podejmowaniu decyzji i stosowaniu działań zmierzających do rozwiązania zaistniałego problemu, a w sytuacji, kiedy nie można wpłynąć na jej ostateczny wynik, sprzyja uruchomieniu mechanizmów przystosowawczych do życia z chorobą. Styl emocjonalny, znajdujący się na drugiej pozycji po stylu skoncentrowanym na zadaniu, może wynikać z niepewności kobiet dotyczących sfery intymnej, ich kontaktów z partnerem oraz atrakcyjności dla partnera. U osób prezentujących ten styl obserwuje się zwiększenie poczucia stresu i przygnębienia, a czasami tendencji do depresji. Styl skoncentrowany na unikaniu preferują zazwyczaj osoby, które w danej sytuacji nie znajdują optymalnego rozwiązania problemu i próbują go odsunąć na plan dalszy przez zaangażowanie się w czynności zastępcze.

Aby zbadać związek między poziomem poczucia koherencji i jego składowymi a preferowanymi stylami radzenia sobie ze stresem, wykonano macierz korelacji dla współczynnika liniowego Pearsona (tabela 3). W zakresie badanych związków uzyskano pozytywną korelację pomiędzy stylem zadaniowym a zaradnością ( $r = 0,32$ ), sensownością ( $r = 0,26$ ) i globalnym poziomem poczucia koherencji ( $r = 0,26$ ), jednak w przypadku sensowności i SOC globalnego był to związek niski, dla zaradności przeciętny. W przypadku stylu emocjonalnego wszystkie cztery rodzaje poczucia koherencji były odwrotnie skorelowane, czyli im wyższy poziom stylu emocjonalnego, tym niższy poziom zrozumiałości ( $r = -0,36$ ), zaradności ( $r = 0,32$ ), sensowności ( $r = -0,32$ ) i globalnego SOC ( $r = -0,41$ ) i ten związek był związkiem przeciętnym. Czynności zastępcze nie były związane z poczuciem koherencji. Dokonując analizy kontaktów towarzyskich, można stwierdzić, że osoby zaradne oraz osoby o wysokiej sensowności i wysokim poziomie SOC to osoby, które częściej stosują kontakty towarzyskie jako sposób walki ze stresem, i był to związek o przeciętnej sile. Globalnie

To explore associations between SOC level and its components and preferred coping styles, a matrix of correlation has been created for Pearson's linear coefficient (table 3). A positive correlation has been found concerning analyzed associations between task-oriented style and resourcefulness ( $r = 0.32$ ), reasonableness ( $r = 0.26$ ) and global SOC level ( $r = 0.26$ ), although in the case of reasonableness and global SOC, this association was low and for resourcefulness – moderate. In the case of emotion-oriented style, all four types of SOC were inversely correlated, i.e. higher score of emotion-oriented style score correlated with lower level of understanding ( $r = -0.36$ ), resourcefulness ( $r = 0.32$ ), reasonableness ( $r = -0.32$ ) and global SOC ( $r = -0.41$ ) and this association was a moderate one. Displacement activity was not correlated with SOC. Analysis of social contacts reveals that resourceful persons and those with a high score of reasonableness and high SOC level, are also those who more frequently use social contacts as a way to combat stress and this association was a moderate one. Global avoidance scale was weakly related with reasonableness ( $r = 0.21$ ). The higher the reasonableness level, the more frequent were avoidance strategies. We may assume that at more appropriate directions, SOC level was in fact associated with coping styles. Higher SOC level was conducive to better, more health-enhancing coping styles, while lower SOC level was usually associated with negative consequences of predominating emotion-oriented style.

Analysis of demographic data calculated based on univariate analysis of variance by Fisher  $F$ -test revealed that neither age, place of residence, education level nor source of income, were not differentiating factors for SOC level or coping style. Marital status a differentiating factor for reasonableness ( $F = 4.4500$ ;  $p < 0.0057$ ), for task-oriented coping style ( $F = 3.5667$ ;  $p < 0.0170$ ) and for social contacts ( $F = 3.4361$ ;  $p < 0.0200$ ).

	<b>Styl zadaniowy</b> <i>Task-oriented style</i>	<b>Styl emocjonalny</b> <i>Emotion-oriented style</i>	<b>Styl unikowy</b> <i>Avoidance-oriented style</i>	<b>Styl unikowy – czynności zastępcze</b> <i>Avoidance-oriented style – displacement activities</i>	<b>Styl unikowy – kontakty towarzyskie</b> <i>Avoidance-oriented style – social contacts</i>
<b>Zrozumiałość</b> <i>Understanding</i>	0,07	-0,36*	-0,11	0,16	0,00
<b>Zaradność</b> <i>Resourcefulness</i>	0,32*	-0,32*	-0,03	0,43*	0,20
<b>Sensowność</b> <i>Reasonableness</i>	0,26*	-0,32*	-0,07	0,49*	0,21*
<b>SOC globalne</b> <i>Global SOC score</i>	0,26*	-0,41*	-0,08	0,42*	0,16

\*  $p < 0,05$ .

Tabela 3. Macierz korelacji poczucia koherencji (SOC) i radzenia sobie ze stresem

Table 3. The correlation matrix between sense of coherence (SOC) and styles of coping with stress

skala unikania była dość słabo związana z sensownością ( $r = 0,21$ ). Im wyższy poziom sensowności, tym częstsze strategie unikowe. Można przyjąć, że we właściwych kierunkach poziom poczucia koherencji był związany ze stylami radzenia sobie ze stresem. Wyższy poziom SOC sprzyjał lepszym, bardziej prozdrowotnym stylom radzenia sobie, natomiast niższy poziom SOC był najczęściej związany z negatywnymi konsekwencjami dominującego stylu emocjonalnego.

Z analizy danych demograficznych, które zostały obliczone na podstawie jednoczynnikowej analizy wariancji – testu  $F$  Fishera, wynika, że wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie, źródło dochodów badanych kobiet nie były czynnikami różnicującymi w zakresie poziomu poczucia koherencji oraz stylu radzenia sobie ze stresem. Stan cywilny był czynnikiem różnicującym dla poziomu sensowności ( $F = 4,4500$ ;  $p < 0,0057$ ), dla radzenia sobie skoncentrowanego na zadaniu ( $F = 3,5667$ ;  $p < 0,0170$ ) oraz dla kontaktów towarzyskich ( $F = 3,4361$ ;  $p < 0,0200$ ). Osoby żyjące w związkach małżeńskich częściej preferowały kontakty towarzyskie. Były to jednocześnie osoby o wyższym poziomie sensowności oraz niższej koncentracji na zadaniu. Wyższy poziom koncentracji na zadaniu wykazały wdowy bądź osoby samotne, co mogło wiązać się z tym, że nie mogą liczyć na wsparcie partnera, chciały jak najszybciej znaleźć rozwiązanie swoich problemów zdrowotnych i odzyskać równowagę potrzebną do codziennego funkcjonowania. Osoby samotne osiągały niższy poziom sensowności niż pozostałe badane, chociaż podobnie niski poziom wykazały osoby rozwiedzione, a stosunkowo wysoki wdowy. Niski poziom sensowności u osób samotnych i rozwiedzionych może wiązać się z obniżeniem poczucia własnej wartości i wycofaniem się z niektórych obszarów życia. Osoby te mogą nie podejmować wyzwań stawianych przez chorobę, traktując pojawiające się problemy w kategorii kłopotu, a nie bodźca do działania. Posiadanie dzieci nie różnicowało istotnie zmiennych dotyczących poziomu poczucia koherencji, różnicowało jedynie kontakty towarzyskie – jako sposób radzenia sobie ze stresem ( $F = 6,3346$ ;  $p < 0,0135$ ). Badane nieposiadające dzieci miały jednocześnie niższy poziom kontaktów towarzyskich. W tej grupie badane były bardziej zróżnicowane w swoich odpowiedziach. Osoby posiadające dzieci w większym stopniu preferowały kontakty towarzyskie jako strategię radzenia sobie i charakteryzowały się mniejszą zmiennością. Zamieszkiwanie w określonej sytuacji bądź zamieszkiwanie z określoną osobą było czynnikiem różnicującym dla poczucia sensowności w zakresie skali SOC ( $F = 3,4650$ ;  $p < 0,0193$ ), a także dla koncentracji na zadaniu ( $F = 4,0442$ ;  $p < 0,0094$ ). Jeżeli badane wskazywały w odpowiedzi inny sposób zamieszkania, to jednocześnie miały najwyższy poziom koncentracji na zadaniu. Osoby, które mieszkały same, miały zbliżony poziom do tych, które zamieszkiwały z mężem oraz z rodziną. Analizując poczucie sensowności, można stwierdzić, że osoby

Married persons more often preferred social contacts. At the same time, these were persons with a higher reasonableness level and less task-focused. Higher level of focusing on task at hand characterized widows and persons living alone, which might have been due to the fact that lacking support of a partner, they want to find solution for their health problems as quickly as possible and recover a balance enabling everyday functioning. Persons living alone achieved lower levels of reasonableness than other patients, although similarly low level was seen in divorced persons, while in widows this level was relatively high. Reduced level of reasonableness in persons divorced and those living alone may be associated with lower self-esteem and withdrawal from some life areas. Such persons may not want to take challenges posed by the disease, considering problems showing up in terms of an inconvenience and not a stimulus for action. The fact of having children did not differentiate significantly variables concerning SOC level, but did differentiate social contacts as a way to cope with stress ( $F = 6.3346$ ;  $p < 0.0135$ ). Childless patients at the same time presented lower level of social contacts. In this group, patients varied more in their answers. Persons possessing children to a greater extent preferred social contacts as a coping strategy and were characterized by lower changeability. Living in a particular situation or living with a particular person was a differentiating factor for sense of reasonableness in the SOC scale ( $F = 3.4650$ ;  $p < 0.0193$ ), and also for task-orientation ( $F = 4.0442$ ;  $p < 0.0094$ ). If patients pointed to another type of residence in their answers, then at the same time they had the highest task-orientation level. Persons living alone had this level similar to those who lived with their husband and their family. Analysis of sense of reasonableness revealed that persons living alone have the lowest level of reasonableness, which may significantly affect passive attitude of women studied concerning undertaking actions aiming at the quickest possible recovery of health. Interestingly, persons reporting another form of residence have the greatest dispersion of results, both in terms of reasonableness and in task-orientation. Financial situation of women included in the study was a differentiating factor for sense of understanding ( $F = 6.6808$ ;  $p < 0.0019$ ) in such a way that persons with lower income presented the lowest level of understanding. Performed analysis indicates that better financial situation of responders correlates with higher level of understanding and better coping with perception of phenomena of surrounding world as ordered and predictable.

Cause of surgery was a differentiating factor for understanding ( $F = 4.0455$ ;  $p < 0.0094$ ). Patients reporting uterine myoma as cause of surgery were characterized by higher level of understanding. In the case of severe bleeding, suspected malignancy or other cause, patients' level of understanding was significantly lower. Higher

mieszkające samotnie mają najniższy poziom sensowności, co może istotnie wpływać na pasywną postawę badanych kobiet pod względem podejmowania działań mających na celu jak najszybszy powrót do zdrowia. Co ciekawe, osoby podające inną formę zamieszkania mają największy rozrzut wyników, zarówno w zakresie sensowności, jak i koncentracji na zadaniu. Sytuacja materialna badanych kobiet była czynnikiem różnicującym dla poczucia zrozumiałości ( $F = 6,6808; p < 0,0019$ ) w taki sposób, że osoby o trudniejszej sytuacji materialnej prezentowały najniższy poziom zrozumiałości. Z przeprowadzonej analizy wynika, że im lepsza była sytuacja materialna respondentek, tym wyżej kształtował się ich poziom zrozumiałości, lepiej radziły sobie z postrzeganiem zjawisk otaczających ich świata, jako uporządkowanych i dających się przewidywać.

Przyczyna wykonania operacji była czynnikiem różnicującym dla zrozumiałości ( $F = 4,0455; p < 0,0094$ ). Badane wskazujące mięśniaki macicy jako przyczynę operacji charakteryzował wyższy poziom zrozumiałości. W przypadku masywnych krwawień, podejrzenia choroby nowotworowej bądź innej przyczyny poziom zrozumiałości u badanych był zdecydowanie niższy. Wyższy poziom zrozumiałości u pacjentek operowanych z powodu mięśniaków macicy może wynikać z faktu posiadania przez nie dostatecznie dużej wiedzy dotyczącej danej jednostki chorobowej oraz przekonania o łagodniejszym przebiegu choroby oraz możliwości radykalnego wyleczenia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy kobietami w okresie menopauzy a kobietami z zachowaną czynnością hormonalną jajników w zakresie SOC i stylów radzenia. Stosowanie terapii hormonalnej było czynnikiem różnicującym koncentrację na zadaniu ( $F = 4,7744; p < 0,0313$ ). Kobiety niestosujące terapii hormonalnej wykazywały zdecydowanie niższy poziom koncentracji na zadaniu w stosunku do tych, które taką terapię stosowały. Może to wynikać z faktu, że wyrównana gospodarka hormonalna kobiety pozytywnie wpływa na jej samopoczucie, mobilizuje do podejmowania określonych czynności i do poszukiwania najlepszych, najbardziej konstruktywnych rozwiązań adekwatnych do sytuacji, w jakiej się pacjentka znalazła. Obawy pacjentek związane z operacją były czynnikiem różnicującym w zakresie sensowności ( $F = 3,8079; p < 0,0126$ ), globalnego poczucia koherencji ( $F = 2,8576; p < 0,0412$ ), a także stylu emocjonalnego ( $F = 8,0964; p < 0,0007$ ). Kobiety, które najbardziej obawiały się dolegliwości bólowych, osiągnęły stosunkowo przeciętne wyniki zarówno w zakresie sensowności i stylu emocjonalnego, jak i globalnego SOC. Wartości punktowe przez nie uzyskane były zbliżone do wyników pań, które bały się niepomyślnego przebiegu operacji. Najniższy poziom sensowności oraz niski poziom globalnego SOC osiągnięto w grupie kobiet, które bały się utraty kobiecości. Wykazywały one jednocześnie najwyższą koncentrację na emocjach. Może to wynikać z faktu, że znaczna grupa respondentek to osoby w przedziale wiekowym

level of understanding in patients operated on for uterine myoma may stem from the fact of having adequate knowledge about a particular nosologic entity and conviction about a more benign course of the disease and high probability of cure. No statistically significant differences have been noticed between postmenopausal women and those with preserved hormonal function of the ovaries concerning SOC and coping styles. Use of hormonal therapy was a factor differentiating task-oriented style ( $F = 4.7744; p < 0.0313$ ). Women not using hormonal therapy showed noticeably lower level of task-oriented behavior compared with those who used such therapy. This may stem from the fact that a balanced hormonal level has a beneficial effect on a woman's mood, mobilizes to undertake particular actions and to seek optimal and most constructive solutions adequate for a particular situation. Patients' concerns associated with surgery were a differentiating factor for reasonableness ( $F = 3.8079; p < 0.0126$ ), global SOC ( $F = 2.8576; p < 0.0412$ ) and emotion-oriented coping style ( $F = 8.0964; p < 0.0007$ ). Women which most feared pain, achieved relatively average scores, both in reasonableness, in emotion-oriented coping style and in global SOC. Scores obtained by them were similar to those obtained by women most fearing unfavorable outcome of surgery. The lowest level of reasonableness and low level of global SOC were noticed in the group of women who most feared loss of femininity. At the same time, they showed highest focus on emotions. This may stem from the fact that a significant proportion of responders were persons aged 40–49, for whom sense of self-esteem and quality of contacts with partner constitute a very important aspect of life. Furthermore, emotion-oriented coping style may be a result of disturbed hormonal balance and emotional swings associated therewith. Persons stating that they are not afraid of anything were those with a high global SOC, highest level of reasonability while being the least focused on emotions.

Prior surgery and experiences associated therewith were not a differentiating factor for global SOC and its subscales nor for styles of coping with a stressful situation. An experience of severe stress associated with surgery was a differentiating factor for scales of emotion-oriented coping style ( $F = 5.5770; p < 0.0051$ ). Persons reporting that this was a tremendous stress for them, at the same time were highly focused on emotions. Summarizing we may conclude that there are several factors affecting both global SOC and its components, as well as styles of coping with difficult situations. These factors act separately in a different way and together contribute to a person's SOC and coping style. Based on calculated mean, standard deviation and in view of normal distribution, limits have been determined containing low, moderate and high scores. Low scores were considered all those from the minimal to the mean minus standard deviation, resulting in a range between



40–49 lat, dla których poczucie własnej wartości oraz jakość kontaktów z partnerem stanowi bardzo istotny element życia. Ponadto wpływ na styl radzenia skoncentrowany na emocjach może wynikać z zaburzeń gospodarki hormonalnej i związanej z tym labilności nastroju. Osoby, które odpowiedziały, że niczego się nie boją, to osoby o wysokim poziomie globalnego SOC, najwyższym poziomie sensowności, a jednocześnie prezentujące najniższą koncentrację na emocjach.

Wcześniej przeżyta operacja i doświadczenia z nią związane nie były czynnikiem różnicującym dla globalnego SOC i jego podskali oraz dla stylów radzenia sobie w sytuacji stresowej. Odczuwanie dużego stresu w związku z przeprowadzoną operacją było czynnikiem różnicującym dla skali stylu skoncentrowanego na emocjach ( $F = 5,5770$ ;  $p < 0,0051$ ) jako stylu radzenia sobie ze stresem. Osoby, które udzieliły odpowiedzi, że był to dla nich ogromny stres, prezentowały jednocześnie wysoki poziom koncentracji na emocjach. Podsumowując, można powiedzieć, że istnieje wiele czynników wpływających zarówno na globalne poczucie koherencji i jego składowe, jak i na style radzenia sobie w sytuacjach trudnych. Czynniki te działają indywidualnie w różny sposób i łącznie kształtują poczucie koherencji i style radzenia sobie. Na podstawie średniej i odchylenia standardowego, ze względu na normalność rozkładu, wyznaczono granice, w jakich znajdują się wyniki niskie, przeciętne bądź wysokie. Za wyniki niskie przyjęto wszystkie od wyniku minimalnego do wyniku średnia minus odchylenie standardowe, przy czym zakres ten wynosił 93–114 pkt. Za wyniki przeciętne przyjęto te, które spełniały warunek: średnia plus/minus odchylenie standardowe, czyli 115–155 pkt. Wyniki wysokie to wyniki 156–178 pkt, czyli punkty powyżej odchylenia standardowego, aż do wyników maksymalnych. Do analizy przyjęto tylko grupy skrajne, czyli osoby z niskim oraz wysokim poziomem poczucia koherencji, i sprawdzono, czy różnicuje on style radzenia sobie. Uzyskano potwierdzenie dla emocji ( $F = 12,3735$ ) i kontaktów towarzyskich ( $F = 27,8674$ ), w przypadku unikania zauważono tendencję statystyczną ( $F = 4,13425$ ). Osoby, które posiadały niski poziom poczucia koherencji, częściej opierały się na emocjach, miały jednocześnie niższy poziom kontaktów towarzyskich i niższy poziom stylu opartego na unikaniu. Osoby o wysokim SOC wykazały tendencję do słabszej reakcji emocjonalnej na niepowodzenia, a jednocześnie bliższe im były kontakty towarzyskie oraz styl skoncentrowany na unikaniu. W związku z tym można wnioskować, że osoby różniące się między sobą poziomem SOC to osoby, w przypadku których istnieje różnica w zakresie dominującego stylu radzenia sobie, przede wszystkim jeśli jest to styl unikowy bądź też skoncentrowany na emocjach.

## OMÓWIENIE

Z punktu widzenia psychologii to nie sama sytuacja stanowiąca potencjalne źródło stresu jest dla człowieka

93 and 114 points. Moderate scores were those fulfilling the criterion: mean plus/minus standard deviation, resulting in a range between 115 and 155 points. High scores were results ranging from 156 to 178 points, i.e. from above standard deviation to maximal. Analysis included only extreme groups, i.e. persons with low or high level of SOC and it was checked whether it differentiates coping styles. Confirmed were correlations with emotions ( $F = 12.3735$ ) and social contacts ( $F = 27.8674$ ), while a statistical tendency was noticed in the case of avoidance ( $F = 4.13425$ ). Persons with a low SOC level, more often relied on emotions, having also lower level of social contacts and lower score of avoidance-oriented style. Persons with a high SOC level showed a trend towards weaker emotional response to failure, while being more prone to social contacts and to avoidance-oriented style. Therefore we may assume that persons differing by SOC level also differ by predominating coping style, particularly in the case of avoidance-oriented style or emotion-oriented style.

## DISCUSSION

From the psychological point of view, most dangerous for a person is not the situation itself being a potential source of distress, but rather the way the person reacts to this situation<sup>(6)</sup>. Response to stressful situation depends on personality traits and level of SOC. Optimism, confidence in own potential and ability to understand phenomena of surrounding world, even in extremely difficult situations enable us to choose a line of action promising preservation of health at the level ensuring satisfactory function in the society and in the family<sup>(7,8)</sup>. One of the most stressful situations a woman may face, is the necessity to undergo hysterectomy<sup>(9)</sup>. This procedure is being performed relatively often due to an increasing number of detected uterine myomas and malignant lesions. Surgery generates fear about one's life and postoperative pain<sup>(9,10)</sup>. Concerns relate also to social function and family life.

The study included a group of women where hysterectomy proved necessary. Performed analysis aimed at detection of possible correlations between SOC and preferred styles of coping with a stressful situation. Our results indicate that post-hysterectomy women differed significantly in terms of components of SOC but not in terms of global SOC. Mean SOC score in our material was 134.46, providing an average result<sup>(4)</sup>. Analysis of particular components of SOC indicates that our patients achieved highest scores in the following dimensions, in that order: sense of resourcefulness, understanding and reasonableness, whereby scores obtained in all three subscales were in the average range. Similar results concerning differentiation of global SOC and distribution of its component variables were obtained in a study of post-hysterectomy women by Jawor *et al.*<sup>(9)</sup>



niebezpieczna, ale to, w jaki sposób na nią reaguje<sup>(6)</sup>. Reakcja na sytuację stresową zależy od cech osobowości i poziomu poczucia koherencji. Optyzmizm, wiara we własne możliwości i posiadanie umiejętności rozumienia zjawisk otaczającego nas świata powodują, że nawet w sytuacjach skrajnie trudnych potrafimy obrać taki styl reakcji, który pozwoli nam zachować zdrowie, na poziomie zapewniającym dobre funkcjonowanie w społeczeństwie i w rodzinie<sup>(7,8)</sup>. Jedną ze stresogennych sytuacji, w jakich znajdują się kobiety, jest konieczność poddania się operacji usunięcia macicy<sup>(9)</sup>. Jest to zabieg wykonywany stosunkowo często, ze względu na rosnącą liczbę diagnozowanych mięśniaków macicy i zmian o charakterze nowotworowym. Operacja wyzwala w kobietach uczucie lęku o własne życie i strach przed dolegliwościami bólowymi<sup>(9,10)</sup>. Lęk dotyczy też funkcjonowania społecznego oraz życia rodzinnego.

Badaniem objęta została grupa kobiet, u których konieczne było wykonanie operacji usunięcia macicy. Przeprowadzona analiza miała na celu ukazanie istotnych związków pomiędzy poczuciem koherencji a preferowanymi stylami radzenia sobie w sytuacji stresowej. Z badań wynika, że kobiety po operacji usunięcia macicy różniły się pomiędzy sobą składowymi poczuciami koherencji w sposób istotny statystycznie, natomiast nie różniły się globalnym poziomem SOC. Średnia poziomu poczucia koherencji u respondentek wyniosła 134,46 pkt, co kształtuje wynik w przedziale wyników przeciętnych<sup>(4)</sup>. Z analizy poszczególnych składowych SOC wynika, że badane kobiety osiągnęły najwyższe wyniki w następujących wymiarach, w kolejności: poczucie zaradności, zrozumiałości i sensowności, przy czym wartości wszystkich trzech podskala kształtowały się w przedziale wyników przeciętnych. Zbliżone wyniki w zakresie zróżnicowania globalnego poczucia koherencji i rozkładu jego zmiennych składowych osiągnęły w swoim badaniu kobiet po histerektomii Jawor i wsp.<sup>(9)</sup> Brak zróżnicowania poziomu globalnego poczucia koherencji wskazano w badaniach obejmujących chorych z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym<sup>(11)</sup>. Ciekawy wydaje się fakt, że zarówno chorzy z wylonioną stonią z powodu choroby nowotworowej<sup>(12)</sup>, jak i chorzy z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym oraz pacjenci, u których stwierdzono raka jajnika lub jądra<sup>(13)</sup>, wykazywali dużo niższe globalne poczucie koherencji od grupy badanych kobiet po histerektomii. Autorki publikacji wskazywały, że przyczyną obniżenia globalnego poziomu SOC może być przewlekłość schorzenia oraz konieczność uczestniczenia w wielu procedurach medycznych. Trafność tego spostrzeżenia mogą potwierdzać podobnie niskie wyniki w zakresie globalnego SOC u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby, reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz poddanych operacji z powodu dyskpatii lędźwiowej<sup>(14,15,16)</sup>. Wykazana w badaniu wyższa wartość globalnego poczucia koherencji u kobiet po zabiegu histerektomii może wynikać z faktu, że główną przyczyną wykonania operacji były mięśniaki macicy i masywne krwawienia, a nie rozpoznanie choroby

Lack of differentiation of global SOC level was also documented in studies of patients with arterial hypertension<sup>(11)</sup>. Interestingly, both patients with externalized ileo- or colostomy because of malignancy<sup>(12)</sup> and patients diagnosed with arterial hypertension and those with ovarian or testicular cancer<sup>(13)</sup>, presented much lower global SOC than women after hysterectomy. The authors point out that decrease of global SOC may be due to longer duration of the disease and necessity to undergo multiple medical procedures. Aptness of this observation may be confirmed by similarly low scores of global SOC in patients with chronic hepatitis rheumatoid arthritis and operated on because of lumbar discopathy<sup>(14,15,16)</sup>. Higher score of global SOC in post-hysterectomy women seen in this study, may be due to the fact that the main indication for surgery were myomas and severe bleeding and not malignancy. The patients did not experience a direct threat to their life and health, were not dominated by concerns about necessity to rely on other people's help nor need to participate in complicated and often unpleasant medical procedures usually elicited by diagnosis of malignancy. Conviction of these women about feasibility of effective treatment and improvement of health after elimination of cause of their ailments, might have contributed to preservation of pre-existing SOC level, in spite of exposition to several stress-generating factors. Disease disrupts the self-concept, previous interpersonal contacts and fulfilled social roles<sup>(10)</sup>. Faced with a disease, women set in motion several defense mechanisms and present behaviors characteristic for various coping styles. Diversity of undertaken actions and a kind of plasticity in combining several coping styles, help to adjust to a novel situation and to mobilize defense mechanisms which prove most adequate.

Analysis of preferred coping styles revealed, that in women included in this study task-oriented style was the most common. This style did not differentiate the study group and was characteristic for it. The second most common was emotion-oriented style and the last one – avoidance-oriented style. Both latter styles, i.e. emotion-oriented and avoidance-oriented, did differentiate the study population. Task-oriented style was also preferred by patients with arterial hypertension and persons with a colostomy, except that in these populations of patients avoidance-oriented style was on the second place and emotion-oriented style – on the third<sup>(11,12)</sup>. Studies conducted by Bidzin *et al.*<sup>(10)</sup> confirm preference for task-oriented style both among women operated on for cervical cancer and in women awaiting such a procedure. Women who already have operated more often resorted to emotion-oriented style than those awaiting surgery. Results similar to those listed above were reported by Jawor *et al.*<sup>(9)</sup>, studying correlation between SOC, coping style and adaptation after hysterectomy. In all examinees, the leading style was task-oriented. Small difference concerned only emotion-oriented style, which was chosen

nowotworowej. Pacjentki te nie czuły bezpośredniego zagrożenia życia i zdrowia, nie zdominowały ich obawy związane z koniecznością korzystania z pomocy innych osób ani potrzebą uczestniczenia w skomplikowanych i często nieprzyjemnych procedurach medycznych, jakie zazwyczaj wywołuje rozpoznanie choroby nowotworowej. Przeświadczenie kobiet o możliwości skutecznego leczenia i poprawy zdrowia po usunięciu przyczyny dolegliwości mogło wpłynąć na utrzymanie posiadanego poziomu poczucia koherencji, pomimo narażenia na liczne czynniki stresogenne. Choroba zaburza koncepcję własnej osoby, dotychczasowe kontakty interpersonalne i pełnione role społeczne<sup>(10)</sup>. W konfrontacji z chorobą kobiety angażują różne mechanizmy obronne i przejawiają zachowania charakteryzujące różne style radzenia sobie ze stresem. Różnorodność podejmowanych działań i pewnego rodzaju plastyczność łączenia poszczególnych stylów pomagają przystosować się do nowej sytuacji i uruchomić mechanizmy obronne, które okazują się najbardziej adekwatne.

Analizując preferowane style radzenia sobie ze stresem, stwierdzono, że u badanych kobiet najczęstszy był styl skoncentrowany na zadaniu. Styl ten nie różnicował badanej grupy i był dla niej charakterystyczny. Na drugiej pozycji, po stylu skoncentrowanym na zadaniu, występował styl skoncentrowany na emocjach, a na ostatnim miejscu styl unikowy. Oba ostatnie style, czyli styl skoncentrowany na emocjach i styl unikowy, były stylami różnicującymi badaną grupę kobiet. Styl skoncentrowany na zadaniu był stylem preferowanym również przez pacjentów z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym oraz przez osoby z wylonioną kolostomią, z tą różnicą, że w tych grupach badawczych na drugim miejscu znalazł się styl unikowy, a dopiero na końcu styl emocjonalny<sup>(11,12)</sup>. Badania, które przeprowadzili Bidzin i wsp.<sup>(10)</sup>, potwierdzają preferowanie stylu zadaniowego zarówno wśród kobiet operowanych z powodu raka szyjki macicy, jak i kobiet oczekujących na wykonanie takiego zabiegu. Kobiety w okresie pooperacyjnym częściej stosowały styl skoncentrowany na emocjach niż oczekujące na wykonanie operacji. Wyniki podobne do poprzednich przytoczyły Jawor i wsp.<sup>(9)</sup>, które badały zależność pomiędzy poczuciem koherencji, stylem radzenia a adaptacją po operacji usunięcia macicy. Wiodącym stylem u wszystkich badanych był styl skoncentrowany na zadaniu. Niewielka różnica dotyczyła jedynie stylu skoncentrowanego na emocjach, wybieranego częściej niż unikowy przez kobiety w odległym czasie po operacji. Przytoczone badania wskazują, że w grupach badawczych różnorodnych pod względem jednostek chorobowych najczęściej preferowanym stylem jest styl skoncentrowany na zadaniu. Jest to optymalny wynik, ponieważ osoby wybierające ten styl radzenia sobie ze stresem aktywnie uczestniczą w procesie leczenia, biorą większą odpowiedzialność za własne zdrowie i chętniej podejmują działania prozdrowotne. U osób skoncentrowanych na tym stylu obserwuje się zachowanie obejmujące: zbieranie informacji o chorobie, ich selekcję

more often than avoidance-oriented by women long time after surgery. Listed papers indicate, that in study groups differing by nosologic entities, the preferred coping style was usually task-oriented. This is an optimal result, as persons choosing this coping style participate actively in the therapeutic process, feel more responsible for their own health and willingly undertake health-seeking activities. Persons focused on this style the gather information about their disease, select incoming information and undertake actions aiming at solving the problem or at adaptation to further living with the disease, if its elimination proves impossible<sup>(10)</sup>. Task-oriented style frequently predominates in patients convinced that disease is largely controllable and predictable<sup>(7)</sup>. Such a conviction may be seen in patients after hysterectomy, who choose task-oriented coping style in order to adapt to a novel situation as quickly as possible and to start functioning in novel circumstances which they have accepted. Correlation between SOC, its components and preferred coping styles in a stressful situation has been confirmed by a moderate association between task-oriented style and resourcefulness, as well as by a weak association with reasonability and global SOC. Emotion-oriented style was inversely correlated with global SOC and its subscales. Higher level of emotion-oriented style correlated with lower SOC score and its components at the level of a moderate association. Displacement activities did not correlate with SOC. Analysis of social contacts revealed that persons presenting a high level of resourcefulness and persons with high reasonableness and high SOC, more often choose social contacts as a way to combat stress. Studying women after hysterectomy, Jawor *et al.*<sup>(9)</sup> also noticed a more frequent choosing of task-oriented coping style by women with higher global SOC, less frequent manifestation of emotion-oriented style and lack of a significant correlation between SOC and avoidance-oriented coping style.

SOC, which according to Antonovsky's assumption, has a relatively constant property characteristic for a particular person, enables the choice of coping style well adapted to current situation, taking into account available resources and potential possibilities of an individual<sup>(4)</sup>. Strong SOC, based on solid foundation of a well functioning family, where members hold each-other in high esteem, understand each-other and express readiness to help, convince patients that difficulties associated with the disease will be overcome. Women benefiting of a high SOC possess ability enabling them to shift as quickly as possible on a health-disease axis towards the health pole, by choosing optimal, most adequate coping styles. Conclusions stemming from our study may be helpful for the development of a psychotherapy plan addressed for women after hysterectomy, aiming especially at building a sense of self-esteem, which may be upset as a result of past surgery and disturbed hormonal balance.

oraz podejmowanie działań zmierzających do rozwiązania problemu lub przystosowania się do dalszego życia z tym problemem, jeśli jest on niemożliwy do zmiany<sup>(10)</sup>. Styl skoncentrowany na zadaniu dominuje często u chorych, którzy mają przekonanie, że choroba w większym stopniu podlega ich kontroli i jest w dużej mierze przewidywalna<sup>(7)</sup>. Takie przekonanie może dotyczyć pacjentek po operacji usunięcia macicy, które obierając styl skoncentrowany na zadaniu, chcą jak najszybciej przystosować się do nowej sytuacji i zacząć funkcjonować w zaakceptowanych przez siebie nowych okolicznościach. Zależność pomiędzy poczuciem koherencji i jego składowymi a preferowanymi stylami radzenia sobie w sytuacji stresowej potwierdziła się w zakresie istnienia przeciętnego związku pomiędzy stylem zadaniowym a zaradnością oraz niskiego związku z sensownością i globalnym SOC. Styl emocjonalny był odwrotnie skorelowany z globalnym SOC i jego podskalami. Wyższy poziom stylu emocjonalnego łączył się z obniżeniem wartości punktowej SOC i jego składowych na poziomie związku przeciętnego. Czynności zastępcze nie były związane z poczuciem koherencji. Analiza kontaktów towarzyskich dostarczyła informacji, że osoby prezentujące wysoki poziom zaradności oraz osoby o wysokiej sensowności i wysokim poziomie SOC częściej wybierają kontakty towarzyskie jako sposób walki ze stresem. Badając kobiety po operacji usunięcia macicy, Jawor i wsp.<sup>(9)</sup> odnotowały podobnie częstszy wybór stylu zadaniowego u kobiet z wyższym globalnym SOC, rzadsze przejawianie stylu emocjonalnego, a także brak istotnego związku SOC ze stylem unikowym.

Poczucie koherencji, które zgodnie z założeniem Antonovsky'ego ma względnie stałą właściwość charakterystyczną dla danej osoby, pozwala na wybór stylu radzenia sobie adekwatnie do aktualnie występującej sytuacji, z uwzględnieniem dostępnych zasobów i potencjalnych możliwości każdej jednostki<sup>(4)</sup>. Silne poczucie koherencji, oparte na solidnych fundamentach dobrze funkcjonującej rodziny, której członkowie darzą się wzajemnie szacunkiem, dobrze się rozumieją i wyrażają chęć pomocy, pozwala wierzyć, że trudności związane z chorobą są możliwe do pokonania. Kobiety z wysokim SOC posiadają umiejętności pozwalające w możliwie najkrótszym czasie przesunąć się na kontinuum zdrowie – choroba w kierunku bieguna zdrowia, dzięki doborowi najlepszych, najbardziej adekwatnych stylów radzenia sobie. Wnioski z przeprowadzonych badań mogą być pomocne w przygotowaniu planu psychoterapii skierowanej do kobiet po operacji usunięcia macicy, zwłaszcza ukierunkowanej na budowanie poczucia własnej wartości, które pod wpływem przeprowadzonego zabiegu i zaburzenia gospodarki hormonalnej może być zachwiane.

## WNIOSKI

1. Kobiety po operacji usunięcia macicy różniły się pomiędzy sobą składowymi poczucia koherencji. Najwyższe

## CONCLUSIONS

1. Women after hysterectomy differed considerably in components of sense of coherence. Highest scores were achieved in the categories of resourcefulness and understanding, while lowest scores were obtained in the category of reasonableness. Mean score for sense of coherence was 134.46 pts.
2. Responders preferred mostly task-oriented coping style. Emotion-oriented style was second most common and avoidance-oriented style was the least common.
3. Level of sense of coherence correlated with coping styles. Higher SOC level favors better, more health-seeking coping styles, while lower SOC was associated with negative consequences, usually stemming from predominating emotion-oriented coping style.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Szymczak J.: Poczucie koherencji a depresja u chorych zakwalifikowanych do operacji z powodu nowotworu płuca i u osób zdrowych. *Psychoonkologia* 2001; 1–2 (8): 35–46.
2. Dolińska-Zygmunt G.: Orientacja salutogenetyczna w problematyce zdrowotnej. Model Antonovsky'ego. W: Dolińska-Zygmunt G. (red.): *Podstawy psychologii zdrowia*. Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego, Wrocław 2001: 19–31.
3. Gruszczyńska E., Worsztynowicz A.: Koncepcja salutogenezy i poczucia koherencji Aaron'a Antonovsky'ego. *Promocja Zdrow.* 1999; 6 (17): 93–106.
4. Antonovsky A.: *Rozwikłanie tajemnicy zdrowia. Jak radzić sobie ze stresem i nie zachorować*. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2005: 10–45, 123–172.
5. Strelau J., Jaworowska A., Wrześniewski K., Szczepaniak P.: *Kwestionariusz Radzenia Sobie w Sytuacjach Stresowych. Pracownia Testów Psychologicznych*, Warszawa 2007.
6. Guzowska-Dąbrowska M.: *Stres a zdrowie. Zależności biologiczne i psychologiczne*. PZWL, Warszawa 2007: 70–93.
7. Basińska B.: Radzenie sobie z konfrontacją stresową a kontinuum zdrowie – choroba nowotworowa. *Psychoonkologia* 2001; 8: 25–33.
8. Lewandowska K., Specjalski K., Jassem E., Słomiński J.: Styl radzenia sobie ze stresem a funkcjonowanie emocjonalne u chorych na astmę. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 31–36.
9. Jawor M., Szproch A., Dimter A. i wsp.: Poczucie koherencji, style radzenia sobie a adaptacja po zabiegu histerektomii. *Psychiatr. Pol.* 2002; 36: 759–770.
10. Bidzan M., Smutek J., Zielonka A. i wsp.: Strategie radzenia sobie ze stresem u kobiet leczonych operacyjnie z powodu nowotworu narządów rodnych. *Psychoonkologia* 1998; 3: 41–47.
11. Kurowska K., Dąbrowska A.: Poczucie koherencji a style radzenia sobie z chorobą u osób z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśn. Tętn.* 2008; 12: 432–438.
12. Kurowska K., Bartoszek M.: Poczucie koherencji a style radzenia sobie u osób z wylonioną kolostomią z powodu raka jelita grubego. *Współcz. Onkol.* 2008; 12: 429–435.
13. Kurowska K., Jaworska M.: Poczucie koherencji (SOC) a style radzenia sobie z chorobą u osób z rozpoznaniem raka jajnika i jądra. *Probl. Pielęg.* 2010; 18: 429–434.
14. Kurowska K., Kołcon N.: Poczucie koherencji (SOC) a poziom posiadanej wiedzy o chorobie u osób z rozpoznaniem przewlekłym zapaleniem wątroby – doniesienia wstępne. *Pielęgniarstwo XXI Wieku* 2010; 1–2 (30–31): 37–41.

- wyniki osiągnęły w poczuciu zaradności i zrozumiałości, a najniższe w zakresie sensowności. Średnia poziomu poczucia koherencji wyniosła 134,46 pkt.
- Osoby badane preferowały styl skoncentrowany na zadaniu. Styl emocjonalny występował rzadziej, a najbardziej unikowy.
  - Poziom poczucia koherencji był związany ze stylami radzenia sobie ze stresem. Wyższy poziom SOC sprzyja lepszym, bardziej prozdrowotnym stylom radzenia sobie, natomiast niższy poziom SOC był związany z negatywnymi konsekwencjami wynikającymi najczęściej z dominującego stylu emocjonalnego.

- Kurowska K., Żegarska K., Głowacka M. i wsp.: Poczucie koherencji u pacjentów ze schorzeniami reumatycznymi. *Psychogeriatr. Pol.* 2009; 6: 9–14.
- Kurowska K., Suchomska Ż.: Stałość poczucia koherencji u chorych operowanych z powodu dyskopatii lędźwiowej. *Pielęg. Chir. Angiol.* 2010; 2: 50–56.

### Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

- Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
- 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.
- Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
- 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](http://www.ginekologia.pl/gazeta).
- Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

### Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

- Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
- A single volume of the quarterly costs 40 PLN (10 EUR). The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 40 EUR.
- Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
- 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. For foreign subscribers: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 34/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK. Please provide a precise address and nominative data.
  - By e-mail: [redakcja@ginekologia.pl](mailto: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](http://www.ginekologia.pl/gazeta).
- Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.



## Czy warto profilaktycznie usuwać jajniki u chorych na raka jelita grubego?

Prophylactic ovariectomy in patients with colorectal cancer: is it justified?

Стоит ли профилактически удалять яичники у больных на рак толстого кишечника?

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Correspondence to: Dr n. med. Wojciech Wysocki, Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut

im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, tel.: 12 422 49 28, e-mail: z5wysock@cyf-kr.edu.pl

Artykuł stanowi podsumowanie i rozwinięcie prezentacji wygłoszonej podczas konferencji „Postępy w ginekologii onkologicznej” w Kocierzynie w Andrychowie we wrześniu 2012 r.

The article is a summary and further development of a presentation given at the conference “Progress in Oncological Gynecology” held in Kocierzyn near Andrychów in September 2012.

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

W artykule dokonano analizy dostępnego piśmiennictwa na temat częstości występowania synchronicznych i metachronicznych przerzutów raka jelita grubego do jajników. Odrębnie analizowano dane pochodzące z badań pośmiertnych (częstość w badaniach historycznych 5–10%) oraz klinicznych (częstość w badaniach historycznych 3–14%). Częstość przerzutów raka jelita grubego w jajniku w aktualnych badaniach ocenia się na 0,9–2,9%. Przerzut w jajniku zwykle w chwili rozpoznania ma postać guza przekraczającego 4 cm średnicy, o budowie litej lub lito-torbielowatej, często obustronnego (u 50–70%). Nie obserwuje się obecnie częstszego pochodzenia przerzutów w jajniku z raka zlokalizowanego w odbytnicy w porównaniu z okrężnicą. Ponadto w tekście omówiono rokownicze znaczenie przerzutów w jajnikach w świetle aktualnej klasyfikacji TNM, zwracając uwagę na utworzenie nowych kategorii M1a (izolowany przerzut, między innymi w jajniku) i M1b (mnogie przerzuty odległe). Autorzy przedstawili także uproszczone wskazówki kliniczne, nie zalecając profilaktycznego wycinania niezmiennych jajników. Jednocześnie uzasadnione wydaje się wycięcie zmienionego jajnika u chorych przed menopauzą lub obu jajników (zmienionego i niezmiennego) u chorych po menopauzie. Warunkiem podjęcia zabiegu jest upewnienie się co do nieobecności innych ognisk choroby lub – w razie obecności takich zmian – możliwości doszczętnego usunięcia wszystkich pozajajnikowych przerzutów.

**Słowa kluczowe:** rak jelita grubego, przerzut w jajniku, częstość, rokowanie, profilaktyczne wycięcie jajników

### Summary

The article is a review of available literature concerning the incidence of synchronous and metachronous metastases of colorectal cancer to the ovaries. A separate analysis included data from autopsy and clinical studies (incidence in historic series: 5–10% in the former and 3–14% in the latter). Recent studies estimate the incidence of metastases of large bowel cancer to the ovaries at 0.9–2.9%. At the time of diagnosis, metastasis to the ovary usually takes the form of solid or solid-cystic tumor of over 4 cm in diameter, often bilateral (5–70%). Recent studies did not confirm higher incidence of metastases to the ovaries of tumors located in the rectum versus those located in the colon. Furthermore, we discuss prognostic value of metastases to the ovaries considering current TNM classification, highlighting newly created categories M1a (isolated metastasis, e.g. to the ovary) and M1b (multiple distant metastases). The authors suggest simplified clinical recommendations, advocating against prophylactic ovariectomy of grossly normal ovaries. On the other hand, excision of tumor-invaded ovary in premenopausal women or of both ovaries (diseased and normal contralateral) in postmenopausal women, appears justified. However, before undertaking such a procedure, one must be sure about absence of other tumor foci or – if they are present – about feasibility of complete excision of all other extraovarian metastases.

**Key words:** colorectal cancer, ovarian metastasis, incidence, prognosis, prophylactic ovariectomy



## Содержание

В данной статье анализируется имеющаяся литература по частоте выступления синхронных и метахронных метастазов рака толстой кишки в яичник. Отдельно проанализированы данные промежуточных исследований (заболеваемость в исторических исследованиях 5–10%) и клинических (заболеваемость в исторических исследованиях 3–14%). Частота метастаза рака прямой кишки в яичник в актуальных исследованиях оценивается в 0,9–2,9%. Метастаз в яичнике обычно, в момент определения, имеет форму опухоли превышающей в диаметре 4 см, однородной либо кистовато-однородной структуры, часто двусторонней (у 50–70%). На данный момент не наблюдается частого происхождения метастаз в яичнике из рака, локализованного в прямой кишке по сравнению с толстой кишкой. Кроме того, в тексте анализируется прогностическое значение метастаз в яичниках на фоне актуальной классификации TNM, обращая внимание на образование новых категорий M1a (изолированный метастаз, включая в яичнике) и M1b (многочисленные отдаленные метастазы). Авторы представили также упрощенные клинические указания, не рекомендуя профилактического удаления неизмененных яичников. Одновременно обоснованным кажется удаление измененного яичника у больных перед менопаузой или обоих яичников (измененного и неизмененного) у больных после менопаузы. Условием проведения процедуры является убеждение в отсутствии других очагов болезни или, в случае присутствия таких изменений, возможности полного удаления всех метастазов вне яичников.

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, метастазы в яичнике, частота, перспективы, профилактическое удаление яичников

## WPROWADZENIE

Od 1896 roku, kiedy to niemiecki lekarz Friedrich Ernst Krukenberg (1871–1946) jako pierwszy opisał przerzut do jajnika nowotworu z innego ogniska pierwotnego, wiadomo, że raki przewodu pokarmowego (w szczególności rak żołądka i rak jelita grubego) stosunkowo często są źródłem takich przerzutów<sup>(1)</sup>. Z tej obserwacji klinicznej wypływa wspierana przez niektórych propozycja profilaktycznego wycinania niezmiennych jajników u kobiet po menopauzie operowanych z powodu raka jelita grubego. Jednak aktualnie dostępne rekomendacje naukowych towarzystw onkologicznych, takich jak European Society for Medical Oncology (ESMO), nie wzmiankują o profilaktycznym wycinaniu niezmiennych makroskopowo jajników u chorych na raka okrężnicy<sup>(2)</sup> i odbytnicy<sup>(3)</sup>. Również północnoamerykańskie rekomendacje National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dotyczące raka jelita grubego nie zawierają wskazówek co do profilaktycznego usunięcia jajników<sup>(4)</sup>. Wzmianka o takiej możliwości pojawia się jedynie w rekomendacjach ESMO dotyczących genetycznie uwarunkowanych zespołów zwiększonego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego, bowiem w ich przebiegu często zwiększone jest także ryzyko wystąpienia pierwotnego nowotworu jajnika<sup>(5)</sup>.

Teoretyczne przesłanki za usuwaniem niezmiennych jajników u chorych operowanych z powodu raka jelita grubego (poza historycznym spostrzeżeniem F.E. Krukenberga) obejmują następujące elementy: 1) usunięcie potencjalnych mikroskopowych i/lub subklinicznych synchronicznych ognisk przerzutowych w jajniku; 2) zapobieżenie rozwojowi metachronicznych przerzutów w jajniku; 3) zmniejszenie ryzyka rozwoju pierwotnego raka jajnika<sup>(6)</sup>.

## INTRODUCTION

Since 1896, when German physician Friedrich Ernst Krukenberg (1871–1946) first described metastases to the ovary of tumor originating from another primary focus, we know that tumors of the digestive tract (particularly stomach cancer and large bowel cancer) are a relatively frequent source of such metastases<sup>(1)</sup>. This clinical observation was the basis of prophylactic excision of normal ovaries in postmenopausal women operated on for colorectal cancer, suggested by some authors. However, currently available recommendations of oncologic societies, e.g. European Society for Medical Oncology (ESMO), do not mention prophylactic excision of grossly normal ovaries in patients with colon cancer<sup>(2)</sup> and rectal cancer<sup>(3)</sup>. Also, guidelines published by the US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) concerning large bowel cancer, do not include prophylactic ovariectomy<sup>(4)</sup>. Such an option may be found in ESMO recommendations concerning genetically determined syndromes associated with enhanced risk of colorectal cancer, as they are associated with a higher risk of ovarian tumors too<sup>(5)</sup>.

Theoretical premises justifying excision of grossly normal ovaries in patients operated on for colorectal cancer (apart of historical observations by F.E. Krukenberg) include the following: 1) removal of potential microscopic and/or subclinical synchronous metastatic foci to the ovary; 2) prevention of development of metachronous metastases to the ovary; 3) reduction of risk of development of a primary ovarian cancer<sup>(6)</sup>.

However, does true incidence of such metastases to the ovary justify their prophylactic excision, when there are no signs of tumor invasion of one or both ovaries? The aim

Czy jednak rzeczywista częstość występowania takich przerzutów w jajniku uzasadnia profilaktyczne ich usuwanie, jeśli klinicznie (śródooperacyjnie) nie podejrzewa się obecności przerzutów w jednym lub w obu jajnikach? Celem niniejszego artykułu był przegląd danych w nielicznych dostępnych publikacjach na ten temat, połączony z analizą rzeczywistej częstości omawianego zjawiska.

## CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA PRZERZUTÓW RAKA JELITA GRUBEGO W JAJNIKU

### CZĘSTOŚĆ W BADANIACH POŚMIERTNYCH

Hanna i Cohen dotarli do dwóch analiz częstości tego zjawiska pochodzących z połowy XX wieku – w jednym badaniu w grupie 120 chorych na raka jelita grubego w badaniu pośmiertnym przerzut w jajniku stwierdzono u 6 kobiet (5%), zaś w drugim, obejmujących 205 chorych, które zmarły z rakiem jelita grubego, przerzut w jajniku wykryto u 20 (9,7%)<sup>(7)</sup>. Inna analiza, opublikowana w latach 90. ubiegłego wieku, wskazuje, że częstość tego zjawiska, mimo postępu w zakresie diagnostyki obrazowej i metod terapeutycznych, nie uległa istotnemu zmniejszeniu – Köves i wsp. wykazali, że odsetek takich przypadków w badaniach pośmiertnych u chorych na raka jelita grubego w grupie liczącej łącznie 102 chore wynosił 6,8%<sup>(8)</sup>.

### CZĘSTOŚĆ W BADANIACH KLINICZNYCH

Częstość występowania przerzutów w jajniku wynosi 3–14% w grupie chorych na raka jelita grubego<sup>(9)</sup>. Analiza historycznych opracowań przeprowadzona przez Hannę i Cohena na ten temat pozwoliła stwierdzić, że w okresie od lat 60. do 90. XX wieku częstość występowania przerzutów w jajniku rozpoznawanych w trakcie operacji podejmowanej z powodu raka jelita grubego lub w okresie obserwacji pooperacyjnej nie zmieniła się znacząco: od 2,6% w artykule z 1960 roku do 3,1% w artykule z 1994 roku<sup>(7)</sup>. W 2012 roku Garret i wsp. przedstawili wyniki badań grupy chorych na raka jelita grubego liczącej 3776 kobiet (lata 2001–2008) – częstość przerzutów w jajniku wynosiła 2,9%<sup>(10)</sup>. Opublikowana w 2010 roku analiza Segelman i wsp., obejmująca 4566 chorych na raka jelita grubego operowanych w okresie 1995–2006 roku, wykazała, że łączna liczba synchronicznych przerzutów w jajniku w tej grupie wynosiła 0,9%<sup>(6)</sup>. Dokładne zestawienie danych z tego opracowania zawarto w tabeli 1. Zwraca uwagę, że częstości obecności przerzutów pochodzących z okrężnicy i odbytnicy nie różnią się istotnie (z wyłączeniem zajęcia jajników przez ciągłość) – dawniej sądzono, że w przypadku raka odbytnicy do rozwoju przerzutów w jajnikach dochodzi nieco częściej<sup>(6)</sup>. Ten brak zależności pomiędzy lokalizacją ogniska pierwotnego raka jelita grubego a częstością występowania

of this paper was to review the few available papers concerning this issue, combined with an analysis of true incidence of the phenomenon.

## INCIDENCE OF METASTASES TO THE OVARY OF LARGE BOWEL CANCER

### AUTOPSY STUDIES

Hanna and Cohen have found two analyses of frequency of this phenomenon dating back to mid-20<sup>th</sup> century – one, where at autopsy ovarian metastases were found in 6 out of 120 women with colorectal cancer (5%) and the second, including 205 women dying of colorectal cancer, where ovarian metastases were seen in 20 of them (9.7%)<sup>(7)</sup>. Another analysis, published in the '90s of the past century indicates that the incidence of this phenomenon, in spite of progress in imaging diagnosis and therapeutic modalities, has not diminished to any significant degree: Köves *et al.* report 6.8% of such cases in post-mortem studies of 102 patients with colorectal cancer<sup>(8)</sup>.

### CLINICAL STUDIES

Overall, the incidence of ovarian metastases in patients with large bowel cancer ranges between 3 and 14%<sup>(9)</sup>. An analysis of historical studies concerning this issue performed by Hanna and Cohen revealed that between the 1960s and the 1990s, frequency of detection of metastases to the ovaries at surgery undertaken for a colorectal cancer or during postoperative follow-up, did not change significantly, ranging between 2.6% in a paper published in 1960 and 3.1 in a paper published in 1994<sup>(7)</sup>. In 2012, Garret *et al.* presented their results of observation of 3776 women with colorectal cancer (treated since 2001 thru 2008), where the incidence of ovarian metastases was 2.9%<sup>(10)</sup>. An analysis by Segelman *et al.* published in 2010 and including 4566 patients with colorectal cancer operated on between 1995 and 2006 revealed total incidence of synchronous ovarian metastases in this group at 0.9%<sup>(6)</sup>. Detailed summary of results of this study is presented in table 1.

Noteworthy is that incidence of metastases originating from colon and rectum do not differ to any significant degree (excluding cases of invasion of the ovary by direct contact) – in the past, ovarian invasion by rectal cancer was considered slightly more frequent<sup>(6)</sup>. This lack of correlation between location of primary focus of colorectal cancer and incidence of ovarian metastases was also confirmed by Omranipour and Abasahl<sup>(11)</sup>.

Most metastases of large bowel cancer to the ovary (50–70%) are bilateral<sup>(12)</sup>, taking the form of solid or solid-cystic tumor; usually, at the time of diagnosis, metastatic focus reaches the size enabling easy intraoperative diagnosis (over 4 cm in diameter)<sup>(7)</sup>. In some authors' opinion, at least 40% of patients with ovarian metastasis

przerzutu w jajniku potwierdzili także Omranipour i Abasahl<sup>(11)</sup>.

Przeważająca część przerzutów raka jelita grubego w jajniku (50–70%) rozwija się obustronnie<sup>(12)</sup> w postaci litego lub lito-torbielowatego guza; zazwyczaj w chwili rozpoznania przerzut ma rozmiary pozwalające na łatwe rozpoznanie śródoperacyjne (tj. średnica przekracza 4 cm)<sup>(7)</sup>. Zdaniem niektórych autorów u co najmniej 40% chorych z przerzutem raka jelita grubego w jajniku stwierdza się ponadto inne odległe ogniska przerzutowe (najczęściej w obrębie krezki jelita cienkiego oraz otrzewnej)<sup>(13)</sup>. Odsetek ten jest oczywiście mniejszy w przypadku synchronicznych przerzutów w jajniku, niemniej możliwość współistnienia rozsiewu nakazuje szczególnie skrupulatną ocenę narządów jamy brzusznej w przypadku chorych operowanych z powodu raka jelita grubego, u których stwierdzono guz jajnika.

### ROKOWNICZA ROLA PRZERZUTU W JAJNIKU

Izolowany przerzut w jajniku, chociaż jest manifestacją rozsiewu systemowego, wiąże się z korzystniejszym rokowaniem niż jednoczesna obecność wielu przerzutów. Ta szczególna rola rokownicza wynika po pierwsze ze stosunkowo dużej łatwości rozpoznania pojedynczej zmiany przerzutowej śródoperacyjnie lub w okresie obserwacji dzięki badaniom obrazowym, a po drugie z dostępności technik umożliwiających efektywne zniszczenie takiego pojedynczego przerzutu w wątrobie, jajniku czy płucu (wycięcie lub na przykład termoablacja). Odzwierciedleniem tego jest przeprowadzona w 2010 roku modyfikacja klasyfikacji TNM raka jelita grubego – w obrębie grupy chorych z przerzutami odległymi (M1) wyodrębniono dwie różniące się rokowniczo podgrupy: M1a (przerzut w jednym narządzie lub strukturze, np. w jajniku, wątrobie lub płucu) i M1b (przerzuty w wielu narządach lub w otrzewnej) (tabela 2)<sup>(14)</sup>.

of a colorectal cancer harbor other distant metastatic foci (most often within the mesentery and peritoneum)<sup>(13)</sup>. This proportion is certainly lower in the case of synchronous metastases to the ovary; nevertheless a possible coexistence of tumor spread calls for a particularly meticulous assessment of abdominal organs in patients operated on for a colorectal tumor, where an ovarian tumor has been detected.

### PROGNOSTIC ROLE OF OVARIAN METASTASIS

A isolated metastasis to the ovary, while being a manifestation of systemic spread, is prognostically more favorable than concomitant presence of multiple metastatic foci. Such an unusual prognostic value is associated, first, with relative ease of detection of an isolated metastasis at surgery or during follow-up and second, with availability of techniques enabling effective elimination of such a solitary focus in the liver, ovary or lung (excision or thermoablation). This is reflected by modification of the TNM classification of large bowel cancer dating back to 2010, where patients with distant metastases (M1) have been subdivided into two prognostically differing subgroups: M1a – isolated metastasis to one organ or structure (e.g. ovary, liver or lung) and M1b – multiple metastases to several organs or to the peritoneum (table 2)<sup>(14)</sup>.

### EFFECT OF PROPHYLACTIC EXCISION OF GROSSLY NORMAL OVARIES ON SURVIVAL

There are few evidence-based data concerning this issue. Sielezneff *et al.* described 92 patients with colorectal cancer operated on since 1980 thru 1990: 41 of them underwent prophylactic bilateral ovariectomy. After 5 years' follow-up, no significant differences in survival rate were

Rak okrężnicy <i>Cancer of the colon</i>		Rak odbytnicy <i>Cancer of the rectum</i>		Rak okrężnicy i odbytnicy (łącznie) <i>Large bowel cancer (colon and rectum combined)</i>	
Liczba przerzutów w jajniku (%) <i>No. of metastases to the ovary (%)</i>		Liczba przerzutów w jajniku (%) <i>No. of metastases to the ovary (%)</i>		Liczba przerzutów w jajniku (%) <i>No. of metastases to the ovary (%)</i>	
Synchroniczne <i>Synchronous</i>	Metachroniczne <i>Metachronous</i>	Synchroniczne <i>Synchronous</i>	Metachroniczne <i>Metachronous</i>	Synchroniczne <i>Synchronous</i>	Metachroniczne <i>Metachronous</i>
34/3712 (1,1%)	22/1971 (1,1%)	8/1394 (0,9%)	1/881 (0,1%)	42/4566 (0,9%)	23/2852 (0,8%)
Opracowano na podstawie: Segelman i wsp. Br. J. Surg. 2010; 97: 1704–1709 <sup>(6)</sup> . Based on: Segelman et al., Br. J. Surg. 2010; 97: 1704–1709 <sup>(6)</sup> .					

Tabela 1. Częstość występowania przerzutów w jajniku w grupie 4566 chorych na raka jelita grubego  
Table 1. Incidence of metastases to the ovary in a group of 4566 patients with colorectal cancer

<b>M1</b>	Obecne przerzuty odległe <i>Distant metastases present</i>
<b>M1a</b>	Przerzuty ograniczone do 1 narządu lub miejsca (np. wątroba, płuco, jajnik, pozaregionalny węzeł chłonny) <i>Metastases limited to one organ or anatomical location (e.g. liver, lung, ovary, extraregional lymph node)</i>
<b>M1b</b>	Przerzuty w $\geq 2$ narządach/miejscach lub w otrzewnej <i>Metastases to at least 2 different organs/locations or to the peritoneum</i>
<p>* W związku z podziałem cechy M na dwie cechy podrzędne utworzono także dwie grupy zaawansowania: IVA (T1–4 N1–3 M1a) oraz IVB (T1–4 N1–3 M1b). Wszystkie chore z pojedynczym przerzutem w jajniku należy zaklasyfikować jako stopień zaawansowania IVA.  <i>* Splitting of the M trait into two subcategories required creation of two clinical stage groups: IVA (T1–4 N1–3 M1a) and IVB (T1–4 N1–3 M1b). All patients with an isolated metastasis to the ovary should be classified as IVA.</i></p> <p>Opracowano na podstawie: Wysocki W. i wsp. <i>Medycyna Praktyczna – Onkologia</i> 2010; (2): 93–95<sup>(14)</sup>.  <i>Based on: Wysocki W. et al., Medycyna Praktyczna – Onkologia</i> 2010; (2): 93–95<sup>(14)</sup>.</p>	

Tabela 2. Nowa klasyfikacja TNM (cecha M oraz IV stopień zaawansowania\*) raka jelita grubego

Table 2. New TNM classification (M trait and clinical stage IV\*) of colorectal cancer

### WPLYW PROFILAKTYCZNEGO WYCIĘCIA NIEZMIENIONYCH JAJNIKÓW NA ROKOWANIE

Liczba danych naukowych dotyczących tego zagadnienia jest ograniczona. Sielezneff i wsp. opisali 92 chore na raka jelita grubego operowane w latach 1980–1990 – u 41 pacjentek profilaktycznie wycięto oba jajniki. Po 5 latach obserwacji nie stwierdzono różnic pod względem odsetka żyjących kobiet (82% poddanych owariektomii w porównaniu z 88% niepoddanych owariektomii;  $p = 0,62$ )<sup>(15)</sup>.

Young-Fadok i wsp. przedstawili wyniki badania z randomizacją, w którym 155 chorych na raka jelita grubego (lata 1986–1997) losowo przydzielano do grupy profilaktycznej owariektomii lub grupy, w której tego zabiegu nie wykonywano. W analizie obejmującej okresy 2 i 3 lat po operacji obserwowano nieznamienne korzystniejszą estymację przeżywalności dla grupy poddanej owariektomii, ale różnica ta nie utrzymała się w okresie 5 lat<sup>(16)</sup>.

Cai i wsp. na podstawie analizy grupy 267 chorych na raka jelita grubego w II i III stopniu zaawansowania, w której u 43 wycięto profilaktycznie oba jajniki, stwierdzili, że odsetek chorych przeżywających 5 lat wynosił 75% w grupie poddanej owariektomii i 73% w grupie bez owariektomii ( $p > 0,05$ ). Autorzy spostrzegli jednak, że w grupie chorych bez uzupełniającej chemioterapii odsetek osób przeżywających 5 lat był znamienne większy u chorych poddanych owariektomii (76%) w porównaniu z pozostałymi (51%). Cai i wsp. sugerują, że korzystny wpływ owariektomii dotyczy jedynie chorych niepoddawanych uzupełniającej chemioterapii (trzeba jednak pamiętać, że zdecydowaną większość uczestników cytowanego badania poddano chemioterapii – łącznie 176 chorych)<sup>(17)</sup>. Wynika z tego, że w przypadkach, w których zaawansowanie choroby wymaga uzupełniającej chemioterapii, profilaktyczne wycięcie przydatków nie przynosi dodatkowej korzyści.

noticed: 82% in the ovariectomy group vs. 88% in the those not subjected to ovariectomy ( $p = 0,62$ )<sup>(15)</sup>.

Young-Fadok *et al.* presented their results of a randomized study, where 155 patients with colorectal cancer (treated between 1986 and 1997) have been randomly referred to prophylactic ovariectomy or non-ovariectomy groups. Analysis performed 2 and 3 years later revealed consistently more favorable survival rates in ovariectomy group, but this difference was not maintained after 5 years<sup>(16)</sup>.

Cai *et al.*, based on their analysis of 267 patients with colorectal cancer at clinical stages II and III, where 43 persons underwent prophylactic bilateral ovariectomy, report 5-year survival rates of 75% and 73% in ovariectomy and non-ovariectomy groups, respectively ( $p > 0,05$ ). The authors have noticed, however, that in the group of patients not subjected to adjuvant chemotherapy, the 5-year survival rate was significantly higher in those undergoing ovariectomy (76%) than in those not operated on (51%). Cai *et al.* suggest that favorable effect of ovariectomy concerns only patients not undergoing adjuvant chemotherapy (it must be kept in mind, however, that vast majority of persons participating in this study underwent chemotherapy – in total 176 patients)<sup>(17)</sup>. Therefore, in cases necessitating adjuvant chemotherapy due to far advanced clinical stage, prophylactic adnexectomy does not provide any additional benefit.

### SUMMATION AND CLINICAL RECOMMENDATIONS

The incidence of synchronous metastases of colorectal cancer to the ovaries is low, approximating 1%. The incidence of metachronic metastases is similar. Presence of ovarian metastasis of a colorectal cancer is a manifestation of systemic dissemination, which is reflected in 2010 actualized edition of TNM classification; different



## PODSUMOWANIE I WSKAZÓWKI KLINICZNE

Częstość występowania synchronicznych przerzutów raka jelita grubego do jajnika jest mała i wynosi około 1%. Podobna wartość odsetkowa charakteryzuje częstość występowania przerzutów metachronicznych. Obecność przerzutu raka jelita grubego w jajniku jest manifestacją rozsiewu systemowego, co znalazło odzwierciedlenie w zaktualizowanej w 2010 roku klasyfikacji TNM; należy pamiętać o odrębnej wadze rokowniczej przerzutu w jednym w porównaniu z oboma jajnikami (tabela 2).

Na podstawie analizy piśmiennictwa oraz doświadczenia własnego podjęto próbę sformułowania wskazówek klinicznych. Autorzy zastrzegają, że poniższe zalecenia należy modyfikować, uwzględniając indywidualną charakterystykę danej chorej i jej choroby.

1. Nie należy profilaktycznie usuwać niezmiennych makroskopowo jajników. Nie ma także uzasadnienia dla pobierania wycinków z niezmiennych jajników u chorych na raka jelita grubego.
2. W przypadku obecności zmian w jajniku przed decyzją o jego wycięciu należy dokonać bardzo starannej inspekcji całej jamy brzusznej (u co najmniej 40% chorych z przerzutami raka jelita grubego w jajniku stwierdza się rozsiew w innych częściach jamy brzusznej).
3. W przypadku obecności zmian w jajniku, po upewnieniu się o braku innych zmian w jamie brzusznej (z wyjątkiem takich ognisk, które również można pierwotnie lub wtórnie wyciąć lub poddać całkowitej ablacji) i możliwości doszczętnego wycięcia odpowiedniego fragmentu jelita grubego z guzem, należy usunąć zmieniony jajnik (u chorej przed menopauzą) lub oba jajniki (zmieniony i niezmienniony u chorej po menopauzie).
4. Zasadne jest usuwanie jajników zawierających metachroniczne przerzuty, pod warunkiem że jednocześnie możliwe jest pierwotne lub wtórne wycięcie albo ablacja innych, stwierdzonych na podstawie diagnostyki przed- i śródoperacyjnej, pozajajnikowych ognisk choroby.
5. Inne zasady postępowania dotyczą chorych na raka jelita grubego rozwijającego się w ramach genetycznie uwarunkowanych zespołów, takich jak dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (tzw. zespół Lyncha, inaczej *hereditary non-polyposis colorectal cancer*, HNPCC), zespół Peutza i Jeghersa, zespoły związane z mutacjami genów *BRCA1* i *BRCA2*. W przypadku wymienionych zespołów ryzyko zachorowania na pierwotnego raka jajnika jest większe niż ryzyko populacyjne – w związku z leczeniem raka jelita grubego jednocześnie należy zaplanować adekwatne postępowanie profilaktyczne dotyczące między innymi jajników.

prognostic significance of unilateral vs. bilateral invasion must be kept in mind, though (table 2).

Based on analysis of available literature and own experiences, an attempt was made to formulate clinical recommendations, which should be modified depending on individual characteristics of the patient and her disease.

1. Prophylactic excision of normal-appearing ovaries is not warranted, neither is justified collection of tissue samples from grossly normal ovaries.
2. Detection of tumor-invaded ovary requires a very careful inspection of the entire abdominal cavity prior to deciding about its excision, as at least 40% of patients with ovarian metastases of a colorectal cancer present with distant metastases to other abdominal organs.
3. After ruling out of other intra-abdominal tumor foci (except those yielding to primary or secondary excision or total ablation), when the primary tumor is resectable with an adequate segment of the bowel, unilateral (in premenopausal women, involving the diseased ovary) or bilateral (in postmenopausal women, involving the diseased and the contralateral healthy ovary) ovariectomy is justified.
4. Excision of ovaries containing metachronic metastases is warranted if primary or secondary excision or ablation of other extragonadal foci of the disease detected by pre- or intraoperative diagnosis is feasible.
5. Other guidelines apply to colorectal cancer patients affected with hereditary syndromes, e.g. hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome), Peutz-Jeghers syndrome and *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation-associated syndromes. Here, the risk of developing a primary ovarian cancer is higher than in the general population, therefore apart of treating colorectal cancer, these patients require an adequate and comprehensive prophylactic management plan, concerning also their ovaries.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Serwis Whonamedit? [cytowany 17 marca 2013 r.]. Adres: [www.whonamedit.com/doctor.cfm/620.html](http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/620.html).
2. Labianca R., Nordlinger B., Beretta G.D. i wsp.; ESMO Guidelines Working Group: Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 supl. 5: v70–v77.
3. Glimelius B., Pahlman L., Cervantes A., ESMO Guidelines Working Group: Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 supl. 5: v82–v86.
4. Serwis National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines. Colon Cancer, version 3.2013 oraz NCCN Guidelines. Rectal Cancer, version 4.2013) [cytowany 17 marca 2013 r.].
5. Balmaña J., Castells A., Cervantes A.; ESMO Guidelines Working Group: Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2010; 21 supl. 5: v78–v81.
6. Segelman J., Flöter-Rådestad A., Hellborg H. i wsp.: Epidemiology and prognosis of ovarian metastases in colorectal cancer. *Br. J. Surg.* 2010; 97: 1704–1709.

7. Hanna N.N., Cohen A.M.: Ovarian neoplasms in patients with colorectal cancer: understanding the role of prophylactic oophorectomy. *Clin. Colorectal Cancer* 2004; 3: 215–222.
8. Köves I., Vámosi-Nagy I., Besznyák I.: Ovarian metastases of colorectal tumours. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1993; 19: 633–635.
9. Banerjee S., Kapur S., Moran B.J.: The role of prophylactic oophorectomy in women undergoing surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2005; 7: 214–217.
10. Garrett C.R., George B., Viswanathan C. i wsp.: Survival benefit associated with surgical oophorectomy in patients with colorectal cancer metastatic to the ovary. *Clin. Colorectal Cancer* 2012; 11: 191–194.
11. Omranipour R., Abasahl A.: Ovarian metastases in colorectal cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 1524–1528.
12. Moore R.G., Chung M., Granai C.O. i wsp.: Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 87–91.
13. Rayson D., Bouttell E., Whiston F., Stitt L.: Outcome after ovarian/adnexal metastectomy in metastatic colorectal carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2000; 75: 186–192.
14. Wysocki W., Kruszyna T., Komorowski A.: Rak okrężnicy i odbytnicy. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.). *Medycyna Praktyczna – Onkologia* 2010; (2): 93–95.
15. Sieleznoff I., Salle E., Antoine K. i wsp.: Simultaneous bilateral oophorectomy does not improve prognosis of postmenopausal women undergoing colorectal resection for cancer. *Dis. Colon Rectum* 1997; 40: 1299–1302.
16. Young-Fadok T.M., Wolff B.G., Nivatvongs S. i wsp.: Prophylactic oophorectomy in colorectal carcinoma: preliminary results of a randomized, prospective trial. *Dis. Colon Rectum* 1998; 41: 277–285.
17. Cai G.X., Xu Y., Tang D.F. i wsp.: Interaction between synchronous bilateral prophylactic oophorectomy and adjuvant chemotherapy in female patients with locally advanced colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2011; 13: 414–419.

## **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 – umożliwiła doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego.

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

## Hormonalna terapia zastępcza w ginekologii onkologicznej

Hormone replacement therapy in gynecologic oncology

Гормональная заменяющая терапия в онкологической гинекологии

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Operacyjnej, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Kaliszu

<sup>3</sup> Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Correspondence to: Kamila Witzak, Klinika Ginekologii Operacyjnej, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, tel.: 61 841 94 90,

e-mail: kamila.a.witzak@gmail.com

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Zwiększające się z wiekiem ryzyko zachorowania na nowotwory żeńskich narządów płciowych, wzrost poziomu świadomości społecznej, profilaktyki onkologicznej, lepsze możliwości diagnostyczne oraz terapeutyczne schorzeń nowotworowych przyczyniają się do wzrostu liczby pacjentek w wieku menopauzalnym po leczeniu onkologicznym. Problem dotyczy również kobiet w młodym wieku, wymagających radykalnego leczenia chirurgicznego obejmującego usunięcie jajników, radioterapię i chemioterapię. Coraz częstszy problem w praktyce ginekologicznej stanowi aspekt stosowania hormonalnej terapii zastępczej u pacjentek z chorobą nowotworową w wywiadzie. Usunięcie jajników przed menopauzą skutkuje rozwojem zmian zanikowych w tkankach estrogenozależnych, osteoporozę, schorzeń układu sercowo-naczyniowego i układu moczowo-płciowego, dysfunkcji seksualnych, objawów wazomotorycznych oraz pogorszeniem jakości życia, stanowi przyczynę rozwoju zaburzeń gospodarki lipidowej oraz wpływa na kondycję psychiczną. Bezwzględnym przeciwwskazaniem do stosowania hormonalnej terapii wieku menopauzalnego jest czynna estrogenozależna choroba nowotworowa. Pozostałe sytuacje kliniczne i związane z nimi kontrowersje dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii, szczególnie w aspekcie nowotworów hormonozależnych, skłaniają do licznych prób wypracowania ujednoczonych, obowiązujących wytycznych stosowania leczenia hormonalnego wieku menopauzalnego w tej grupie pacjentek. W opracowaniu omówiono hormonalną terapię zastępczą w kontekście udziału w procesie karcynogenezy oraz stosowania leczenia u pacjentek z rozpoznaną aktualnie lub w przeszłości chorobą nowotworową. Celem opracowania jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa stosowania hormonalnej terapii zastępczej w przypadku nowotworów złośliwych: raka endometrium, piersi, jajnika, szyjki macicy, sromu oraz guzów łagodnych: mięśniaków macicy, torbieli endometrialnych.

**Słowa kluczowe:** hormonalna terapia zastępcza, ginekologia onkologiczna, rak piersi, rak endometrium, rak jajnika, rak szyjki macicy, rak sromu, guzy łagodne

### Summary

Age-related increase of risk of developing a genital malignancy in the females, increasing level of health awareness in general population, improved oncologic prevention, better diagnostic techniques and therapies, all of them contribute to increased number of patients at menopausal age completing oncological treatment. The problem concerns also young women, who require radical surgical consisting in oophorectomy, radiotherapy and chemotherapy. An increasingly frequent problem in the gynecologic practice is the use of hormonal replacement therapy in patients with a history of malignancy. Oophorectomy before menopause results in development of atrophic lesions in estrogen-dependent tissues, osteoporosis, cardiovascular and urogenital diseases, sexual dysfunction, vasomotor disorders and compromised quality of life, resulting in disorders of lipid metabolism and affects mental condition. An absolute contraindication for hormonal replacement therapy during menopause is active estrogen-dependent malignancy. Other clinical situations and controversies associated therewith concerning safety, particularly in view of hormone-dependent tumors, result in several attempts at development of uniform and generally accepted guidelines concerning the use of hormonal replacement therapy in menopausal women. This paper discusses hormonal

replacement therapy in the context of its role in the carcinogenesis process and its use in patients with current or past history of a malignancy. The aim of this paper is to present current state-of-the-art in the aspect of safety of hormonal replacement therapy in patients with a malignancy: endometrial cancer, breast cancer, ovarian cancer, cervical cancer, vulvar cancer and also benign tumors, e.g. uterine myoma and endometrial cyst.

**Key words:** hormone replacement therapy, gynecologic oncology, breast cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, cervical cancer, vulvar cancer, benign tumors

## Содержание

Возрастающий с возрастом риск заболевания раком женских половых органов, повышение уровня общественного сознания, онкологической профилактики, лучшие диагностические и терапевтические возможности болезней новообразований способствуют росту количества пациенток в возрасте менопаузы после онкологического лечения. Проблема касается также женщин в молодом возрасте, требующих радикального хирургического лечения, включающего удаление яичников, радиотерапию и химиотерапию. Все более частая проблема в гинекологической практике представляет аспект применения гормональной заменяющей терапии у пациенток с историей опухолевой болезни. Удаление яичников до менопаузы приводит к развитию атрофических изменений в эстрогенных тканях, остеопороза, заболеваний сердечно-сосудистой системы и мочеполовых органов, сексуальной дисфункции, вазомоторных симптомов, и ухудшения качества жизни, является причиной развития нарушений липидного обмена и влияет на психическое состояние. Безусловным противопоказанием для применения гормональной терапии в возрасте менопаузы является действующая эстрогенозависимая опухолевая болезнь. Другие клинические ситуации и связанные с ними разногласия, касающиеся безопасности применения терапии, особенно в аспекте гормонозависимых опухолей, склоняют к многочисленным попыткам составления общих правил применения гормонального лечения в возрасте менопаузы в этой группе пациенток. В статье анализируется гормональная заменяющая терапия в контексте участия в процессе канцерогенеза, а также применения лечения у пациенток с диагнозом (актуальным или в истории) опухолевой болезни. Цель статьи заключается в представлении актуальной информации о безопасности применения гормональной заменяющей терапии в случае злокачественных опухолей: рака эндометрия, груди, яичника, шейки матки, вульвы, а также доброкачественных опухолей: миом матки, эндометриоза.

**Ключевые слова:** гормональная заменяющая терапия, онкологическая гинекология, рак груди, рак эндометрия, рак яичника, рак шейки матки, рак вульвы, доброкачественные опухоли

## WSTĘP

Zwiększające się z wiekiem ryzyko zachorowania na nowotwory żeńskich narządów płciowych, rozwój profilaktyki onkologicznej, wyższy poziom świadomości społecznej, wcześniejsze diagnozowanie umożliwiające skuteczne leczenie schorzeń nowotworowych sprzyjają zwiększaniu liczby pacjentek w wieku menopauzalnym po wcześniejszym leczeniu onkologicznym. Tym samym coraz częstszy problem w praktyce ginekologicznej stanowi aspekt stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) u pacjentek z chorobą nowotworową w wywiadzie. Ważną kwestią jest często młody wiek występowania objawów i niekorzystnych następstw niedoboru estrogenów w przypadku pacjentek z rozpoznaniem choroby nowotworowej, wymagających radykalnego leczenia obejmującego usunięcie przydatków, radioterapię i chemioterapię. Zagadnienia związane z bezpieczeństwem stosowania HTZ budzą z reguły wiele wątpliwości. Przedmiotem licznych dyskusji jest rola HTZ w procesie karcynogenezy oraz korzyści i ryzyko wynikające z jej stosowania w populacji pacjentek obarczonych

## INTRODUCTION

Age-related increase of risk of developing a genital malignancy in the females, improved oncologic prophylaxis, higher level of health awareness in general population, earlier detection of tumors enabling an effective treatment, all contribute to an increased number of menopausal patients completing oncological treatment. Therefore, an increasingly frequent problem in the gynecologic practice becomes the use of hormone replacement therapy in patients with a history of malignancy. An important issue is frequent occurrence of symptoms and negative sequels of estrogen deficit in young women diagnosed with genital malignancy, who require radical treatment including oophorectomy, radiotherapy and chemotherapy. Issues associated with safety of hormonal replacement therapy (HRT) are, as a rule, a matter of controversy. The subject of much debate is the role of HRT in the process of carcinogenesis as well as benefits and risk resulting from its use in the population of patients burdened with a diagnosis of a malignancy, and particularly of a hormone-dependent one.



rozpoznanie choroby nowotworowej, szczególnie nowotworów hormonozależnych.

Niedobór hormonów płciowych związany z wygasaniem funkcji gonad skutkuje rozwojem zmian zanikowych w tkankach estrogenozależnych, osteoporozę, schorzeń układu sercowo-naczyniowego i układu moczowo-płciowego, dysfunkcji seksualnych, objawów wazomotorycznych oraz pogorszeniem jakości życia, stanowi przyczynę rozwoju zaburzeń gospodarki lipidowej oraz wpływa na kondycję psychiczną. Celem HTZ jest zniwelowanie niekorzystnych objawów związanych z okresem klimakterium oraz profilaktyka odległych niekorzystnych następstw hipostrogenizmu. Zastosowanie terapii przynosi niekwestionowane korzyści dla ogólnego stanu zdrowia. Podstawą kwalifikacji do leczenia hormonalnego wieku menopauzalnego jest występowanie objawów deficytu estrogenów, jednak dopiero wnikliwa, zindywidualizowana analiza korzyści oraz ryzyka terapii u danej pacjentki rozstrzyga o jej wdrożeniu.

W świetle wszechobecnych kontrowersji dotyczących omawianych zagadnień na całym świecie podejmowane są próby wypracowania ujednoczonych, obowiązujących wytycznych stosowania HTZ. Pomimo zmiennych opinii dotyczących bezpieczeństwa HTZ na przestrzeni wielu lat wyniki aktualnych, publikowanych badań rozwiewają coraz więcej wątpliwości.

Nasilająca się ogólna tendencja do podnoszenia poziomu jakości życia dotyczy również oddziaływania hormonalnej terapii wieku menopauzalnego. Szeroko rozumiane pojęcie zdrowia zakłada (definicja WHO) stan pełnego, dobrego samopoczucia fizycznego, psychicznego i społecznego. Zalety wynikające ze stosowania HTZ i poprawa jakości życia we wszystkich obszarach wskazanych w definicji zdrowia wydają się nabierać szczególnego znaczenia w odniesieniu do pacjentek dotkniętych chorobą nowotworową. Tytuł niniejszego opracowania wymaga podjęcia tematu HTZ w kontekście ryzyka rozwoju nowotworów oraz stosowania terapii u pacjentek z rozpoznaną aktualnie lub w przeszłości chorobą nowotworową. Celem poniższej publikacji jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa stosowania HTZ w przypadku pacjentek z rozpoznaniem nowotworów złośliwych: raka piersi, endometrium, jajnika, szyjki macicy, sromu oraz guzów łagodnych: mięśniaków macicy, torbieli endometrialnych.

W 2012 roku zostało opublikowane stanowisko Amerykańskiego Towarzystwa Menopauzy (*North American Menopause Society*, NAMS) dotyczące zastosowania estrogenów i progestagenów u kobiet po menopauzie. Część niniejszego opracowania opiera się na najnowszych, opublikowanych w tym dokumencie danych.

## HTZ

Wskazaniem do zastosowania HTZ jest występowanie naczynioruchowych, somatycznych i psychicznych

Deficit of sex hormones associated with fading function of the gonads results in the development of atrophic lesions in estrogen-dependent tissues, osteoporosis, diseases of the cardiovascular and urogenital system, sexual dysfunction, vasomotor symptoms and deteriorating quality of life, may cause disorders of lipid metabolism and affects mental condition. The goal of hormonal replacement therapy is alleviation of menopause-related adverse symptoms and prevention of delayed negative sequels of estrogen deficit. Hormonal replacement therapy provides unquestionable benefits for general health condition.

The basis for qualification for HRT of the menopausal age are symptoms of estrogen deficit, but only an in-depth and individualized analysis of benefits and risks of this therapy in a particular patient should settle the issue of its implementation.

In view of ubiquitous controversies concerning these issues, attempts are made worldwide to develop uniform and universally observed guidelines for use of hormone replacement therapy. Despite changing opinions on safety of HRT over the years, more and more doubts are being elucidated by results of currently published studies.

An ever escalating universal tendency towards improvement of quality of life also concerns effects of HRT of the menopausal age. WHO definition of health, in its broad sense, refers to a state of complete well-being, both on physical, mental and social levels. Benefits resulting from the use of HRT and improvement of quality of life in all areas mentioned by the definition of health, appear to acquire a particular sense when related to patients affected by a malignancy. The subject of this paper assumes discussion of HRT in the context of risk of carcinogenesis and therapeutic protocols in patients with a malignancy, either currently diagnosed or treated in the past.

The aim of this paper is to review current state-of-the-art concerning safety of HRT in patients with a diagnosed malignancy: breast cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, cervical cancer, vulvar cancer and benign tumors: uterine myoma and endometrial cysts.

In 2012 was published a consensus statement of North American Menopause Society (NAMS) concerning the use of estrogens and progestogens in postmenopausal women. This article is based in part on most recent data published in that document.

## HORMONE REPLACEMENT THERAPY

An indication use of HRT is the presence of vasomotor, somatic and mental symptoms of the menopausal syndrome. Mean age at which menopause appears in women living within the circle of Western culture is 50 and in Polish female population –  $49 \pm 3.9^{(1)}$ . In gynecologic oncology, we are frequently forced to radical treatment including oophorectomy, resulting in menopause-related symptoms in much younger women.

objawów zespołu klimakterycznego. Średni wiek występowania menopauzy u kobiet żyjących w kręgu kultury zachodniej wynosi 50 lat, w populacji kobiet w Polsce określa się go na  $49 \pm 3,9$  roku<sup>(1)</sup>. W ginekologii onkologicznej często spotykamy się z koniecznością przeprowadzenia radykalnego leczenia obejmującego usunięcie jajników, wywołującego objawy związane z menopauzą w przypadku dużo młodszych pacjentek.

Przed rozpoczęciem HTZ należy ustalić cel, spodziewane korzyści oraz poziom ryzyka związany z zastosowaniem leczenia u danej pacjentki. Wskaźnik korzyści – ryzyko podlega zmianom w miarę upływu czasu leczenia, dlatego poza wstępnym oszacowaniem wymaga okresowej weryfikacji. Ryzyko związane ze stosowaniem HTZ uzależnione jest od wieku pacjentki, chorób współistniejących, poziomu wyjściowego ryzyka zachorowania na dane schorzenie, wieku wystąpienia menopauzy, przyczyny i czasu, jaki upłynął od wystąpienia menopauzy, planowanego okresu stosowania HTZ, wcześniejszego stosowania terapii hormonalnej: rodzaju, dawki, drogi podania, czasu stosowania.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego zakładają dążenie do rozpoczynania terapii od najmniejszych, skutecznie działających dawek zarówno składnika estrogenowego (1 mg estradiolu lub 0,3 g estrogenów skoniugowanych doustnie, lub 50  $\mu$ g 17- $\beta$  estradiolu przezskórnie), jak i progestagenowego. Zastosowanie terapii niskodawkowej zapewnia maksymalne zredukowanie ryzyka terapii hormonalnej i zwiększenie bezpieczeństwa jej stosowania przy zachowaniu skuteczności porównywalnej z większymi dawkami w odniesieniu do niwelowania objawów wazomotorycznych, zmniejszania dolegliwości związanych z atrofią urogenitalną oraz profilaktyki osteopenii i osteoporozy. Jednocześnie wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem raka piersi, powikłań zatorowo-zakrzepowych i zmniejszonym obciążeniem metabolizmu wątroby oraz zgłaszanych przez pacjentkę objawów niepożądanych: mastalgii, nieprawidłowych krwawień, retencji płynów, zaburzeń nastroju.

## PRZECIWWSKAZANIA DO HTZ

Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania HTZ stanowią (wg NAMS): czynna estrogenozależna choroba nowotworowa, aktywna choroba zakrzepowo-zatorowa, zawał serca (obecny i przebyty), udar mózgu (obecny i przebyty), aktywna choroba wątroby (ostra choroba wątroby, przewlekła niewydolność wątroby ze stwierdzonym poziomem transaminaz dwukrotnie przewyższającym wartość normy), niezdiagnozowane krwawienia z narządów płciowych (do czasu postawienia diagnozy). Do przeciwwskazań względnych należą: niezdiagnozowane guzki piersi, rodzinne występowanie raka piersi, przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, rodzinne występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej<sup>(2)</sup>. Według NAMS dopuszczalne jest stosowanie hormonalnej

Before starting HRT, the goal, expected benefits and level of risk associated with this kind of treatment in a particular patient should be clearly determined. The risk-benefit ratio changes over the course of therapy, therefore it requires periodic re-assessment and verification apart of the initial estimation. The risk of using HRT depends on patient's age, comorbidities, initial baseline risk level of acquiring a particular disease, age of menopause, cause and time elapsing since menopause, planned duration of HRT and history of previous hormonal therapies (type, dosage, route of administration and duration of treatment).

Recommendations of Polish Gynaecological Society include starting therapy by lowest effective doses of both the estrogen component (1 mg estradiol or 0.3 g conjugated estrogens orally or 50  $\mu$ g 17- $\beta$  estradiol transdermally) and the progestogen component. Use of low-dose therapy ensured maximum reduction of HRT-associated risk and enhanced safety, while preserving effectiveness comparable to that obtained using higher doses to reduce vasomotor symptoms, alleviation of ailments associated with urogenital atrophy, and prevention of osteopenia and osteoporosis. At the same time, it reduces the risk of breast cancer, thromboembolic complications and overload of liver metabolism as well as patient-reported adverse effects, e.g. breast pain, abnormal vaginal bleeding, fluid retention and mood swings.

## CONTRAINDICATIONS FOR HRT

Absolute contraindications for HRT include (acc. to NAMS): active estrogen-dependent malignancy, active thromboembolic disease, heart infarct (past and present), brain stroke (past and present), active liver disease (acute liver disease, chronic liver failure with transaminase level more than double above normal) and genital bleeding of unknown etiology (until determination of diagnosis). Relative contraindications include: breast lump of unknown etiology, familial breast cancer, a history of thromboembolic venous disease and familial history of thromboembolic disease<sup>(2)</sup>. According to NAMS, HRT is admissible in breast cancer patients after consultation with treating oncologist and discussion with patient. In the case of FIGO stage I endometrial cancer, in highly differentiated cancer, estrogen therapy (ET) is admissible after hysterectomy. Apart of known contraindications for HRT, it is advisable to pay attention to diseases requiring great caution and close supervision of treatment. In patients with diabetes, HRT is generally not recommended and requires exclusion of 19-nortestosterone derivatives. In cases of endometriosis and uterine myomas, HRT may cause exacerbation of underlying disease, therefore continuous protocol of HRT or tibolone is recommended<sup>(1,2)</sup>. In patients with endometrial adhesions without atypia, either progesterone inserts should be longer or a continuous HRT protocol should be used. A diagnosis

terapii u chorych z rakiem piersi po konsultacji onkologa i dyskusji z pacjentką. W przypadku raka endometrium w stopniu klinicznym FIGO I, w rakach wysoko zróżnicowanych dopuszczalna jest terapia estrogenowa (*estrogen therapy*, ET) po histerektomii. Poza ustalonymi przeciwwskazaniami do wdrożenia HTZ należy zwrócić uwagę na współistnienie jednostek chorobowych wymagających wzmoczonej ostrożności i nadzoru nad leczeniem. U pacjentek obciążonych cukrzycą HTZ nie jest powszechnie zalecana i wymaga wyłączenia stosowania pochodnych 19-nortestosteronu. W przypadkach endometriozy i mięśniaków macicy może dojść do nasilenia choroby, stąd zaleca się ciągle schemat HTZ lub tibolon<sup>(1,2)</sup>. Po rozpoznaniu rozrostów endometrium bez atypii należy wydłużyć wstawkę progestagenową lub zastosować ciągle schemat HTZ. Stwierdzenie występowania rozległych żyłaków kończyn dolnych, kamicy pęcherzyka żółciowego, padaczki, rodzinnej mieszanej hipercholesterolemii lub hipertrójglicydemii obliguje do unikania doustnej drogi podawania leków. Wybór przezskórnej drogi podania, a tym samym korzyść związana z unikaniem efektu pierwszego przejścia, wydaje się zasadny w przypadku towarzyszącego lekkiego nadciśnienia, nadwagi, cukrzycy, żyłaków kończyn dolnych, kamicy żółciowej, dolegliwości gastrycznych, hipertrójglicydemii i nikotynizmu<sup>(1,3)</sup>.

### MENOPAUAZ CHIRURGICZNA

Okolo 50–60% pacjentek po 40. roku życia poddawanych jest operacji usunięcia macicy wraz z przydatkami<sup>(4)</sup>. Usunięcie jajników przed menopauzą wiąże się z gwałtownym obniżeniem stężeń hormonów jajnikowych i szybkim wystąpieniem objawów niedoboru estrogenów, co niekorzystnie wpływa również na jakość okresu rekonwalescencji<sup>(1)</sup>. HTZ zalecana jest u pacjentek w okresie przedmenopauzalnym poddanych operacji usunięcia jajników ze wskazań onkologicznych zarówno z powodu zmian łagodnych, jak i złośliwych po uwzględnieniu przeciwwskazań i uzyskaniu zgody pacjentki. Rekomendowana jest wczesna substytucja estrogenowa lub estrogenowo-androgenowa. Wdrożenie leczenia na przełomie 1. i 2. doby po operacji koreluje z dynamiką zmian poziomu estradiolu u pacjentek w okresie przedmenopauzalnym poddanych operacji usunięcia przydatków. Poziom estradiolu ulega gwałtownemu obniżeniu w 1. dobie po operacji, uzyskując 10% stężenia właściwego dla okresu premenopauzy w 2. dobie. Brak substytucji jest równoważny z wystąpieniem najniższego stężenia 17-β estradiolu oraz objawów wypadowych w 3. dobie po zabiegu. Zaleca się rozpoczęcie substytucji w okresie pooperacyjnym dawkami 80–100 μg estradiolu na dobę początkowo przezskórnie lub donosowo oraz stopniowe zmniejszanie dawek aż do poziomu minimalnej dawki skutecznej<sup>(1,4-6)</sup>. Według niektórych autorów wdrożenie leczenia może nastąpić w momencie pojawienia się pierwszych objawów naczynioruchowych<sup>(2)</sup>. Późniejsze wdrożenie terapii wydaje się

of extensive varices of inferior extremities, cholelithiasis, epilepsy, familial mixed hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia, requires avoidance of oral administration of drugs. Choice of transdermal route of administration and benefits associated with avoidance of the “first pass effect”, appears justified in cases of coexisting mild arterial hypertension, overweight, diabetes, leg varices, cholelithiasis, gastric ailments, hypertriglyceridemia and tobacco smoking<sup>(1,3)</sup>.

### SURGICAL MENOPAUSE

Nearly 50–60% of patients over 40 undergo hysterectomy combined with adnexectomy<sup>(4)</sup>. Excision of the ovaries before menopause results in a rapid decrease of serum level of ovarian hormones and an equally rapid development of symptoms of estrogen deficit, adversely affecting the quality of recovery<sup>(1)</sup>. HRT is therefore recommended in premenopausal patients undergoing oophorectomy for oncologic reasons, both due to benign and malignant lesions, after considering contraindications and after obtaining patient’s consent. Recommended is early estrogen or estrogen-androgen substitution. Starting treatment on the 1<sup>st</sup> or 2<sup>nd</sup> postop days correlates with dynamics of shifts of estradiol level in premenopausal patients subjected to adnexectomy. Estradiol level drops rapidly on the 1<sup>st</sup> postop day, reaching 10% of its normal premenopausal level on postop day 2. Lack of substitution results in lowest 17-β estradiol level and symptoms of hormonal imbalance on the 3<sup>rd</sup> postop day. It is recommended to start substitution right after surgery with 80–100 μg estradiol daily, initially transdermally or intranasally, with gradual reduction of dose down to minimal effective one<sup>(1,4-6)</sup>. In some authors’ opinion, institution of treatment may take place at the time of development of first vasomotor symptoms<sup>(2)</sup>. Delayed institution of treatment appears safer due to enhanced risk of thromboembolic complications in the early postoperative period. Also for this reason, oral route of estrogen preparations is not recommended either.

### ENDOMETRIAL CANCER

Biological activity of estrogens results in enhanced mitotic divisions of endometrial cells and activation of local growth factors. Pathological proliferation of uterine mucosa: simple, complex, atypical, up to early stages of endometrial cancer correlates with long-term activity of estrogens administered in continuous or cyclic therapy, not counterbalanced by an adequate level of progestogens. Protective action of progestogens consists in limiting excessive proliferation of endometrial cells stimulated by estrogens. Inhibition of endometrial proliferation is mediated by reduction of estrogen receptor density, induction of estradiol degrading enzymes, inhibition of DNA synthesis in endometrial cells and reduction

bezpieczniejsze z uwagi na zwiększone ryzyko występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie pooperacyjnym. Z tego też powodu nie zaleca się doustnej drogi podawania preparatów estrogenowych.

## RAK ENDOMETRIUM

Pod wpływem działania estrogenów ulegają nasileniu podziały mitotyczne komórek endometrium oraz aktywacja miejscowych czynników wzrostu. Występowanie patologicznego rozrostu błony śluzowej jamy macicy: prostego, złożonego, atypowego aż po wczesne stadium raka endometrium koreluje z długotrwałym działaniem estrogenów podawanych w terapii ciągłej lub cyklicznej, niezrównoważonej odpowiednim poziomem progestagenów. Protekcyjne działanie progestagenów polega na ograniczaniu nadmiernej proliferacji stymulowanych estrogenami komórek endometrium. Hamowanie rozrostu endometrium odbywa się poprzez obniżenie liczby receptorów estrogenowych, indukcję enzymów metabolizujących estradiol, hamowanie syntezy DNA w komórkach błony śluzowej macicy i zmniejszanie aktywności mitotycznej transkrypcji onkogenów pozostających pod wpływem oddziaływania estrogenów<sup>(7,8)</sup>.

Systemowa terapia estrogenowa u pacjentek po menopauzie, z zachowaną macicą wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka endometrium. Wskaźnik ryzyka zależy od dawki i czasu stosowania ET. Z przeprowadzonych metaanaliz wynika, iż całkowity współczynnik ryzyka raka endometrium wynosi 2,3 (95% CI, 2,1–2,5) i wzrasta do 9,5 w przypadku stosowania ET powyżej 10 lat<sup>(9)</sup>. Podwyższony poziom ryzyka utrzymuje się przez kilka do dziesięciu lat po zaprzestaniu stosowania ET, nawet przy wdrożeniu kolejnego systemu terapii zawierającego progestagen. Ryzyko rozrostu i raka endometrium nie zmniejsza się podczas terapii sekwencyjnej. Rekomenduje się zrównoważenie terapii estrogenowej odpowiednią dawką progestagenów u pacjentek z zachowaną macicą stosujących systemową ET<sup>(9,10)</sup>. Efekt działania progestagenu zależy od czasu trwania ekspozycji na progestagen. Minimalny czas stosowania wynosi 10, a optymalnie 12–14 dni w miesiącu. Krótsze niż 10-dniowe podawanie progestagenu powoduje rozwój rozrostu endometrium u 2–3% kobiet rocznie<sup>(11)</sup>. Zastosowanie progestagenu powyżej 10 dni na cykl redukuje częstość zachorowania na raka endometrium do wartości występującej w populacji kobiet niestosujących HTZ. Lepszą ochronę endometrium zapewnia schemat terapii ciągłej<sup>(2,12)</sup>.

Niekorzystny wpływ estrogenów wcześniej obserwowany jest wśród kobiet szczupłych, bez obciążeń w postaci nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Rak endometrium związany ze stosowaniem estrogenów wykrywany jest we wcześniejszym stadium zaawansowania, wykazuje wyższy stopień zróżnicowania histologicznego, niższy stopień zaawansowania klinicznego, lepsze rokowanie dzięki wcześniejszemu

of mitotic activity of estrogen-controlled transcription oncogenes<sup>(7,8)</sup>.

Systemic estrogen therapy in postmenopausal patients with a preserved uterus is associated with increased risk of induction of endometrial cancer. Risk index depends on dose and duration of ET. Meta-analyses indicate that cumulative risk index for endometrial cancer is 2.3 (95% CI, 2.1–2.5) and increases to 9.5 when ET lasts for over 10 years<sup>(9)</sup>. Elevated risk level persists for several (up to 10) years after cessation of ET, even after starting another therapy protocol including progestogen. Risk of proliferation and cancer of the endometrium does not decrease under sequential therapy. It is therefore recommended balancing of estrogen therapy by an appropriate dose of progestogens in patients with preserved uterus using systemic ET<sup>(9,10)</sup>. The effect of progestogen depends on duration of exposure to progestogen. Minimal duration of the therapy is 10 and optimal is 12–14 days per month. Shorter than 10 days' courses of progestogen result in proliferation of endometrium in 2–3% of women annually<sup>(11)</sup>. Administration of progestogen during more than 10 days per cycle reduced the incidence of endometrial cancer to values seen in women not using HRT. Better protection of endometrium is provided by continuous therapy protocol<sup>(2,12)</sup>.

Unfavorable effect of estrogens manifests earlier in slim women, not burdened by arterial hypertension and disturbances of carbohydrate metabolism. ET-related endometrial cancer is detected at earlier clinical stages and is associated with a higher differentiation grade, lower clinical stage and better prognosis due to earlier detection, reduced propensity to infiltrate myometrium and usually affects younger patients. Diagnosis of the tumor is more frequently associated with endometrial proliferation and adenomyosis<sup>(11)</sup>.

ET in women with a history of treatment of endometrial cancer is associated with the risk of development of local recurrence and induction of occult metastatic foci. It appears, however, that patients who obtained a complete cure (highly differentiated tumor, limited infiltration of myometrium and over two years without a recurrence), may be candidates for institution of the therapy. Several clinical studies have confirmed the effect of treatment on prolongation of survival in a group of patients with low risk of recurrence (low clinical stage, high histological grade, invasion of myometrium of less than 1/2 of its thickness, no metastases)<sup>(13–15)</sup>. In patients treated for endometrial cancer, the recommended protocol is continuous combined estrogen-progestogen therapy (EPT) using the lowest effective dose of estrogen (0.625 mg conjugated estrogens or 1 mg estradiol orally or 50 µg estradiol transdermally daily) and a low or moderate dose of progestogen (2.5–10 mg medroxyprogesterone daily).

In patients treated for endometrial cancer, the decision about starting HRT should be individualized, as adverse effects of estrogen deficit and compromised quality



wykrywaniu, mniejszą skłonność naciekania błony mięśniowej macicy, dotyczy przeważnie chorych młodszych. Rozpoznanie nowotworu częściej towarzyszą rozrosty endometrium i adenomioza<sup>(11)</sup>.

Estrogenoterapia u kobiet leczonych w przeszłości z powodu raka endometrium niesie zagrożenie związane z rozwojem wznowy miejscowej oraz indukcją utajonych ognisk przerzutowych. Wydaje się jednak, iż pacjentki, u których osiągnięto całkowite wyleczenie (rak wysoko zróżnicowany, niewielkie naciekanie mięśnia macicy, powyżej dwóch lat bez wznowy procesu nowotworowego), mogą być kandydatkami do wdrożenia terapii. Wieloma badaniami klinicznymi potwierdzono wpływ leczenia na wydłużenie czasu przeżycia w grupie pacjentek z niskim ryzykiem wznowy (niski stopień zaawansowania klinicznego, wysoki stopień zróżnicowania histologicznego, inwazja mięśnia macicy poniżej 1/2 grubości, brak przerzutów)<sup>(13-15)</sup>. Schematem zalecanym u chorych leczonych z powodu raka trzonu macicy jest ciągła terapia estrogenowo-progestagenowa (*combined estrogen-progestogen therapy*, EPT) z zastosowaniem najmniejszej skutecznej dawki estrogenu (0,625 mg estrogenów skoniugowanych lub 1 mg estradiolu doustnie, lub 50 µg estradiolu transdermalnie dziennie) i małej lub średniej dawki progestagenu (2,5-10 mg medroksyprogesteronu dziennie).

U pacjentek leczonych z powodu raka endometrium decyzja o zastosowaniu HTZ powinna być zindywidualizowana, gdyż niepożądane objawy niedoboru estrogenów i pogorszenie jakości życia stanowią przeciwwagę dla potencjalnego ryzyka nawrotu choroby<sup>(2,3)</sup>.

Pomimo braku bezpośrednich danych określających bezwzględne przeciwwskazania do stosowania ET i EPT u pacjentek po przebytych uprzednio leczeniu raka endometrium, na podstawie rekomendacji towarzystw ginekologicznych nie zaleca się powszechnego stosowania hormonalnej terapii (ET i EPT) u pacjentek z rakiem endometrium w wywiadzie<sup>(9)</sup>.

## RAK PIERSI

Zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi pozostaje w korelacji z rodzinnym występowaniem nowotworu złośliwego piersi i jajnika, chorobą włóknisto-torbielowatą piersi z rozpoznaną atypią, wczesnym wiekiem menarche i późnym wiekiem wystąpienia menopauzy oraz niemożnością zajścia w ciążę i zajściem w pierwszą ciążę w starszym wieku. Rodzinne występowanie raka piersi stanowi dla pacjentki duże obciążenie psychiczne, jednak większość genetycznie uwarunkowanych, złośliwych nowotworów piersi pozbawiona jest receptorów estrogenowych, stąd stwierdzenie czynników ryzyka nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do zastosowania HTZ<sup>(2,12)</sup>. HTZ wydaje się w podobnym stopniu wpływać na ryzyko raka piersi co późna, naturalna menopauza, odpowiednio 2,3% i 2,8%, a wzrost poziomu ryzyka koreluje z długością terapii, szczególnie przy jej rozpoczęciu

of life are a counterbalance for potential risk of recurrence of the disease<sup>(2,3)</sup>.

Despite lack of direct data defining absolute contraindications for use of ET and EPT in patients with a history of treatment of endometrial cancer, based on recommendations of gynecologic societies, routine use of HRT (both ET and EPT) is not recommended in patients who have been treated for endometrial cancer<sup>(9)</sup>.

## BREAST CANCER

Enhanced risk of development of breast cancer correlates with familial occurrence of malignancies of breast and ovary, fibrocystic dysplasia with a diagnosed atypia, early menarche and late menopause and inability to conceive and first gestation at an advanced age. Familial history of breast cancer constitutes a considerable mental burden for the patients, although most genetically determined malignant breast tumors are devoid of estrogen receptors, so mere presence of risk factors is not an absolute contraindication for HRT<sup>(2,12)</sup>. It appears that HRT affects the risk of breast cancer in a similar way as delayed natural menopause, by 2.3% and 2.8%, respectively, while increase of risk level correlates with duration of the therapy, particularly when it is initiated past the age of 50. The risk of development of invasive breast cancer increases in women using HRT for over 5 years and addition of progestogens only increases this risk. Development of a breast cancer during HRT is associated with lower risk of death, probably due to more frequent follow-up visits and earlier diagnosis.

## BREAST CANCER – EPT

Incidence of breast cancer increases between the 3<sup>rd</sup> and the 5<sup>th</sup> year of EPT. The view evolves, but is still not in force, that increased risk of breast cancer during EPT results from promotion of pre-existing cancer foci at pre-clinical stage. In several authors' opinion, some of pre-existing cancer foci might have never passed into the phase of further growth without exogenous hormonal stimulation<sup>(9)</sup>. EPT, and to a lesser degree ET, are responsible for enhanced cellular proliferation, mastodynia and increased mammographic density. EPT further limits interpretation of mammographies, delaying thus the detection of tumors<sup>(9)</sup>.

In studies performed by Women's Health Initiative (WHI), an elevated risk of breast cancer during EPT was expressed by denoting 8 new cases of breast cancer in a group of 10 000 women using EPT for at least 5 years. Unfortunately, published results of this study do not provide precise data concerning analysis of risk depending on type of therapy (continuous or sequential) or type of progestogens used, while observational data suggest an increased risk associated with continuous therapy. Initial analysis of WHI study revealed that increased

po 50. roku życia kobiety. Ryzyko rozwoju inwazyjnego raka piersi wzrasta u kobiet stosujących hormonalną terapię powyżej pięciu lat i udział progestagenów ryzyko to zwiększa. Wystąpienie raka piersi w trakcie stosowania HTZ wiąże się z mniejszym ryzykiem zgonu, prawdopodobnie z powodu częstszego wykonywania badań kontrolnych i wczesnego rozpoznania.

### RAK PIERSI – EPT

Częstość rozpoznawania raka piersi wzrasta pomiędzy 3. a 5. rokiem stosowania EPT. Ewoluuje, choć jeszcze nie obowiązuje pogląd, że wzrost ryzyka rozwoju raka piersi w trakcie stosowania EPT wynika z promowania uprzednio istniejących ognisk nowotworu w stadium przedklinicznym. Uważa się również, że niektóre z istniejących ognisk nowotworu mogłyby nigdy nie przejść w fazę dalszego rozwoju bez egzogennej stymulacji hormonalnej<sup>(9)</sup>. EPT oraz w mniejszym stopniu ET odpowiedzialne są za nasiloną proliferację komórek, ból piersi oraz wzrost gęstości mammograficznej. EPT dodatkowo ogranicza interpretację mammografów, powodując opóźnienie rozpoznania nowotworu<sup>(9)</sup>.

W badaniach Women's Health Initiative (WHI) zwiększone ryzyko raka piersi w trakcie stosowania EPT wyrażone było stwierdzeniem ośmiu nowych przypadków raka piersi w grupie 10 000 kobiet stosujących EPT przez pięć lat lub dłużej. Niestety, opublikowane wyniki badania nie precyzowały danych dotyczących analizy ryzyka w zależności od rodzaju terapii: ciągła lub sekwencyjna oraz rodzaju zastosowanych progestagenów, jakkolwiek dane obserwacyjne sugerują zwiększenie ryzyka w systemie terapii ciągłej. We wstępnej analizie badania WHI wzrost ryzyka raka piersi ograniczał się do grupy pacjentek stosujących EPT przed rozpoczęciem badania, a dodatkowe analizy danych pozwoliły na stwierdzenie zależności pomiędzy czasem od wystąpienia menopauzy do rozpoczęcia stosowania EPT a ryzykiem wystąpienia raka piersi. W grupie kobiet, które wcześniej po wystąpieniu menopauzy rozpoczęły EPT i kontynuowały leczenie powyżej pięciu lat, obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi w porównaniu z kobietami, które rozpoczęły stosowanie EPT w czasie powyżej pięciu lat od menopauzy. Powyższa zależność została również potwierdzona w wynikach prospektywnych kohortowych badań przeprowadzonych w populacji kobiet we Francji oraz w badaniu Million Women Study (MWS). Zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi stwierdzono w grupie Francuzek rozpoczynających terapię hormonalną w czasie poniżej trzech lat od menopauzy, w odróżnieniu od grupy rozpoczynającej terapię po upływie trzech lat. Badacze przeprowadzający MWS odnotowali zwiększone ryzyko wśród pacjentek rozpoczynających terapię hormonalną krótko po menopauzie<sup>(9)</sup>.

Dane pochodzące z dużych badań obserwacyjnych sugerują, że terapia EPT z użyciem mikronizowanego

risk of breast cancer was limited to patients using EPT prior to inclusion in the study, while additional analyses of data revealed correlations between time elapsing since menopause to institution of EPT and risk of breast cancer development. In the group of women who started EPT early after menopause and continued it for over 5 years, there was an increased risk of breast cancer compared with women who started EPT over 5 years after their menopause. This correlation was also confirmed by prospective cohort studies on French women and by the Million Women Study (MWS). Elevated risk of breast cancer was noticed in a group of French women starting hormonal therapy within less than 3 years since their menopause, in contrast to those starting the therapy after over three years. Investigators responsible for MWS noticed an increased risk among women starting hormonal therapy shortly after their menopause<sup>(9)</sup>.

Data from large-scale observational trials suggest that EPT using micronized progesterone is associated with lower risk of breast cancer when it is administered for a short time. The risk increases with longer use of every type of EPT<sup>(9)</sup>. Independent of type of therapy, elevated risk of new diagnosis of breast cancer decreases 3 years after cessation of EPT.

### BREAST CANCER – ET

An analysis of data provided by WHI including women using ET did not demonstrate any increase of risk of breast cancer after a mean of 7.1 years of treatment. Reduced risk was observed in all three age groups studied, depending on age of ET institution: 50–59 years, 60–69 years or 70–79 years. Furthermore, women using ET had reduced risk of ductal cancer (HR: 0.71; 95% CI, 0.52–0.99)<sup>(9)</sup>.

Nevertheless, observational studies show, that the risk may increase if the therapy is continued for 10–15 years<sup>(10)</sup>.

### HRT AFTER BREAST CANCER TREATMENT

The issue of safety of HRT in patients with a history of breast cancer treatment is a matter of much controversy and providing an unequivocal answer in view of current analyses is difficult. Data provided by observational trials suggest safety of HRT concerning recurrence of breast cancer, although the basic objection to results published on their basis is selection of patients using ET from low-risk group for breast cancer recurrence. Study dealing with the use of HRT in patients with a history of breast cancer and presenting severe vasomotor symptoms was interrupted after 2 years of observation, when a significant increase of number of newly diagnosed breast cancers was noticed among women on hormonal therapy. In view of these facts, NAMS emphasizes that

progesteronu wiąże się z niskim ryzykiem raka piersi przy krótkim czasie stosowania – ryzyko wzrasta przy długotrwałym stosowaniu każdego rodzaju EPT<sup>(9)</sup>. Niezależnie od typu terapii podwyższone ryzyko nowego rozpoznania raka piersi maleje po trzech latach od zakończenia stosowania EPT.

### RAK PIERSI – ET

Analiza wyników badania WHI przeprowadzonego w grupie kobiet stosujących ET nie wykazała wzrostu ryzyka raka piersi po średnio 7,1 roku trwania leczenia. Zmniejszone ryzyko obserwowano we wszystkich trzech badanych grupach wiekowych, w zależności od wieku rozpoczęcia ET: 50–59 lat, 60–69 lat, 70–79 lat. Dodatkowo w grupie kobiet stosujących ET stwierdzono zmniejszone ryzyko wystąpienia raka przewodowego (HR, 0,71; 95% CI, 0,52–0,99)<sup>(9)</sup>.

Jednak z badań obserwacyjnych wynika, że w przypadku kontynuowania terapii przez 10 do 15 lat ryzyko może wzrastać<sup>(10)</sup>.

### HTZ PO LECZENIU RAKA PIERSI

Problem bezpieczeństwa stosowania HTZ u pacjentek po uprzednim leczeniu raka piersi budzi szereg kontrowersji i udzielenie jednoznacznej odpowiedzi w świetle obecnych analiz jest trudne. Dane pochodzące z badań obserwacyjnych sugerują bezpieczeństwo stosowania HTZ w odniesieniu do nawrotów raka piersi, jednakże podstawowym zarzutem dotyczącym publikowanych na ich podstawie wyników jest dobór pacjentek z grupy niskiego ryzyka nawrotu raka piersi stosujących ET. Badanie dotyczące stosowania terapii hormonalnej u pacjentek chorujących w przeszłości na raka piersi i prezentujących nasilone objawy wazomotoryczne zostało zakończone po upływie dwóch lat, gdy znamienne wzrosła liczba nowo diagnozowanych przypadków raka piersi w grupie stosującej hormonalną terapię. Wobec powyższego NAMS podkreśla, że bezpieczeństwo tej terapii u pacjentek leczonych w przeszłości z powodu raka piersi nie zostało sprawdzone i jej wdrożenie może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wznowy<sup>(9)</sup>.

Jednak wiele publikowanych danych nie wykazuje zwiększonego ryzyka nawrotu choroby i przemawia za bezpieczeństwem stosowania hormonalnej terapii, dopuszczając tym samym jej stosowanie przy występowaniu nasilonych objawów wypadowych<sup>(11,16)</sup>.

### RAK JAJNIKA

Publikowane dane dotyczące korelacji pomiędzy stosowaniem HTZ a ryzykiem rozwoju raka jajnika pozostają sprzeczne. W większości analiz epidemiologicznych nie wykazano związku bądź stwierdzono bardzo niewielki wpływ terapii hormonalnej na ryzyko występowania raka

safety of this kind of therapy in patients with a history of breast cancer has not been confirmed and its institution may be associated with an increased risk of recurrence<sup>(9)</sup>.

Nevertheless, several published studies do not confirm an increased risk of disease recurrence, thus supporting the thesis about safety of HRT, thus justifying its use in persons with severe symptoms of hormonal deficit<sup>(11,16)</sup>.

### OVARIAN CANCER

Published data concerning correlation between HRT and development of ovarian cancer remain contradictory. Most epidemiological analyses do not show any such correlation, or effect of hormonal therapy on the risk of ovarian cancer was weak, thereby counterbalancing a fairly large body of evidence from publications based on observational studies documenting an association between HRT and an increased risk of this malignancy, particularly with longer duration of the therapy.

WHI trial in postmenopausal women using EPT for a mean of 5.6 years has not shown any significant increase of risk of ovarian cancer. In fact, there were 4.2 cases of ovarian cancer among 10 000 patients using HRT and 2.7 such cases among 10 000 women receiving placebo.

One meta-analysis of ovarian cancer risk revealed a 1.11-fold increase for EPT and a 1.28-fold increase for ET annually, while another meta-analysis showed an increase of relative risk (RR) of 1.24 independent of the type of HRT used<sup>(9)</sup>. Based on still another meta-analysis, a statistically significant relative risk (RR) index for ovarian cancer was 1.03 when using HRT for less than 5 years and 1.21 in women using HRT for over 10 years. Use of ET was associated with higher cancer risk compared with the use of EPT<sup>(10)</sup>.

It should be then assumed that correlation between ovarian cancer and EPT for less than 5 years is very small, if any.

Assessment of safety of HRT in patients at risk of developing ovarian cancer, with a history of mutation of the *BRCA* gene, should be considered mainly in view of this rare correlation<sup>(10)</sup>.

Effect of HRT on risk of ovarian cancer remains an unresolved issue, even if most clinical controlled trial did not show such an increased risk<sup>(8)</sup>.

### CERVICAL CANCER

Until recently, cervical cancer was considered hormone-resistant, although WHI trials concerning EPT revealed a higher annual coefficient of cervical pathology in menopausal women using EPT compared to those receiving placebo<sup>(17)</sup>. Infection with oncogenic types of HPV and development of cervical cancer are subject to modifications depending on hormonal shifts. Cervical

jajnika, co stanowi przeciwwagę dla dość dużej liczby danych pochodzących z badań obserwacyjnych wykazujących związek pomiędzy HTZ a zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego nowotworu, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu terapii.

W badaniu WHI u kobiet po menopauzie stosujących EPT średnio przez 5,6 roku nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu ryzyka występowania raka jajnika. Odnotowano występowanie 4,2 przypadku raka jajnika na 10 000 wśród pacjentek stosujących hormonalną terapię oraz 2,7 przypadku na 10 000 w grupie przyjmującej placebo.

W jednej z metaanaliz ustalono 1,11-krotny dla EPT oraz 1,28-krotny dla ET wzrost ryzyka występowania raka jajnika na rok, podczas gdy w kolejnej metaanalizie wykazano RR 1,24 niezależnie od rodzaju stosowanej hormonalnej terapii<sup>(9)</sup>. Na podstawie kolejnej metaanalizy określono znaczący statystycznie wskaźnik ryzyka raka jajnika RR 1,03 przy stosowaniu terapii poniżej pięciu lat oraz wzrost wartości RR 1,21 w grupie stosującej leczenie przez okres powyżej dziesięciu lat. Stosowanie ET było związane z występowaniem większego ryzyka raka w porównaniu ze stosowaniem EPT<sup>(10)</sup>.

Należy zatem przyjąć, że korelacja pomiędzy rakiem jajnika a stosowaniem EPT poniżej pięciu lat jest bardzo niewielka, jeśli w ogóle istnieje.

Ocena bezpieczeństwa HTZ w przypadku pacjentek z grupy ryzyka zachorowania na raka jajnika, w przypadku stwierdzenia w wywiadzie obciążenia występowaniem mutacji genu *BRCA*, powinna być w szczególności dokonywana pod kątem tej rzadkiej zależności<sup>(10)</sup>.

Wpływ HTZ na ryzyko wystąpienia raka jajnika pozostaje kwestią nierozstrzygniętą, mimo iż większość badań kliniczno-kontrolnych nie wykazuje wzrostu ryzyka<sup>(8)</sup>.

## RAK SZYJKI MACICY

Rak szyjki macicy do niedawna uważany był za nowotwór hormonalnie niezależny, jednak badania WHI w zakresie stosowania EPT wykazały wyższy roczny współczynnik występowania patologii szyjki macicy w grupie kobiet w okresie menopauzy stosujących EPT w stosunku do grupy placebo<sup>(17)</sup>. Infekcja związana z występowaniem onkogennych typów HPV oraz rozwój raka szyjki macicy podlegają modyfikacjom pod wpływem zmian hormonalnych. Dowiedziono, że rak szyjki macicy najczęściej rozwija się w obrębie nabłonka metaplastycznego strefy przekształceń, stanowiącej element docelowy zarówno dla infekcji onkogennych typów HPV, jak i hormonów steroidowych, a wśród nich estrogenów i progesteronu zawartych zarówno w preparatach antykoncepcyjnych, jak HTZ<sup>(18-20)</sup>. Progesteron zaliczany jest do grupy kofaktorów transformacji nowotworowej na podłożu infekcji onkogennymi typami HPV<sup>(21-23)</sup>. W przeciwieństwie do progestagenów zarówno fizjologiczne stężenie naturalnych estrogenów, jak i stosowane w preparatach

cancer most often develops within the metaplastic epithelium of the transformation zone, which is the target both for infection by oncogenic HPV strains and steroid hormones, including estrogens and progesterone, present both in contraceptive preparations and in HRT<sup>(18-20)</sup>. Progesterone is considered one of cofactors of malignant transformation caused by infection by oncogenic HPV types<sup>(21-23)</sup>. As opposite to progestogens, estrogens both in their natural form and in exogenous hormonal preparations, do not affect significantly increased expression of HPV in cervical epithelium nor progression of cervical cancer<sup>(5,24,25)</sup>. In the group of women with a history of using estrogens only, the risk of cervical cancer decreased proportional to duration of treatment and was OR = 0.6 in those treated for less than 12 months and OR = 0.5 for those treated for over 12 months compared with women not using estrogen preparations<sup>(5)</sup>. Protective effect of estrogens is more pronounced when treatment is begun in women under 50.

## VULVAR CANCER

Stimulation of malignant transformation of vulvar epithelium infected by HPV under the influence of progesterone has been observed HPV<sup>(26)</sup>. Studies of effect of estrogens on biology of vulvar cancer allow us to state that based on epidemiological data, there is no correlation between use of ET and precancerous states or vulvar cancer. In a study by Scherman *et al.*<sup>(26)</sup>, relative risk of acquiring vulvar cancer in patients receiving estrogens was 1.2 (95% CI, 0.7-2.1). There is no evidence for an increased risk of recurrence of vulvar cancer in patients using ET. Therefore, based on several publications, use of HRT in patients treated for vulvar cancer is not contraindicated, although authors emphasize lack of highest quality studies concerning this issue<sup>(27)</sup>.

## ENDOMETRIAL TUMORS

Use of HRT in patients with endometriosis may be associated with exacerbation of the disease process, therefore the recommended form of HRT is continuous EPT or tibolone<sup>(2,12)</sup>.

## UTERINE MYOMA

Due to proven sensitivity of uterine myoma to biological effect of estrogens and progestogens, there is a theoretical possibility of tumor growth in response to HRT. Nevertheless, standard doses of combined HRT very rarely stimulate growth of smooth-cell myomas. The recommended protocol in this setting is continuous EPT. Tibolone and raloxifene are devoid of myoma-stimulating activity<sup>(12,28,29)</sup>.



hormonalnych nie wpływają znamienne na zwiększenie ekspresji HPV w nabłonku oraz progresję raka szyjki macicy<sup>(5,24,25)</sup>. W grupie kobiet stosujących w przeszłości preparaty zawierające wyłącznie estrogeny ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy malało proporcjonalnie do czasu stosowania preparatu i wynosiło OR = 0,6 u kobiet przyjmujących preparaty przez okres < 12 miesięcy oraz OR = 0,5 dla grupy pacjentek poddanych terapii > 12 miesięcy w porównaniu z kobietami niestosującymi preparatów estrogenowych<sup>(5)</sup>. Protekcyjny wpływ estrogenów jest silniejszy przy rozpoczęciu terapii u kobiet poniżej 50. roku życia.

## RAK SROMU

Pod wpływem progesteronu obserwuje się nasilenie aktywności transformacji nowotworowej w obrębie nabłonka sromu, wywołanej infekcją HPV<sup>(26)</sup>. Badania nad wpływem estrogenów na biologię raka sromu pozwalają na stwierdzenie, iż na podstawie analizy danych epidemiologicznych nie wykazano zależności między stosowaniem terapii estrogenowej a występowaniem stanów przednowotworowych i raka sromu. W badaniach Schermana i wsp.<sup>(26)</sup> względne ryzyko zachorowania na raka sromu u pacjentek przyjmujących estrogeny wynosiło 1,2 (95% CI, 0,7–2,1). Nie ma również dowodów świadczących o zwiększonym zagrożeniu nawrotem raka sromu u pacjentek stosujących ET. Stąd na podstawie wielu publikacji nie stwierdza się przeciwwskazań do stosowania HTZ u pacjentek leczonych z powodu tego nowotworu, choć podkreśla się brak opracowań o najwyższej wartości naukowej<sup>(27)</sup>.

## GUZY ENDOMETRIALNE

Stosowanie HTZ u pacjentek z endometriozą może wiązać się z nasileniem procesu chorobowego, dlatego zalecaną terapią jest ciągła EPT lub tibolon<sup>(2,12)</sup>.

## MIĘŚNIAKI MACICY

Ze względu na udowodnioną wrażliwość mięśniaków macicy na oddziaływanie estrogenów i progestagenów istnieje możliwość wzrostu guzów w odpowiedzi na HTZ. Jednak standardowe dawki złożonej HTZ bardzo rzadko pobudzają wzrost mięśniaków gładkokomórkowych. Zalecanym schematem jest ciągła EPT. Tibolon i raloksyfen pozbawione są właściwości stymulujących w odniesieniu do wzrostu mięśniaków<sup>(12,28,29)</sup>.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Pawlikowski M. (red.): Zaburzenia hormonalne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003.
2. Skałba P. (red.): Hormonalna terapia zastępcza. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
3. Committee on Gynecologic Practice: ACOG committee opinion. Hormone replacement therapy in women treated for endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2001; 73: 283–284.
4. Paszkowski T., Woźniakowska E.: Menopauza chirurgiczna – korzyści wczesnie wdrożonej estrogenosubstytucji. *Przegląd Menopauzalny* 2004; 6: 33–39.
5. Parazzini F., La Vecchia C., Negri E. i wsp.: Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *BMJ* 1997; 315: 85–88.
6. Hendrix S.L.: Bilateral oophorectomy and premature menopause. *Am. J. Med.* 2005; 118 suppl. 12B: 131–135.
7. Sajdak S., Skrzypczak J. (red.): Endometrium. Modulacja – rozwój – zanik. Blackhorse, Warszawa 2004.
8. Speroff L., Fritz M.A.: Kliniczna endokrynologia ginekologiczna i nieplodność. Wyd. 1, Medipage, Warszawa 2007.
9. North American Menopause Society: The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257–271.
10. North American Menopause Society: Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 242–255.
11. Markowska J. (red.): Ginekologia onkologiczna. Wyd. 2, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2006.
12. Skałba P.: Endokrynologia ginekologiczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
13. DiSaia P.J., Brewster W.R.: Hormone replacement therapy for survivors of breast and endometrial cancer. *Curr. Oncol. Rep.* 2002; 4: 152–158.
14. Meurer L.N., Lená S.: Cancer recurrence and mortality in women using hormone replacement therapy: meta-analysis. *J. Fam. Pract.* 2002; 51: 1056–1062.
15. Münstedt K., Grant P., Woenckhaus J. i wsp.: Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. *World J. Surg. Oncol.* 2004; 2: 24.
16. Marsden J., Sacks N.: The role of hormone replacement therapy and alternative treatments. The management of estrogen deficiency symptoms in breast cancer survivors. *Am. J. Cancer* 2004; 3: 67–78.
17. Taylor M.: Psychological consequences of surgical menopause. *J. Reprod. Med.* 2001; 46 (supl.): 317–324.
18. Shai A., Brake T., Somoza C., Lambert P.F.: The human papillomavirus E6 oncogene dysregulates the cell cycle and contributes to cervical carcinogenesis through two independent activities. *Cancer Res.* 2007; 67: 1626–1635.
19. Tsutsumi K., Sun Q., Yasumoto S. i wsp.: *In vitro* and *in vivo* analysis of cellular origin of cervical squamous metaplasia. *Am. J. Pathol.* 1993; 143: 1150–1158.
20. Turyk M.E., Golub T.R., Wood N.B. i wsp.: Growth and characterization of epithelial cells from normal human uterine ectocervix and endocervix. *In Vitro Cell. Dev. Biol.* 1989; 25: 544–556.
21. Pater A., Bayatpour M., Pater M.M.: Oncogenic transformation by human papillomavirus type 16 deoxyribonucleic acid in the presence of progesterone or progestins from oral contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 1099–1103.

22. Pater M.M., Mittal R., Pater A.: Role of steroid hormones in potentiating transformation of cervical cells by human papillomaviruses. *Trends Microbiol.* 1994; 2: 229–234.
23. Pater M.M., Hughes G.A., Hyslop D.E. i wsp.: Glucocorticoid-dependent oncogenic transformation by type 16 but not type 11 human papilloma virus DNA. *Nature* 1988; 335: 832–835.
24. Adami H.O., Persson I., Hoover R. i wsp.: Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int. J. Cancer* 1989; 44: 833–839.
25. Dziubińska-Parol I., Gasowska U., Rzymowska J., Kwaśniewska A.: Influence of physiologic 17 beta-estradiol concentrations on gene E6 expression in HPV type 18 in vitro. *Ginekol. Pol.* 2003; 74: 710–713.
26. Scherman K.J., Daling J.R., McKnight B., Chu J.: Hormonal factors in vulvar cancer. A case-control study. *J. Reprod. Med.* 1994; 39: 857–861.
27. Bodurka D.C.: Post-treatment surveillance. W: Eifel P.J., Levenback C. (red.): *Cancer of the Female Lower Genital Tract*. Wyd. 1, BC Decker Inc., Hamilton, London 2001: 283–290.
28. Palomba S., Sammartino A., Di Carlo C. i wsp.: Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil. Steril.* 2001; 76: 38–43.
29. Palomba S., Orio F. Jr, Morelli M. i wsp.: Raloxifene administration in premenopausal women with uterine leiomyomas: a pilot study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3603–3608.

Serdecznie zapraszamy na:

## **XVIII Konferencję Naukowo-Szkoleniową „Postępy w Ginekologii Onkologicznej”**

pod patronatem naukowym konsultanta województwa małopolskiego w dziedzinie  
ginekologii onkologicznej prof. dra hab. n. med. Zbigniewa Kojsa

Rytko k. Nowego Sącza, 13–14.09.2013 r.

Zgłoszenia:

Hotel Perła Południa \*\*\*

e-mail: [hotel@perlapoludnia.pl](mailto:hotel@perlapoludnia.pl), faks: 18 449 74 25, tel.: 18 446 90 31–33

**Organizatorzy:** Oddział Ginekologiczno-Położniczy Szpitala Specjalistycznego  
im. Jędrzeja Śniadeckiego w Nowym Sączu

Dobrosława L. Sikora-Szcześniak<sup>1</sup>,  
Grzegorz Szcześniak<sup>2</sup>, Wacław Sikora<sup>1</sup>

Received: 12.03.2013

Accepted: 08.04.2013

Published: 31.05.2013

## Angioleiomyoma wśród mięśniaków narządów rodnych – opis dwóch przypadków

Angioleiomyoma – a rare variant of genital myomas: report of two cases

Ангиолейомиома фиброзных опухолей репродуктивных органов –  
доклад о двух случаях

<sup>1</sup> Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Radomski Szpital Specjalistyczny im. dr. Tytusa Chałubińskiego.

Ordynator Oddziału: lek. med. Zenon Michalak

<sup>2</sup> Oddział Chirurgii Ogólnej, Radomski Szpital Specjalistyczny im. dr. Tytusa Chałubińskiego.

Ordynator Oddziału: dr n. med. Robert Rojewski

Correspondence to: Dobrosława L. Sikora-Szcześniak, Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Radomski Szpital Specjalistyczny im. dr. Tytusa Chałubińskiego, ul. Tochtermana 1, 26-610 Radom, tel.: 48 361 51 95, e-mail: dosiass@wp.pl

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

**Wstęp:** *Angioleiomyoma* (*leiomyoma angiogenes*) jest niezłośliwym nowotworem pochodzenia mezenchymalnego. Jego występowanie w trzonie macicy określane jest jako niezwykle rzadkie, a w okolicy więzadła szerokiego macicy – jako skrajnie rzadkie (opisano jedynie pojedyncze przypadki). **Celem pracy** jest przedstawienie przypadków *angioleiomyoma* – trzonu macicy i okolicy więzadła szerokiego macicy – potwierdzonych wynikiem mikroskopowym w pooperacyjnych badaniach histopatologicznych. Określono częstość występowania tego podtypu mięśniaka gładkokomórkowego wśród przypadków operowanych z powodu mięśniaków narządów rodnych. **Materiał i metody:** Do zabiegu operacyjnego kwalifikowano pacjentki na podstawie badania ginekologicznego, badania ultrasonograficznego oraz oceny histologicznej wyskrobiny z jamy macicy. Ostateczne rozpoznanie było ustalane w Zakładzie Patomorfologii Radomskiego Szpitala Specjalistycznego im. dr. Tytusa Chałubińskiego na podstawie badania mikroskopowego materiału pooperacyjnego. Analizę kliniczną przeprowadzono w odniesieniu do przypadków opisanych w dostępnym piśmiennictwie światowym. Określono częstość występowania *leiomyoma angiogenes* wśród przypadków z rozpoznanymi – w badaniach pooperacyjnych – mięśniakami oraz mięśniakami i współistniejącą gruczolistością śródmaciczną narządów rodnych. **Wyniki:** Spośród operowanych kobiet z powodu mięśniaków ( $n = 179$ ; 60,9%) oraz mięśniaków i gruczolistości śródmaciczej ( $n = 115$ ; 39,1%) narządów rodnych – razem 294 przypadki – utkanie *angioleiomyoma* mięśniaka gładkokomórkowo-mięśniowego rozpoznano w pooperacyjnych badaniach histopatologicznych dwukrotnie. Stanowiło to 0,68% grupy kobiet z mięśniakami oraz mięśniakami i gruczolistością śródmaciczną macicy. Z kolei w grupie z mięśniakami i gruczolistością śródmaciczną macicy, które współistniały z *angioleiomyoma*, odsetek ten był ponad dwukrotnie wyższy i wyniósł 1,74%. **Omówienie:** U obu pacjentek odnotowano wartości wskaźnika BMI świadczące o otyłości (54,6 kg/m<sup>2</sup> i 36,6 kg/m<sup>2</sup> – klasa III i II), a także powikłania związane z gojeniem rany pooperacyjnej. **Wnioski:** Rozpoznanie *angioleiomyoma* narządów

rodných umożliwia wyłącznie badanie histopatologiczne. Występowanie *leiomyoma angiogenes* dotyczyło w pierwszym przypadku trzonu macicy, a w drugim okolicy więzadła szerokiego macicy. Odsetek występowania tego nowotworu wśród pacjentek operowanych z powodu mięśniaków narządów rodnych wyniósł 0,68%.

**Słowa kluczowe:** mięśniaki macicy, *angioleiomyoma* macicy, *angioleiomyoma* więzadła szerokiego macicy, mięśniak komórkowy, mięśniaki przymacicza

## Summary

**Background:** Angioleiomyoma (*leiomyoma angiogenes*) is a benign tumor of mesenchymal origin. Its location in the uterine body is extremely rare and in the broad ligament is considered exceptional (to date, only isolated cases have been described). **The aim of this paper** is to present two histologically verified cases of angioleiomyoma – of the uterine body and of the broad ligament. Incidence of this subtype of leiomyoma among patients operated on for genital myomata is discussed. **Material and methods:** Patients were qualified for surgery based on gynecologic examination, sonographic study and histological assessment of uterine scrapings. Final diagnosis was made in Department of Pathology of the Doctor Tytus Chałubiński Specialized Hospital in Radom based on microscopic study of surgical specimens. Clinical analysis included cases reported in available world literature. Determined were both incidence of *leiomyoma angiogenes* among patients with a postoperative diagnosis of myoma and those with myoma coexisting with intrauterine genital endometriosis. **Results:** Among women operated on for myoma ( $n = 179$ ; 60.9%) and for myoma with intrauterine genital endometriosis ( $n = 115$ ; 39.1%) – a total of 294 cases – angioleiomyoma was found twice in postoperative histological studies. This accounted for 0.68% of the entire group of women with myoma. On the other hand, among those with myoma and endometriosis, this proportion was twice as high, reaching 1.74%. **Discussion:** Both patients had BMI value indicating obesity (54.6 kg/m<sup>2</sup> and 36.6 kg/m<sup>2</sup> – class III and II) and poor healing of their surgical wounds. **Conclusions:** Diagnosis of genital angioleiomyoma is possible only based on histological studies. The tumor was located in the uterine body and in the broad ligament, respectively. Incidence rate of this tumor among patients operated on for genital myoma is 0.68%.

**Key words:** uterine leiomyoma, uterine angioleiomyoma, angioleiomyoma in the broad ligament of the uterus, cellular myoma, parametrial myoma

## Содержание

**Введение:** Ангиолейомиома (*leiomyoma angiogenes*) это доброкачественная опухоль мезенхимального происхождения. Его присутствие в теле матки считается чрезвычайно редким, а в области широкой связки матки – крайне редко (описаны лишь отдельные случаи). **Цель работы** заключается в представлении случаев ангиолейомиома – тела матки и области широкой связки матки – подтвержденных результатом микроскопического исследования в послеоперационных гистопатологических исследованиях. Определена частота высткпления данного подтипа гладкомышечной саркомы среди случаев оперированных по поводу матки репродуктивных органов. **Материал и методы:** На операцию направлялись пациентки на основании гинекологического исследования, ультразвука, а также гистологической оценки соскобов из полости матки. Окончательный диагноз был установлен в Отделении патологии Радомской специализированной больницы им. д-р Тутиса Халубинского на основании микроскопического исследования послеоперационного материала. Клинический анализ был проведен для случаев, описанных в доступной мировой литературе. Определена частота выступления *leiomyoma angiogenes* среди случаев с подтвержденными, в послеоперационных исследованиях, миомами, а также миомами и сопутствующим внутриматочным эндометриозом репродуктивных органов. **Результаты:** Среди оперированных женщин в связи с миомой ( $n = 179$ ; 60,9%), а также миомой исопутствующим внутриматочным эндометриозом ( $n = 115$ , 39,1%) репродуктивных органов – вместе 294 случая – ангиолейомиома гладкомышечной миомы обнаружена в послеоперационных гистопатологических исследованиях дважды. Это представляло 0,68% группы женщин с миомами, а также миомами и внутриматочным эндометриозом матки. В свою очередь, в группе с миомами и внутриматочным эндометриозом матки, которые сопровождающим ангиолейомиому, этот процент был вдвое выше и составлял 1,74%. **Анализ:** У обеих пациенток зафиксированы значения показателя ВМІ, свидетельствующие о ожирении (54,6 кг/м<sup>2</sup> и 36,6 кг/м<sup>2</sup> – класс III и II), а также осложнения, связанные с заживлением послеоперационной раны. **Выводы:** Диагноз ангиолейомиома репродуктивных органов может подтвердиться исключительно в гистопатологическом исследовании. Выступление *leiomyoma angiogenes* касалось в первом случае тела матки, а во втором случае области широкой связки матки. Процент выступления этого вида опухоли среди пациенток, оперируемых на миому репродуктивных органов составил 0,68%.

**Ключевые слова:** миома матки, ангиолейомиома матки, ангиолейомиома широкой связки матки, клеточная миома, миома параметритом



## WSTĘP

**A**ngioleiomyoma (*leiomyoma angiogenes*) jest niezłośliwym nowotworem pochodzenia mezenchymalnego. Nowotwory te zbudowane są z komórek mięśni gładkich ścian tętnic lub żył i zawierają grubościenne naczynia krwionośne, występują najczęściej w kończynach dolnych, górnych oraz w okolicy głowy i szyi<sup>(1)</sup>. Spośród szerokiego repertuaru wariantów mięśniaka gładkokomórkowego (*leiomyoma*) macicy występowanie *leiomyoma angiogenes* w trzonie macicy określane jest jako niezwykle rzadkie, a w okolicy więzadła szerokiego macicy – jako skrajnie rzadkie (opisano jedynie pojedyncze przypadki). Byun i wsp.<sup>(2)</sup> oraz Handler i wsp.<sup>(3)</sup> znaleźli w dostępnej literaturze angielskiej odpowiednio 10 i 11 opisów przypadków *angioleiomyoma uteri*.

## CEL PRACY

Celem pracy jest:

- prezentacja dwóch przypadków *angioleiomyoma* narządów rodnych;
- określenie częstości występowania tego podtypu mięśniaka gładkokomórkowego w odniesieniu do stwierdzonych w tym czasie przypadków mięśniaków oraz mięśniaków i gruczolistości śródmaciczej ( $n = 294$ ) macicy oraz – oddzielnie – przypadków mięśniaków współistniejących z gruczolistością śródmaciczną ( $n = 115$ ) macicy.

## MATERIAŁ I METODY

Analizie retrospektywnej poddano dokumentację medyczną dwóch chorych spośród 294 operowanych pacjentek, u których w badaniach pooperacyjnych stwierdzono mięśniaki oraz mięśniaki ze współistniejącą gruczolistością śródmaciczną macicy.

Do zabiegu operacyjnego kwalifikowano pacjentki na podstawie badania ginekologicznego, badania ultrasonograficznego oraz oceny histologicznej wyskrobiny z jamy macicy. Ostateczne rozpoznanie było ustalane w Zakładzie Patomorfologii Radomskiego Szpitala Specjalistycznego im. dr. Tytusa Chałubińskiego na podstawie badania mikroskopowego materiału pooperacyjnego.

## WYNIKI

W materiale własnym na Oddziale Ginekologiczno-Położniczym w Lipsku wśród 294 przypadków z mięśniakami ( $n = 179$ ) oraz mięśniakami i gruczolistością śródmaciczną ( $n = 115$ ) macicy – stwierdzonymi w badaniach pooperacyjnych – odnotowano dwa przypadki *leiomyoma angiogenes*. W pierwszym przypadku był to mięśniak podsurowiczy (*leiomyoma angiogenes partim epithelioides*) umiejscowiony w przedniej ścianie trzonu macicy, w drugim – w okolicy przymacicza lewego (*leiomyoma*

## INTRODUCTION

**A**ngioleiomyoma (*leiomyoma angiogenes*) is a benign tumor of mesenchymal origin. These lesions are composed of smooth muscle cells originating in arterial and venous wall and contain thick-walled blood vessels. They usually develop in lower and upper extremities and in head and neck area<sup>(1)</sup>. Among a vast repertoire of variants of smooth-muscle uterine myomata (*leiomyoma*), angiogenic *leiomyoma* of the uterine body is considered very rare and in the broad ligament – extremely rare (to date, single cases only have been described). Byun *et al.*<sup>(2)</sup> and Handler *et al.*<sup>(3)</sup> have found in available English literature 10 and 11 reports of uterine angioleiomyoma, respectively.

## AIM OF THE PAPER

The purpose of this paper is:

- to present two cases of genital angioleiomyoma;
- to determine incidence rate of this subtype of smooth-muscle myoma in the context of concomitantly diagnosed myomas and intrauterine endometriosis ( $n = 294$ ) and, separately, of myoma coexisting with endometriosis ( $n = 115$ ).

## MATERIAL AND METHODS

Retrospective analysis included hospital records of two patients out of 294 women undergo surgery, where postoperative histological study revealed myoma and myoma coexisting with intrauterine endometriosis.

Patients were qualified for surgery based on gynecologic examination, sonography and histological study of uterine scrapings. Final diagnosis was determined by Department of Pathology of the Doctor Tytus Chałubiński Specialized Hospital in Radom, based on microscopic study of surgical specimens.

## RESULTS

Own material collected over 17 years includes 294 cases of myoma, thereof myoma alone was present in 179 cases and myoma coexisting with intrauterine endometriosis in 115. Among these patients, 2 cases of *leiomyoma angiogenes* were found based on postoperative histological verification. The first was a subserous myoma (*leiomyoma angiogenes partim epithelioides*) located at the anterior wall of the uterine body, and the second – a *leiomyoma angiogenes cellulare oedematosum* located in the left parametrium. In both cases, uterine body harbored lesions consistent with myomata and intrauterine endometriosis. Both cases of *leiomyoma angiogenes* accounted for 0.68% of the group of women with myoma. On the other hand, among women with both myoma and endometriosis, this proportion was twice as high, reaching 1.74%.

*angiogenes cellulare oedematosum*). W obu przypadkach w trzonie macicy stwierdzono ponadto obecność mięśniaków i gruczolistości śródmacicznej. Dwa przypadki *leiomyoma angiogenes* stanowiły 0,68% grupy kobiet z mięśniakami oraz mięśniakami i gruczolistością śródmaciczną macicy. Z kolei w grupie tylko z mięśniakami i gruczolistością śródmaciczną macicy odsetek ten był ponad dwukrotnie wyższy i wyniósł 1,74%.

## OPIS PRZYPADKÓW

### PRZYPADK 1.

Pacjentka 51-letnia, hospitalizowana na Oddziale Ginekologiczno-Położniczym w Lipsku w dniu 20.01.1998 roku celem leczenia operacyjnego z powodu mięśniaków macicy. Przed 6 miesiącami wykonano u niej diagnostyczną abrazję jamy macicy. Wynik badania histopatologicznego: strzępy śluzówki trzonu macicy o cechach zanikowych.

**Badanie podmiotowe:** Pierwsza miesiączka w 12. roku życia. Miesiączki regularne – co 28 dni, trwające 4 dni, ostatnio obfite, bolesne. Pacjentka rodziła czterokrotnie, drogami i siłami natury, ostatni poród przed 23 laty.

**Badanie przedmiotowe:** masa ciała – 136 kg, wskaźnik masy ciała (*body mass index*) BMI – 54,6 kg/m<sup>2</sup> (otyłość superpatologiczna; klasa III). Naciskięcie tętnicze: RR 210/100 mm Hg.

Po konsultacjach specjalistycznych wdrożono leczenie celem normalizacji ciśnienia tętniczego krwi.

W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego. W wymazie z pochwy odnotowano obecność *Staphylococcus saprophyticus* (metycylino-wrażliwy) i *Escherichia coli*.

Chora operowana w dniu 29.01.1998 roku. Jamę brzuszną otwarto cięciem pośrodkowym dolnym. Stwierdzono powiększenie trzonu macicy w całości oraz obecność mięśniaka podsurowicówkowego przedniej ściany trzonu macicy o średnicy około 6,0 cm. W przydatkach lewych niewielka torbiel surowicza okołojajnikowa. Wykonano amputację trzonu macicy z przydatkami obustronnie, w sposób typowy. Kikut szyjki macicy umocowano do więzadeł obłych.

W przebiegu pooperacyjnym odnotowano – w dolnym biegunie – częściowe rozejście rany pooperacyjnej i gojenie częściowo przez rychłozrost, a częściowo przez ziarninowanie. Chora została wypisana z Oddziału w 12. dobie po operacji.

Wynik badania histopatologicznego:

- Trzon macicy: *Leiomyomata duo et endometriosis corporis uteri. Endometrium in stadio proliferacionis.*
- Przydatki lewe: *Atrophia ovarii. Cystoma serosum simplex paraovarialis. Oviductus.*
- Przydatki prawe: *Atrophia ovarii. Oviductus.*
- Mięśniak podsurowicówkowy macicy: *Leiomyoma angiogenes partim epithelioides.*

## CASE REPORTS

### CASE 1

Patient, aged 51, admitted to our facility on 20.01.1998 for surgical treatment of uterine myoma, with a history of diagnostic uterine abrasion 6 months before. Histological study performed by then revealed atrophic endometrium.

**Medical history** was unremarkable: menarche at the age of 12, regular periods of 28 days, lasting for 4 days, recently turning more profuse and painful. The patient gave birth four times, always by physiological route; last labour took place 23 years ago.

**Physical examination** revealed body mass 136 kg (BMI 54.6 kg/m<sup>2</sup>, consistent with suprapathologic obesity, class III), arterial hypertension 210/100 mm Hg.

After consultation by respective specialists, treatment aiming at lowering blood pressure was instituted.

Laboratory tests were within normal range. Vaginal smear revealed the presence of *Staphylococcus saprophyticus* (methicillin-sensitive) and *Escherichia coli*.

The patient underwent surgery on 29.01.1998. Abdominal cavity was opened by low-midline incision. Inspection revealed enlarged uterus with a subserous myoma on the anterior wall, measuring about 6.0 cm and a small serous periovarian cyst on the left. Amputation of the uterine body with bilateral adnexectomy was performed by the standard technique. Uterine stump was affixed to *ligamentum teres uteri* bilaterally.

Postoperative course was complicated by partial dehiscence and healing by granulation and by first intention of the inferior part of surgical wound. The patient was discharged home on the 12<sup>th</sup> postop day.

Histological study of surgical specimens revealed:

- Uterine body: *Leiomyomata duo et endometriosis corporis uteri. Endometrium in stadio proliferacionis.*
- Left adnexae: *Atrophia ovarii. Cystoma serosum simplex paraovarialis. Oviductus.*
- Right adnexae: *Atrophia ovarii. Oviductus.*
- Subserous myoma of the uterus: *Leiomyoma angiogenes partim epithelioides.*

### CASE 2

Patient, aged 47, admitted on 25.02.1999, presenting signs of "acute abdomen". Ailments (abdominal pain, nausea and vomiting) lasted for 3 days, exacerbating on the day of admission.

**Medical history** was unremarkable, with menarche at the age of 14, periods regular, every 28 days, recently more prolonged, profuse and painful. Last menses on 12.02.1999 roku. The patient gave birth three times, always by natural route. She suffered one spontaneous abortion in the first trimester of pregnancy, terminated by curettage of the uterine cavity.

## PRZYPADEK 2.

Chora 47-letnia, przyjęta do szpitala w dniu 25.02.1999 roku. Hospitalizowana z powodu stwierdzenia objawów ostrego brzucha. Dolegliwości chorobowe – w postaci bólów brzucha, nudności, wymiotów – utrzymywały się od 3 dni, w dniu hospitalizacji nasiliły się.

**Badanie podmiotowe:** Pierwsza miesiączka w 14. roku życia. Miesiączki co 28 dni, ostatnio przedłużone, obfite, bolesne, ostatnia 12.02.1999 roku. Pacjentka rodziła trzykrotnie, drogami i siłami natury. Przeżyła jedno poronienie, samoistne – w pierwszym trymestrze ciąży, zakończone wyłęczkowaniem jamy macicy.

**Badanie przedmiotowe:** Stan ogólny pacjentki średnio ciężki, RR – 130/100 mm Hg, tętno – 92/min, temperatura ciała – 36,8°C. Masa ciała – 98 kg, wskaźnik BMI – 36,6 kg/m<sup>2</sup> (otyłość; klasa II). Objawy otrzewnowe dodatnie.

**Badanie ginekologiczne:** We wziernikach w pochwie treść krwisto-ropna, widoczna nić spirali antykoncepcyjnej. Sklepienie tylne pochwy uwypuklone, żywo bolesne w czasie wziernikowania.

**Badanie zestawione:** Trzon macicy w przodozgięciu, w całości powiększony, w ścianie tylnej badalny guz o średnicy około 5,0 cm. W okolicy przymacicza lewego badalny lity opór o wymiarach 8,0 × 6,0 cm, pozostający w łączności z lewą krawędzią macicy. Badanie utrudnione ze względu na objawy zapalenia otrzewnej. Usunięto spiralę antykoncepcyjną, wykonano diagnostyczną abraję jamy macicy (ściany jamy macicy nierówne), długość jamy macicy 8 cm. Wykonano punkcję zatoki Douglasa; uzyskano treść ropną.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieprawidłowe wartości WBC – 12,8 × 10<sup>3</sup>/μl, AST – 55 IU/l (wartości referencyjne 0–32).

Pacjentka została zakwalifikowana do laparotomii w trybie nagłym. Jamę brzuszną otwarto cięciem pośrodkowym dolnym. W jamie otrzewnowej stwierdzono obecność około 1000 ml cuchnącej treści ropnej. W przydatkach lewych ujawniono ropień jajowodowo-jajnikowy i pęknięcie jajnika. Jajnik i jajowód prawy powiększony, z odczynem zapalnym. Trzon macicy w całości powiększony, z obecnością licznych mięśniaków śródściennych, w ścianie tylnej uszypułowany mięśniak podsurowiczy o średnicy 5,0 cm. W okolicy przymacicza lewego owalny guz, o litej konsystencji i wymiarach 8,0 × 6,0 × 5,0 cm, przylegający do lewej krawędzi macicy. Usunięto zrosty przydatków lewych z tylną ścianą macicy i prostopadłą oraz mięśniaka tylnej ściany macicy – przez ukręcenie. Operując naprzemiennie w sposób typowy, usunięto obustronnie przydatki oraz guza okolicy przymacicza lewego, a następnie wykonano amputację trzonu macicy. Kikut szyjki zszyto pojedynczymi szwami hemostatycznymi. Kontrola hemostazy. Drenaż jamy otrzewnowej. Warstwowa rekonstrukcja powłok.

**Przebieg pooperacyjny:** Dren z jamy otrzewnowej usunięto w 3. dobie po operacji. Antybiotyki (Amikin i Dalacin)

**Physical examination** revealed moderately severe general condition, BP – 130/100 mm Hg, P – 92/min, temperature – 36.8°C, body mass – 98 kg, BMI – 36.6 kg/m<sup>2</sup> (obesity class II). Positive peritoneal signs.

**Gynecologic examination** using a speculum revealed bloody-purulent vaginal discharge, visible thread of a contraceptive spiral. Bulging posterior vaginal fornix, exquisitely painful to palpation.

**Bimanual examination** revealed uterine body in antero-flexion, enlarged and a palpable tumor of about 5.0 cm in the posterior wall. In the left adnexae, a palpable solid resistance measuring about 8 by 6 cm, adherent to the pelvic ridge. Examination complicated by coexisting signs of peritonitis. Contraceptive spiral was removed and diagnostic abrasion of uterine walls was performed. Walls of the uterus were uneven and uterine cavity measured about 8 cm. Puncture of the Douglas cavity yielded pus. Laboratory tests revealed elevated WBC (12.8 × 10<sup>3</sup>/μl) and AST (55 IU/L; reference value: 0–32).

The patient was qualified for emergency laparotomy. Abdominal cavity was opened by low-midline incision. Peritoneal cavity contained about 1000 ml of stinking pus. Left adnexae contained an oviductal-ovarian abscess with ruptured ovary. Right oviduct and right ovary were enlarged with visible inflammatory reaction. Uterine body was entirely enlarged, harboring numerous intramural myomata and a pedunculated myoma on the posterior wall, the size of about 5 cm. An oval tumor was found in the left parametrium, solid to palpation, measuring 8 × 6 × 5 cm, adherent to the left pelvic ridge. Adhesions between left adnexae and posterior wall of the uterus and the rectum were freed, and posterior wall myoma was removed by twisting. Operating alternatingly, bilateral adnexectomy was done in the usual way, including the tumor of the parametrium and then the uterine body was amputated. Cervical stump was closed by interrupted hemostatic sutures. Control of hemostasis, peritoneal drainage. Reconstruction of abdominal wall observing anatomical layers.

**Postoperative course:** Peritoneal drain was removed on the 3<sup>rd</sup> postop day. Antibiotics (Amikin and Dalacin) were administered to the 6<sup>th</sup> postop day. Wound healing was complicated by dehiscence of skin and subcutaneous tissue, necessitating secondary suture of the wound on the 8<sup>th</sup> postop day. Ultimately, the patient was discharged home in a good general condition on the 12<sup>th</sup> postop day. Histological study revealed:

- Uterine scrapings: *Endometritis et endocervicitis chronica*.
- Uterine body: *Leiomyomata partim hyalinisantia et endometriosis superficialis corporis uteri. Endometritis interstitialis chronica exacerbata*.
- Uterine myoma: *Leiomyoma partim hyalinisans*.
- Left adnexae: *Corpus luteum haemorrhagicum et pyo-ovarium. Pyosalpinx*.
- Right adnexae: *Cystis corporis lutei et follicularis ovarii. Periovaritis acuta fibrinosa. Salpingitis chronica exacerbata. Atrophia ovarii. Oviductus*.

stosowano do 6. doby po operacji. Gojenie rany pooperacyjnej powikłane rozcięciem skóry i tkanki podskórnej. W związku z tym powikłaniem w 8. dobie po operacji założono szwy wtórne. W stanie ogólnym dobrym pacjentka została wypisana w 12. dobie po operacji.

Wynik badania histopatologicznego:

- Wyskrobiny z jamy macicy: *Endometritis et endocervicitis chronica*.
- Trzon macicy: *Leiomyomata partim hyalinisantia et endometriosis superficialis corporis uteri. Endometritis interstitialis chronica exacerbata*.
- Mięśniak trzonu macicy: *Leiomyoma partim hyalinisans*.
- Przydatki lewe: *Corpus luteum haemorrhagicum et pyoovarium. Pyosalpinx*.
- Przydatki prawe: *Cystis corporis lutei et follicularis ovarii. Periovaritis acuta fibrinosa. Salpingitis chronica exacerbata. Atrophia ovarii. Oviductus*.
- Guz okolicy więzadła szerokiego macicy: *Leiomyoma angiogenes cellulare oedematosum*.

## OMÓWIENIE

*Angioleiomyoma* występuje zwykle w okolicy głowy, szyi i kończyn dolnych<sup>(3)</sup>. Byun i wsp.<sup>(2)</sup> podają, że w dostępnej literaturze angielskiej zarejestrowano tylko 10 przypadków *angioleiomyoma* macicy. Z kolei Handler i wsp.<sup>(3)</sup> w piśmiennictwie angielskim z lat 1966–2007 znaleźli opisy 11 przypadków *angioleiomyoma* macicy.

Z reguły – ze względu na rzadkość występowania tego nowotworu w narządach rodnych – prezentowane są tylko pojedyncze przypadki<sup>(2,4-7)</sup>. Wyjątkiem są doniesienia autorów chińskich, którzy przedstawili analizę kliniczną kilkudziesięciu pacjentek z tego rodzaju patologią<sup>(8,9)</sup>.

*Leiomyoma angiogenes* w narządach płciowych kobiet występuje głównie w trzonie macicy, wykrywany jest zazwyczaj między 4. a 6. dekadą życia<sup>(1)</sup>.

Mięśniaki w przestrzeni zaotrzewnowej wykrywane są bardzo rzadko, niemal wyłącznie u kobiet<sup>(5,10)</sup>. Paal i Miettinen<sup>(10)</sup> wśród 56 pacjentów (51 kobiet i 5 mężczyzn), u których stwierdzono guzy przestrzeni zaotrzewnowej, odnotowali tylko jeden przypadek *angioleiomyoma*, u kobiety.

W literaturze przedstawiono tylko kilka przypadków *angioleiomyoma* w przestrzeni zaotrzewnowej<sup>(10,11)</sup>.

W 2003 roku Hsieh i wsp.<sup>(4)</sup> podali, że do tego czasu w języku angielskim opublikowano opisy jedynie 5 przypadków *angioleiomyoma* okolicy więzadła szerokiego macicy. Pojedyncze przypadki występowania *angioleiomyoma* w okolicy więzadła szerokiego macicy odnotowali Agarwal i wsp.<sup>(1)</sup>, Lazović i wsp.<sup>(11)</sup>, Cobellis i wsp.<sup>(12)</sup> oraz Özkavukcu i wsp.<sup>(13)</sup>

Przypadek izolowanego *angioleiomyoma* okolicy więzadła szerokiego macicy określony został jako skrajna rzadkość<sup>(12)</sup>.

Obustronny *angioleiomyoma* w więzadłach szerokich – jako niezwykle przypadek – opisali Chen i wsp.<sup>(14)</sup>

- Tumor of the broad ligament of the uterus: *Leiomyoma angiogenes cellulare oedematosum*.

## DISCUSSION

*Angioleiomyoma* usually occurs in head, neck and legs<sup>(3)</sup>. Byun *et al.*<sup>(2)</sup> report only 10 documented cases of uterine *angioleiomyoma* in the available English literature. Handler *et al.*<sup>(3)</sup> have found 11 reports thereof in their survey of papers published between 1966 and 2007.

As a rule, due to extreme rarity of this lesion in the female genitals, only isolated cases are usually presented<sup>(2,4-7)</sup>. An exception to this are reports by Chinese authors, who presented clinical analysis of several dozens of patients with this pathology<sup>(8,9)</sup>.

*Leiomyoma angiogenes* in the female genitals develops mainly in the uterine body and is most often diagnosed between the 4<sup>th</sup> and 6<sup>th</sup> decade<sup>(1)</sup>.

Retroperitoneal myomas are detected very rarely and nearly always in women<sup>(5,10)</sup>. Paal and Miettinen<sup>(10)</sup> denoted a single case of *angioleiomyoma* in a female among 56 patients with retroperitoneal myomata (51 females and 5 males).

Overall, there is only a handful of retroperitoneal *angioleiomyomata* reported in available literature<sup>(10,11)</sup>.

In 2003, Hsieh *et al.*<sup>(4)</sup> report on only 5 published cases of *angioleiomyoma* of the broad ligament of the uterus in the English literature. Single cases of *angioleiomyoma* in the area of the broad ligament were described by Agarwal *et al.*<sup>(1)</sup>, Lazović *et al.*<sup>(11)</sup>, Cobellis *et al.*<sup>(12)</sup> and Özkavukcu *et al.*<sup>(13)</sup> A case of isolated *angioleiomyoma* of the broad ligament has been called “an extreme rarity”<sup>(12)</sup>.

A case of bilateral *angioleiomyoma* in both broad ligaments – as entirely unusual – was reported by Chen *et al.*<sup>(14)</sup> A case of *angioleiomyoma* of the uterine cervix was reported by Ye *et al.*<sup>(15)</sup>

Presence of *angioleiomyoma* tissue in a cellular myoma (*leiomyoma cellulare*) – as seen in our case – to date has been reported by Chinese authors only<sup>(9)</sup>.

Thomas *et al.*<sup>(16)</sup> reported on a case of *angioleiomyoma* in a 47 years old woman with cellular atypia, elevated CA-125 and pseudo-Meigs syndrome.

Development of tumors of the *angioleiomyoma* type was associated in some cases with genital tract bleeding, resulting in severe anemia, threatening both health and life of the patients<sup>(2,4,15)</sup>. Denoted was also rupture of uterus caused by presence of an *angioleiomyoma*<sup>(17)</sup>. In our second case, life-threatening situation resulted from infectious complications, undoubtedly associated with type of contraception used.

Handler *et al.*<sup>(3)</sup> observed a case of coagulopathy caused by large, necrotic uterine *angioleiomyoma*. Degenerative alterations in *angioleiomyoma* result from ischemia and hypoxia, in turn dependent on severity and speed of progression of vascular insufficiency<sup>(1)</sup>.



Przypadek naczyniowego mięśniaka szyjki macicy przedstawili Ye i wsp.<sup>(15)</sup>

Występowanie *angioleiomyoma* w mięśniaku komórkowym (*leiomyoma cellulare*) – jak w opisanym przez nas przypadku – odnotowali jedynie autorzy chińscy<sup>(9)</sup>.

Thomas i wsp.<sup>(16)</sup> opisali przypadek *angioleiomyoma* u 47-letniej kobiety z atypią komórkową, podwyższonym stężeniem CA-125 i zespołem pseudo-Meigsa.

Występowanie guzów typu *angioleiomyoma* wiązało się w kilku przypadkach z krwotokami z narządów płciowych, prowadzącymi do ciężkiej niedokrwistości, zagrażającej zdrowiu i życiu chorych<sup>(2,4,15)</sup>. Odnotowano również pęknięcie macicy spowodowane obecnością *angioleiomyoma*<sup>(17)</sup>. W naszym drugim przypadku zagrożenie zdrowia i życia pacjentki było następstwem powikłań zapalnych narządów płciowych, które niewątpliwie miały związek z rodzajem stosowanej przez nią antykoncepcji.

Handler i wsp.<sup>(3)</sup> zaobserwowali przypadek koagulopatii spowodowany dużym, martwiczo zmienionym *angioleiomyoma* macicy. Obserwowane zmiany zwyrodnieniowe w *angioleiomyoma* wynikają z niedokrwienia i degeneracyjnych zmian zależnych od stopnia i szybkości postępu niewydolności naczyń<sup>(1)</sup>.

Markerami immunohistochemicznymi wykorzystywanymi do potwierdzenia diagnozy *angioleiomyoma* są aktywna mięśni gładkich (SMA), marker CD34 i CD31. Z kolei ujemny wynik badania w kierunku markerów dla wimentyny i desminy pozwala na różnicowanie z takimi nowotworami, jak *angiofibroma*, *angiomyolipoma* i *angiofibroblastoma*<sup>(17)</sup>.

Według opinii prezentowanych w piśmiennictwie nowotwory *angioleiomyoma* powinny być uwzględniane w diagnostyce różnicowej schorzeń macicy i przestrzeni zaotrzewnowej. Przedoperacyjnie ten rodzaj nowotworu rzadko daje się odróżnić od nowotworów złośliwych, również gdy wykorzystywane są najnowocześniejsze metody diagnostyki obrazowej. Rozpoznanie *angioleiomyoma* macicy, jak również okolicy więzadła szerokiego macicy ustala się dopiero w badaniu histopatologicznym pooperacyjnym<sup>(2,13)</sup>.

Han i wsp.<sup>(8)</sup> uważają, że operacje w przypadkach *angioleiomyoma* narządów płciowych są trudniejsze i powinny być wykonywane w zabezpieczeniu preparatami krwi. Dotąd nie opisano nawrotu schorzenia po leczeniu – drogą laparotomii lub laparoskopii – pacjentek ze stwierdzonym w badaniach pooperacyjnych *angioleiomyoma* narządów płciowych<sup>(1)</sup>. Podobne są wyniki dotychczasowej obserwacji operowanych przez nas pacjentek.

W przedstawianych przypadkach – podobnie jak w opisanych w piśmiennictwie *angioleiomyoma* narządów rodnych – diagnoza została postawiona na podstawie badania histopatologicznego. Wykonane zabiegi operacyjne (amputacja trzonu macicy z przydatkami oraz histerektomia z przydatkami) były adekwatne do stwierdzonej śródoperacyjnie sytuacji klinicznej.

Immunohistochemical markers used to confirm the diagnosis of an *angioleiomyoma* are smooth muscle actin (SMA), CD34 and CD31. On the other hand, negative result of tests for vimentin and desmin enables differentiation with such tumors as *angiofibroma*, *angiomyolipoma* and *angiofibroblastoma*<sup>(17)</sup>.

Literature data indicate that *angioleiomyoma* should be included in differential diagnosis of pathologies of the uterus and retroperitoneal space. Without surgery, this tumor type can rarely be differentiated from malignant tumors, even using most modern imaging techniques. Diagnosis of uterine or broad ligament *angioleiomyoma* can be made only based on postoperative histological examination<sup>(2,13)</sup>.

Han *et al.*<sup>(8)</sup> consider that surgical intervention in the case of genital *angioleiomyoma* is more difficult and should be performed under full coverage of blood preparations. To date, there are no reports on cases of recurrence after treatment, be it by laparotomy or laparoscopy<sup>(1)</sup>. Similar impression may be drawn based on the follow-up of our patients.

In our cases, similar to those presented in the literature, genital *angioleiomyoma* was diagnosed based on histological examination. Surgery performed (amputation of uterine body with adnexectomy and formal hysterectomy with adnexectomy) were adequate considering intraoperative findings and overall clinical situation.

Until now, no surgery-related complications have been noticed in our patients.

Both had BMI consistent with obesity (class III and class II, respectively) and the same blood group (B Rh+).

Obesity and inflammation of the genital tract were the underlying causes of complications related with compromised healing of the surgical wound.

In the available literature, no data have been found concerning incidence of tumors of the *angioleiomyoma* kind. In our material encompassing the past 17 years, incidence of this tumor among patients operated on for genital myomas was 0.68%.

## CONCLUSIONS

1. Diagnosis of genital *angioleiomyoma* is possible only based on histological study of surgical specimens.
2. Two reported cases of *leiomyoma angiogenes* were located in the uterine body and in the broad ligament.
3. Incidence rate of this tumor among patients operated on for genital myoma is 0.68%.

Jak dotąd u naszych chorych nie odnotowano powikłań związanych z przeprowadzonym leczeniem operacyjnym. U obu pacjentek odnotowano wartości BMI świadczące o otyłości (klasa III i II) oraz tę samą (B Rh+) grupę krwi.

Z otyłością, a także z zapalnymi schorzeniami narządów płciowych należy wiązać stwierdzone powikłania wynikające z gojenia rany pooperacyjnej.

W dostępnym piśmiennictwie nie natrafiono na informacje o częstości występowania nowotworu typu *angioleiomyoma*. W naszym materiale z okresu 17 lat odsetek występowania tego nowotworu wśród pacjentek operowanych z powodu mięśniaków narządów rodnych wyniósł 0,68%.

### WNIOSKI

1. Rozpoznanie *angioleiomyoma* narządów rodnych umożliwia wyłącznie badanie histopatologiczne.
2. Występowanie dwóch przypadków *leiomyoma angiogenes* dotyczyło trzonu macicy i okolicy więzadła szerokiego macicy.
3. Odsetek występowania tego nowotworu wśród pacjentek operowanych z powodu mięśniaków narządów rodnych wyniósł 0,68%.

### PIŚMIENNICTWO:

#### BIBLIOGRAPHY:

1. Agarwal S., Gupta S.K., Tejwani N.: Angioleiomyoma of broad ligament. *J. Gynecol. Endosc. Surg.* 2009; 1: 116–117.
2. Byun J.H., Choi J.H., Kim Y.O. i wsp.: A case of uterine angioleiomyoma causing severe anemia. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008; 51: 1203–1209.
3. Handler M., Rezaei F., Fless K.G. i wsp.: Uterine angioleiomyoma complicated by consumptive coagulopathy. *Gynecol. Oncol. Case Rep.* 2012; 2: 89–91.
4. Hsieh C.H., Lui C.C., Huang S.C. i wsp.: Multiple uterine angioleiomyomas in a woman presenting with severe menorrhagia. *Gynecol. Oncol.* 2003; 90: 348–352.
5. McCluggage W.G., Boyde A.: Uterine angioleiomyomas: a report of 3 cases of a distinctive benign leiomyoma variant. *Int. J. Surg. Pathol.* 2007; 15: 262–265.
6. Hakverdi S., Dolapçioğlu K., Güngören A. i wsp.: Multiple uterine angioleiomyomas mimicking an ovarian neoplasm: a case report. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2009; 30: 592–594.
7. Sahu L., Tempe A., Agrawal A.: Angioleiomyoma of uterus. *J. Obstet. Gynaecol.* 2012; 32: 713–714.
8. Han X.Y., Qie M.R., Yang K.X. i wsp.: Clinical pathologic analysis of 26 cases of uterine vascular leiomyoma. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology and Pediatrics* 2005; (1): 23–26.
9. Yuan Y., Tan Y., Zhou P., Zhao F.X.: Analysis of 29 cases of rare uterine angioleiomyoma. *China Journal of Modern Medicine* 2005; (20): 3162–3163, 3166.
10. Paal E., Miettinen M.: Retroperitoneal leiomyomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 56 cases with a comparison to retroperitoneal leiomyosarcomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25: 1355–1363.
11. Lazović G., Miličević S., Atanacković J. i wsp.: Leiomyoma of the uterus and retroperitoneal angioleiomyoma: case report. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2007; 34: 257–258.
12. Cobellis L., Pecori E., Rigatti F. i wsp.: A rare case of female pelvic mass: angioleiomyoma of the broad ligament. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2007; 28: 418–420.
13. Özkavukcu E., Aygün S., Erden A., Savaş B.: Pelvic retroperitoneal angioleiomyoma mimicking a uterine mass. *Diagn. Interv. Radiol.* 2009; 15: 262–265.
14. Chen X., Zhang X., Zhang S., Lü B.: Angioleiomyomas in the bilateral broad ligaments. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2010; 29: 39–43.
15. Ye M.Z., Xue M., Cheng C.X.: A case of massive vaginal hemorrhage caused by cervical vascular leiomyoma. *Modern Medicine and Health* 2009; 25: 1927–1929.
16. Thomas S., Radhakrishnan L., Abraham L., Matthai A.: Uterine angioleiomyoma with atypia, raised CA-125 levels, and pseudo-Meigs syndrome: an alarming presentation. *Case Rep. Pathol.* 2012; 2012: 519473.
17. Culhaci N., Ozkara E., Yüksel H. i wsp.: Spontaneously ruptured uterine angioleiomyoma. *Pathol. Oncol. Res.* 2006; 12: 50–51.

## 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 dentyistów 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.

## Rak jasnokomórkowy jajnika na podłożu zaawansowanej endometriozy pomenopauzalnej – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Clear cell cancer of the ovary developing within an advanced postmenopausal endometriosis.

Case report and review of the literature

## Светлоклеточный рак яичника на базе поздней стадии эндометриоза постменопаузы – описание случая и обзор литературы

<sup>1</sup> Oddział Ginekologii Onkologicznej, Gdynskie Centrum Onkologii, Szpital Morski im. PCK w Gdyni

<sup>2</sup> Zakład Patomorfologii, Szpital Morski im. PCK w Gdyni

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Correspondence to: Dr hab. n. med. Jacek J. Sznurkowski, Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, tel.: 509 270 567, e-mail: jacek.sznurkowski@gumed.edu.pl

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Endometrioza ma etiologię wieloczynnikową, a jej związek z występowaniem raka jajnika jest obserwowany już od początku ubiegłego stulecia. Wykazano, że endometrioza posiada wszystkie cechy fenotypu raka, ale nie rozstrzygnięto, czy rak jajnika powstaje na drodze transformacji złośliwej endometriozy, czy też oba zjawiska rozwijają się równolegle na wspólnym podłożu. Czynna endometrioza związana jest z estrogenami i rzadko występuje w okresie pomenopauzalnym. Rak jajnika towarzyszący endometriozie (*endometriosis-associated ovarian cancer*, EAOC) stanowi odrębną jednostkę kliniczną, różniącą się wiekiem w momencie rozpoznania, typem histologicznym, stopniem zaawansowania oraz rokowaniem. EAOC występują w okresie przed- i okołomenopauzalnym, a wśród typów histologicznych dominują raki jasnokomórkowe i endometrioidalne. Celem pracy była prezentacja szczególnego przypadku EAOC, który rozwinął się w ścianie torbieli endometrialnej 7 lat po menopauzie u szczupłej, pozbawionej cech estrogenizacji kobiety. Pięćdziesięcioletnia chora przewlekłe przyjmująca Sintrom z powodu wszczepionej zastawki mitralnej została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego na Oddziale Ginekologii Onkologicznej z powodu podejrzanego w USG guza przydatków lewych, przy stężeniu markera CA-125 354,7 U/ml. W trakcie zabiegu stwierdzono zaawansowaną endometriozę wyrażoną obecnością licznych wszczepów endometriotycznych na otrzewnej miednicy, na surowicówce jelit oraz w obrębie sieci większej, a także torbieli endometrioidalnych obu jajników. W badaniu doraźnym rozpoznano raka jasnokomórkowego w stopniu zróżnicowania G2 (*clear cell carcinoma*, CCC – G2), a w badaniu ostatecznym udało się potwierdzić obszar przejścia endometriozy do raka jasnokomórkowego poprzez etap pośredni endometriozy atypowej. Stopień zaawansowania według FIGO określono na IA, natomiast wg klasyfikacji TNM – T1aN0M0 G2. **Wnioski:** Czynna endometrioza wyrażona obecnością wszczepów endometriotycznych oraz torbieli endometrioidalnych może ujawnić się w okresie pomenopauzalnym. Torbiel endometrialna może ulec transformacji złośliwej, co sugeruje udokumentowana w ścianie torbieli ewolucja endometriozy do raka jasnokomórkowego jajnika z etapem pośrednim tzw. endometriozy atypowej.

**Słowa kluczowe:** endometrioza, rak, rak jajnika, rak jasnokomórkowy, transformacja nowotworowa

### Summary

Endometriosis has a multifactorial etiology and its association with ovarian cancer is known since the beginning of the past century. As has been well documented, endometriosis possesses all the features of cancer phenotype, but a matter of debate remains whether ovarian cancer develops as a result of malignant transformation of pre-existing endometriosis or both conditions develop synchronously on a common basis. Active endometriosis is estrogen-dependent and rarely develops in postmenopausal women. Endometriosis-associated ovarian cancer (EAOC) is a distinct

clinical entity, differing by age at diagnosis, histological type, clinical stage and prognosis. EAOC may develop both before and after menopause and the commonest histological types are clear cell and endometrioid. The purpose of this paper was to present a rare case of EAOC developing within the wall of an endometrial cyst, 7 years after menopause in a slim woman, not presenting features of estrogenization. A 54 years old female, on long-term oral anticoagulant (Sintrom) after mitral valve surgery, was admitted for surgical treatment due to an adnexal tumor on the right detected by sonography with CA-125 level of 354.7 U/ml. Intraoperative inspection revealed advanced endometriosis manifesting by numerous endometrial implants to the pelvic parietal peritoneum, visceral peritoneum and greater omentum as well as endometrial cysts within both ovaries. Intraoperative histological study revealed grade 2 clear cell carcinoma (CCC), while final histological study showed the area of transition from endometriosis to CCC with an intermediate stage of atypical endometriosis. The patient's FIGO stage was defined as IA and her TNM stage – as T1aN0M0 G2. **Conclusion:** Active endometriosis resulting in presence of endometrial implants and endometrial cysts may manifest at postmenopausal age. Endometrial cyst may undergo malignant transformation, as suggested by documented evolution of endometriosis to clear cell ovarian cancer with intermediate stage of atypical endometriosis.

**Key words:** endometriosis, cancer, ovarian cancer, clear cell carcinoma, malignant transformation

## Содержание

Эндометриоз имеет многофакторную этиологию, а его связь с выступлением рака яичника наблюдается с начала прошлого века. Обнаружено, что эндометриоз имеет все качества фенотипа рака, но не определено, возникает ли рак яичника путем трансформации злокачественного эндометриоза, или оба эти явления развиваются параллельно на общем основании. Активный эндометриоз связан с эстрогеном и редко встречается у женщин в период постменопаузы. Рак яичника сопровождающий эндометриоз (*endometriosis-associated ovarian cancer*, EAOC) является отдельной клинической единицей, отличающейся возрастом в момент обнаружения, гистологическим типом, степенью развития, а также прогнозом. EAOC выступает в перед- и перименопаузальный период, а среди гистологических типов доминирует и светлоклеточный и эндометриоидный рак. Цель этого исследования состояла в представлении исключительного случая EAOC, который развился в стенке эндометриума 7 лет после менопаузы в худощавой женщины без эстрогенных признаков. Пятидесятичетырехлетняя больная, длительно принимающая „Sintrom”, в связи с имплантированным митральным клапаном квалифицировалась к операционному лечению в Отделе онкологической гинекологии в связи с подозрением на УЗИ опухоли левых придатков, концентрация маркера СА-125 354,7 Ед/мл. Во время лечения обнаружена поздняя стадия эндометриоза, выраженная присутствием многочисленных эндометриоидных очагов на брюшине малого таза, серозной оболочке кишечника и в области большого сальника, а также эндометриоза обоих яичников. В предварительном исследовании обнаружен светлоклеточный рак в степени дифференцирования G2 (*clear cell carcinoma*, CCC – G2), а в окончательном исследовании удалось подтвердить зону перехода эндометриоза в светлоклеточный рак через промежуточный этап атипичного эндометриоза. Степень развития согласно FIGO определен как IA, в свою очередь по классификации TNM – T1aN0M0 G2. **Выводы:** Активный эндометриоз выражается в наличии эндометриоидных очагов и эндометриоза может проявиться в период постменопаузы. Эндометриоза может трансформироваться в злокачественную, на что указывает обнаруженная в стенке кисты эволюция эндометриоза в светлоклеточный рак яичника с промежуточным этапом, так называемыми атипичными эндометриоидными поражениями.

**Ключевые слова:** эндометриоз, рак, рак яичников, светлоклеточный рак, злокачественная трансформация

## WSTĘP

Endometrioza jest to schorzenie zdefiniowane jako ektopowe występowanie błony śluzowej macicy<sup>(1)</sup>. Dotyczy ono około 10% ogólnej populacji żeńskiej i około 2–4% kobiet po menopauzie. Pomimo 140 lat badań cały czas niewiele wiadomo o etiopatogenezie endometriozy. Upowszechniły się dwie główne teorie: refluksu jajowodowego oraz transformacji metaplastycznej. Coraz częściej uważa się, że endometrioza ma wieloczynnikową etiologię, w tym genetyczną, immunologiczną i hormonalną<sup>(1-3)</sup>.

## INTRODUCTION

Endometriosis is a condition defined as ectopic presence of uterine mucosa<sup>(1)</sup>. It affects nearly 10% of general female population and nearly 2–4% of postmenopausal women. In spite of 140 years of research, pathogenesis of endometriosis is still poorly understood. Two principal theories are most widely accepted: that of oviduct reflux and that of metaplastic transformation. Increasingly popular is becoming the idea of multifactorial etiology of endometriosis, including genetic, immune and hormonal factors<sup>(1-3)</sup>.



Już w 1925 roku Sampson zwrócił uwagę na fakt, że endometrioza może przekształcać się w zmianę złośliwą. Niestety, nadal nie wiemy, czy jest to bezpośrednia przemiana, czy też endometrioza i rak jajnika rozwijają się na wspólnym podłożu<sup>(1,3,4)</sup>. Interesujący jest fakt, że endometrioza posiada cechy fenotypu raka, takie jak: samowystarczalność w tworzeniu i odbieraniu sygnałów pobudzających wzrost, oporność na impulsy antyproliferacyjne, niewrażliwość na apoptozę, nieograniczony potencjał replikacyjny, angiogeneza, zdolność do inwazyjności oraz niestabilność genomowa<sup>(1)</sup>. Częstość występowania endometriozy u kobiet z rakiem jajnika jest znacząco wyższa od częstości populacyjnej i sięga nawet 30%<sup>(1,2,5)</sup>.

Endometrioza w większości prac była szczególnie analizowana wśród kobiet w wieku rozrodczym, głównie w kontekście takich dolegliwości, jak ból, niepłodność czy torbiel bezobjawowa<sup>(2)</sup>. Badania dokumentujące czynną endometriozę pomenopauzalną są w piśmiennictwie medycznym rzadkością<sup>(1,3)</sup>.

Celem pracy było przedstawienie przypadku pacjentki z czynną, zaawansowaną endometriozą siedem lat po menopauzie, u której na podłożu torbieli endometrialnej rozwinął się rak jasnokomórkowy jajnika. W badaniu mikroskopowym guza pierwotnego udokumentowano bowiem miejsce przejścia endometriozy atypowej w raka jasnokomórkowego.

## OPIS PRZYPADKU

Chora 54-letnia, biała, wzrost 160 cm, ciężar ciała 59 kg, zgłosiła się do gabinetu lekarza rodzinnego z powodu bólów podbrzusza. Dolegliwości trwały od kilku dni. Kobieta nie była pod stałą opieką ginekologa – ostatni raz badana 4 lata wcześniej. Została skierowana na badanie USG jamy brzusznej, podczas którego stwierdzono obecność lito-płynowej struktury o wymiarach 115 × 75 × 80 mm w rzucie przydatków prawych. Pozostałe narządy jamy brzusznej bez widocznej patologii. Po konsultacji ginekologicznej (obejmującej USG przezpochwowe) chora została skierowana na Oddział Ginekologii Onkologicznej Gdyńskiego Centrum Onkologii w trybie pilnym.

Wywiad ginekologiczny – pierwsza miesiączka w 12. roku życia, cykle regularne 28-dniowe, ostatnia miesiączka w 47. roku życia. Krwawienia miesiączkowe miernie obfite, niebolesne. Chora współżyła nieregularnie, nie stosowała antykoncepcji, nie leczyła się z powodu niepłodności, jak również nie stosowała hormonalnej terapii. W 5. roku życia przeżyła infekcyjne zapalenie wsierdza. W 1997 roku stwierdzono u pacjentki zwężenie i niewydolność zastawki mitralnej serca. Zastosowano wszczepienie mechanicznej zastawki mitralnej typu Carbometrics 29. Pacjentka przyjmowała przewlekłe Sintrom pod kontrolą wskaźnika INR. Babcia chorej zmarła z powodu pierwotnego raka wątroby w wieku podeszłym. Dodatkowo wywiad onkologiczny nie wnosił niczego istotnego.

Already in 1925 Sampson noticed that endometriosis may transform to a malignant lesion. Unfortunately, we still do not know, whether this is a direct transformation or endometriosis and ovarian cancer develop out of a common substratum<sup>(1,3,4)</sup>. Noteworthy is that endometriosis has several features of a malignant phenotype, e.g. autonomy in producing and receiving growth-stimulating signals, resistance against antiproliferative impulses, resistance against apoptosis, unlimited replication potential, angiogenesis, ability to invade adjacent tissues and genomic instability<sup>(1)</sup>. Incidence of endometriosis in ovarian cancer patients is significantly higher than in the general population and may even reach 30%<sup>(1,2,5)</sup>.

In most papers, endometriosis has been studied particularly in women of procreative age, mainly in the context of such ailments as pain, infertility and asymptomatic cysts<sup>(2)</sup>. Studies documenting active postmenopausal endometriosis are rare in the medical literature<sup>(1,3)</sup>.

The aim of this paper was to report on a case of a patient with active advanced endometriosis, 7 years after her menopause, who developed a clear cell ovarian cancer in an endometrial cyst. Histological study of the primary tumor revealed an area of transition of atypical endometriosis to clear cell cancer.

## CASE REPORT

A 54 years old Caucasian female (height: 160 cm, weight: 59 kg), presented to her family doctor due to hypogastric pain lasting for a few days. The woman has not had regular gynecologic check-ups: her last gynecologic exam took place 4 years ago. She was referred for abdominal sonography, which revealed a solid-cystic tumor measuring 115 × 75 × 80 mm in the projection of the right adnexae. No other pathology has been detected in other abdominal organs. After gynecologic consultation (including transvaginal sonography) she was urgently referred to the Department of Oncological Gynecology of the Center of Oncology in Gdynia.

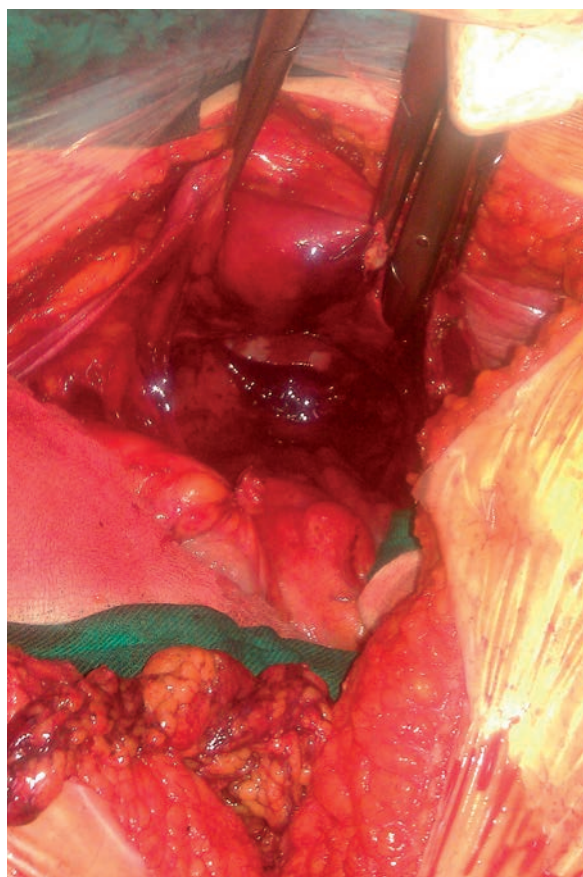
The patient's gynecologic history was essentially unremarkable: first menses at the age of 12, regular 28 days' long periods, last menses at the age of 47. Menstrual bleedings were moderately profuse and painless. The patient has had irregular sexual intercourses, did not use any contraception, was not treated for infertility and did not use any hormonal therapy. At the age of 5, she was diagnosed with infectious endocarditis. In 1997, she was diagnosed with stenosis and insufficiency of mitral valve, resulting in implantation of an artificial mitral valve (Carbometrics 29). Since then, the patient was on chronic anticoagulants (Sintrom) under INR control. The patient's grandmother died for primary liver cancer at an elderly age. Further oncological history did not provide any significant information.

Gynecologic examination revealed grossly normal vaginal part of the cervix, anteroflexed and normal in size

W badaniu ginekologicznym stwierdzono tarczę części pochwowej, makroskopowo bez zmian, trzon macicy przodozgięty, prawidłowej wielkości. Po stronie prawej i za macicą badalny guz jajnika o średnicy około 10 cm, nieruchomy, tkliwy. Wykonano badanie USG TV, stwierdzając trzon macicy przodozgięty, o wymiarach 30 × 25 × 20 mm, o jednorodnej echogeniczności. Endometrium linijne grubości 4 mm o niepodejrzanym echu. W prawym jajniku uwidoczniła owalną nieregularną torbielowato-litą zmianę o wymiarach 100 × 90 mm z czterema wyrostkami brodawkowatymi wielkości 25 mm. Wykazano patologiczne unaczynienie guza w badaniu dopplerowskim. Jajnik lewy o litej strukturze o wymiarach 25 × 12 mm. W miednicy mniejszej niewielka ilość wolnego płynu. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono stężenie antygenu CA-125 – 354,7 U/ml, wydłużenie czasu protrombinowego PT do 13,1 s. Pozostałe wyniki badań laboratoryjnych w zakresie normy. Chora zakwalifikowana do leczenia operacyjnego drogą laparotomii. Śródoperacyjnie stwierdzono gładkościenny guz przydatków prawych o wymiarach 10 × 9 × 11 cm, który znajdował się w zatoce Douglasa w licznych zrostach z otrzewną ścienną oraz prostnicą. Makroskopowo podejrzane o endometriozę wszczepy wielkości 2–5 mm pokrywają całą sieć większą, pętle jelit (zlokalizowane w miednicy mniejszej), otrzewną pęcherzową oraz zatokę Douglasa (rys. 1). Jajnik lewy pokryty podobnym „nalotem” z niewielką torbielą, również podejrzana o endometriozę. Macica mała, ruchoma. Na powierzchni wątroby (segment 6.) pojedynczy guzek o wymiarach 0,5 × 1,0 cm. Ponadto stwierdzono powiększone węzły chłonne miednicy oraz okołoaortalne. Usunięto guza przydatków prawych. W badaniu doraźnym – rak jajnika jasnokomórkowy (*clear cell carcinoma, CCC*) w sąsiedztwie endometriozy (*endometriosis-associated ovarian cancer, EAO*). Usunięto macicę wraz z przydatkami, wypreparowano naczynia jajnikowe na całej ich długości i odcięto tuż przy żyłę nerkowej lewej (naczynia lewe) oraz przy żyłę główną dolną (naczynia prawe). Usunięto węzły chłonne miednicy mniejszej oraz okołoaortalne do poziomu naczyń nerkowych, wycięto sieć większą wraz z więzadłem żołądkowo-poprzecznym i żołądkowo-śledzionowym, wycięto guzek z powierzchni wątroby. Nie pozostawiono tkanki nowotworowej w miednicy mniejszej i w jamie brzusznej (R0). W trakcie zabiegu przetoczono dwie jednostki masy erytrocytarnej. Przebieg pooperacyjny niepowikłany. Chora w szóstej dobie została wypisana z oddziału do domu. Pooperacyjne badanie histopatologiczne wykazało ognisko raka jasnokomórkowego jajnika prawego w obecności atypowej endometriozy i ognisko endometriozy bez atypii w jajniku lewym (rys. 2). Nie stwierdzono przerzutów raka w sieci większej i we wszystkich zbadanych 60 węzłach chłonnych miednicy i okołoaortalnych.

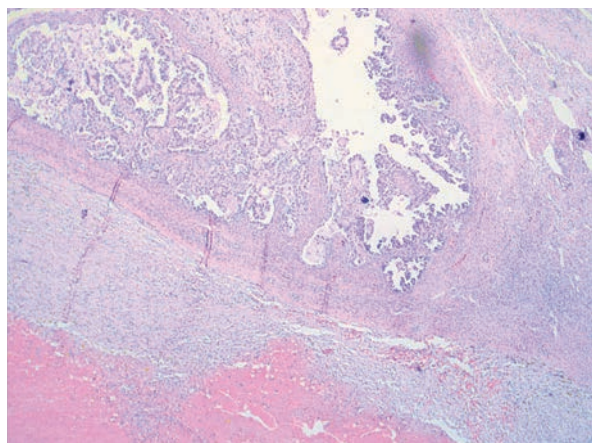
Stopień zaawansowania wg FIGO IA, natomiast wg klasyfikacji TNM T1aN0M0 G2. Chora została skierowana

uterine corpus. To the right and behind the uterus, palpable ovarian tumor, about 10 cm in size, immobile and tender. Transvaginal sonography visualized an antero-flexed uterine corpus homogeneously echogenic, measuring 30 × 25 × 20 mm. Linear endometrium, 4 mm wide, providing a normal echo. In the right ovary, the study visualized an oval, irregular, solid-cystic lesion, measuring 100 × 90 mm with 4 papilliform processes, 25 mm long. Doppler study revealed pathological vascularization of the tumor. Left ovary of solid structure, measuring 25 × 12 mm. Small quantity of free fluid in the pelvis. Lab tests revealed elevated level of CA-125 antigen (354.7 U/ml) and prolonged prothrombin time (PT) (13.1 s). Other lab tests were within normal range. The patient was qualified for surgical treatment by laparotomy. At surgery, a smooth-walled tumor of the right adnexae was found, measuring 10 × 9 × 11 cm, located in the Douglas cavity, tightly adherent to the parietal peritoneum and rectum. Diffuse implants, grossly consistent with endometriosis, measuring 2–5 mm, covered the entire greater omentum, bowels (located in the pelvis), vesical peritoneum and Douglas cavity (fig. 1). Left ovary covered with similar deposits, harboring a small cyst, probably



Rys. 1. Wszczepy endometriotyczne w zatoce Douglasa oraz w sieci większej

Fig. 1. Endometrial implants in the Douglas cavity and in the greater omentum



Rys. 2. Obraz endometriozы atypowej z transformacją nowotworową jajnika prawego w preparacie pooperacyjnym u chorej  
 Fig. 2. Atypical endometriosis with malignant transformation of the right ovary in the surgical specimen

na Oddział Chemioterapii Gdyńskiego Centrum Onkologii i zakwalifikowana do leczenia karboplatiną i paklitakselem.

## OMÓWIENIE

Prezentując przypadek 54-letniej chorej, chcieliśmy zwrócić uwagę na fakt wykrycia czynnej endometriozы 7 lat po menopauzie u szczupłej kobiety, która nigdy w przeszłości nie miała dolegliwości typowych dla tego schorzenia, takich jak ból, torbiel bezobjawowa czy niepłodność<sup>(2)</sup>. Możemy zatem założyć, że proces ten powstał lub stał się klinicznie jawny dopiero po przekwitaniu.

Ryzyko endometriozы pomenopauzalnej kojarzone jest przez wielu badaczy z podwyższonym stężeniem estrogenów, najczęściej podczas stosowania hormonalnej terapii lub pochodzących z konwersji obwodowej w tkance tłuszczowej<sup>(3)</sup>. Pacjentka nie stosowała hormonoterapii i była szczupła – wskaźnik BMI 23 kg/m<sup>2</sup>.

Wprawdzie u chorej nie zbadano stężenia estrogenów we krwi obwodowej, ale zarówno badanie USG, jak i wynik badania histopatologicznego wykazały brak aktywności endometrium. Opisany przypadek jest podobny do 55-letniej pacjentki przedstawionej przez Kuriokę i wsp.<sup>(6)</sup>, u której w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono zarówno adenomiozę, jak i torbiele endometrioidalne jajników, pomimo że była szczupła, nie stosowała hormonoterapii, miała atroficzne endometrium w USG TV i stężenie estrogenów we krwi obwodowej poniżej 10 pg/ml<sup>(3,6)</sup>. Opisy obu tych przypadków są sprzeczne z upowszechnionym poglądem mówiącym o ryzyku rozwoju endometriozы pomenopauzalnej w aspekcie stymulacji estrogenowej w przebiegu konwersji obwodowej w tkance tłuszczowej lub w przypadku stosowania hormonoterapii<sup>(7)</sup>. Również genetyczne uwarunkowania wydają się

also endometriotic in origin. Uterus small and mobile. On the liver surface (segment 6) an isolated nodule measuring 0.5 × 1.0 cm. Furthermore, enlarged pelvic and periaortal lymph nodes were found. Following inspection, the right adnexal tumor was excised. Intraoperative study of surgical specimen revealed clear cell carcinoma (CCC) closely adjacent to endometriosis (endometriosis-associated ovarian cancer, EAOC). Formal hysterectomy was performed, while ovarian vessels were freed over their entire length and cut closely to the left renal vein (on the left side) and closely to the inferior vena cava (on the right side). Excised were pelvic and periaortal lymph nodes up to the level of renal vessels, greater omentum including gastrotransverse and gastrosplenic ligaments and a nodule on liver surface. No visible tumor tissue has been left in the pelvis and in the abdominal cavity (R0). During surgery, two units of packed RBC were administered. Postoperative course was uneventful. The patient was discharged home on the sixth postop day. Postoperative histological study revealed a focus of clear cell cancer of the right ovary adjacent to atypical endometriosis and a focus of endometriosis without atypia in the left ovary (fig. 2). No tumor metastases were found within the greater omentum nor in all 60 examined pelvic and periaortal lymph nodes examined. The patient was staged as FIGO IA and as TNM T1aN0M0 G2. She was referred to the Department of Chemotherapy of the Center of Oncology in Gdynia for carboplatin- and paclitaxel-based chemotherapy.

## DISCUSSION

By presenting this case of a 54 years old patient, we wanted to highlight the fact of detection of active endometriosis 7 years after menopause in a slim woman, who has never experienced ailments typical for this condition, i.e. pain, asymptomatic cyst or infertility<sup>(2)</sup>. We may thus assume that the process started or became clinically manifest only after menopause.

Several investigators link the risk of postmenopausal endometriosis with elevated level of estrogens, usually in the setting of hormonal therapy or caused by peripheral conversion in the adipose tissue<sup>(3)</sup>. Our patient did not use hormonal therapy and was not obese (BMI 23 kg/m<sup>2</sup>).

Although the patient has not been tested for estrogen level in peripheral blood, both sonography and histological studies documented lack of endometrial activity. Our case is similar to that of a 55 years old woman reported by Kurioka *et al.*<sup>(6)</sup>, where postoperative histological study revealed the presence of both adenomyosis and endometrial cysts of the ovaries, despite her slimness, lack of hormonal therapy, atrophic endometrium at transvaginal sonography and estrogen level in peripheral blood below 10 pg/ml<sup>(3,6)</sup>.

These case reports contradict the generally accepted view about risk of development of postmenopausal endometriosis as a result of estrogenic stimulation by peripheral conversion in the adipose tissue or by hormonal



mało prawdopodobne, gdyż jest to pierwszy nowotwór w rodzinie chorej, podobnie jak endometrioza.

U pacjentki rozpoznano raka gruczołowego jasnokomórkowego w stopniu zróżnicowania G2 (*clear cell carcinoma*, CCC – G2) towarzyszącego endometriozie (*endometriosis-associated ovarian cancer*, EAOC).

Uważa się, że EAOC może stanowić odrębną jednostkę kliniczną. Około 80% EAOC rozwija się w sąsiedztwie endometriozy jajnika lub wręcz bezpośrednio z jej ognisk. Pozostałe 20% towarzyszy endometriozie pozajajnikowej<sup>(1,2,7)</sup>. EAOC to w 40–55% raki jasnokomórkowe, w 20–40% endometrioidalne, a tylko mniej niż 10% to raki surowicze i śluzowe. Odmienny jest rozkład histologiczny raków jajnika bez endometriozy, gdzie ponad 55% to raki surowicze, 13% śluzowe, 14% endometrialne, a tylko 6% stanowią raki jasnokomórkowe<sup>(1,2,7)</sup>. Również odmienny jest przebieg kliniczny oraz rokowanie EAOC w porównaniu z rakami jajnika bez endometriozy. Wszystkie typy histologiczne EAOC rozpoznawane są w niższym stadium zaawansowania klinicznego i są bardziej dojrzałe histologicznie (mają wyższy stopień zróżnicowania). Dlatego mają lepsze rokowania, zwłaszcza w przypadkach raka jasnokomórkowego i endometrioidalnego<sup>(1,2,7)</sup>.

Epidemiologiczne badania kohortowe identyfikują endometriozę jako niezależny czynnik rozwoju raka jajnika<sup>(8)</sup> oraz określają, że ryzyko transformacji nowotworowej w endometriozie jajnikowej wynosi 2,5%<sup>(4)</sup>. Nishida i wsp.<sup>(9)</sup> zbadali 147 przypadków endometriozy jajnika w celu oceny transformacji nowotworowej. Wykazali 18 przypadków atypowej endometriozy, wśród których znaleźli 1 przypadek raka jajnika. Stern i wsp.<sup>(10)</sup> zbadali 1000 przypadków endometriozy. W 11% towarzyszyły jej nowotwory. Najczęściej były to nowotwory endometrioidalne i jasnokomórkowe. Kontoravdis i wsp.<sup>(11)</sup> wykazali 2% przypadków raka jajnika wśród 667 przypadków endometriozy. Yoshikawa i wsp.<sup>(12)</sup> stwierdzili, że wśród nowotworów powstających w endometriozie 39,2% to nowotwory jasnokomórkowe, 21,2% endometrioidalne, 3,3% surowicze i tylko 3% śluzowe. Vercellini i wsp.<sup>(13)</sup> wykazali, że raki jasnokomórkowe stanowią 21% raków powstających na podłożu endometriozy jajnika. Natomiast na 112 raków surowicznych i 75 śluzowych jajnika żaden z nich nie był związany z endometriozą. Ogawa i wsp.<sup>(5)</sup> wykazali, że spośród 127 pacjentek z rakiem jajnika endometrioza towarzyszyła 37 chorym. Aż 70% kobiet z rakiem jasnokomórkowym i 43% z endometrialnym chorowało na endometriozę. Podobne wnioski wysnuli Chew i wsp.<sup>(8)</sup>, twierdząc, że 45% zbadanych raków jasnokomórkowych i 20% endometrioidalnych jajnika było związanych z obecnością endometriozy. Terada<sup>(14)</sup> opisał 13 przypadków gruczolakoraków jasnokomórkowych jajnika towarzyszących endometriozie. W 7 przypadkach stwierdził endometriozę atypową, zaś w jednym bez atypii. Średnia wieku tych pacjentek wynosiła 52 lata. Erzen i wsp.<sup>(7)</sup> również analizowali średni wiek chorych z EAOC. Wykazali, że 70% raków występuje w przedziale 50–70 lat. Zwraca uwagę

terapię<sup>(7)</sup>. Furthermore, genetic factors appear rather improbable, as this was the first known case of malignancy in the patient's family, just as her endometriosis.

Our patient was diagnosed with an adenomatous G2 clear cell carcinoma (CCC) coexisting with endometriosis (endometriosis-associated ovarian cancer, EAOC). In general opinion, EAOC may constitute a separate clinical entity. Nearly 80% of EAOC cases develop adjacent to ovarian endometriosis or directly within endometrial foci. The remaining 20% is associated with extraovarian endometriosis<sup>(1,2,7)</sup>. EAOC are mostly clear cell tumors (40–55%), less often endometrioid cancers (20–40%) and least often – serous and mucoid cancers (less than 10%). A different distribution is seen in ovarian cancers not associated with endometriosis, where predominating serous variety (over 55%), followed by endometrial (14%), mucous (13%), while clear cell cancers account for 6% of the total<sup>(1,2,7)</sup>. Furthermore, endometriosis-associated and endometriosis-free ovarian cancers differ in terms of clinical course and prognosis. All histological types of EAOC are diagnosed at an earlier clinical stage and are more histologically mature, i.e. are more differentiated and less malignant. This results in a better prognosis, particularly in the case of clear cell and endometrioid cancer<sup>(1,2,7)</sup>.

Epidemiological cohort-based trials identify endometriosis as an independent factor promoting the development of ovarian cancer<sup>(8)</sup> and determine the risk of malignant transformation in ovarian endometriosis at 2.5%<sup>(4)</sup>. Nishida *et al.*<sup>(9)</sup> studied 147 cases of ovarian endometriosis, assessing the severity of malignant transformation. They noticed 18 cases of atypical endometriosis including one case of ovarian cancer. Stern *et al.*<sup>(10)</sup> studied 1000 cases of endometriosis. Cancer was present in 11% of them. Most frequently seen cancer types were endometrial and clear cell. Kontoravdis *et al.*<sup>(11)</sup> report on a 2% rate of ovarian cancer among 667 cases of endometriosis. Yoshikawa *et al.*<sup>(12)</sup> noticed that among endometriosis-based cancers, 39.2% are clear cell, 21.2% are endometrioid, 3.3% are serous and only 3% are mucous tumors. Vercellini *et al.*<sup>(13)</sup> proved that clear cell cancers account for 21% of all malignancies developing based on endometriosis of the ovary. On the other hand, none out of 112 serous cancers and out of 75 mucous cancers of the ovary was associated with endometriosis. Ogawa *et al.*<sup>(5)</sup> demonstrated that out of 127 patients with ovarian cancer, 37 harbored endometriosis foci. Up to 70% of women with clear cell cancer and up to 43% of those with endometrial cancer were also affected with endometriosis. Similar conclusions were also drawn by Chew *et al.*<sup>(8)</sup>, stating that 45% of clear cell cancer cases and 20% of endometrial cancers of the ovary were associated with endometriosis. Terada<sup>(14)</sup> described 13 cases of endometriosis-associated clear cell adenocarcinoma of the ovary. He noticed 7 cases of atypical endometriosis and 1 case of endometriosis without atypia. Mean age of these patients was 52 years. Erzen *et al.*<sup>(7)</sup> also analyzed the mean age of EAOC patients. They have shown



bardzo wysoki odsetek w kontekście rzadkiego występowania endometriozy po menopauzie.

W opisywanym przypadku na szczególną uwagę zasługuje fakt wykrycia w badaniu histopatologicznym ewolucji zmian endometriotycznych w endometriozę atypową aż do raka jasnokomórkowego jajnika (transformacja nowotworowa) (rys. 2). Pierwszy przypadek przejścia atypowej endometriozy w raka jajnika został opublikowany przez La Grenada i Silverberga w 1988 roku. W pracy tej autorzy udokumentowali 5 przypadków transformacji endometriozy w raka jajnika. W 4 z tych nowotworów uwiidoczniiono bezpośrednie przejście endometriozy atypowej w raka<sup>(4)</sup>. Ogawa i wsp.<sup>(5)</sup> przedstawili 29 przypadków atypowej endometriozy, spośród których w 23 udokumentowali transformację w raka jajnika.

U 40% chorych na raka jasnokomórkowego jajnika odnotowano występowanie zakrzepicy naczyń żylnych i długoterminowe stosowanie leków przeciwzakrzepowych<sup>(15)</sup>. Pacjentka nie miała w wywiadzie incydentów zatorowo-zakrzepowych, natomiast była przewlekłe leczona Sintromem z powodu wszczępienia mechanicznej zastawki mitralnej. Fakt ten może sugerować konieczność zbadania związku terapii przeciwzakrzepowej z onkogenezą raka jasnokomórkowego jajnika.

## WNIOSKI

Czynna endometrioza wyrażona obecnością wszczępów endometriotycznych oraz torbieli endometrioidalnych może ujawnić się w okresie pomenopauzalnym.

Torbiel endometrialna może ulec transformacji złośliwej, co sugeruje udokumentowana w ścianie torbieli ewolucja endometriozy do raka jasnokomórkowego jajnika z etapem pośrednim tzw. endometriozy atypowej.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Sznurkowski J.J.: Endometrioza i proces nowotworowy. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2012; 10: 61–70.
2. Sznurkowski J.J.: Wieloczynnikowa analiza przebiegu endometriozy u kobiet leczonych w Klinice Ginekologii Instytutu Położnictwa i Chorób Kobiety. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Klinika Ginekologii Instytutu Położnictwa i Chorób Kobiety Akademii Medycznej w Gdańsku, Gdańsk 2005.
3. Szyłło K., Kamer-Bartoszińska A.: Endometrioza u kobiet po menopauzie. *Przegląd Menopauzalny* 2003; 3: 41–44.
4. Van Gorp T., Amant F., Neven P. i wsp.: Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004; 18: 349–371.
5. Ogawa S., Kaku T., Amada S. i wsp.: Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol. Oncol.* 2000; 77: 298–304.
6. Kurioka H., Takahashi K., Okada M. i wsp.: A case of postmenopausal endometriosis unrelated to neoplasm. *Int. J. Fertil. Womens Med.* 1999; 44: 160–162.
7. Erzen M., Rakar S., Klancnik B., Syrjänen K.: Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct

that 70% of cancers manifest in the 50–70 age range. Such a high proportion is noteworthy in the context of rarity of endometriosis after menopause.

In the reported case, noteworthy is the fact of detection by histological study of evolution of endometriotic lesions to atypical endometriosis and ultimately to clear cell cancer (malignant transformation) (fig. 2). The first case of transition of atypical endometriosis to ovarian cancer has been published by La Grenada and Silverberg<sup>(4)</sup> in 1988. In this paper, the authors documented 5 cases of transition of endometriosis to ovarian cancer, thereof 4 were a direct transition of atypical endometriosis to cancer. Ogawa *et al.*<sup>(5)</sup> presented 29 cases of atypical endometriosis, thereof 23 transitions to ovarian cancer. According to literature data, 40% of patients with clear cell cancer of the ovary suffer venous thrombosis and use long-term anticoagulation therapy<sup>(15)</sup>. While our patient did not report thromboembolic events, she was on chronic Sintrom after implantation of an artificial mitral valve. This fact may suggest the need to explore possible correlation between anticoagulation therapy and oncogenesis of clear cell cancer of the ovary.

## CONCLUSIONS

Active endometriosis resulting in the presence of endometriotic implants and endometriotic cysts may manifest at postmenopausal age.

Endometrial cyst may undergo malignant transformation, as suggested by documented evolution of endometriotic cyst wall to atypical endometriosis and to clear cell ovarian cancer.

from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol. Oncol.* 2001; 83: 100–108.

8. Chew S., Tham K.F., Ratnam S.S.: A series of ovarian clear cell and endometrioid carcinoma and their association with endometriosis. *Singapore Med. J.* 1997; 38: 289–291.
9. Nishida M., Watanabe K., Sato N., Ichikawa Y.: Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2000; 50 (supl. 1): 18–25.
10. Stern R.C., Dash R., Bentley R.C. i wsp.: Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2001; 20: 133–139.
11. Kontoravdis A., Augoulea A., Lambrinoudaki I. i wsp.: Ovarian endometriosis associated with ovarian cancer and endometrial-endocervical polyps. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2007; 33: 294–298.
12. Yoshikawa H., Jimbo H., Okada S. i wsp.: Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2000; 50 supl. 1: 11–17.
13. Vercellini P., Parazzini F., Bolis G. i wsp.: Endometriosis and ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169: 181–182.
14. Terada T.: No evidence of endometriosis within serous and mucinous tumors of the ovary. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2012; 5: 140–142.
15. del Carmen M.G., Birrer M., Schorge J.O.: Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2012; 126: 481–490.