

Current Gynecologic Oncology

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

www.ginekologia.pl

W numerze:

strona 97

Wpływ preparatu Cicatridina®
na zmiany w pochwie po leczeniu
raka szyjki macicy i raka endometrium
radioterapią. Badanie obserwacyjne

strona 103

Ocena oznaczeń markera TATI –
trzustkowego inhibitora tripsyny –
u chorych na raka trzonu macicy
z niekorzystnymi czynnikami
rokowniczymi

strona 125

Przydatność zmodyfikowanego
wytrzewienia tylnego w leczeniu
raka jajnika

In this issue:

page 97

The effect of Cicatridina® preparation
on changes in the vagina
due to radiotherapy treatment
of cervical or endometrial cancer.
Observational study

page 103

Evaluation of TATI marker assays –
the pancreatic trypsin inhibitor –
in patients with endometrial cancer
with unfavorable predictors

page 125

Modified posterior exenteration
in ovarian cancer treatment



Current Gynecologic Oncology

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

Czasopismo dofinansowane przez Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego

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 Mruwcyński
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 English and Russian)

Proofreading:

Anna Mach,
Marcin Mruwcyński

Print:

Aneta Postek
501 135 094

The Editors are not responsible for the contents
of advertisements, publications and notices.

Editor-in-Chief

Redaktor Naczelny

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

External reviewers

Recenzenci zewnętrzni

Andrzej Bieńkiewicz

ginekologia onkologiczna, Łódź

Bożena Czarkowska-Pączek

patofizjologia, Warszawa

Norbert Piotrkowicz

radioterapia, Warszawa

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

Piotr Radziszewski

urologia, Warszawa

Andrzej Stelmach

chirurgia onkologiczna, Kraków

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 165

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.

POLITYKA WYDAWNICZA

*EDITORIAL POLICY AND GENERAL
INFORMATION* 91

PROCEDURA RECENZOWANIA

PEER-REVIEW PROCEDURE 93

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS 95

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

EDITORIAL 97

Janina Markowska, Ewa Cikowska-Woźniak, Natalia Iżycka, Radosław Mądry

Wpływ preparatu Cicatridina® na zmiany
w pochwie po leczeniu raka szyjki macicy
i raka endometrium radioterapią.
Badanie obserwacyjne
*The effect of Cicatridina® preparation on changes
in the vagina due to radiotherapy treatment
of cervical or endometrial cancer.
Observational study* 97

PRACE ORYGINALNE I POGLĄDOWE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS 103

Barbara Kozakiewicz, Małgorzata Chądzyńska, Ewa Dmoch-Gajzlarska

Ocena oznaczeń markera TATI – trzustkowego
inhibitora tripsyny – u chorych na raka trzonu
macicy z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi
*Evaluation of TATI marker assays – the pancreatic
trypsin inhibitor – in patients with endometrial
cancer with unfavorable predictors* 103

Krystyna Kurowska, Hanna Kalawska

Zachowania zdrowotne a umiejscowienie
kontroli zdrowia u kobiet po mastektomii
*Health behaviors and health locus of control
in women after mastectomy* 115

Łukasz Wicherek, Jerzy Kuśnierz, Beata Śpiewankiewicz

Przydatność zmodyfikowanego
wytrzewienia tylnego w leczeniu raka jajnika
*Modified posterior exenteration
in ovarian cancer treatment* 125

Maciej Niewada, Michał Jakubczyk, Tomasz Macioch, Katarzyna Graczyk, Joanna Lasocka, Waldemar Wierzbę, Stanisław Radowicki

Kliniczne i ekonomiczne aspekty stosowania
szczepień przeciwko HPV
*Clinical and economic aspects of using
vaccinating against HPV* 137

Marcin Oplawski, Zbigniew Kojs, Radosław Kosobucki, Magdalena Smoczyńska

Limfadenektomia miednicza i okołoaortalna
w przypadku raka endometrium
*Pelvic and periaortic lymphadenectomy
in the treatment of endometrial cancer* 151

Anna Markowska

Guzy jajnika w ciąży
Ovarian tumors in pregnancy 159

ALGORYTMY ESGO 166

Algorytm postępowania
Rak szyjki macicy 166

POLITYKA WYDAWNICZA

EDITORIAL POLICY AND GENERAL INFORMATION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PROCEDURA RECENZOWANIA

PEER-REVIEW PROCEDURE

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

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

Prace zgłoszone do publikacji są najpierw oceniane przez Redaktora Naczelnego i/lub redaktorów pomocniczych. Prace niepełne albo niespełniające wymogów są odsyłane do autorów bez szczegółowego wyjaśnienia. Prace spełniające wymogi formalne podlegają dalszej ocenie. Każda praca jest rejestrowana pod konkretnym numerem, a następnie przesyłana do oceny dwóm niezależnym recenzentom – uznanym specjalistom w dziedzinie, której dotyczy artykuł, spoza jednostki, w której afiliowani są autorzy artykułu, niepozostającym z nimi w konflikcie interesów (podległość zawodowa, pokrewieństwo, bezpośrednia współpraca naukowa w ciągu ostatnich dwóch lat poprzedzających przygotowanie recenzji). Redakcja *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* stosuje model recenzji typu *double-blind review*, tzn. autorom nie są ujawniane nazwiska recenzentów i odwrotnie – recenzenci nie znają tożsamości autorów i pozostałych recenzentów (niemniej w trosce o jawność i transparentność procedury 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

Wymagania etyczne

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

Maszynopis

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

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

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

Manuscripts should be addressed to:

Medical Communications

ul. Powsińska 34

02-903 Warszawa, Poland

Ethical requirements

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

Manuscript

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

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

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

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

Piśmiennictwo

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

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

Tabele

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

Ryciny

Ryciny należy nadsyłać w dwóch egzemplarzach, wykonanych czarnym lub kolorowym tuszem na białym papierze bądź techniką komputerową na drukarce laserowej albo w postaci zdjęć czarno-białych na lśniącej 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 Markowska¹, Ewa Cikowska-Woźniak²,
Natalia Iżycka¹, Radosław Mądry¹

Received: 08.07.2013

Accepted: 18.07.2013

Published: 31.07.2013

Wpływ preparatu Cicatridina® na zmiany w pochwie po leczeniu raka szyjki macicy i raka endometrium radioterapią. Badanie obserwacyjne

The effect of Cicatridina® preparation on changes in the vagina due to radiotherapy treatment of cervical or endometrial cancer. Observational study

Влияние препарата Cicatridina® на изменения во влагалище после лечения радиотерапией рака шейки матки и рака эндометрия. Обсервационное исследование

¹ Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Międzynarodowe Centrum Onkoterapii w Poznaniu – Euromedic

Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, tel.: 61 854 90 16, faks: 61 851 04 90, e-mail: janina.markowska@oncology.am.poznan.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Problem zmian występujących w obrębie pochwy po leczeniu onkologicznym jest szczególnie istotny u chorych, u których zastosowano radioterapię. U dużego odsetka pacjentek dochodzi do zmian w obrębie pochwy, które w znacznym stopniu pogarszają jakość życia, a stosowane do tej pory metody nie są skuteczne w ich zapobieganiu. Celem prezentowanej pracy jest ocena wpływu preparatu Cicatridina® zawierającego kwas hialuronowy na zmiany w pochwie u 130 kobiet w wieku 30–78 lat (średnio 59 lat) leczonych z powodu raka szyjki macicy i raka endometrium operacyjnie i/lub napromienianiem, u których stosowano dopochwowo globulki. Grupę kontrolną stanowiły 54 kobiety leczone napromienianiem z powodu raka szyjki macicy lub endometrium, u których zastosowano klasyczne irygacje pochwy. Badania po 3 i 6 miesiącach od zakończenia leczenia wykazały, że dyskomfort w pochwie występuje rzadziej (po 3 miesiącach – 41% i 6 miesiącach – 38%) u kobiet leczonych Cicatridiną® w porównaniu ze stosującymi irygacje pochwy (odpowiednio 78% i 76%, różnice istotne statystycznie, obserwowane zarówno w grupie pacjentek z rakiem szyjki, jak i w grupie chorych z rakiem jajnika). Zarastanie pochwy w grupie badanej występowało również rzadziej (9% zarówno po 3, jak i po 6 miesiącach) w porównaniu z grupą kontrolną (18% po 3 miesiącach i 20% po 6 miesiącach). Różnice istotne statystycznie zaobserwowano w całej grupie badanej.

Słowa kluczowe: Cicatridina®, rak szyjki macicy, rak trzonu macicy, dyskomfort w pochwie, zarastanie pochwy

Summary

The problem of changes in the vagina after cancer treatment is particularly important in case of patients who have been administered radiotherapy. A high percentage of patients suffer from vaginal changes which significantly deteriorate the quality of their life, and previously used methods fail to prevent them. The aim of this study is to assess the effects of Cicatridina® preparation containing hyaluronic acid on changes in the vagina in 130 women aged 30–78 (the average age of 59), treated surgically or with radiation therapy for cervical cancer or endometrial cancer

and who were treated with vaginal globules. The control group consisted of 54 women treated with radiotherapy for cervical or endometrial cancer who were administered a traditional vaginal douching. Studies carried out 3 and 6 months after treatment showed that the vaginal discomfort was less common (after 3 months – 41% and 6 months – 38%) in women treated with Cicatridina® as opposed to women using vaginal douching (78% and 76% respectively, statistically significant differences, observed both in patients suffering from cervical cancer and those with ovarian cancer). Occlusion of the vagina in the treatment group was also less common (9% both after 3 and 6 months) compared to the control group (18% after 3 months and 20% after 6 months). Statistically significant differences were observed in the whole treatment group.

Key words: Cicatridina®, cervical cancer, endometrial cancer, discomfort in the vagina, occlusion of the vagina

Содержание

Проблема изменений, происходящих во влагалище после онкологического лечения, особенно важна у пациенток, у которых применялась радиотерапия. У большого процента пациенток происходят изменения в области влагалища, которые в значительной степени ухудшают качество жизни, а применяемые до сих пор методы не эффективны в их предотвращении. Целью данной работы является оценка влияния препарата Cicatridina® содержащего гиалуроновую кислоту на изменения во влагалище у 130 женщин в возрасте 30–78 лет (средний возраст 59 лет) проходящих лечение рака шейки матки и операции рака эндометрия и/или излучением, с использованием вагинальных суппозиториях. Контрольную группу составили 54 женщины, у которых лечили излучением рак шейки матки или эндометрия, у которых применили стандартное орошение влагалища. Исследования через 3 и 6 месяцев после лечения, показали, что вагинальный дискомфорт встречается реже (через 3 месяца – 41% и 6 месяцев – 38%) у женщин, применяющих Cicatridina® по сравнению с применением вагинального орошения (соответственно 78% и 76%, статистически значительные различия наблюдались как в группе больных РШМ так и у пациенток с раком яичников). Зарастание влагалища в анализируемой группе происходило также реже (9% как через 3, так и через 6 месяцев) по сравнению с контрольной группой (18% через 3 месяца и 20% через 6 месяцев). Статистически существенные отличия замечены во всей анализируемой группе.

Ключевые слова: Cicatridina®, рак шейки матки, рак эндометрия, дискомфорт во влагалище, зарастание влагалища

WSTĘP

W ostatnich latach przeprowadzono szereg badań nad zastosowaniem kwasu hialuronowego (HA) lub leków złożonych, zawierających go w swoim składzie, w ginekologii oraz ginekologii onkologicznej. Kwas hialuronowy jest polimerem aminoglikoaminowym, który występuje niemal we wszystkich tkankach i płynach ustrojowych u ludzi. Poprzez białka wiążące przyłącza inne cząstki glikoaminowe lub proteoglikany, tworząc agregaty będące istotnym składnikiem macierzy pozakomórkowej, ale występuje także w formie mniejszych cząstek, biorących udział w licznych procesach biologicznych^(1,2). Poprzez wiązanie z cząsteczkami wody poprawia nawodnienie i napięcie tkanek; wpływa na różnicowanie komórek, uwalnianie cytokin zapalnych i migrację komórek, odgrywa istotną rolę w mechanizmie gojenia się ran i regeneracji uszkodzonych tkanek na różnych etapach tego procesu⁽²⁻⁵⁾. Proces gojenia z udziałem egzogenego kwasu hialuronowego przebiega podobnie do gojenia płodowego, tzn. z syntezą kolagenu typu III, a nie typu I, co powoduje brak wytwarzania blizn⁽⁶⁻⁸⁾.

W wielu badaniach wykazano, że stosowanie kwasu hialuronowego zmienia procesy reparacyjne i zmniejsza nasilenie procesu bliznowacenia. Ma to szczególne

INTRODUCTION

In recent years, a number of studies on the application of hyaluronic acid (HA) or complex drugs containing HA have been carried out in gynecology and gynecologic oncology. HA is an aminoglycosaminoglycan polymer that is present in almost all tissues and human body fluids. By binding proteins, HA joins other glycosaminoglycan particles or proteoglycans forming aggregates which are significant components of the extracellular matrix, but it can also have the form of smaller particles involved in a number of biological processes^(1,2). By binding the water molecules, HA hydrates and firms the tissues; influences cellular differentiation and the release of inflammatory cytokines as well as cell migration, plays an important part in wound healing mechanisms and in the regeneration of damaged tissues at different stages of the process⁽²⁻⁵⁾. The healing process involving exogenous HA has a similar course to fetal wound healing, i.e. type III collagen, and not type I, is synthesized, which means that scars do not form⁽⁶⁻⁸⁾.

Several studies have shown that the use of HA alters reparation processes and reduces the intensity of cicatrization process. This is particularly important in case when brachytherapy is administered to women treated for

znaczenie w przypadku stosowania brachyterapii u kobiet leczonych z powodu raka szyjki macicy lub endometrium, gdzie często dochodzi do szeregu niekorzystnych zmian w pochwie. Mechanizm tych zmian jest wieloczynnikowy, ale najistotniejszy czynnik stanowi uszkodzenie popromienne pochwy. Sprzyjają temu brak estrogenów i zmiany w ekosystemie pochwy. Po radioterapii dochodzi do zmniejszenia się zwilżania ścian pochwy, ich ścięczenia, pęknięć oraz owrzodzeń, które często prowadzą do zlepiania się ścian pochwy^(9,10).

Nasze badania, przeprowadzone z udziałem niewielkiej licznie grupy pacjentek, wykazały skuteczność stosowania Cicatridiny® w postaci globulek (preparat złożony: sól sodowa kwasu hialuronowego 5 mg, *Centella asiatica* – wyciąg olejowy 60 mg, wyciąg olejowy z nagietka, wyciąg olejowy z aloesu, olejek z drzewa herbacianego 2 mg) w leczeniu zmian w pochwie po leczeniu raka szyjki macicy i raka endometrium energią promienistą⁽¹¹⁾.

CEL PRACY

Celem obecnej pracy była ocena częstości występowania dyskomfortu w pochwie i zarastania pochwy u kobiet leczonych napromienianiem (brachy- i teleterapia) z powodu raka szyjki macicy i raka endometrium w dwóch grupach pacjentek – w pierwszej zastosowano preparat Cicatridina® w postaci globulek, w drugiej leczenie standardowo stosowane: nadmanganianem potasu przygotowywanym samodzielnie lub roztworem z rumianku. Pacjentki nie były leczone systemowo ani miejscowo lekami hormonalnymi.

Wskazaniem do terapii były zarówno skargi pacjentek, jak i stwierdzenie zmian w badaniu lekarskim – po miesiącu od zakończonej terapii. Pacjentki skarżyły się na dyskomfort: uczucie suchości i pieczenie w pochwie.

Wskazaniem, w ocenie lekarza, było owrzodzenie, zwężenie, zlepianie się ścian pochwy oraz zaczerwienienie pochwy.

Zmiany w pochwie oceniano 6–8 tygodni po zakończeniu leczenia radioterapeutycznego, a następnie 3 miesiące i 6 miesięcy po tym badaniu. Kontrolne badanie onkologiczne przeprowadzano zgodnie z typowym protokołem dla postępowania w przypadku raka szyjki macicy i raka endometrium.

GRUPA BADANA

Grupa chorych, które wyraziły chęć leczenia Cicatridiną®, obejmowała 130 kobiet w wieku 30–78 lat (średnio 59 lat), leczonych brachyterapią z teleterapią lub bez teleterapii z powodu raka szyjki macicy (59 kobiet) lub endometrium (71 kobiet) jako metodą samodzielną lub po leczeniu operacyjnym.

Preparat w postaci globulek stosowano codziennie na noc przez 10 dni, następnie co 2 dni przez okres 1 miesiąca, a przez następny miesiąc co 3 dni.

cervical or endometrial cancer, in case of which a number of adverse changes take place in the vagina. The mechanism of these changes is multifactorial, but the most important factor is the radiation damage of the vagina. The lack of estrogen and changes in the ecosystem of the vagina favor the process. After radiotherapy the walls of the vagina produce less moisture, they thin, cracks and ulcers appear, which frequently makes vaginal walls adherer one to another^(9,10).

Our examination conducted on a small group of patients, showed the efficiency of using Cicatridina® in the form of globules (fixed dose combination: hyaluronic acid sodium salt 5 mg, *Centella asiatica* oil extract 60 mg, calendula oil extract, aloe vera oil extract, tea tree essential oil 2 mg) in the treatment of changes in the vagina after the cervical cancer and endometrial cancer treatment with the radiant energy⁽¹¹⁾.

AIM OF THE STUDY

The aim of the present study was to evaluate the prevalence of discomfort in the vagina and the occlusion of the vagina in women treated with radiation (brachy- and teletherapy) for cervical cancer and endometrial cancer in two groups of patients – in the first group Cicatridina® preparation in the form of globules was applied, the second group was administered a standard treatment: potassium permanganate solution or chamomile solution. Patients were not administered systemic or topical treatment with hormonal drugs.

Both patient complaints and statement of changes in medical examination – one month after therapy, constituted the indication for the therapy. Patients complained about discomfort: the feeling of dryness and burning sensation in the vagina.

There were some indications assessed by the physician, as: ulceration, shrinkage, the walls of the vagina adhering one to another, vaginal redness.

Changes in the vagina were assessed 6–8 weeks after the completion of radiotherapy treatment and after that – 3 months and 6 months after the examination. The oncologic checkup was carried out according to a standard protocol of proceeding in case of the cervical and endometrial cancer treatment.

TREATMENT GROUP

The group of patients who were willing to be treated with Cicatridina®, included 130 women aged 30–78 (the average age of 59), treated with brachytherapy and teletherapy or without teletherapy for cervical cancer (59 women) or endometrial cancer (71 women) as a stand-alone method or after surgery.

The preparation in the form of globules was used daily for the night for 10 days, then every 2 days for a period of 1 month and the next month every 3 days.

Grupę kontrolną stanowiły 54 kobiety w wieku 44–75 lat (średnio 59,7 roku), leczone brachyterapią z teleterapią lub bez teleterapii z powodu raka szyjki macicy (30 kobiet) lub endometrium (24 kobiety) jako metodą samodzielną lub po leczeniu operacyjnym, u których zastosowano irygację pochwy za pomocą płukań przez okres do 6 miesięcy, 2 razy w tygodniu.

Nie stwierdziliśmy statystycznie istotnych różnic pomiędzy obiema grupami z wyjątkiem liczebności grupy kontrolnej.

WYNIKI

W trakcie obserwacji w obu grupach pacjentek obserwowano zmniejszanie się częstości dyskomfortu w pochwie, co odnotowano na podstawie deklaracji chorych (tabela 2).

W grupie badanej (zarówno wśród chorych z rakiem szyjki macicy, jak i rakiem trzonu) stwierdziliśmy zmniejszenie się deklarowanego przez pacjentki dyskomfortu w pochwie w porównaniu z grupą kontrolną. Poprawa była większa wśród pacjentek z rakiem endometrium. Wydaje się, że poprawa uzyskana w trakcie 3 miesięcy nie ulegała istotnej zmianie w czasie.

Drugim ocenianym zjawiskiem było zarastanie pochwy, które obserwowano zazwyczaj około 3. miesiąca od wprowadzenia leczenia (tabela 3).

Statystycznie istotny wpływ stosowanego preparatu na zarastanie pochwy zaobserwowaliśmy jedynie w całej grupie pacjentek, po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia obserwacji.

Zarastanie pochwy jest bardziej obiektywnym zjawiskiem, w odróżnieniu od subiektywnego odczucia, jakim jest dyskomfort w pochwie deklarowany przez pacjentki. Równocześnie wpływ na zarastanie lub zwężenie pochwy ma znaczna liczba czynników nieujętych w obecnym badaniu, takich jak częstość podejmowanych kontaktów seksualnych czy przestrzeganie zaleceń.

OMÓWIENIE

Wyniki naszego badania wskazują, że stosowanie preparatu Cicatridina® zmniejsza dyskomfort w pochwie po napromienianiu zarówno w przypadku pacjentek poddanych radioterapii z powodu raka szyjki macicy, jak i raka endometrium. Ponadto lek zmniejsza ryzyko zarośnięcia pochwy, niemniej efekt ten obserwujemy jedynie w całej grupie chorych, i to dopiero po 6 miesiącach od zakończenia obserwacji. Wydaje się, że liczebność podgrup (pacjentki z rakiem szyjki macicy oraz rakiem endometrium oddzielnie) wpłynęła na brak różnic przy takim podziale chorych.

Istotną słabością przedstawionego badania jest brak randomizacji oraz subiektywna ocena dyskomfortu w pochwie. Z tego powodu wyniki przedstawionego badania obserwacyjnego bez randomizacji trzeba traktować z dużą ostrożnością. Aby potwierdzić powyższe

	Grupa badana <i>Treatment group</i>	Grupa kontrolna <i>Control group</i>
Pacjentki [n] <i>Patients [n]</i>	130	54
Wiek [w latach] <i>Age [years]</i>	30–78	44–75
Średnia wieku [w latach] <i>Average age [years]</i>	59	59,7
Mediana wieku [w latach] <i>Median age [years]</i>	58	58
Rak szyjki macicy <i>Cervical cancer</i>	59	30
Stopnie zaawansowania <i>Stage</i>		
IB	35	18
IIB	12	6
III	12	6
Zakres zabiegu <i>Treatment range</i>		
Chirurgia (RH) <i>Surgery (RH)</i>	35	18
Bez chirurgii <i>Without surgery</i>	24	12
Rak endometrium <i>Endometrial cancer</i>	71	24
Stopnie zaawansowania <i>Stages</i>		
IB	56	20
II	12	3
III	3	1
Zakres zabiegu <i>Treatment range</i>		
Chirurgia (TAH + BSO) <i>Surgery (TAH + BSO)</i>	69	23
Bez chirurgii <i>Without surgery</i>	2	1
Stan menopauzalny przed zabiegiem <i>Menopausal state prior to treatment</i>		
Przed menopauzą <i>Before menopause</i>	26	11
Po menopauzie <i>After menopause</i>	104	43
RH – radykalna histerektomia z przydatkami <i>modo Wertheima-Meigs</i> . TAH + BSO – proste wycięcie macicy z przydatkami. RH – radical hysterectomy with appendages <i>modo Wertheim-Meigs</i> . TAH + BSO – simple hysterectomy with appendages.		

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej

Table 1. Characteristics of the treatment group

The control group consisted of 54 women aged 44–75 (the average age of 59.7), treated with brachytherapy and teletherapy or without teletherapy for cervical cancer (30 women) or endometrial cancer (24 women) as a stand-alone method or after surgery, who were administered vaginal douching through rinsing for up to 6 months, 2 times a week.

We found no statistically significant differences between the two groups except for the size of the control group.

A. Rak szyjki macicy

A. Cervical cancer

	Grupa badana <i>Treatment group</i>	Grupa kontrolna <i>Control group</i>	Test Fishera <i>Fisher test</i>
Rozpoczęcie obserwacji <i>Beginning of the observation</i>	59	30	
	100%	100%	
Po 3 miesiącach <i>After 3 months</i>	23	21	0,0073
	39%	70%	
Po 6 miesiącach <i>After 6 months</i>	21	20	0,0071
	35,59%	67%	

B. Rak endometrium

B. Endometrial cancer

	Grupa badana <i>Treatment group</i>	Grupa kontrolna <i>Control group</i>	Test Fishera <i>Fisher test</i>
Rozpoczęcie obserwacji <i>Beginning of the observation</i>	71	24	
	100%	100%	
Po 3 miesiącach <i>After 3 months</i>	30	21	0,0001
	42%	88%	
Po 6 miesiącach <i>After 6 months</i>	28	21	< 0,0001
	39%	88%	

C. Razem

C. Together

	Grupa badana <i>Treatment group</i>	Grupa kontrolna <i>Control group</i>	Test Fishera <i>Fisher test</i>
Rozpoczęcie obserwacji <i>Beginning of the observation</i>	130	54	
	100%	100%	
Po 3 miesiącach <i>After 3 months</i>	53	42	< 0,0001
	41%	78%	
Po 6 miesiącach <i>After 6 months</i>	49	41	< 0,0001
	38%	76%	

Tabela 2. Częstość dyskomfortu (uczucie suchości i pieczenie) w pochwie w trakcie obserwacji (do 6 miesięcy)

Table 2. The incidence of discomfort (dryness and burning sensation) in the vagina during the follow-up period (up to 6 months)

obserwacje, należy przeprowadzić badania z randomizacją, z udziałem jednorodnej grupy pacjentek.

Zastosowanie kwasu hialuronowego w ginekologii onkologicznej może wpływać na poprawę jakości życia pacjentek.

A. Rak szyjki macicy

A. Cervical cancer

	Grupa badana <i>Treatment group</i>	Grupa kontrolna <i>Control group</i>	Test Fishera <i>Fisher test</i>
Rozpoczęcie obserwacji <i>Beginning of the observation</i>	59	30	
	0%	0%	
Po 3 miesiącach <i>After 3 months</i>	6	4	0,7276
	10%	13%	
Po 6 miesiącach <i>After 6 months</i>	5	5	0,2951
	8%	17%	

B. Rak endometrium

B. Endometrial cancer

	Grupa badana <i>Treatment group</i>	Grupa kontrolna <i>Control group</i>	Test Fishera <i>Fisher test</i>
Rozpoczęcie obserwacji <i>Beginning of the observation</i>	71	24	
	0%	0%	
Po 3 miesiącach <i>After 3 months</i>	6	6	0,0684
	8%	24%	
Po 6 miesiącach <i>After 6 months</i>	7	6	0,0853
	9%	24%	

C. Razem

C. Together

	Grupa badana <i>Treatment group</i>	Grupa kontrolna <i>Control group</i>	Test Fishera <i>Fisher test</i>
Rozpoczęcie obserwacji <i>Beginning of the observation</i>	130	54	
	0%	0%	
Po 3 miesiącach <i>After 3 months</i>	12	10	0,0857
	9%	18%	
Po 6 miesiącach <i>After 6 months</i>	12	11	0,0497
	9%	20%	

Tabela 3. Częstość zarastania pochwy w trakcie obserwacji (do 6 miesięcy)

Table 3. The frequency of vaginal occlusion during the follow-up period (up to 6 months)

RESULTS

During the follow-up period we observed in both groups of patients the decrease of incidence of discomfort in the vagina, which was recorded on the basis of patients declarations (table 2).

In the treatment group (both in patients suffering from cervical cancer and endometrial one) we observed the

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Fraser J.R., Laurent T.C., Laurent U.B.: Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J. Intern. Med.* 1997; 242: 27–33.
2. Jiang D., Liang J., Noble P.W.: Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol. Rev.* 2011; 91: 221–264.
3. Gall Y.: Acide hyaluronique: structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation. *Ann. Dermatol. Venerol.* 2010; 137 suppl. 1: S30–S39.
4. Chen W.Y., Abatangelo G.: Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen.* 1999; 7: 79–89.
5. Price D.R., Berry M.G., Navsaria H.A.: Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2007; 60: 1110–1119.
6. Olczyk P., Komosińska-Vassev K., Winsz-Szczotka K. i wsp.: Hialuronian – struktura, metabolizm, funkcje i rola w procesach gojenia ran. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2008; 62: 651–659.
7. Price R.D., Myers S., Leigh I.M., Navsaria H.A.: The role of hyaluronic acid in wound healing: assessment of clinical evidence. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2005; 6: 393–402.
8. David-Raoudi M., Tranchepain F., Deschrevel B. i wsp.: Differential effects of hyaluronan and its fragments on fibroblasts: relation to wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008; 16: 274–287.
9. Sorbe B.G., Horvath G., Andersson H. i wsp.: External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma: a prospective, randomized study – quality-of-life analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2012; 22: 1281–1288.
10. Ratner E.S., Foran K.A., Schwartz P.E., Minkin M.J.: Sexuality and intimacy after gynecological cancer. *Maturitas* 2010; 66: 23–26.
11. Markowska J., Madry R., Markowska A.: The effect of hyaluronic acid (Cicatridine) on healing and regeneration of the uterine cervix and vagina and vulvar dystrophy therapy. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2011; 32: 65–68.
12. Quick A.M., Seamon L.G., Abdel-Rasoul M. i wsp.: Sexual function after intracavitary vaginal brachytherapy for early-stage endometrial carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2012; 4: 703–708.
13. Jensen P.T., Groenvold M., Klee M.C. i wsp.: Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 56: 937–949.
14. Bruner D.W., Lanciano R., Keegan M. i wsp.: Vaginal stenosis and sexual function following intracavitary radiation for the treatment of cervical and endometrial carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 27: 825–830.

decrease of discomfort in the vagina declared by patients as opposed to the control group. The improvement was bigger among patients with endometrial cancer. It appears that the improvement obtained in the course of 3 months did not change significantly over time.

The second evaluated phenomenon was the vaginal occlusion which was usually observed about 3 months following the beginning of the treatment (table 3).

A statistically significant effect of the used preparation on vaginal occlusion was observed only in the whole group of patients, after 6 months following the beginning of the observation.

The phenomenon of the vaginal occlusion is more objective, as opposed to subjective feeling of discomfort in the vagina, declared by the patients. At the same time, a significant number of factors not taken into account in the present study, influence the occlusion and or narrowing of the vagina, such as the frequency of the sexual intercourse activity or following the rules.

DISCUSSION

The results of our study indicate that the use of Cicatridina® preparation reduces the discomfort in the vagina after irradiation, both in the case of patients undergoing radiotherapy for cervical cancer and for endometrial cancer. In addition, it reduces the risk of total vaginal occlusion, but this effect was only observed in all patients, only after 6 months following the end of the observation. It seems that the number of subgroups (patients with cervical cancer and endometrial cancer separately) resulted in the lack of differences with such patients assignment.

An important weakness of this study is the lack of randomization and a subjective evaluation of discomfort in the vagina. For this reason, the results of the presented observational study without randomization should be treated with caution. To confirm these findings, randomized trials involving a homogeneous group of patients should be carried out.

In the study of Quick *et al.*⁽¹²⁾ of women after treatment of endometrial cancer with radiation, 33% of the patients complained about vaginal dryness during intercourse, and 17% about the reduction of its length, which is in line with our data. In the study of Jensen *et al.*⁽¹³⁾ even 50% of respondents pointed to a smaller size of the vagina. In the study of Bruner *et al.*⁽¹⁴⁾ the occurrence of vaginal narrowing depended on the time elapsed since the radiation – it is possible that this percentage will increase with time in the observed group of women. The question remains whether prolonged application of Cicatridina® will reduce the frequency of vaginal occlusion, which could improve the quality of sexual life of patients after cancer treatment.

The use of HA in the gynecologic oncology can improve the quality of life of patients.

Barbara Kozakiewicz^{1,2}, Małgorzata Chądzyńska³,
Ewa Dmoch-Gajzlerska²

Received: 25.06.2013

Accepted: 09.07.2013

Published: 31.07.2013

Ocena oznaczeń markera TATI – trzustkowego inhibitora trypsyny – u chorych na raka trzonu macicy z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi

Evaluation of TATI marker assays – the pancreatic trypsin inhibitor – in patients with endometrial cancer with unfavorable predictors

Оценка анализа маркера TATI – опухоль-ассоциированный ингибитор трипсина – у пациентов с раком эндометрия с неблагоприятными прогностическими факторами

¹ Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Szutkowski

² Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

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

³ Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.

Kierownik: dr hab. n. med. Katarzyna Kucharska-Pietura

Correspondence to: Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Wawelska 15, 00-973 Warszawa, e-mail: onko11@wp.pl

Podziękowania

Praca powstała dzięki badaniu, które zainspirował, na które pozyskał środki i którego postęp bacznie śledził Profesor Janusz Szymendera. Jego nagła i przedwczesna śmierć oraz brak wsparcia sprawiły, że wyniki badania markera TATI dotąd nie były opracowane. Jednak optymizm Profesora, jego pasja poszukiwania nowych dróg w leczeniu i poznawaniu natury nowotworów, którą przekazał swym stałym współpracownikom, sprawiły, że Anna Grabowska, uczestnicząca w badaniu od chwili pierwszego oznaczenia markera, zdopingowała nas do opracowania wyników czekających na dyskach komputerowych. Serdecznie za to Annie Grabowskiej dziękuję. Jednocześnie życzę następnym pokoleniom lekarzy, aby takich pasjonatów i wizjonerów w poznawaniu nowych zjawisk i przekładaniu ich na badania naukowe, jakim był Profesor Janusz Szymendera, napotykali na swej drodze zawodowej jak najczęściej.

Acknowledgements

This paper has been developed thanks to the study inspired by Professor Janusz Szymendera, who acquired the resources to carry it out and closely followed its progress. His sudden and untimely death and the lack of further support meant that the results of the study over TATI marker have not yet been developed. However, the Professor's optimism as well as passion for finding new ways of treating cancer and his curiosity to grasp its nature, which he transferred to his regular collaborators, caused Anna Grabowska, participating in the study since the very first measurement of marker, to cheer us to develop the results stored on computer disks. For that we are very grateful to Anna Grabowska. At the same time, I wish the next generations of doctors had as many opportunities as possible in their professional life to meet individuals as passionate and visionary in investigating new phenomena and willing to study them as Professor Janusz Szymendera.

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Marker TATI (*tumor-associated trypsin inhibitor*) najczęściej oceniany jest u chorych na raka jajnika. W pracy przedstawiono jego rolę i przydatność w ocenie wyników leczenia u chorych na raka trzonu macicy. Badanie przeprowadzono na podstawie oceny poziomu markera TATI wśród 305 chorych na raka trzonu macicy leczonych w Centrum Onkologii w latach 1994–1995 w Warszawie. U każdej chorej wykonano od 3 do 7 oznaczeń markera z surowicy krwi po każdym z etapów leczenia uzupełniającego i w początkowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. W ocenie zaawansowania posługiwano się wówczas obowiązującym protokołem kooperacyjnym

FIGO z 1988 roku i zgodnie z nim chore kwalifikowano do leczenia uzupełniającego, na które składały się teleterapia, brachyterapia lub hormonoterapia. Wszystkie chore po leczeniu były obserwowane ambulatoryjnie. Analizę poziomów markera TATI w korelacji z cechami raka przeprowadzono po 17-letnim okresie obserwacji. Oceniono poziomy markera TATI w grupie chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi stwierdzonymi na podstawie protokołu operacyjnego i histopatologicznego usuniętego guza nowotworowego. Stwierdzono, że poziom TATI w czwartym pobraniu, po ukończeniu leczenia jest najistotniejszą wartością. Wzrost poziomu TATI w tym oznaczeniu znamienne koreluje z wystąpieniem wznovy lub przerzutów odległych. Porównując wyniki leczenia operacyjnego bez usunięcia węzłów chłonnych i z ich usunięciem, stwierdzono znamienne dłuższy czas wolny od choroby u chorych, u których nie były usuwane węzły chłonne.

Słowa kluczowe: markery nowotworowe, markery raka trzonu macicy, TATI, PSTI, negatywne czynniki rokownicze raka trzonu macicy

Summary

TATI marker (tumor-associated trypsin inhibitor) is most often assessed in patients with ovarian cancer. This paper presents the role and the usefulness of the marker in the evaluation of the treatment results in patients with endometrial cancer. The study was based on the evaluation of TATI marker level in 305 patients suffering from endometrial cancer treated at the Cancer Center between 1994 and 1995 in Warsaw. In each patient the TATI marker level was measured from 3 to 7 times in the blood serum after each stage of the adjuvant treatment and in the initial part of the follow-up period. In order to assess the staging a postoperative protocol in force in 1988 (FIGO) was used and in accordance with this protocol, the patients were qualified for the adjuvant therapy, which consisted of the teletherapy, brachytherapy and hormonal therapy. All patients were observed on an outpatient basis after the treatment. The analysis of TATI marker levels in correlation with the features of cancer were carried out after a 17-year-long follow-up period. TATI marker levels have been evaluated in patients with unfavorable predictors identified in the operation protocol and in the histopathological protocol of the removed tumor. It was found that TATI level in the fourth sampling after the treatment was the most important value. TATI level increase in this assay was significantly correlated with the occurrence of local relapse or distant metastasis. The comparison of the results of patients with and without surgical removal of the lymph nodes has shown a significantly longer disease-free period in patients whose lymph nodes were not removed.

Key words: tumor markers, markers of endometrial cancer, TATI, PSTI, negative predictors of endometrial cancer

Содержание

Маркер TATI (*tumor-associated trypsin inhibitor*) обычно анализируется у пациентов с раком яичников. В статье представлены его роль и значение для оценки результатов лечения у пациентов с раком эндометрия. Исследование проводилось на основании анализа уровня маркера TATI среди 305 пациентов с раком эндометрия, лечащихся в Онкологическом центре в 1994–1995 годах в Варшаве. У каждой пациентки провели от 3 до 7 анализов маркера из сыворотки крови после каждого из этапов дополнительной терапии и на начальном этапе наблюдения после окончания лечения. Для оценки прогресса использовали действующий послеоперационный протокол FIGO за 1988 год и с его учетом больных направляли на дополнительное лечение, состоящее из телетерапии, брахитерапии или гормонотерапии. Все больные после лечения были под амбулаторным наблюдением. Анализ уровней маркера TATI в корреляции с качествами рака провели по истечении 17-летнего периода наблюдения. Анализировали уровни маркера TATI в группе больных с неблагоприятными прогностическими факторами, констатированными на основании операционного и гистопатологической удаленной опухоли. Обнаружено, что уровень TATI в четвертом отборе, после окончанию лечения, характеризуется самым существенным значением. Увеличение уровня TATI в этом анализе значительно коррелирует с возникновением местного рецидива или отдаленных метастазов. Сопоставляя результаты хирургического удаления с и без удаления лимфатических узлов, обнаружено значительно более долгий промежуток времени без заболевания у пациентов, у которых лимфатические узлы не удалялись.

Ключевые слова: онкомаркеры, маркеры рака эндометрия, TATI, PSTI, неблагоприятные прогностические факторы развития рака эндометрия

WSTĘP

W procesie rozpoznawania i planowania leczenia chorób nowotworowych stosuje się różne metody diagnostyczne badań obrazowych i analitycznych. Od połowy lat sześćdziesiątych wykorzystuje się w tym celu oznaczanie markerów nowotworowych. Badanie poziomów markerów u chorych na nowotwory jest przydatne w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia raka jedynie w sytuacji, gdy stężenia markera są dostatecznie czułe i swoiste dla danego nowotworu. Niestety, niewiele nowotworów wytwarza substancje/markery, których ocena skorelowana jest z postępem lub obumieraniem nowotworu. Z tego względu podjęto próbę określenia przydatności trzustkowego inhibitora trypsynogenu (*tumor-associated trypsin inhibitor*) – TATI w prognozowaniu wyników leczenia chorych na raka trzonu macicy.

Pierwsze doniesienia związane z oznaczaniem markera TATI pojawiły się około 30 lat temu. W 1982 roku Stenman i wsp. opisali podobieństwo pod względem strukturalnym oraz czynnościowym markera TATI do wcześniej już zidentyfikowanego wydzielniczego trzustkowego inhibitora trypsyny – PSTI⁽¹⁾. Zwiększone stężenie PSTI obserwowano w stanach zapalnych trzustki, a jego poziom silnie korelował z poziomem TATI. Inhibitor ten jest białkiem produkowanym w dużych ilościach przez komórki guza jajnika, zwłaszcza raka śluzowego jajnika, a także ulega ekspresji w wielu innych nowotworach litych. Marker TATI został po raz pierwszy wyizolowany z moczu pacjentek chorujących na raka jajnika. Wzrost poziomu TATI obserwuje się zarówno w surowicy, jak i moczu chorych. Podstawową funkcją TATI jest ochrona komórek trzustki przed uszkodzeniami powstałymi w wyniku aktywacji trypsynogenu. Marker wykazuje również działanie hamujące uwalnianie proenzymów zewnątrzwydzielniczej części trzustki^(1,2). TATI i PSTI są kodowane przez ten sam, pojedynczy gen *SPINK1* i sekwencja cDNA obu inhibitorów jest taka sama. W literaturze przyjmuje się, że termin *PSTI* oznacza inhibitor trzustkowy, a nazwa *TATI* jest przeznaczona dla inhibitora ulegającego ekspresji w komórkach nowotworowych^(3,4).

TATI jest białkiem o masie 6 kDa, produkowanym najczęściej w dużych stężeniach przez wypełnione śluzem torbiele jajników, a także przez błonę śluzową przewodu pokarmowego^(2,5). Stężenie TATI określane metodami immunofluorometrycznymi z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych i poliklonalnych wynosi 6,9 $\mu\text{g/l}$ u zdrowych osób, a zakres referencyjny 3,1–16 $\mu\text{g/l}$. Za poziom prawidłowy TATI u osób zdrowych w surowicy krwi przyjęto wartości 3–21 $\mu\text{g/l}$, średnio 11,3 $\mu\text{g/l}$, natomiast w moczu za prawidłowe przyjęto wartości 5–50 $\mu\text{g/l}$, średnio 25 $\mu\text{g/l}$. Wyższe stężenia są oznaczane w przypadku niektórych nowotworów: jajnika, szyjki macicy, a także trzustki, żołądka, wątroby, pęcherzyka żółciowego, odbytnicy, płuc, piersi. Ponadto wyższe wartości

INTRODUCTION

In the process of diagnosing and planning the treatment of tumorous diseases various methods of diagnostic imaging and analyzing can be applied. Since the mid-sixties, the tumor markers assay has been used for this purpose. Testing tumor marker levels in patients with cancers is only useful for diagnosing and monitoring the cancer treatment when the concentration of the marker is sufficiently sensitive and specific for a given tumor. Unfortunately, only few cancers produce substances/markers whose assessment is correlated with the progression or necrosis of the tumor. For this reason, we tried to determinate the suitability of the pancreatic trypsinogen inhibitor (*tumor-associated trypsin inhibitor*) – TATI – in predicting the outcomes of treatment in patients with endometrial cancer.

The first reports concerning TATI marker assays appeared about 30 years ago. In 1982, Stenman *et al.* described the structural and functional similarities between TATI marker and previously identified pancreatic secretory trypsin inhibitor – PSTI⁽¹⁾. The increased concentration of PSTI was observed in the pancreatic inflammation, and its levels strongly correlated with TATI levels. This inhibitor is a protein produced in large quantities by ovarian cancer cells, especially by ovarian mucinous cancer cells, and is expressed in many solid tumors. TATI marker was first isolated from the urine of patients suffering from ovarian cancer. The increased level of TATI is observed both in the blood serum and the urine of the patients. Protection of pancreatic cells from damage due to the activation of trypsinogen is the basic function of TATI marker. TATI marker also have an inhibiting effect on the release of the exocrine pancreatic proenzymes^(1,2). TATI and PSTI are encoded by the same single *SPINK1* gene and cDNA sequence of both inhibitors are the same. There is assumed in the literature that *PSTI* term means the pancreatic inhibitor, and the *TATI* name is designed for the inhibitor expressed in cancer cells^(3,4).

TATI is a 6-kDa protein, usually produced in high concentrations by ovarian cysts filled with mucous and also by the gastrointestinal mucous membrane^(2,5). The concentration of TATI evaluated by immunofluorometric methods using monoclonal and polyclonal antibodies amounts to 6.9 $\mu\text{g/L}$ in healthy people and the reference range is 3.1–16 $\mu\text{g/L}$. Normal level of TATI marker in the blood serum of healthy people is 3–21 $\mu\text{g/L}$, with mean value of 11.3 $\mu\text{g/L}$, and in the urine the normal level of marker is 5–50 $\mu\text{g/L}$, with mean value of 25 $\mu\text{g/L}$. Higher concentrations are identified in case of certain types of cancer, as ovarian, cervical as well as pancreatic, stomach, liver, gall bladder, rectum, lung, and breast cancer. In addition, higher values are observed in the amniotic fluid of pregnant women between 14 and 16 week of pregnancy^(1,6). The inhibitor is present in mother's milk, particularly in colostrum, and the highest concentration of PSTI (about 150 ng/ml) was obtained during lactation⁽⁷⁾.

obserwowane są w płynie owodniowym u kobiet ciężarnych pomiędzy 14. a 16. tygodniem ciąży^(1,6). Inhibitor ten jest obecny w mleku kobiecym, zwłaszcza w siarze, najwyższe stężenie PSTI (około 150 ng/ml) uzyskano podczas laktacji⁽⁷⁾.

Białka PSTI/TATI oraz EGF (*epidermal growth factor*) charakteryzują się podobną wielkością i wykazują znaczną homologię sekwencji aminokwasowych, co wiąże się z wywieraniem podobnych efektów biologicznych, między innymi stymulują one wzrost fibroblastów oraz komórek nabłonkowych⁽⁸⁾.

Stężenie TATI w surowicy w przedziałach referencyjnych podanych powyżej jest wykrywane nie tylko u osób zdrowych, ale także u pacjentów po całkowitym usunięciu trzustki. Efekt ten oznacza, że większość inhibitora obecnego w surowicy nie jest produkowana przez trzustkę i pochodzi z innych narządów^(1,8-11).

Główną funkcją inhibitora TATI ulegającego ekspresji w nowotworach jest ochrona komórek raka przed działaniem trypsyny. Trypsynogen ulega nadekspresji w wielu typach komórek raka, a po konwersji w trypsynę pobudza ich wzrost i przyczynia się do zezłuszczenia guza. Nadmierna produkcja proteinaz działa także destrukcyjnie na białka macierzy zewnątrzkomórkowej, co może zwiększać migrację komórek nowotworowych, która przyczynia się do powstawania przerzutów⁽¹²⁻¹⁵⁾.

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena zmian poziomu markera TATI u chorych na raka trzonu macicy pierwotnie leczonych operacyjnie w przypadku stwierdzenia negatywnych cech rokowniczych oraz określenie prognostycznej roli TATI w ocenie wyniku leczenia chorych na raka trzonu macicy.

MATERIAŁ I METODA

Analiza obejmuje ocenę poziomu markera TATI oznaczonego w surowicy krwi u 317 chorych na raka trzonu macicy. W omawianym badaniu oceniono poziom markera u 305 chorych pierwotnie operowanych. Z prezentowanego badania wyłączono 12 chorych, u których z powodu chorób internistycznych nie przeprowadzono operacji. Wszystkie pacjentki były leczone w okresie 1994–1995 roku zgodnie z protokołem zaawansowania klinicznego choroby wg FIGO z 1988 roku. Po operacji na podstawie protokołu histopatologicznego pacjentki kierowano do leczenia uzupełniającego, na które składały się teleterapia, brachyterapia i hormonoterapia stosowane w różnych sekwencjach. Kolejność doboru metod leczenia uzupełniającego oraz wartości poziomu markera w zależności od sposobu leczenia prezentuje tabela 2, a graficznie ilustruje rys. 1.

Po ukończeniu leczenia pacjentki zgłaszały się na badania kontrolne. Obserwacja prowadzona była przez 17 lat

PSTI/TATI proteins and EGF (epidermal growth factor) are similar in size and manifest a significant homology of peptide sequence, which results in similar biological effects, for instance the stimulation of growth of fibroblasts and epithelial cells⁽⁸⁾.

The concentration of TATI in blood serum in the aforementioned reference ranges is detected not only in healthy people, but also in patients after a total pancreatectomy. This effect means that the majority of the inhibitor in the blood serum is not produced by the pancreas but derived from other organs^(1,8-11).

The protection of cancer cells from the effects of trypsin constitutes the main function of TATI inhibitor expressed in tumors. Trypsinogen is overexpressed in many types of cancer cells and after its conversion into trypsin, it stimulates their growth and contributes to malignant transformation. The overproduction of proteinases has also a destructive effect on the proteins of the extracellular matrix, which can increase the migration of tumor cells which facilitates the formation of metastases⁽¹²⁻¹⁵⁾.

AIM OF THE STUDY

The aim of the study is to assess the changes in the level of TATI marker in patients with endometrial cancer who have initially undergone a surgical treatment once features of negative predictors have been found, and to determine the prognostic role of TATI marker in the assessment of treatment outcomes in patients with endometrial cancer.

MATERIAL AND METHOD

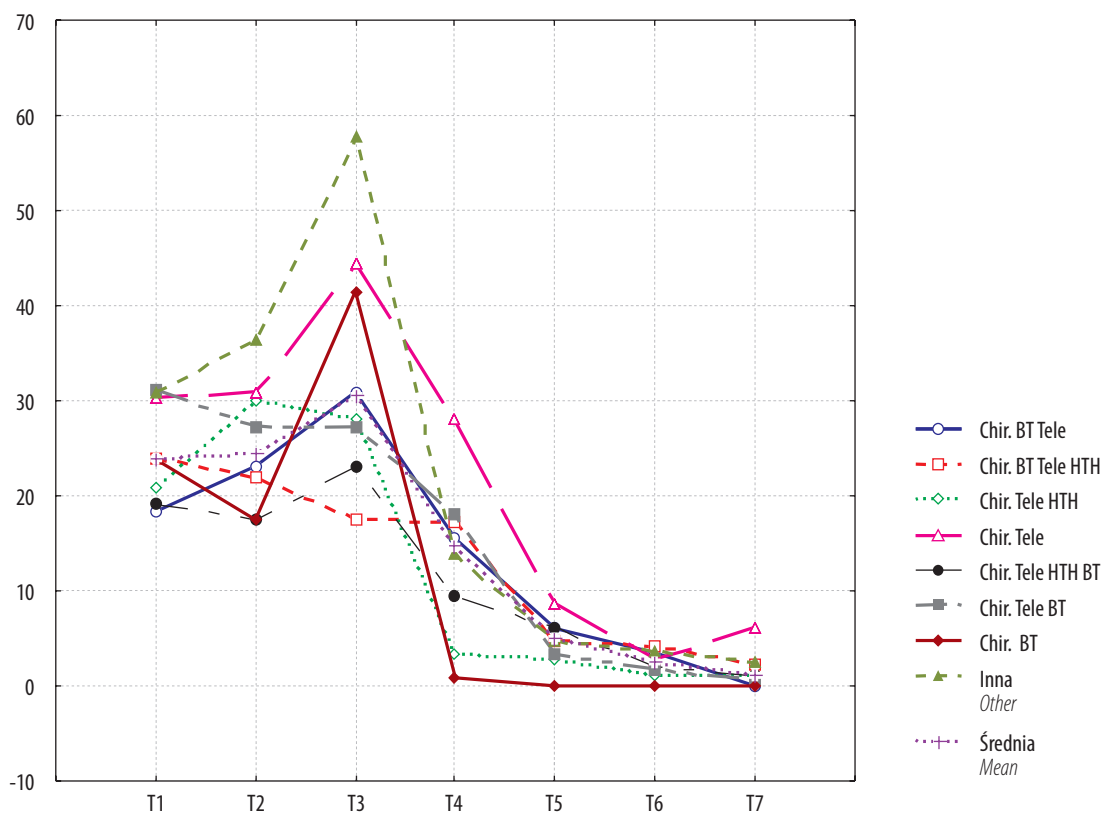
The analysis includes the evaluation of TATI marker level assayed in the blood serum of 317 patients with endometrial cancer. In this study the levels of the marker were evaluated in 305 patients who had initially been operated. Twelve patients were excluded from the study as they could not have been operated on due to internal diseases. All patients were treated in the period between 1994 and 1995 in accordance with the memorandum of clinical staging by FIGO of 1988. After the surgery, on the basis of histopathological protocol the patients were sent to the adjuvant therapy which consisted of the teletherapy, brachytherapy and hormonal therapy administered in various sequences. The order of selection of the complementary treatment method and values of the marker levels, depending on the treatment method, are shown in table 2 and graphically illustrated in fig. 1.

Once the treatment was completed, the patients had a check-up. The observation was carried out for as long as 17 years in the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology in Warsaw. The majority of patients (281) were operated on using the Freund method and only 24 patients treated with Wertheim method had their lymph nodes removed. The surgeries without removing the lymph nodes were consistent with the treatment protocol.

Kolejność leczenia <i>Treatment sequence</i>	T1 [µg/l]		T2 [µg/l]		T3 [µg/l]		T4 [µg/l]		T5 [µg/l]		T6 [µg/l]		T7 [µg/l]	
	Średnia <i>Mean</i>	N	Średnia <i>Mean</i>	N	Średnia <i>Mean</i>	N	Średnia <i>Mean</i>	N	Średnia <i>Mean</i>	N	Średnia <i>Mean</i>	N	Średnia <i>Mean</i>	N
Chir. BT Tele	18,35	84	23,12	84	30,92	84	15,49	84	6,04	84	3,48	84	0,00	84
Chir. BT Tele HTH	23,81	36	21,86	36	17,47	36	17,33	36	4,86	36	4,08	36	2,36	36
Chir. Tele HTH	20,88	14	29,93	14	27,93	14	3,31	13	2,85	13	1,15	13	1,15	13
Chir. Tele	30,33	21	30,95	21	44,48	21	28,20	20	8,67	21	2,86	21	6,19	21
Chir. Tele HTH BT	19,08	53	17,45	53	23,02	53	9,57	53	6,25	53	2,02	53	1,04	53
Chir. Tele BT	31,17	67	27,37	67	27,24	67	18,13	67	3,33	67	1,76	67	0,46	67
Chir. BT	23,83	18	17,50	18	41,50	18	0,83	18	0,00	18	0,00	18	0,00	18
Inna <i>Other</i>	30,87	23	36,30	23	57,87	23	13,96	23	4,87	23	3,61	23	2,43	23
Ogół grup <i>Groups in total</i>	23,94	316	24,39	316	30,61	316	14,62	314	4,97	315	2,62	315	1,18	315

Chir. – chirurgia; BT – brachyterapia; Tele – teleterapia; HTH – hormonoterapia.
Chir. – surgery; BT – brachytherapy; Tele – teletherapy; HTH – hormonal therapy.

Tabela 1. Sposoby leczenia uzupełniającego wraz z oceną dynamiki markera TATI u chorych z różną sekwencją leczenia uzupełniającego
Table 1. Methods of the adjuvant therapy with the evaluation of TATI marker dynamics in patients with a different sequence of the adjuvant therapy



Chir. – chirurgia; BT – brachyterapia; Tele – teleterapia; HTH – hormonoterapia.
Chir. – surgery; BT – brachytherapy; Tele – teletherapy; HTH – hormonal therapy.

Rys. 1. Wykres wartości poziomów markera TATI u chorych z różną sekwencją leczenia uzupełniającego
Fig. 1. Graphic illustration of TATI marker levels in patients with a different sequence of the adjuvant therapy

w Centrum Onkologii – Instytucie im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Większość chorych (281) operowano metodą Freunda, a węzły chłonne usunięto jedynie u 24 chorych operowanych metodą Wertheima. Operacje bez usuwania węzłów chłonnych były zgodne z ówczesnym protokołem leczenia.

Oznaczanie markera TATI wykonywano w chwili zgłoszenia się chorej do leczenia, a kolejne pobrania prowadzono przed każdym etapem leczenia i po danym etapie oraz w początkowym okresie obserwacji po ukończonym leczeniu. Dokonano 3–7 pobrań krwi u każdej badanej. Na potrzebę tego badania oceniono średnie poziomy markera u chorych po pierwotnej operacji ze stwierdzonymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Do negatywnych czynników rokowniczych na podstawie protokołu histopatologicznego zaliczono: naciek raka w kanale szyjki macicy – u 76 (25%) chorych, obecność komórek nowotworowych w przymaciczach – u 40 (13%), przerzuty do jajników – u 38 (12%), do węzłów chłonnych biodrowych wewnętrznych – u 12 (4%), do biodrowych zewnętrznych – u 10 (3%), do węzłów zastłonowych – u 8 (3%), komórki raka obecne w świetle naczyń krwionośnych – u 71 (23%) chorych. Pełne dane wraz z poziomami TATI w kolejnych oznaczeniach prezentuje tabela 2.

Przedział referencyjny stężenia oznaczanego TATI w surowicy osób zdrowych wynosi 3–21 $\mu\text{g/l}$. Wartości wyższe uznawano za poziom świadczący o zmianach patologicznych.

Analiza statystyczna została przeprowadzona za pomocą pakietów statystycznych Statistica i PASW Statistics, zastosowano testy nieparametryczne – test *U* Manna-Whitneya, test Kruskala-Wallisa, a także chi-kwadrat.

TATI marker assay was performed when the patients applied for the treatment and the subsequent samplings were carried out before and after each stage of the treatment and in the initial part of the follow-up period once the treatment had been completed. In each of the examined patients 3–7 blood samplings were performed. For the sake of this study the average marker levels were evaluated in the patients after an initial surgery and with negative predictors. The negative predictors on the basis of histopathological protocol include: infiltration of cancer cells in the cervical canal – in 76 (25%) patients, the presence of tumor cells in the parametrium – in 40 (13%), the ovarian metastases – in 38 (12%), the metastases in the internal iliac lymph nodes – in 12 (4%), in the external iliac – in 10 (3%), metastases in the obturator nodes – in 8 (3%), cancer cells present in the lumen of blood vessels – in 71 (23%) patients. Table 2 presents complete data including TATI levels in the subsequent assays.

The reference range of the analyzed TATI concentration in the blood serum of healthy individuals is 3–21 $\mu\text{g/L}$. Higher values were considered indicators of the pathological changes.

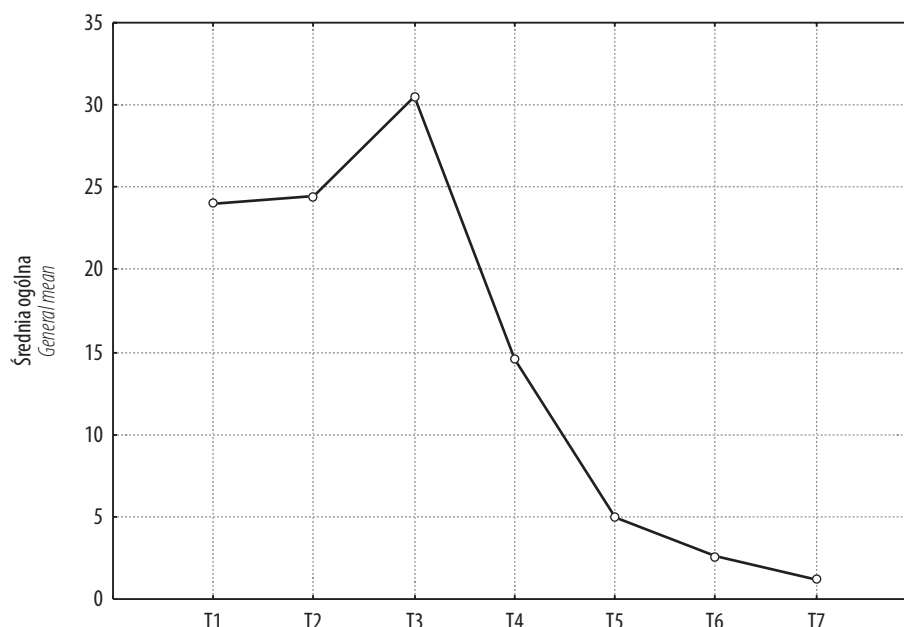
Statistical analysis was carried out using the statistical software packages Statistica and PASW Statistics and non-parametric tests – Mann-Whitney *U* test, Kruskal-Wallis test and chi-squared test – were performed.

RESULTS

During the evaluation of TATI marker levels, the growing trend of its value was observed in the second and third (T2 and T3) sampling in all examined patients.

Naciek raka stwierdzany poza trzonem macicy <i>Cancer infiltration reported outside of the core of the uterus</i>	Liczba chorych – N <i>Number of patients – N</i>	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Szyjka macicy <i>Cervix</i>	76	27,54	27,11	44,64	41,05	31,33	33,00	17,50
Przymacicza <i>Parametrium</i>	40	27,69	30,25	46,18	26,88	7,28	3,08	1,28
Jajniki <i>Ovarians</i>	38	32,21	38,97	44,71	32,27	7,27	2,24	0,57
Węzły chłonne biodrowe wewnętrzne <i>Internal iliac lymph nodes</i>	12	29,41	29,25	23,25	32,08	14,42	5,25	2,42
Węzły chłonne biodrowe zewnętrzne <i>External iliac lymph nodes</i>	10	33,50	33,18	23,10	27,40	15,20	5,60	2,90
Węzły chłonne zastłonowe <i>Obturator lymph nodes</i>	8	35,00	28,25	20,75	27,38	16,50	3,13	1,25
Naczynia <i>Blood vessels</i>	71	31,82	31,52	40,30	25,19	4,73	2,07	0,85

Tabela 2. Średnie wartości TATI w zależności od obecności niekorzystnych czynników rokowniczych
Table 2. The mean values of TATI marker, depending on the presence of negative predictors



Rys. 2. Średnie poziomy TATI wszystkich pobrań (T1–T7) markera w badanej grupie
 Fig 2. Graphic illustration of the mean TATI marker levels from all samplings (T1–T7) in the study group

WYNIKI

Podczas oceny stężenia markera TATI u wszystkich badanych zaobserwowano tendencję wzrostową jego wartości w drugim i trzecim (T2 i T3) pobraniu. Maksymalną wartość uzyskiwano w trzecim pobraniu (T3),

The maximal value was obtained in the third sampling (T3), and then the average level of the marker decreased progressively towards zero (fig. 2). The observed concentrations of TATI in the blood serum were at 25–1125 µg/L and were higher in all patients with the observed features of negative predictors compared to the patients free from such burdens.

		Średnia z czterech pobrań TATI <i>The mean of four TATI sampling</i>			
Szyjka <i>Cervix</i>	N	Średnia rang <i>Mean rank</i>	Suma rang <i>Sum of ranks</i>	Średnia <i>Mean</i>	Odchylenie standardowe <i>SD (standard deviation)</i>
0	229	149,95	34 338,50	28,89	49,35
1	76	162,19	12 326,50	32,68	49,76
Razem <i>Total</i>	305				

		Średnia z czterech pobrań TATI <i>The mean of four TATI samplings</i>
Test U Manna-Whitneya <i>Mann-Whitney U test</i>		8003,50
Test W Wilcoxona <i>Wilcoxon W test</i>		34 338,50
Z		-1,05
Poziom istotności (dwustronny) <i>The significance level (two-tailed)</i>		0,29
Zmienna grupująca: SZYJKA <i>The grouping variable: CERVIX</i>		

Tabela 3. Ocena wpływu średniej z czterech pobrań TATI w grupie chorych z obecnymi naciekami raka w szyjce i bez raka w szyjce macicy
 Table 3. Evaluation of the influence of the mean of four TATI samplings in patients with cancer infiltration present in the cervix and those without cervical cancer

Przerzuty <i>Metastases</i>	T1		T2		T3		T4		T5		T6		T7	
	<i>N</i>	<i>Średnia</i> <i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>Średnia</i> <i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>Średnia</i> <i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>Średnia</i> <i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>Średnia</i> <i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>Średnia</i> <i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>Średnia</i> <i>Mean</i>
Nie <i>No</i>	249	23,00	248	21,03	172	33,15	90	30,76	40	20,93	20	25,90	8	16,38
Tak <i>Yes</i>	68	27,91	68	37,29	57	47,98	34	53,59	18	40,56	10	30,40	6	40,17
Średnia <i>Mean</i>	317	24,01	316	24,47	229	36,84	124	37,02	58	27,02	30	27,40	14	26,57

Tabela 4. Ocena dynamiki markera TATI u chorych z obecnymi pierwszymi przerzutami odległymi
Table 4. The evaluation of TATI marker dynamics in patients with the first distant metastases

a następnie progresywnie średni poziom markera obniżał się w kierunku zera (rys. 2). Stwierdzone stężenia TATI w surowicy krwi wynosiły 25–1125 µg/l i były wyższe u wszystkich chorych z obecnymi negatywnymi cechami rokowniczymi w porównaniu z pacjentkami wolnymi od tych obciążeń.

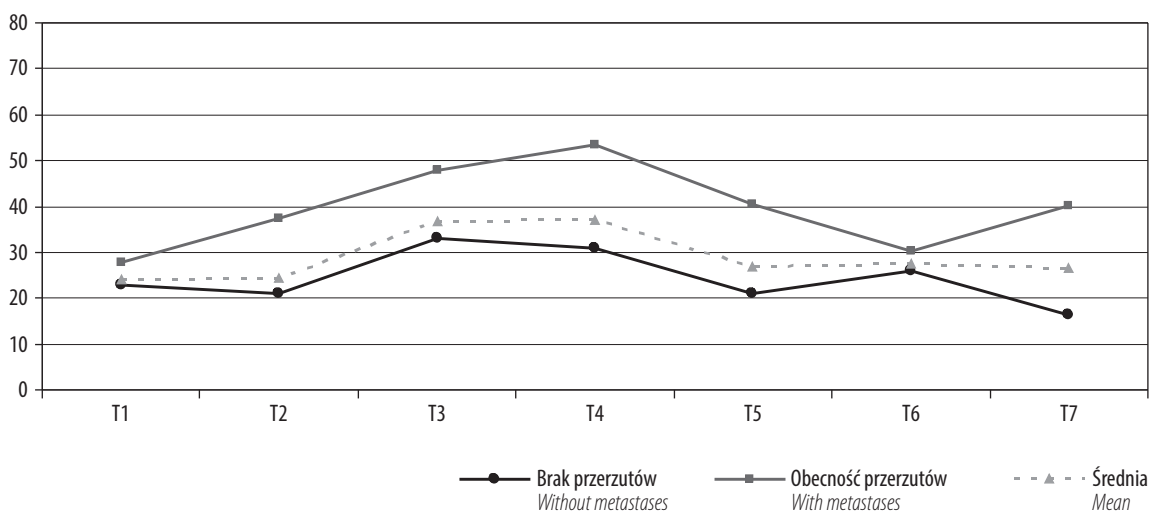
W dalszej analizie porównano średnią wartość TATI z czterech pierwszych oznaczeń poziomu markera (T1–T4) u chorych ze stwierdzanymi negatywnymi cechami rokowniczymi. W tabeli 3 przedstawiono wyniki dla chorych z naciekiem raka rozpoznany także w szyjce macicy, podobną analizę przeprowadzono w stosunku do pozostałych negatywnych cech rokowniczych. Na jej podstawie nie stwierdzono istotnych różnic w średnim poziomie markera TATI z czterech pierwszych pobrań pomiędzy grupami chorych z obecnością komórek nowotworowych w szyjce, przymaciczach, jajnikach i w węzłach chłonnych w stosunku do chorych, u których czynniki te nie występowały.

Jedynie w grupie chorych ze wznową bez przerzutów i przy stwierdzeniu zachorowania na drugi nowotwór

In the further analysis the average value of TATI from the first four assays of its level (T1–T4) were compared in patients with the observed negative predictors. Table 3 shows the results for patients with cancer infiltration diagnosed also in the cervix, and a similar analysis was carried out in relation the remaining negative predictors. On this basis no significant differences were found in the average level of TATI marker of the first four TATI samplings between the groups of patients with cancerous cells present in the cervix, parametrium, ovaries and lymph nodes and the patients without these factors.

TATI marker values differ significantly in terms of the average level in the first four assays (Mann-Whitney $U = 2806.00$, $Z = -5.20811$, $p = 0.000000$) only in patients with cancer recurrence without metastases and with another cancer diagnosed compared to patients without the recurrence.

Higher levels of TATI marker have been observed in patients with diagnosed metastases, in measurements from 2 to 5 (table 4), compared to the group without recurrence. Moreover, a gradual increase of TATI marker has



Rys. 3. Średnie wartości poziomów markera TATI u chorych z rozpoznanymi przerzutami odległymi lub bez przerzutów
Fig 3. Values of TATI marker levels in patients with distant metastases

w porównaniu z chorymi bez wznowy wartości markera TATI różnią się wysoce istotnie średnim poziomem w pierwszych czterech oznaczeniach (U Manna-Whitneya = 2806,00; Z = -5,20811; p = 0,000000).

W grupie chorych ze stwierdzonymi przerzutami obserwowano wyższy poziomy markera TATI w pomiarach od 2. do 5. (tabela 4) w porównaniu z grupą bez przerzutów. Ponadto w grupie tej obserwowano stopniowy wzrost markera TATI od 1. do 4. pobrania (rys. 3).

W grupie chorych z obecnymi przerzutami i bez przerzutów poziomy różnią się wysoce istotnie średnim poziomem markera TATI w pierwszych czterech oznaczeniach (test Manna-Whitneya: U = 5206,000; Z = -4,97475; p = 0,000001). A więc stwierdzenie wzrostu poziomu markera w kolejnym, czwartym pobraniu może sugerować niepowodzenie leczenia.

Wśród 305 badanych kobiet wznowy miejscowe choroby występowały od 1 miesiąca do 2 lat, zaś przerzuty odległe rozpoznawano od 11 miesięcy do 11 lat po zakończeniu leczenia.

Obserwując czas przeżycia badanych, stwierdzono, że istnieje zależność między typem operacji, jej brakiem a czasem przeżycia (test Kruskala-Wallisa: $H(2, N = 317) = 8,627917, p = 0,0134$). Całkowity czas przeżycia w grupie chorych operowanych bez węzłów chłonnych był dłuższy (średnia 4,67; SD = 3,66) w porównaniu z chorymi nieoperowanymi (średnia 2,41; SD = 1,11). Jednocześnie porównano z perspektywy 17-letniej obserwacji wyniki leczenia operacyjnego bez usuwania i z usuwaniem węzłów chłonnych miedniczych. Stwierdzono, że istnieje zależność między typem operacji a czasem wolnym od choroby (test Kruskala-Wallisa: $\chi^2 = 7,908, p = 0,019$). W grupie operowanych bez usuwania węzłów chłonnych średni czas wolny od choroby był dłuższy (średnia 3,55; SD = 3,61) niż u chorych, u których usuwano węzły chłonne (średnia 3,26; SD = 4,04).

WNIOSKI

1. Marker TATI – trzustkowego inhibitora trypsyny – jest dobrym wskaźnikiem rokowniczym w ocenie efektów leczenia chorych na raka trzonu macicy.
2. Poziomy stężenie markera TATI należy oceniać w toku leczenia i po jego ukończeniu co najmniej czterokrotnie – wartość tego czwartego stężenia jest znamienne związane z wystąpieniem niepowodzeń po leczeniu stwierdzanych od 1 do 11 lat po leczeniu.
3. Węzły chłonne powinny być operacyjnie usuwane jedynie u tych chorych na raka trzonu macicy, u których wcześniej stwierdzono, iż są one zmienione przez przerzuty.

OMÓWIENIE

Wśród dostępnej literatury istnieje szereg doniesień o wykorzystaniu TATI w prognozowaniu przebiegu nowotworów o różnej lokalizacji. Jeżeli chodzi o kobiety,

been observed in this group from the first to the fourth sampling (fig. 3).

Between the group diagnosed with metastases and the group without metastases there was a significant difference in the levels of TATI marker in terms of the mean level of the marker in the first four assays (Mann-Whitney $U = 5206.000, Z = -4.97475, p = 0.000001$). Consequently, if the next (fourth) sampling shows an increased level of the marker, this may point to the failure of the treatment.

Among 305 observed women local recurrence of the disease occurred after 1 month to 2 years, and the distant metastases were diagnosed after 11 months to 11 years following the completion of the treatment.

The observation of patients survival time showed that there is a correlation between the type of surgery, the lack of surgery and the survival time (Kruskal-Wallis test: $H(2, N = 317) = 8.627917, p = 0.0134$). The overall survival time in patients who underwent surgery without the removal of lymph nodes was longer (mean 4.67; SD = 3.66) than in patients who did not undergo any surgery (mean 2.41; SD = 1.11). At the same time, 17-year follow-up period results of surgical treatment without the removal and with removal of pelvic lymph nodes have been analyzed. It has been found that there is a relationship between the type of surgery and the disease-free period (Kruskal-Wallis test: $\chi^2 = 7.908, p = 0.019$). In the patient group without the removal of lymph nodes during surgery, the mean disease-free period was significantly longer (mean 3.55; SD = 3.61) in comparison to the patients with lymphadenectomy (mean 3.26; SD = 4.04).

CONCLUSIONS

1. TATI marker – a pancreatic trypsin inhibitor – is a good predictor in evaluating the treatment effects of patients with endometrial cancer.
2. TATI marker concentration levels must be evaluated in the course of the treatment and after its completion at least four times – the value of the fourth concentration is significantly associated with the occurrence of failures after the treatment reported from 1 to 11 years after the treatment.
3. The lymph nodes should be surgically removed only in those patients with endometrial cancer who have been previously diagnosed with the metastatic changes of the lymph nodes.

DISCUSSION

The available literature provides several reports concerning the use of TATI marker in the prognosis of cancer with different localization. As regards women, the reports concerning the role of this marker in the diagnosis of mucinous ovarian cancer are the most numerous. It was observed in these patients that the level of concentration

najlichniesze są doniesienia o roli tego markera w rozpoznawaniu raka słuźowego jajnika. U chorych tych stwierdzano, że poziom stężenia TATI wzrastał wyraźnie w pierwszych fazach choroby, następnie tempo było mniejsze i skorelowane z zaawansowaniem choroby. W nowotworach narządu rodnego wysokie stężenie TATI zaobserwowano zarówno w moczu, jak i surowicy. Austriaccy naukowcy w badaniu oceniającym czułość markera TATI u kobiet z endometriozą⁽¹⁵⁾ stwierdzili, iż we wczesnych etapach choroby marker wykazywał niewielką czułość, która stopniowo wzrastała wraz z zaawansowaniem choroby. Aby zwiększyć czułość diagnostyczną TATI w rozpoznawaniu nowotworów, niektórzy autorzy zalecają łączenie jego oceny z oceną innego markera, np. CA-125^(15,16). W przypadku raka płuca poza TATI zalecane jest oznaczenie CEA. Połączenie to sprawia, że czułość oznaczenia znacznie wzrasta i wynosi około 74%⁽¹⁷⁾. W przypadku nowotworu piersi wykazano, że poziom TATI zwiększa się wraz ze stopniem zaawansowania choroby, lecz samo oznaczenie TATI nie jest wystarczającym wskaźnikiem prognostycznym, a połączenie z innymi markerami nie jest użyteczne klinicznie^(16,18).

W badaniu chorych na raka gruczołu krokowego Paju i wsp. stwierdzili, że ekspresja TATI wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania i złośliwością raka. Wysokie stężenia TATI, podobnie jak w innych typach guzów, występują częściej w przypadku nowotworów o charakterze złośliwym, a utrzymywanie wysokich stężeń może przyczynić się do inwazji oraz wystąpienia przerzutów⁽¹⁹⁾. W diagnostyce raka pęcherza moczowego TATI okazał się bardziej przydatny niż markery dotychczas oznaczane w surowicy: tkankowy antygen polipeptydowy (TPA), karcinoembrionalny antygen (CEA) czy antygen raka płaskonabłonkowego (SCC-Ag). W zależności od stopnia zaawansowania zwiększone stężenia TATI występują u 20–70% chorych, co wskazuje na istotną rolę TATI w monitorowaniu procesu leczenia oraz w ocenie jego skuteczności⁽²⁰⁾.

Badania wskazujące na istotną wartość prognostyczną markera TATI w diagnostyce raka jajnika, nowotworów pęcherza moczowego i w poopercyjnej obserwacji chorych na raka nerki skłoniły do przeprowadzenia analiz dotyczących użyteczności klinicznej tego markera^(21–23). Solakidi i wsp. odnotowali, że oznaczenia TATI mogą być użyteczne klinicznie jako uzupełnienie biomarkerów w diagnostyce i monitorowaniu nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego. Wykazali wyższą czułość TATI niż powszechnie dotąd oznaczanego s-CEA⁽²⁴⁾.

W badaniu własnym stwierdzono, że określenie poziomu TATI u chorych na raka trzonu macicy ze współistniejącymi negatywnymi czynnikami rokowniczymi nie wykazuje charakterystycznych fluktuacji poziomów w stosunku do chorych bez tych negatywnych cech.

Stosowanie różnych sekwencji metod leczenia zdaje się mieć wpływ na poziomy markera TATI. Stosowanie teleterapii i brachyterapii łącznie lub jednej z tych metod

of TATI marker significantly increased in the early stages of the disease, then the rate was lower and correlated with the severity of the disease. In case of gynecologic cancers, a high TATI marker concentration has been observed both in the urine and in the blood serum. In a study evaluating the sensitivity of TATI marker in women with endometriosis⁽¹⁵⁾ the Austrian researchers found that in the early stages of the disease, marker showed little sensitivity which gradually increased along with the severity of the disease. To improve the diagnostic sensitivity of TATI marker in the diagnosis of cancer, some authors recommend to combine its evaluation with the evaluation of a different marker, such as CA-125^(15,16). In the case of lung cancer, apart from TATI marker evaluation, also CEA assay is recommended. Such combination allows for a significant increase of the sensitivity up to app. 74%⁽¹⁷⁾.

In the case of breast cancer it has been shown that the level of TATI marker increases with the severity of the disease, but the assay of TATI marker alone is not a sufficient predictor and the combination with other markers is not clinically useful^(16,18).

In a study of patients with prostate cancer Paju *et al.* have found that the expression of TATI marker increases with the severity of cancer and its malignancy. High concentrations of TATI marker, as in other types of tumors, are more frequent in case of malignant tumors, and its high concentrations can contribute to the invasion and metastasis⁽¹⁹⁾. In the diagnosis of bladder cancer, TATI marker was more useful than the previously assayed markers in the blood serum: tissue polypeptide antigen (TPA), carcinoembryonic antigen (CEA) or squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag). Depending on the severity of the disease, the increased concentrations of TATI marker occur in 20–70% of patients, which points to an important role of TATI marker in the treatment monitoring and evaluation of its effectiveness⁽²⁰⁾.

Studies indicating an significant prognostic value of TATI marker in the diagnosis of ovarian cancer, bladder cancers and postoperative observation of patients with renal cell carcinoma came as encouragement to carry out the studies concerning the clinical utility of this marker^(21–23). Solakidi *et al.* have noted that the assay of TATI marker may be clinically useful as complementary to biomarkers in the diagnosis and monitoring of gastrointestinal malignant tumors. They showed that TATI had a higher sensitivity than the commonly assayed s-CEA⁽²⁴⁾.

In the present study it was found that the evaluation of TATI level in patients suffering from the endometrial cancer and with concomitant negative predictors does not manifest characteristic fluctuations of levels in comparison to the patients without these negative features. The use of different treatment method sequences seems to have an influence on TATI marker levels. The use of teletherapy and brachytherapy combined or one of these methods of radiotherapy affects the level of a marker

radioterapii wpływa na poziom markera – następuje jego spadek w czwartym pomiarze, co przedstawiono na rys. 1.

W toku 17-letniej obserwacji badanej grupy 305 chorych stwierdzono, że wzrost poziomu markera TATI obserwowany w kolejnych czterech oznaczeniach jest wysoce statystycznie znamienne u chorych ze wznową choroby bez przerzutów i z obecnym drugim rakiem. Wzrost stężenia markera w czterech oznaczeniach może z ogromnym prawdopodobieństwem ($p = 0,0001$) sugerować wystąpienie przerzutów odległych nawet długo po leczeniu.

Markery nowotworowe w dalszym ciągu wykazują zbyt małą czułość i swoistość, aby ich oznaczanie mogło być pewną i wiarygodną metodą diagnostyczną. Jednakże opierając się na wieloletniej, 17-letniej obserwacji chorych, można wysnuć wniosek, że w ocenie markera TATI wartości stężeń pierwszych czterech pobrań markera mają istotne znaczenie prognostyczne odnośnie do wystąpienia wznowy lub przerzutów odległych.

W prezentowanym badaniu niepowodzenie leczenia pod postacią wznowy lub przerzutów obserwowano od 1 miesiąca do 11 lat po leczeniu.

Usuwanie węzłów chłonnych u chorych na raka trzonu macicy jest obecnie przedmiotem dyskusji zwolenników i przeciwników tej metody postępowania. Współistnienie triady chorób towarzyszących rakowi trzonu macicy znacząco obciąża chore, u których poszerzenie operacji o wyluszczenie węzłów chłonnych wpływa na wzrost powikłań, a nawet zgonów w tym okresie⁽²⁵⁻²⁷⁾. Obecnie trwają próby wyodrębnienia czynników molekularnych wskazujących, bez ingerencji chirurgicznej, na zajęcie przez nowotwór węzłów chłonnych, co pozwoliłoby na ograniczenie zasięgu operacji u części chorych⁽²⁸⁾. Prezentowana analiza oparta na długim okresie obserwacji wykazała znamienne różnicę na korzyść dłuższego czasu wolnego od choroby i całkowitego przeżycia u chorych operowanych bez usuwania węzłów chłonnych.

– we can observe its decrease in the fourth measurement, as shown in fig. 1.

During the 17-year follow-up period we found in the group of 305 examined patients that the increase of TATI marker level observed in four subsequent assays is highly statistically significant in patients with recurrent non-metastatic disease and with the second cancer. The increase in concentration of TATI marker in the four assays can point to, with great probability ($p = 0.0001$), the occurrence of the distant metastases, even after a long-time following the completion of the treatment.

Tumor markers continue to show a very low sensitivity and specificity for their assays to be a safe and reliable diagnostic method. However, based on a long-term, 17-year-long follow-up period of patients, concluded conclusion may be drawn that the values of the first four TATI marker samplings are important predictors regarding a local recurrence of the distant metastasis.

In this study the failure of the treatment in the form of recurrence or metastases was observed after 1 month to 11 years after the treatment.

The removal of lymph nodes in patients with endometrial cancer is currently discussed by supporters and opponents of this procedure. The coexistence of triad of the endometrial cancer-related diseases significantly encumbers the patients for whom the extension of the surgery of the lymph nodes by enucleation may mean more severe complications and even death in this period⁽²⁵⁻²⁷⁾. Currently, there are many attempts to distinguish the molecular factors indicating, without the surgical intervention, the malignant infiltration of lymph nodes, which would allow for the limitation of the surgery scope in some patients⁽²⁸⁾. The presented analysis, based on the long-term follow-up period, showed a significant difference in favor of a longer disease-free period and the overall survival in patients who underwent surgery without the removal of the lymph nodes.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Stenman U.H., Huhtala M.L., Koistinen R., Seppälä M.: Immunochemical demonstration of an ovarian cancer-associated urinary peptide. *Int. J. Cancer* 1982; 30: 53–57.
2. Duffy M.J.: Prognostic and predictive markers in cancer. *J. Clin. Lig. Assay* 1999; 22: 331–334.
3. SPINK1 serine peptidase inhibitor, Kazal type 1 [*Homo sapiens*]. Gene ID: 6690. Adres: www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6690 [cytowany 10 lipca 2012 r.].
4. Stenman U.H.: Tumor-associated trypsin inhibitor. *Clin. Chem.* 2002; 48: 1206–1209.
5. Huhtala M.L., Pesonen K., Kalkkinen N., Stenman U.H.: Purification and characterization of a tumor-associated trypsin inhibitor from the urine of a patient with ovarian cancer. *J. Biol. Chem.* 1982; 257: 13713–13716.
6. Stenman U.H., Koivunen E., Itkonen O., Halila H.: Clinical use and biological function of tumor-associated trypsin inhibitor (TATI). Edizioni Minerva Medica S.P.A., Torino 1993: 351–361.
7. Marchbank T., Weaver G., Nilsen-Hamilton M., Playford R.J.: Pancreatic secretory trypsin inhibitor is a major motogenic and protective factor in human breast milk. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009; 296: G697–G703.
8. Marchbank T., Mahmood A., Fitzgerald A.J. i wsp.: Human pancreatic secretory trypsin inhibitor stabilizes intestinal mucosa against noxious agents. *Am. J. Pathol.* 2007; 171: 1462–1473.
9. Venesmaa P., Stenman U.H., Forss M. i wsp.: Pre-operative serum level of tumour-associated trypsin inhibitor and residual tumour size as prognostic indicators in stage III epithelial ovarian cancer. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105: 508–511.
10. Kobayashi K., Horiuchi M., Saheki T.: Pancreatic secretory trypsin inhibitor as a diagnostic marker for adult-onset type II citrullinemia. *Hepatology* 1997; 25: 1160–1165.
11. Lasso A., Borgström A., Ohlsson K.: Elevated pancreatic secretory trypsin inhibitor levels during severe inflammatory disease, renal insufficiency, and after various surgical procedures. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986; 21: 1275–1280.
12. Miyata S., Koshikawa N., Higashi S. i wsp.: Expression of trypsin in human cancer cell lines and cancer tissues and its

- tight binding to soluble form of Alzheimer amyloid precursor protein in culture. *J. Biochem.* 1999; 125: 1067–1076.
13. Halila H., Lehtovirta P., Stenman U.H., Seppälä M.: CA 125 in the follow-up of patients with ovarian cancer. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1988; 67: 53–58.
 14. Peters-Engl C., Medl M., Ogris E., Leodolter S.: Tumor-associated trypsin inhibitor (TATI) and cancer antigen 125 (CA125) in patients with epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res.* 1995; 15: 2727–2730.
 15. Patton P.E., Field C.S., Harms R.W., Coulam C.B.: CA-125 levels in endometriosis. *Fertil. Steril.* 1986; 45: 770–773.
 16. Barbieri R.L., Niloff J.M., Bast R.C. Jr i wsp.: Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil. Steril.* 1986; 45: 630–634.
 17. Järvisalo J., Hakama M., Knekt P. i wsp.: Serum tumor markers CEA, CA 50, TATI, and NSE in lung cancer screening. *Cancer* 1993; 71: 1982–1988.
 18. Sjöström J., Alfthan H., Joensuu H. i wsp.: Serum tumour markers CA 15-3, TPA, TPS, hCG β and TATI in the monitoring of chemotherapy response in metastatic breast cancer. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2001; 61: 431–441.
 19. Paju A., Hotakainen K., Cao Y. i wsp.: Increased expression of tumor-associated trypsin inhibitor, TATI, in prostate cancer and in androgen-independent 22Rv1 cells. *Eur. Urol.* 2007; 52: 1670–1679.
 20. Pectasides D., Bafaloucos D., Antoniou F. i wsp.: TPA, TATI, CEA, AFP, β -HCG, PSA, SCC, and CA 19-9 for monitoring transitional cell carcinoma of the bladder. *Am. J. Clin. Oncol.* 1996; 19: 271–277.
 21. Taccone W., Mazzon W., Belli M.: Evaluation of TATI and other markers in solid tumors. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 1991; 207: 25–32.
 22. Satake K., Inui A., Sogabe T. i wsp.: The measurement of serum immunoreactive pancreatic secretory trypsin inhibitor in gastrointestinal cancer and pancreatic disease. *Int. J. Pancreatol.* 1988; 3: 323–331.
 23. Pasanen P., Eskelinen M., Kulju A. i wsp.: Tumour-associated trypsin inhibitor (TATI) in patients with colorectal cancer: a comparison with CEA, CA 50 and CA 242. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1995; 55: 119–124.
 24. Solakidi S., Dessypris A., Stathopoulos G.P. i wsp.: Tumour-associated trypsin inhibitor, carcinoembryonic antigen and acute-phase reactant proteins CRP and α 1-antitrypsin in patients with gastrointestinal malignancies. *Clin. Biochem.* 2004; 37: 56–60.
 25. Aalders J.G., Thomas G.: Endometrial cancer – revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104: 222–231.
 26. Frumovitz M., Bodurka D.C., Broaddus R.R. i wsp.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104: 100–103.
 27. Benedetti Panici P., Basile S., Maneschi F. i wsp.: Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J. Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 1707–1716.
 28. Trovik J., Wik E., Stefansson I.M. i wsp.: Stathmin overexpression identifies high-risk patients and lymph node metastasis in endometrial cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 3368–3377.

Zachowania zdrowotne a umiejscowienie kontroli zdrowia u kobiet po mastektomii

Health behaviors and health locus of control in women after mastectomy

Здравоохранительное поведение и роль контроля здоровья у женщин

ПОСЛЕ МАСТЭКТОМИИ

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

Kierownik: dr n. med. Mirosława Felsmann

Correspondence to: Dr n. med. Krystyna Kurowska, 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: Zdrowie w życiu każdego człowieka jest bardzo ważną wartością. Skuteczność w przestrzeganiu zaleceń dotyczących zachowań zdrowotnych zależy od własnego przekonania o umiejscowieniu kontroli zdrowia. **Cel:** Ukazanie zależności pomiędzy preferowanymi zachowaniami zdrowotnymi a umiejscowieniem kontroli zdrowia u kobiet po mastektomii, jako wykładnika w powrocie do optymalnego stanu zdrowia. **Materiał i metody:** Badania przeprowadzono wśród 98 pacjentek Oddziału Klinicznego Nowotworów i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Zachowania zdrowotne określono za pomocą *Inwentarza zachowań zdrowotnych* autorstwa Juczyńskiego, a umiejscowienie kontroli zdrowia – za pomocą kwestionariusza MHLC w wersji B w adaptacji Juczyńskiego. **Wyniki:** Badane prezentują przeciętny poziom zachowań zdrowotnych. Im wyższe wykształcenie, tym większy poziom zachowań prozdrowotnych. Ze wszystkich wymiarów umiejscowienia kontroli zdrowia najwyższe wartości otrzymano w wymiarze przypadku, natomiast najniższe w wymiarze kontroli wewnętrznej. Największą liczbę wyników wysokich uzyskano w wymiarze przypadku, zaś najmniejszą w kontroli wpływu innych. **Wnioski:** Otrzymane wyniki umożliwią lepsze rozpoznanie potrzeb kobiet z rakiem piersi. Mogą posłużyć jako materiał edukacyjny dla personelu medycznego, w celu wprowadzenia modyfikacji w stylu życia pacjentów.

Słowa kluczowe: rak piersi, mastektomia, zachowania zdrowotne, umiejscowienie kontroli zdrowia, akceptacja choroby

Summary

Introduction: Health is a significant value in every person's life. The effectiveness in obeying recommendations regarding health behaviors depends on one's belief concerning their health locus of control. **Aim:** To present the relations between preferred health behaviors and health locus of control in women after mastectomy, as a determinant of returning to optimal health. **Material and methods:** The study was conducted among 98 patients of the Clinical Department of Breast Cancer and Reconstructive Surgery in Oncology Centre in Bydgoszcz. Health behaviors were assessed using the Health Behaviour Inventory by Juczyński and health locus of control was determined using an MHLC questionnaire version B, in the adaptation of Juczyński. **Results:** The examined women present an average level of health behaviors. The higher their education, the higher level of health behaviors. Among all the dimensions of health locus of control, the highest scores were gained in the dimension of chance and the lowest in the dimension of internal control. The greatest number of high scores was obtained in the dimension of chance and the lowest - in the dimension of influence of others. **Conclusions:** The obtained results allow for a better recognition of the needs of women with breast cancer. They may serve as educational materials for medical personnel to help to introduce certain modifications in their patients' lifestyles.

Key words: breast cancer, mastectomy, health behaviors, health locus of control, acceptance of illness

Содержание

Введение: Здоровье в жизни каждого человека является очень важной ценностью. Эффективность в соблюдении рекомендаций, касающихся здравоохранительного поведения, зависит от собственного убеждения о роли контроля здоровья. **Цель:** Демонстрация зависимости между предпочитаемым здравоохранительным поведением и ролью контроля здоровья у женщин после мастэктомии, как показателя в возвращении к оптимальному состоянию здоровья. **Материал и методы:** Исследования провели среди 98 пациенток Клинического отделения рака и реконструктивной хирургии центра онкологии в Быдгоще. Здравоохранительное поведение определялось с помощью Инструмента здравоохранительного поведения авторства Ючинского, а роль контроля здоровья – с помощью анкеты MHLС в версии В в адаптации Ючинского. **Результаты:** Исследуемые демонстрируют стандартный уровень здравоохранительного поведения. Чем высшее образование, тем выше уровень здравоохранительного поведения. Из всех параметров роли контроля здоровья самый высокий показатель получен в категории случайности, а самый низкий в категории внутреннего контроля. Самое большое количество высоких результатов получено в категории случайности, а самое меньшее в контроле влияния других. **Выводы:** Полученные результаты позволяют более подробно понять потребности женщин с раком груди. Они могут служить в качестве обучающего материала для медперсонала, с целью введения изменений в стиле жизни пациентов.

Ключевые слова: рак молочной железы, мастэктомия, здравоохранительное поведение, акцептация болезни

WSTĘP

Diagnoza raka piersi nie jest już odbierana jako wyrok. Nowotwór ten zaczyna być bowiem postrzegany jako choroba przewlekła, którą można przez długi czas skutecznie kontrolować. Wiedza o raku piersi, czynnikach ryzyka, przyczynach jego występowania oraz metodach zapobiegania i wczesnego wykrywania może istotnie wpłynąć na zmniejszenie umieralności kobiet⁽¹⁾. Poznanie przyczyn i następstw choroby zwiększa szansę zarówno jej uniknięcia, jak i wyleczenia. Znajomość czynników ryzyka może pomóc kobietom zmienić styl życia, aby zredukować ryzyko zachorowania. Współczesne techniki diagnozowania wsparte samobadaniem piersi umożliwiają wczesne wykrycie choroby – na etapie, kiedy można ją wyleczyć⁽²⁾. Kobiety powinny wiedzieć, w jaki sposób można wykryć schorzenie możliwie wcześnie, a także znać istniejące możliwości leczenia, dostępne metody i miejsca, w których mogą uzyskać poradę. Dotyczy to zarówno wczesnego etapu choroby, gdy najważniejsza jest diagnoza i właściwe postępowanie terapeutyczne, jak i okresu późniejszego, gdy istotne stają się zagadnienia rekonstrukcji piersi i stylu życia⁽³⁾. W dużej mierze zmiana myślenia na temat raka piersi („to nie wyrok”) jest zasługą samych pacjentek i ich organizacji, z Amazonkami na czele. To one, występując publicznie, świadczą o sukcesach w leczeniu tej jednostki chorobowej. Ciągłe wymaga to cywilnej odwagi, ponieważ rak nadal funkcjonuje w świadomości społecznej jako choroba stygmatyzująca. Celem badań było ukazanie zależności pomiędzy preferowanymi zachowaniami zdrowotnymi a umiejscowieniem kontroli zdrowia u kobiet po mastektomii, jako wykładnika w powrocie do optymalnego stanu zdrowia.

MATERIAŁ I METODY

Zaprezentowane badania stanowią wycinek realizacji szerszego projektu analizy jakości życia osób z rozpoznaniem

INRODUCTION

The diagnosis of breast cancer is not a death sentence. It starts to be perceived as a chronic disease which may be effectively controlled for a long time. The knowledge about breast cancer, cancer risk factors, its reasons, prevention and early detection are of great significance in decreasing the mortality rate of women⁽¹⁾. Learning about the reasons and consequences of the disease improves the chances to avoid and cure it. The knowledge of risk factors may help women to change their lifestyles in order to reduce the risk of developing cancer. Contemporary diagnostic techniques supported with breast self-examination allow for an early detection of the disease at a stage at which it can be cured⁽²⁾. Women should be aware of the ways to detect the illness early as well as of the possibilities of treatment, available methods and places at which they might seek advice. This refers both to the early stage of disease when the diagnosis and adequate therapy are essential, as well as to the subsequent period when the issues of breast reconstruction and change of lifestyle become vital⁽³⁾. The credit for the change of attitude (“cancer is not a death sentence”) to a large extent belongs to the patients themselves and their organizations, with the Amazons (Polish: Amazonki) at the lead. They are the ones who, by means of their public appearances, are a proof of success in treating this disease entity. Such behavior requires a certain dose of civil courage since cancer is still perceived by the society as a stigmatizing disease. The aim of this study was to present the relations between preferred health behaviors and health locus of control in women after mastectomy, as a determinant of returning to optimal health.

MATERIAL AND METHODS

The research presented herein constitutes a fragment of a larger project which analyses life quality of persons with

choroby nowotworowej. Badania przeprowadzono w okresie od lipca 2011 do czerwca 2012 roku w grupie 98 kobiet po amputacji piersi, hospitalizowanych na Oddziale Klinicznym Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej w Centrum Onkologii w Bydgoszczy, za zgodą komisji bioetycznej Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy (KB/422/2011). W przeprowadzonych badaniach wykorzystano *Kwestionariusz wielowymiarowej skali umiejscowienia kontroli zdrowia, wersja B (Multidimensional Health Locus of Control, MHLC)* w adaptacji Juczyńskiego⁽⁴⁾ i tegoż autora *Inwentarz zachowań zdrowotnych*⁽⁴⁾ (IZZ) oraz ankietę konstrukcji własnej, odnoszącą się do różnych aspektów życia. Do opisu zmiennych wykorzystano statystyki opisowe (średnia arytmetyczna, minimum, maksimum, odchylenie standardowe) oraz rozkłady zmiennych. Badanie związków przeprowadzono za pomocą współczynnika korelacji Spearmana, a testem *U* Manna-Whitneya oceniono różnice pomiędzy dwoma grupami. Za istotne statystycznie przyjęto wartości testu spełniające warunek, że $p < 0,05$. Analizy wykonano przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 10.

WYNIKI

Średnia wieku respondentek wynosiła niespełna 59 lat. Większość miała wykształcenie średnie (51,0%) i zawode (24,5%), pozostawała w związkach małżeńskich (69,4%), miała dzieci (88,8%) i mieszkała w mieście (72,9%). Z pracy zawodowej utrzymywało się 48,0% badanych, z emerytury – 37,8%, a z renty – 8,2%. Występowanie raka piersi w rodzinie potwierdziło 51,0% badanych.

Analizie poddano zachowania zdrowotne respondentek. Kwestionariusz IZZ zawiera 24 stwierdzenia opisujące różnego rodzaju zachowania związane ze zdrowiem (prawidłowe nawyki żywieniowe, zachowania profilaktyczne, praktyki zdrowotne oraz pozytywne nastawienie psychiczne). Zaznaczone wartości liczbowe zlicza się celem uzyskania ogólnego wskaźnika nasilenia zachowań zdrowotnych. Jego wartość mieści się w granicach 24–100 punktów. Im wyższy wynik, tym większe nasilenie deklarowanych zachowań zdrowotnych. Zakres punktów w poszczególnych kategoriach mieści się w granicach 1–30⁽⁴⁾. Badane kobiety prezentują przeciętny poziom prawidłowych nawyków żywieniowych (tabela 1). Średnia 22,06 punktu stanowi 73,5% możliwych do zdobycia punktów. Odchylenie standardowe wynosi niespełna 16% średniej, co świadczy o przeciętnym zróżnicowaniu wyników. Najwyżej oceniono spożywanie dużej ilości warzyw i owoców (4,11) oraz dbałość o prawidłowe odżywianie (3,89), najniższe ograniczenie spożywania tłuszczów zwierzęcych, cukru (3,44) oraz spożywanie pieczywa pełnoziarnistego (3,24). Badane kobiety prezentują wysoki poziom zachowań profilaktycznych. Średnia wartość punktowa wyniosła 22,72 punktu (75,9%), a odchylenie standardowe niespełna 16% średniej, co świadczy

neoplastic diseases. The study was conducted from July 2011 to June 2012 in a group of 98 women after breast amputation who were hospitalized at the Clinical Department of Breast Cancer and Reconstructive Surgery in Oncology Centre in Bydgoszcz. The research was approved of by the bioethical committee of the L. Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz (KB/422/2011). The study used the Questionnaire of the Multi-dimensional Health Locus of Control Scale, version B (MHLC) as adapted by Juczyński⁽⁴⁾ and the Health Behaviour Inventory⁽⁴⁾ by the same author as well as the questionnaire drawn up by the author of this paper referring to various aspects of life. Descriptive statistics (arithmetic mean, minimum, maximum, standard deviation) and variable distributions were used to present the variables. The analysis of relations was conducted by means of Spearman's correlation coefficient and the differences between the two groups were assessed with the help of the U Mann-Whitney test. The test values fulfilling the condition that $p < 0.05$ were considered statistically significant. The analyses were performed with the use of Statistica 10 package.

RESULTS

The mean age of the respondents was nearly 59. Most of them were women with secondary (51.0%) or vocational education (24.5%), they were married (69.4%), had children (88.8%) and lived in urban areas (72.9%). Forty-eight percent worked professionally, 37.8% were retired and 8.2% received disability pensions. Positive family history of breast cancer occurred in 51.0% of patients.

The analysis concerned health behaviors of the respondents. The Health Behaviour Inventory (HBI) includes 24 statements describing various types of behaviors connected with health (proper nutrition habits, prophylactic behaviors, health practices and positive psychological attitude). The selected scores are then counted up in order to obtain the general index of intensification of pro-health behaviors. The final result is between 24–100 points; the higher the result, the greater the intensification of the declared health behaviors. The range of points in individual categories constitutes 1–30⁽⁴⁾. First of all, the examined women present an average level of proper nutrition habits (table 1). The mean score of 22.06 constitutes 73.5% of points that may be obtained. The standard deviation equaled nearly 16% of the mean, which attests to the average diversification of the results. The highest scores were given to ingesting large amounts of fruit and vegetables (4.11) and attention to proper nutrition (3.89). On the other hand, ingesting animal fat and sugar as well as wholemeal bread received the lowest scores (3.44 and 3.24 respectively). Moreover, the examined women show a high level of prophylactic behaviors. The mean score equaled 22.72 points (75.9%) and the standard deviation constituted 16% of the mean, which attests to the average diversification of the results. The behaviors that obtained

Pozycja <i>Item</i>	Zachowania zdrowotne <i>Health behaviors</i>	Prawidłowe nawyki żywieniowe (PN) <i>Proper nutrition habits (PN)</i>	Zachowania profilaktyczne (ZP) <i>Prophylactic behaviors (PB)</i>	Pozytywne nastawienie psychiczne (PN) <i>Positive psychological attitude (PPA)</i>	Praktyki zdrowotne (PZ) <i>Health practices (HP)</i>
<i>N</i>	98	98	98	98	98
<i>Średnia</i> <i>Average</i>	88,04	22,06	22,76	21,90	21,33
<i>Odch. std.</i> <i>Standard deviation</i>	10,799	3,481	3,567	3,557	3,499
<i>Ufność -95%</i> <i>Confidence -95%</i>	85,88	21,36	22,04	21,18	20,63
<i>Ufność +95%</i> <i>Confidence +95%</i>	90,21	22,76	23,47	22,61	22,03
<i>Mediana</i> <i>Median</i>	87,0	23,0	22,0	22,0	21,0
<i>Minimum</i> <i>Minimum</i>	62,0	12,0	15,0	15,0	11,0
<i>Dolny kwartył</i> <i>Lower quartile</i>	81,0	20,0	20,0	19,0	19,0
<i>Górny kwartył</i> <i>Upper quartile</i>	96,0	24,0	26,0	25,0	24,0
<i>Maksimum</i> <i>Maximum</i>	116,0	29,0	30,0	30,0	30,0

Tabela 1. Średnie wartości punktowe zachowań zdrowotnych

Table 1. Average scores of health behaviors

o przeciętnym zróżnicowaniu wyników. Najwyżej oceniono przestrzeganie zaleceń lekarskich wynikających z uzyskanych badań (4,43) i zanotowanie numerów telefonów służb pogotowia (4,28), najniżej uzyskiwanie informacji medycznych w celu zrozumienia przyczyn zdrowia i choroby (3,48) oraz zrozumienie, w jaki sposób inni unikają chorób (2,74). Wynik zachowań profilaktycznych jest najwyżej ocenioną kategorią zachowań. Badane uzyskały przeciętny poziom pozytywnego nastawienia psychicznego. Średnia 21,9 punktu stanowi 73,0% możliwych do zdobycia punktów. Odchylenie standardowe wyniosło niewiele ponad 16% wartości średniej, co świadczy o przeciętnym zróżnicowaniu wyników. Najwyżej oceniono posiadanie przyjaciół i uregulowane życie rodzinne (4,28) oraz pozytywne myślenie (3,84), najniżej unikanie takich uczuć, jak gniew, lęk i depresja (3,34), oraz poważne traktowanie wskazówek osób wyrażających zaniepokojenie zdrowiem badanych (3,17). Respondentki prezentują przeciętny poziom praktyk zdrowotnych. Średnia wyniosła 21,33 punktu, co stanowi 71,1% możliwych do zdobycia punktów. Odchylenie standardowe wyniosło niewiele ponad 16% średniej, co świadczy o przeciętnym zróżnicowaniu wyników. Najwyżej ze wszystkich pozycji oceniono ograniczenie palenia tytoniu (4,15) oraz wystarczającą długość snu (3,68), najniżej unikanie pracowania (3,28) oraz kontrolowanie własnej masy

the highest scores were: observing physicians' recommendations resulting from examinations and tests (4.43) and noting telephone numbers to medical emergency services (4.28). However, obtaining medical information in order to understand the reasons for staying healthy and becoming ill as well as understanding the way in which others avoid illnesses were given the lowest scores (3.48 and 2.74 respectively). The category of prophylactic behaviors received the highest number of scores. Furthermore, the examined patients gained an average level of positive psychological attitude. The mean score of 21.9 constitutes 73.0% of points that may be obtained. The standard deviation equaled slightly more than 16% of the mean, which attests to the average diversification of the results. The highest scores were given to having friends and ordered family life (4.28) as well as to positive thinking (3.84). The lowest scores were assigned to the following behaviors: avoiding feelings such as anger, fear and depression (3.34) as well as seriously considering the advice of persons that express concern about the well-being of the patients (3.17). Finally, the respondents present an average level of health practices. The mean score of 21.33 constitutes 71.1% of points that may be obtained. The standard deviation equaled slightly more than 16% of the mean, which attests to the average diversification of the results. Reducing smoking (4.15) and adequate sleeping

ciała (3,15). Praktyki zdrowotne są najniżej punktowaną kategorią zachowań.

Podjęto próbę ustalenia, czy zachowania zdrowotne różnicują zmienne, takie jak wiek, miejsce zamieszkania, posiadanie dzieci, wykształcenie i występowanie choroby w rodzinie. Najwyższe wyniki prawidłowych nawyków żywieniowych osiągnęły badane w wieku 75–89 lat – w największym stopniu ograniczają one spożywanie tłuszczów zwierzęcych, cukru, dbają o prawidłowe odżywianie i unikają żywności z konserwantami. Z kolei respondentki w wieku 60–74 lata w największym stopniu spożywają duże ilości owoców i warzyw, unikają soli i silnie solonej żywności, spożywają pieczywo pełnoziarniste. Najwyższe wyniki praktyk zdrowotnych również osiągnęły badane w wieku 75–89 lat – wystarczająco długo śpią, unikają przepracowania, ograniczają palenie tytoniu i unikają nadmiernego wysiłku fizycznego. Badane w wieku do 50 lat w największym stopniu kontrolują masę ciała, a badane w wieku 60–74 lata wystarczająco długo śpią. Najwyższe wyniki zachowań profilaktycznych uzyskały kobiety w wieku do 50 lat, pozytywne nastawienie psychiczne najwyżej oceniły respondentki w wieku 60–74 lata. Badane kobiety zamieszkujące wieś uzyskały wyższe wyniki w prawidłowych nawykach żywieniowych, zachowaniach profilaktycznych i pozytywnym nastawieniu psychicznym, a mieszkające w mieście tylko w praktykach zdrowotnych. Wyższe wyniki zachowań zdrowotnych i poszczególnych kategorii prezentują badane niemające dzieci. Wyniki wysokie uzyskało w tej grupie 63,6%, przy ani jednej kobiecie z wynikami niskimi. Wysokie wyniki praktyk zdrowotnych osiągnęły kobiety z wykształceniem średnim we wszystkich kwestiach z wyjątkiem kontrolowania masy ciała – tu najwyższe wyniki osiągnęły badane z wykształceniem wyższym. Najwyższe wyniki prawidłowych nawyków żywieniowych i zachowań profilaktycznych osiągnęły badane z wykształceniem wyższym. Pozytywne nastawienie psychiczne najwyżej oceniły badane z wykształceniem średnim. Wraz ze wzrostem wykształcenia wzrastają wyniki zachowań zdrowotnych. Najwyższe wyniki prawidłowych nawyków żywieniowych osiągnęły badane niemające wiedzy, czy w rodzinie występowała choroba nowotworowa. Badane te w większym stopniu spożywają duże ilości owoców i warzyw, dbają o prawidłowe odżywianie i unikają soli oraz silnie solonej żywności, a także w większym stopniu spożywają pieczywo pełnoziarniste. Badane, u których w rodzinach występowała choroba nowotworowa, w największym stopniu ograniczają spożywanie tłuszczów zwierzęcych, cukru oraz unikają żywności z konserwantami. Zachowania zdrowotne i jej kategorie najwyżej oceniły badane, u których w rodzinie nie występowała choroba nowotworowa. Następnie poddano analizie wyniki uzyskane w *Wielowymiarowej skali umiejscowienia kontroli zdrowia*. Skala MHLC zawiera 18 stwierdzeń i ujmuje przekonania dotyczące zgeneralizowanych oczekiwań w trzech wymiarach umiejscowienia kontroli zdrowia: wewnętrzne (W) – kontrola nad

time (3,68) obtained the highest scores. The lowest scores were given to avoiding overwork (3,28) and controlling body weight (3,15). The category of health practices received the lowest number of points.

An attempt was made to determine whether health behaviors are diversified by the variables such as age group, place of residence, having children, education and incidence of the disease in the family. First of all, the highest scores in proper nutrition habits were obtained by the women aged 75–89 – they, to the greatest extent, reduce ingesting animal fat and sugar, pay attention to proper nutrition and avoid food with preservatives. The respondents aged 60–74, on the other hand, to the greatest extent ingest large amounts of fruit and vegetables, avoid salt and highly salty foods as well as eat wholemeal bread. What is more, the highest scores in the category of health practices were also obtained by women aged 75–89 – they receive enough sleep, avoid overwork, reduce smoking and avoid excessive physical effort. The women up to the age of 50 achieved the highest results in controlling body weight and 60–74-year-old patients – in receiving enough sleep. Moreover, the highest results in prophylactic behaviors were obtained by the women aged up to 50 and positive psychological attitude was given the highest number of points by 60–74-year-old patients. Second, the women residing in the rural areas gave higher number of points to proper nutrition habits, prophylactic behaviors and positive psychological attitude. The ones living in urban areas gave higher number of points only to health practices. Third, higher results in health behaviors and their individual categories were obtained by those women who did not have children. In this group, high results were obtained in 63.6% of cases and none of the women obtained low scores. Furthermore, in the category of health practices, high scores were obtained by the women with secondary education in all its aspects except for controlling body weight – in the case of body weight the highest results belong to the women with higher education. The highest results in proper nutrition habits and prophylactic behaviors were also obtained by the women with higher education. Positive psychological attitude, on the other hand, was given the highest number of points by the women with secondary education. Generally, the higher education, the higher the results in health behaviors. Finally, the women who had no knowledge concerning the occurrence of neoplasms in the family, obtained the highest number of points in the category of proper nutrition habits. These respondents, to the greater extent, ingest large amounts of fruit and vegetables, pay attention to proper nutrition, avoid salt and highly salty foods as well as eat wholemeal bread. The women with the family history of a neoplasm, on the other hand, reduce ingesting animal fat, sugar and foods with preservatives. Health behaviors and their categories obtained the highest scores from the women with no family history of neoplasms.

własnym zdrowiem zależy ode mnie; wpływ innych (I) – własne zdrowie jest wynikiem oddziaływania innych, zwłaszcza personelu medycznego; przypadek (P) – o stanie zdrowia decyduje przypadek czy inne czynniki zewnętrzne⁽⁴⁾. Badany wyraża swój stosunek do przedstawionych stwierdzeń na sześciostopniowej skali. Zakres wyników dla każdej skali obejmuje przedział 6–36 punktów. Im wyższy wynik, tym silniejsze przekonanie, że dany czynnik ma wpływ na stan zdrowia⁽⁴⁾. Ze wszystkich wymiarów umiejscowienia kontroli zdrowia najwyższe wartości punktowe otrzymano w wymiarze przypadku (P) – średnia 25,43 punktu, najniższe w wymiarze kontroli wewnętrznej (W) – 24,07 punktu. Tabela 2 pokazuje rozkład wyników umiejscowienia kontroli zdrowia. Największą liczbę wyników wysokich otrzymano w wymiarze przypadku (P), najmniejszą w kontroli wpływu innych (I). Analizując umiejscowienie kontroli zdrowia, dokonano analizy porównawczej ze względu na wcześniej wytypowane zmienne socjodemograficzne. Najwyższe wyniki wymiaru wewnętrznego kontroli zdrowia uzyskały badane w wieku 50–59 lat, a w wymiarze wpływu innych – w wieku 75–89 lat. W wymiarze wpływu innych najwyższe wyniki osiągnęły respondentki w wieku 75–89 lat. Wyższe wyniki wymiaru wewnętrznego kontroli zdrowia uzyskały badane zamieszkujące wieś. Większą przewagę wyników wysokich wymiaru wpływu innych odnotowano wśród badanych nieposiadających dzieci (81,83%). Badane mające dzieci stanowiły ponad połowę osób o niskich wynikach kontroli wewnętrznej (52,9%). Wyższe wyniki wymiaru wpływu innych i wymiaru przypadku osiągnęły badane, które nie mają dzieci. Największą liczbę wyników wysokich wymiaru wpływu innych osiągnęły badane z wykształceniem podstawowym i zawodowym, a wymiaru wewnętrznego – z zawodowym, z kolei wymiaru przypadku – z podstawowym. Wysokie wyniki wymiaru wewnętrznego, wymiaru wpływu innych oraz wymiaru przypadku osiągnęły badane niemające wiedzy o występowaniu choroby nowotworowej w rodzinie.

W kolejnym kroku podjęto analizę związków wymiaru wewnętrznego w kontroli zdrowia i wyników IZZ (tabela 3). Wymiar wewnętrzny kontroli zdrowia nie pozostawał w istotnej korelacji z zachowaniami zdrowotnymi oraz kategoriami tych zachowań. Wyższe wyniki prawidłowych nawyków żywieniowych i praktyk zdrowotnych uzyskały badane kobiety o niskich wynikach kontroli wewnętrznej. Zachowania profilaktyczne i pozytywne nastawienie psychiczne wyżej oceniły badane o wysokich wynikach kontroli wewnętrznej. Nieznacznie wyższe wyniki zachowań zdrowotnych prezentują badane o niskich wynikach w wymiarze wewnętrznym kontroli zdrowia. Wymiar wpływu innych kontroli zdrowia (tabela 4) pozostawał w istotnej średniej korelacji z zachowaniami profilaktycznymi oraz w niskiej korelacji z pozytywnym nastawieniem psychicznym i zachowaniami zdrowotnymi. Wyższe wyniki prawidłowych nawyków żywieniowych osiągnęły kobiety o niskich wynikach wymiaru wpływu innych.

Wyniki <i>Results</i>	Kontrola <i>Control type</i>					
	Wewnętrzna <i>Internal</i>		Wpływ innych <i>Powerful others</i>		Przypadek <i>Chance</i>	
	Liczba <i>Number</i>	%	Liczba <i>Number</i>	%	Liczba <i>Number</i>	%
Niskie <i>Low</i>	48	49,0	49	50,0	41	41,8
Wysokie <i>High</i>	50	51,0	49	50,0	57	58,2

Tabela 2. Wyniki umiejscowienia kontroli zdrowia
Table 2. Health locus of control results

Subsequently, the results obtained in the Multi-dimensional Health Locus of Control Scale were analyzed. The MHLC scale consists of 18 statements and encompasses beliefs concerning generalized expectations in three dimensions of health locus of control: internal (I) – control over my own health depends on myself, powerful others (PO) – my own health results from the interaction with others, especially with medical professionals, and chance (Ch) – health is determined by chance or other external factors⁽⁴⁾. The surveyed person expresses his or her attitude towards the presented statements by choosing an appropriate score on a six-score scale. The range of results from each scale constitutes 6–36 points. The higher the result, the stronger the belief that a given factor affects health⁽⁴⁾. Among all the dimensions of health locus of control, the examined women gained the highest scores in the dimension of chance (Ch) – average: 25.43 points; and the lowest in the dimension of internal control (I) – 24.07 points. Table 2 presents the distribution of results of health locus of control. The highest number of high scores was obtained in the dimension of chance (Ch) and the lowest – in the dimension of powerful others (PO).

When studying health locus of control, a comparative analysis was conducted based on previously selected sociodemographic variables. The highest results with respect to the internal dimension of health control were obtained by women aged 50–59, and with respect to the powerful others – by the women aged 75–89. The respondents residing in the rural areas obtained higher results with respect to the internal dimension of health control. The patients who did not have children demonstrated a greater number of higher results in the dimension of powerful others (81.83%). The patients with children, however, constituted over a half of persons with low results in the internal dimension of control (52.9%). The childless women presented higher results in the powerful others and chance dimensions. The largest number of high scores in the dimension of powerful others was achieved by the patients with primary and vocational education. In terms of the internal dimension, the highest

Pozycja <i>Item</i>	<i>N</i>	<i>R</i>	<i>t(N-2)</i>	Poziom <i>p</i> <i>p level</i>
Kontrola wewnętrzna i zachowania zdrowotne <i>Internal control and health behaviors</i>	98	-0,0044	-0,0430	0,9658
Kontrola wewnętrzna i prawidłowe nawyki żywieniowe <i>Internal control and proper nutrition habits</i>	98	-0,0392	-0,3840	0,7018
Kontrola wewnętrzna i zachowania profilaktyczne <i>Internal control and prophylactic behaviors</i>	98	0,0130	0,1278	0,8986
Kontrola wewnętrzna i pozytywne nastawienie psychiczne <i>Internal control and positive psychological attitude</i>	98	0,0684	0,6721	0,5031
Kontrola wewnętrzna i praktyki zdrowotne <i>Internal control and health practices</i>	98	-0,0920	-0,9055	0,3675

Tabela 3. Korelacje wymiaru wewnętrznego w kontroli zdrowia i wyników zachowań zdrowotnych

Table 3. Correlations between the internal health locus of control and health behaviors

Wyższe wyniki zachowań zdrowotnych i ich kategorii prezentowały kobiety uzyskujące wysokie wyniki w kontroli zdrowia wymiaru wpływu innych. Wymiar przypadku kontroli zdrowia (tabela 5) nie pozostawał w istotnej korelacji z zachowaniami zdrowotnymi i jego kategoriami. Wyższe wyniki zachowań zdrowotnych i ich składowych prezentują badane uzyskujące wyniki niskie w wymiarze przypadku kontroli zdrowia.

OMÓWIENIE

Problematyka stosunku człowieka do własnego zdrowia budzi w ostatnich latach zainteresowanie wielu badaczy, reprezentujących nie tylko nauki medyczne, ale również społeczne. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że podstawowym źródłem chorób są określone zachowania człowieka. Ocenia się, że zachowania warunkują zdrowie w około 50%, podczas gdy działania medyczne tylko w 10–15%⁽⁵⁾. Jedną z najważniejszych zmian w świadomości ludzi, jakie dokonały się w XXI wieku,

scores belonged to the women with vocational education, and in the chance dimension – to the ones with primary education. High results in the internal, powerful others and chance dimensions were obtained by the patients who had no knowledge concerning the occurrence of neoplasms in their families.

Another step of the study constituted the analysis of the correlations between the internal dimension of health control with HBI (table 3). The internal dimension of health control did not show any significant correlations with health behaviors and their categories. The women with low results in the internal health control obtained higher results in proper nutrition habits and health practices. Prophylactic behaviors and positive psychological attitude obtained higher scores from the patients with high results in the internal control. The women with low results in the internal dimension of health control presented insignificantly higher results of health behaviors. The powerful others dimension of health control (table 4) presented a significant average correlation with prophylactic

Pozycja <i>Item</i>	<i>N</i>	<i>R</i>	<i>t(N-2)</i>	Poziom <i>p</i> <i>p level</i>
Wpływ innych i zachowania zdrowotne <i>Powerful others and health behaviors</i>	98	0,2064	2,0670	0,0414
Wpływ innych i prawidłowe nawyki żywieniowe <i>Powerful others and proper nutrition habits</i>	98	-0,0156	-0,1527	0,8789
Wpływ innych i zachowania profilaktyczne <i>Powerful others and prophylactic behaviors</i>	98	0,3093	3,1866	0,0019
Wpływ innych i pozytywne nastawienie psychiczne <i>Powerful others and positive psychological attitude</i>	98	0,2878	2,9444	0,0041
Wpływ innych i praktyki zdrowotne <i>Powerful others and health practices</i>	98	0,1007	0,9917	0,3238

Tabela 4. Korelacje wymiaru wpływu innych w kontroli zdrowia i wyników zachowań zdrowotnych

Table 4. Correlations between the dimension of powerful others in health control and health behaviors

Pozycja Item	N	R	t(N-2)	Poziom p p level
Przypadek i prawidłowe nawyki żywieniowe <i>Chance and proper nutrition habits</i>	98	-0,0743	-0,7302	0,4670
Przypadek i zachowania profilaktyczne <i>Chance and prophylactic behaviors</i>	98	-0,0169	-0,1656	0,8688
Przypadek i pozytywne nastawienie psychiczne <i>Chance and positive psychological attitude</i>	98	-0,1593	-1,5812	0,1171
Przypadek i praktyki zdrowotne <i>Chance and health practices</i>	98	-0,0466	-0,4571	0,6486
Przypadek i zachowania zdrowotne <i>Chance and health behaviors</i>	98	-0,0760	-0,7468	0,4570

Tabela 5. Korelacje wymiaru przypadku w kontroli zdrowia i wyników zachowań zdrowotnych
Table 5. Correlations between the influence of the dimension of chance on health control and health behaviors

jest uznanie kluczowej roli zachowań prozdrowotnych w utrzymaniu i wzmacnianiu zdrowia. Rak piersi jest najczęstszą postacią choroby nowotworowej występującą u kobiet^(1,6). Celem pracy było ukazanie zależności pomiędzy preferowanymi zachowaniami zdrowotnymi a umiejscowieniem kontroli zdrowia u kobiet po mastektomii, jako wykładnika powrotu do optymalnego stanu zdrowia. Badania przeprowadzono na populacji 98 kobiet po amputacji piersi. Ocenie poddane zostały czynniki socjodemograficzne, bezpośrednio związane z nowotworem piersi. Zgodnie z założeniami pracy szczególną uwagę zwrócono na zachowania zdrowotne i postawę sprzyjającą profilaktyce. W wyniku analizy danych wykazano, że badane kobiety prezentują przeciętny poziom zachowań zdrowotnych, na granicy wyników wysokich. W badaniach Andruszkiewicz i Ożmińskiej poziom wskaźnika zachowań zdrowotnych w grupie kobiet po mastektomii był wyższy⁽⁵⁾. Otrzymane wyniki mogą być pomocne w prowadzeniu edukacji pacjentek po mastektomii oraz ich rodzin. Dzięki podejmowaniu prozdrowotnych zachowań mogą one świadomie modyfikować czynniki ryzyka powstawania schorzeń nowotworowych. Kontrola wewnętrzna wyraża przekonanie o stopniu odpowiedzialności osoby badanej za własne zdrowie. Im wyższe wyniki uzyskuje respondent w tym zakresie, tym większe przejawia przekonanie, że to od jego działań zależy stan jego zdrowia⁽⁴⁾. Można zatem wnioskować, że osoby przewlekłe chore przekonane o tym, że to od ich aktywności w dużym stopniu zależy ich stan zdrowia, korzystniej postrzegają własną chorobę. Wniosek ten jest tym bardziej prawdopodobny, że uzyskano w badaniach własnych dodatnie zależności pomiędzy postrzeganiem własnej choroby jako stanu szczególnie dotkliwego a przekonaniem o wpływie zdarzeń przypadkowych na zdrowie kobiet po mastektomii. Gotowość do podejmowania aktywności prozdrowotnej sprzyja postrzeganiu własnej choroby jako stanu mniej dotkliwego. Takie nastawienie pacjentek po mastektomii stwarza korzystne warunki do współpracy

behaviors and a low correlation with positive psychological attitude and health behaviors. The women with low results in the dimension of powerful others obtained higher results in proper nutrition habits. The patients who obtained high results in the dimension of powerful others showed higher results in health behaviors and their categories. The chance dimension of health control (table 5) did not show any significant correlations with health behaviors and their categories. Higher results in health behaviors and their components were presented by the women who obtained low results in the chance dimension of health control.

DISCUSSION

In the recent years, the subject-matter concerning human behavior related to their own health has evoked great interest of a number of researchers, not only those representing medical sciences, but also – social sciences. The outcomes of epidemiological studies revealed that certain human behaviors are a fundamental source of diseases. It is estimated that behavior determines health in approximately 50% whereas medical activities affect health in merely 10–15%⁽⁵⁾. Breast cancer is the most common form of a neoplasm in women^(1,6). One of the greatest changes which took place in the 21st century in people's awareness is the acceptance that health behaviors play a key role in maintaining and reinforcing health. The aim of this paper was to present the relations between preferred health behaviors and health locus of control in women after mastectomy, as a determinant of returning to optimal health.

The research was conducted among 98 women after breast amputation. The sociodemographic factors directly related to breast neoplasm were subjected to analysis. In accordance with the assumptions of this research, a particular attention was paid to health and prophylactic behaviors, psychological attitude and health practices. The analysis of the collected materials demonstrated that

w warunkach szpitalnych z personelem medycznym, co może skutkować lepszymi efektami terapeutycznymi. Z pewnością psychologiczna aktywizacja pacjentek i umocnienie w nich przekonania o możliwości wpływania na własne zdrowie spowoduje wyższy poziom zachowań prozdrowotnych⁽⁷⁾. Spośród wszystkich wymiarów umiejscowienia kontroli zdrowia najwyższe wartości punktowe badane otrzymały w wymiarze przypadku, najniższe zaś w zakresie kontroli wewnętrznej. Określono średnie składowe poziomów dla wskaźnika zachowań zdrowotnych. Uzyskane wyniki wskazują na występowanie związków między poziomem wykształcenia a stosowanymi praktykami zdrowotnymi w badanej grupie. Wyższe wykształcenie wiąże się z większą świadomością korzyści wynikających z prawidłowych zachowań prozdrowotnych oraz zagrożeń płynących z niewłaściwych postaw względem zdrowia. Osoby pochodzące z miasta charakteryzują się lepszymi praktykami zdrowotnymi niż osoby zamieszkałe na wsi. Kolejnym etapem pracy było określenie wyników umiejscowienia kontroli zdrowia. Największą liczbę wyników wysokich otrzymano w wymiarze przypadku, najmniejszą w kontroli wpływu innych. Z powyższych badań wynika, że pacjentki po mastektomii żywią przekonanie o własnym wpływie na swoje zdrowie. Silne przeświadczenie o wewnętrznej kontroli zdrowia połączone z przekonaniem o wpływie innych (głównie lekarzy) może pociągać za sobą zwiększenie własnej aktywności w przywracanie zdrowia, jak również lepsze, bardziej dokładne przestrzeganie zaleceń lekarskich. Reasumując, można stwierdzić, że kobiety po mastektomii charakteryzują się przeciętnym nasileniem zachowań zdrowotnych we wszystkich czterech kategoriach. Uzyskane wyniki potwierdzają istnienie zależności między poziomem wykształcenia a zachowaniami zdrowotnymi w badanej grupie. Wyższe wykształcenie wiąże się z większą świadomością korzyści płynących z zachowań prozdrowotnych oraz zagrożeń płynących z niewłaściwych postaw względem zdrowia. Być może wynika to z konieczności stosowania się do zaleceń lekarskich, całego procesu leczenia oraz konsekwencji fizycznych i psychicznych choroby nowotworowej. W piśmiennictwie zwraca się uwagę, że czynnikiem najbardziej mobilizującym do podejmowania zachowań zdrowotnych jest wartość, jaką przypisuje się zdrowiu. Kobiety po mastektomii – ze względu na przykre doświadczenie, jakim jest choroba nowotworowa – są być może bardziej skłonne, by przypisywać duże znaczenie sprawom zdrowia. Nie można również wykluczyć, że taka postawa może stanowić pokłosie psychoterapii prowadzonej w grupach pacjentów onkologicznych. Od wielu lat stosuje się terapie oparte na pozytywnym myśleniu oraz przewartościowaniu własnego życia w obliczu śmiertelnej choroby⁽⁸⁾. Prawdopodobnie kobiety po mastektomii w wyniku doświadczeń związanych z chorobą i leczeniem nauczyły się skupiać na pozytywnych stronach życia oraz dbać o zdrowie, czego przejawem są zachowania prozdrowotne.

the examined patients present an average level of health behaviors, closer to the border of a high level. In the study of Andruszkiewicz and Oźmińska the level of pro-health behaviors in a group of women after mastectomy was higher⁽⁵⁾. The obtained results may prove helpful in educating patients after mastectomy and their families. Due to pro-health behaviors, they could consciously modify cancer risk factors. The internal control expresses the belief concerning the degree of responsibility of patients for their own health. The higher the results in this dimension, the greater the belief that patients' own actions affect their health⁽⁴⁾. One may conclude that chronically ill patients, who are convinced that their behaviors may influence their health to a significant degree, perceive their illness in a more favorable way. This conclusion is even more accurate when compared with the outcomes of the author's own research which demonstrated positive interrelations between perceiving one's illness as an ailment and the conviction about the influence of accidental events on health in women after mastectomy. Psychological preparation of women for pro-health activity is conducive to perceiving one's illness as a less inconvenient condition. Such an attitude of patients after mastectomy creates favorable conditions for the cooperation with medical staff in hospital environment and thus, creates better therapeutic outcomes. Surely, a psychological activation of patients and greater conviction of the possibility to influence their own health will result in a higher level of pro-health behaviors⁽⁷⁾. Among all the dimensions of health locus of control, the highest scores were gained in the dimension of chance and the lowest in the dimension of internal control. Average values for the levels of health behaviour index have been determined. The obtained outcomes indicate that there are certain correlations between education level and health practices in the examined group. Higher education is connected with greater awareness of benefits resulting from proper health behaviors as well as threats caused by improper attitudes towards health. Moreover, the patients residing in urban areas are characterized by better health practices than those living in the rural areas. The subsequent stage of the analysis consisted in determining the results of health locus of control. The greatest number of high scores was obtained in the dimension of chance and the lowest – in the dimension of powerful others. The aforementioned studies reveal that patients who underwent mastectomy are convinced that their health is influenced by themselves. A strong belief in the internal control of health connected with the conviction of the influence of others (mainly physicians) may entail the intensification of own involvement in restoring health as well as more accurate compliance with the doctor's orders. To sum up, one may conclude that women after mastectomy are characterized by an average intensification of health behaviors in all four categories. The obtained outcomes confirm the existence of the correlations between the level of education

WNIOSKI

1. Badane kobiety prezentują przeciętny poziom zachowań zdrowotnych, na granicy wyników wysokich. Najwyższy poziom uzyskano w zachowaniach profilaktycznych, kolejne to prawidłowe nawyki żywieniowe, prawidłowe nastawienie psychiczne i prawidłowe praktyki zdrowotne.
2. Ze wszystkich wymiarów umiejscowienia kontroli zdrowia najwyższe wartości punktowe otrzymano w wymiarze przypadku, natomiast najniższe w wymiarze kontroli wewnętrznej. Największą liczbę wyników wysokich osiągnięto w wymiarze przypadku, a najmniejszą w kontroli wpływu innych.
3. Otrzymane wyniki umożliwią lepsze rozpoznanie potrzeb kobiet z rakiem piersi. Mogą posłużyć jako materiał edukacyjny dla personelu medycznego, w celu wprowadzenia modyfikacji w stylu życia pacjentów.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Wronkowski Z., Chmielarczyk W., Zwierko M.: Rak piersi. Zagrożenie populacji polskiej. *Służba Zdrowia* 2000; (24–26).
2. Pieńkowski T., Jaśkiewicz J., Wronkowski Z. i wsp.: Leczenie raka piersi. *Służba Zdrowia* 2000; (24–26).
3. Kowalewska M.: Standard opieki nad pacjentką po mastektomii. W: Kózka M. (red.): Wybrane standardy opieki pielęgniarstwie. Instytut Pielęgniarstwa CM UJ, Kraków 1997: 144–153.
4. Juczyński Z.: Narzędzia pomiaru w promocji i psychologii zdrowia. *Pracownia Testów Psychologicznych PTP, Warszawa* 2001: 112–122.
5. Andruszkiewicz A., Oźmińska A.: Zachowania zdrowotne kobiet po mastektomii. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2005; 59: 298–301.
6. Rak piersi u kobiet [cytowany 11 kwietnia 2013 r.]. Adres: http://www.nhs.uk/translationpolish/Documents/Cancer_of_the_breast_female_Polish_FINAL.pdf.
7. Sak J., Wiechetek M., Mosiewicz J. i wsp.: Percepcja własnej choroby a poczucie sensu życia – badanie osób hospitalizowanych. W: Janowski K., Gierus J. (red.): Człowiek chory – aspekty biopsychospołeczne. Tom 1, Centrum Psychologii i Pomocy Psychologicznej, Lublin 2009: 322–333.
8. Becker H.: The permanent tissue expander. *Clin. Plast. Surg.* 1987; 14: 519–527.

and health behaviors in the examined group. Higher education is connected with greater awareness of benefits resulting from pro-health behaviors as well as threats caused by improper attitudes towards health. Perhaps this is connected with the necessity to follow doctors' recommendations, the entire therapeutic process and physical as well as psychological consequences of a neoplastic disease. The relevant literature mentions that the factor which motivates patients to undertake health behaviors is the value attributed to health. Due to unpleasant experiences concerning the neoplastic disease, the women after mastectomy realized how important health is. Perhaps, this makes them attribute greater significance to health. Moreover, the influence of psychotherapy conducted in groups of oncologic patients should not be excluded. Therapies based on positive thinking and re-evaluating one's life in the face of fatal illness have been conducted for many years⁽⁸⁾. Apparently, due to their experiences with the disease and treatment, women after mastectomy learned to focus on positive aspects of life and began to take care of their health, the manifestation of which is a higher level of health behaviors.

CONCLUSIONS

1. The examined women present an average level of health behaviors, closer to the border of a high level. The highest results were obtained in the category of prophylactic behaviors followed by proper nutrition habits, psychological attitude and health practices.
2. Among all the dimensions of health locus of control, the highest scores were gained in the dimension of chance and the lowest in the dimension of internal control. The greater number of high scores was obtained in the dimension of chance and the lowest – in the dimension of powerful others.
3. The obtained results allow for a better recognition of the needs of women with breast cancer. They may serve as educational materials for medical personnel to help to introduce certain modifications in their patients' lifestyles.

Przydatność zmodyfikowanego wytrzewienia tylnego w leczeniu raka jajnika

Modified posterior exenteration in ovarian cancer treatment

Пригодность модифицированного заднего гастрошизиса в лечении рака яичников

¹ Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

² Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Pielęgniarstwa Ginekologicznego, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

³ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Correspondence to: Prof. dr hab. n. med. Łukasz Wicherek, Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel.: 52 374 33 99, 52 374 38 74, e-mail: mowicher@cyf-kr.edu.pl

Podziękowania

Chcielibyśmy podziękować Prof. dr. hab. n. med. Jerzemu Stelmachowowi i Dr. n. med. Zbigniewowi Pawłowiczowi za okazaną pomoc, słowa wsparcia i umiejętność przewidywania kierunków rozwoju medycyny. Serdeczne słowa podziękowania kierujemy do Magdaleny Marii Dutsch-Wicherek oraz Christine Maisto za pomoc w redakcji ostatecznej wersji manuskryptu.

Acknowledgements

First and foremost, we wish to thank Prof. Jerzy Stelmachów and Dr. Zbigniew Pawłowicz for their help, support, and expertise in predicting the directions in which medicine will develop. We would also like to kindly thank Magdalena Maria Dutsch-Wicherek and Christine Maisto for their help in editing the final version of this manuscript.

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Leczenie raka jajnika jest leczeniem skojarzonym, którego podstawowymi składowymi są leczenie chirurgiczne i chemioterapia. Na podstawie wielu badań można stwierdzić, że kluczowe znaczenie dla przeżycia chorych ma radykalność leczenia chirurgicznego. Celem pierwotnego zabiegu operacyjnego jest doprowadzenie do całkowitej cytoredukcji – usunięcie wszystkich makroskopowych ognisk raka. Szerzący się w miednicy naciek wykracza poza narząd rodny i obejmuje bardzo często odbytnicę, esicę oraz otrzewną dolnego zachyłku. Dlatego poza standardowymi procedurami należy wykonać zabieg zmodyfikowanego wytrzewienia tylnego (*modified posterior exenteration*, MPE), który umożliwia usunięcie w technice *en bloc* guza nowotworowego wraz z macicą, przydatkami, przymaciczami, fragmentem pochwy, otrzewną miednicy, przednią częścią odbytnicy i esicą. Kolejny etap zabiegu stanowi wyłonienie kolostomii lub zespolenia w obrębie przewodu pokarmowego, a następnie wykonanie limfadenektomii. Naturalną konsekwencją tak rozległej ingerencji jest pojawienie się znacznej liczby powikłań, jednak ich poziom został zaakceptowany przez środowisko ginekologów onkologów – nie wpływają one znacząco na zmniejszenie jakości życia chorych na raka jajnika. Co istotne, przeprowadzenie takiego zabiegu korzystnie wpływa na rokowanie – przedłużenie życia chorej, nawet przy wystąpieniu powikłań, ma bezsprzecznie wyższą wartość niż uniknięcie negatywnych następstw dzięki odstąpieniu od operacji. Tym bardziej że postęp medycyny umożliwia skuteczne ich leczenie. Spośród powikłań po tym zabiegu najczęściej obserwuje się zakażenie i rozejście rany pooperacyjnej. Rozejścia zespolień w obrębie przewodu pokarmowego występują w niewielkiej liczbie przypadków. Z danych zebranych w literaturze wynika, że poziom przedoperacyjny albumin może mieć związek z ryzykiem występowania tych powikłań. Znaczący wpływ na zmniejszenie ich liczby ma doświadczenie zespołu ginekologów onkologów wykonujących zabieg. Z tego względu konieczne wydaje się utworzenie ogólnokrajowej sieci szpitali onkologicznych zajmujących się leczeniem skojarzonym nowotworów złośliwych.

Słowa kluczowe: rak jajnika, leczenie chirurgiczne, zmodyfikowane wytrzewienie tylne, usunięcie odbytnicy i esicy, powikłania okołoperacyjne

Summary

The treatment of ovarian cancer is a type of combination treatment consisting of surgery and chemotherapy. Based on numerous studies, one might conclude that the radical nature of the surgical treatment is critical to the survival of the ovarian cancer patient. The aim of the primary procedure is complete cytoreduction, meaning the removal

of all macroscopic foci of the cancer. This can be challenging since infiltration of the cancer frequently goes beyond the reproductive organs into the pelvis, involving the rectum, sigmoid colon, and the peritoneum of the lower recess. Therefore, apart from standard procedures, modified posterior exenteration (MPE) should be performed. MPE allows for *en bloc* resection of the cancerous tumor together with the uterus, adnexa, and parametria, and portions of the vagina, the pelvic peritoneum, the anterior aspect of the rectum, and the sigmoid colon. The next stage of the procedure is colostomy or anastomosis within the region of the gastrointestinal tract followed by lymphadenectomy. A natural consequence of such an extensive intervention is a substantial number of complications. These, however, do not affect the quality of life of patients with ovarian cancer in an appreciable manner and thus have been accepted among gynecologic oncologists. What is important is that this type of surgery has a positive influence on prognosis, tending to prolong patients' lives. Even when complications do occur, it is still more valuable to go ahead with this type of treatment than to forgo it in the interests of trying to avoid any possible negative consequences. This decision seems even more valid when the progress of medicine, which has enabled the effective treatment of such complications, is taken into consideration. The most common consequences of such a procedure are infection and wound dehiscence while anastomotic dehiscence within the gastrointestinal tract rarely occurs. The data included in the literature has clearly demonstrated that the patient's preoperative serum albumin level may be connected with the risk of these common consequences and that the experience of the gynecologic oncologist who performs the procedure substantially influences whether such complications occur. It is therefore crucial that we create a nationwide chain of oncologic hospitals where these types of combination treatments of malignant neoplasms can be successfully carried out.

Key words: ovarian carcinoma, surgical treatment, modified posterior exenteration, rectosigmoid resection, perioperative complications

Содержание

Лечение рака яичника является комбинированным лечением, основными составляющими которого являются хирургическое лечение и химиотерапия. На основании нескольких исследований можно сделать вывод, что ключевое значение для выживанию имеет радикальная операция. Цель первичной операционной процедуры заключается в достижении полной циторедукции – удалении всех макроскопических очагов рака. Отек, который распространяется в тазе, выходит за пределы детородного органа и очень часто распространяется на сигмовидную и прямую кишку и брюшину. Таким образом, кроме стандартных процедур необходимо провести процедуру модифицированного заднего гастрошизиса (*modified posterior exenteration*, MPE), которая позволит на удаление техникой *en bloc* опухоли вместе с маткой, придатками, параметриями, фрагментами влагалища, тазовой брюшины, передней части прямой кишки, а также сигмовидной. Следующий этап процедуры – проведение колостомии или анастомоза в желудочно-кишечном тракте, а затем проведение лимфаденэктомии. Естественным следствием настолько обширного вмешательства является появление значительных осложнений, однако их уровень приняли в среде гинекологов-онкологов – они не влияют в значительной степени на снижение качества жизни пациентов с раком яичников. Важно отметить, что проведение такого лечения положительно сказывается на прогнозе – продление жизни пациентки, даже при появлении осложнений, значительно ценнее, чем избежание негативных последствий связанных с выходом из операции. Тем более, что медицинский прогресс позволяет эффективно лечить их. Среди осложнений после этой операции чаще всего наблюдается заражение и расхождение краев раны. Расхождение краев анастомоза желудочно-кишечного тракта встречаются чаще всего. Данные, собранные в литературе показывают, что предоперационный уровень альбумина может быть связан с возможностью возникновения этих осложнений. Значительное влияние на уменьшение их числа имеет опыт группы гинекологов-онкологов, выполняющих процедуру. Поэтому целесообразным кажется создание общегосударственной сети онкологических больниц, занимающихся комбинированным лечением злокачественных новообразований.

Ключевые слова: рак яичников, хирургическое вмешательство, модифицированный задний гастрошизис, удаление прямой кишки и сигмовидной кишки, послеоперационные осложнения

WPROWADZENIE

Griffiths w badaniach przeprowadzonych w latach 70. ubiegłego wieku wykazał związek pomiędzy wydłużeniem całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS) a radykalnością leczenia chirurgicznego⁽¹⁾, co wynikało już z wcześniejszych obserwacji. W pierwszej

INTRODUCTION

In research conducted in 1970s, Griffiths demonstrated a correlation between the prolongation of the overall survival (OS) period and radical surgical treatment⁽¹⁾ – a correlation which had already been suspected based on previous observations of ovarian cancer patients.

połowie XX wieku Meigs stwierdził dłuższe przeżycie chorych na raka jajnika leczonych chirurgicznie⁽²⁾. Liczne doniesienia z ostatniej dekady potwierdzają istnienie tych zależności^(3–12). Szczególnie wartościowe są badania randomizowane. Metaanaliza kilku z nich, przeprowadzona przez du Bois i wsp., rozwiła wszelkie wątpliwości w tym zakresie⁽¹³⁾. Chore poddane pierwotnej całkowitej cytoredukcji, czyli procedurze usunięcia wszystkich makroskopowych ognisk nowotworowych podczas pierwszego zabiegu operacyjnego, miały statystycznie wyraźnie dłuższą medianę przeżycia niż te, u których chirurgia była optymalna (czyli pozostawiono guzy od 1 do 10 mm). W pierwszej grupie mediana ta wynosiła 99,1, a w drugiej tylko 36,2 miesiąca. Jeżeli podczas pierwszego zabiegu przeprowadzono cytoredukcję, ale pozostawiono ogniska powyżej 1 cm, mediana całkowitego przeżycia była jeszcze mniejsza i wynosiła tylko 29,6 miesiąca⁽¹³⁾. Ostatnio pojawiły się głosy, że nie ma podstaw do stosowania terminu *optymalna lub suboptymalna cytoredukcja*^(14,15), a ponieważ długość przeżycia chorych na raka jajnika zależy głównie od stopnia dokładności pierwotnego leczenia chirurgicznego, Chang i Bristow zaproponowali wprowadzenie nowych terminów:

- NGR (*no gross residual disease*), który określałby powodzenie leczenia chirurgicznego, czyli usunięcie wszystkich makroskopowych ognisk raka;
- GR-1 (*gross residual – 1*), gdy pozostawione ogniska nie przekraczają 1 cm;
- GR-B (*gross residual – bulky*), gdy pozostawione ogniska są większe niż 1 cm.

Celem leczenia chirurgicznego powinno być nie tylko zmniejszenie masy guza, czyli osiągnięcie redukcji większej niż 1 cm (GR-B). Należy podjąć wysiłek, by uzyskać całkowitą redukcję masy (NGR) lub przynajmniej ogniska guza do poziomu mniejszego niż 1 cm (GR-1)⁽¹⁴⁾. Poziom technik chirurgicznych umożliwia osiągnięcie takiego stanu po leczeniu chirurgicznym (NGR i GR-1) u co najmniej 75% chorych, a w ośrodkach wyspecjalizowanych nawet u 90% chorych^(14–18). Kluczem do osiągnięcia takich wyników jest konsolidacja chorych z rakiem jajnika w ośrodkach referencyjnych^(10,16), które powinny nie tylko posiadać dostęp do pełnego panelu leczenia skojarzonego (chirurgia, radio- i chemioterapia), ale przede wszystkim dysponować zespołem ginekologów onkologów, których doświadczenie chirurgiczne byłoby ponadstandardowe, tak by realizowali pełen protokół leczenia chirurgicznego raka jajnika. Bristow i wsp. przeanalizowali losy 45 929 chorych z rakiem jajnika w stopniu IIIC i IV (wg FIGO) zarejestrowanych w odpowiednim rejestrze NCDB (The National Cancer Data Base) w Stanach Zjednoczonych w latach 1996–2005. Zaobserwowano, że im więcej chorych jest poddanych leczeniu w danym ośrodku, tym dłuższe jest ich całkowite przeżycie. Decyduje doświadczenie całego zespołu terapeutycznego. Gdy chora rozpoczyna leczenie w ośrodku, w którym leczy się co najmniej 21 chorych rocznie, całkowita

In the first half of the 20th century, Meigs noted longer survival periods in those patients with ovarian cancer who underwent surgical treatment⁽²⁾. Moreover, numerous reports from the last decade have confirmed the existence of such correlations^(3–12). Randomized trials have been of particular importance. In particular, the meta-analysis of several such trials conducted by du Bois *et al.* resolved all doubts in this regard⁽¹³⁾. The patients who underwent complete primary debulking surgery – a procedure in which all macroscopic neoplastic foci are removed during the first surgery – presented a median survival period that was definitively longer than those whose surgery was merely optimal (which means that tumors with the size of 1–10 mm were not excised). In the former group, the median survival period was 99.1 months while in the latter it was merely 36.2 months. If cytoreduction was performed during the first surgery, but foci exceeding 1 cm were left behind, the overall survival median was even lower, namely 29.6 months⁽¹³⁾. Recently, a consensus has emerged that the usage of the terms *optimal* or *suboptimal cytoreduction* has no merit^(14,15). Since the length of the survival period of patients with ovarian cancer depends mainly on the precision of the primary surgical treatment, Chang and Bristow have proposed that the following new terms be used instead:

- NGR (*no gross residual disease*), used for successful surgical procedure, i.e. the removal of all macroscopic foci of cancer;
- GR-1 (*gross residual – 1*), used when foci with the size not greater than 1 cm remain;
- GR-B (*gross residual – bulky*), used when the remaining foci are greater than 1 cm.

The aim of surgical treatment should be not only to reduce tumor bulk, that is to obtain the reduction to the level of lesions greater than 1 cm (GR-B). Instead, efforts should be made to achieve a complete bulk reduction (NGR) or at least to reduce cancerous foci to a level lower than 1 cm (GR-1)⁽¹⁴⁾. The advancement of surgical techniques allows for such results (NGR and GR-1) to be obtained in at least 75% of patients and in up to 90% in highly-specialized clinics^(14–18). The key to achieving such outcomes is the consolidation of patients with ovarian cancer in referral centers^(10,16) where they would ideally have access not only to the complete panel of combination treatment (surgery, radiotherapy, and chemotherapy), but also, and primarily, to a team of gynecologic oncologists with above-standard surgical experience so that the complete surgical treatment protocol for ovarian cancer can be implemented. Bristow *et al.* analyzed the histories of 45 929 patients with FIGO stage IIIC and IV ovarian carcinoma registered in an appropriate American NCDB base (National Cancer Data Base) in the period between 1996 and 2005. They observed that the more patients a given center treated, the longer the overall period of patient survival. Thus the experience of the entire therapeutic team constitutes a decisive factor. When a patient begins treatment in a center where at least

długość przeżycia znamienne wzrasta. Najdłuższe OS obserwuje się w ośrodkach leczących więcej niż 35 chorych rocznie⁽¹⁶⁾. Porównując takie szpitale z tymi, w których leczy się mniej niż 7 chorych, wykazano, że rocznie przeżywa w nich około 10% kobiet więcej. Ponadto wykazano, że dwie trzecie pacjentek z rakiem jajnika jest leczonych według schematu pierwotnie radykalnego leczenia chirurgicznego z adiuwantową chemioterapią, a tylko około 6% rozpoczyna leczenie od neoadiuwantowej chemioterapii. Kolejne 20% chorych nie jest leczonych według żadnego protokołu terapeutycznego (albo przerywa leczenie lub rozpoczyna i kończy je na zabiegach chirurgicznych)⁽¹⁶⁾. Według wielu autorów obok doświadczenia danego ośrodka niezależnym czynnikiem wpływającym na wynik terapii raka jajnika są umiejętności chirurgiczne leczącego ginekologa onkologa^(10,19). Scholz i wsp. zaproponowali, by leczenie chirurgiczne raka jajnika określać terminem *multivisceral resection* (proponujemy termin: *wielonarządowa pierwotna cytoredukcja – WPC*), ponieważ leczenie to dotyczy nie tylko narządu rodniczego i pozostałych narządów miednicy – wykracza poza nią i obejmuje otrzewną, jelito cienkie, jelito grube, sieć oraz (w nadbrzuszu) śledzionę, wątrobę, częściowo trzustkę i żołądek, a w pewnych przypadkach nawet przeponę⁽²⁰⁾. Analizując doniesienia z różnych ośrodków, Hoffman i Zervose wykazali, że w 26% przypadków zaawansowanego raka jajnika występuje konieczność ingerencji w obrębie przewodu pokarmowego⁽²¹⁾. Stosowanie neoadiuwantowej chemioterapii nie zwalnia ginekologów onkologów z konieczności nabycia umiejętności leczenia chirurgicznego w obrębie nadbrzusza i przewodu pokarmowego i jedynie w pewnych przypadkach ułatwia przeprowadzenie takiego zabiegu⁽²²⁾. Zarówno z neoadiuwantową chemioterapią, jak i bez niej należy dążyć do takiego wykonania zabiegu, by nie pozostawić żadnych ognisk raka (pełna, całkowita, pierwotna cytoredukcja – NGR)⁽¹⁴⁾. Istotniejszy z punktu widzenia przeżycia jest stopień radykalności zabiegu operacyjnego (osiągnięcie całkowitej cytoredukcji) niż rodzaj zastosowanej chemioterapii (przed zabiegiem czy po nim)⁽¹⁹⁾. Z kolei wydłużenie neoadiuwantowej chemioterapii powyżej pewnej trudnej do dokładnego zdefiniowania granicy prowadzi do obiektywnego pogorszenia warunków wykonania tak rozległego zabiegu operacyjnego. Jest to wielorako uwarunkowana zmienna, która u jednej chorej może stanowić tylko dwa kursy chemioterapii, a u innej cztery. Jej przekroczenie powoduje pogłębienie zaburzeń w obrębie układu krzepnięcia, w tym znamienne zmniejszenie liczby i jakości płytek krwi – czyli wystąpienie chorób, które przecież i tak pojawiają się u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika. Po chemioterapii następuje wprawdzie zmniejszenie guza, ale to nie jego wielkość jest czynnikiem uniemożliwiającym doświadczonemu zespołowi wykonanie zabiegu, ale lokalizacja przerzutów i stopień wydolności organizmu chorej. Zaobserwowano, że wykonując wtórną cytoredukcję (w porównaniu

21 patients are treated within one year, her overall survival period increases significantly. The longest OS is observed in centers that treat 35 or more patients per year⁽¹⁶⁾. Indeed, when such facilities were compared to those that treat fewer than 7 patients, it was revealed that in one year approximately 10% more women survive. Moreover, it was demonstrated that two-thirds of patients with ovarian cancer undergo radical surgery before adjuvant chemotherapy is administered while only 6% of patients begin their treatment with neoadjuvant chemotherapy. Furthermore, 20% of patients are not treated according to any therapeutic protocol (they either discontinue their treatment or start and finish it with surgical procedures)⁽¹⁶⁾. Numerous authors suggest that after the experience level of a given facility, another independent factor that influences the outcome of ovarian cancer treatment is the surgical skill of the attending gynecologic oncologist^(10,19). Scholz *et al.* have proposed a new term to denote the surgical treatment of ovarian cancer, namely *multivisceral resection* since the treatment involves not just the reproductive and other pelvic organs, but goes beyond the pelvis and encompasses the peritoneum, small and large intestine, omentum (in the epigastric region), spleen, liver, and some of the pancreas and stomach, and in certain cases, even the diaphragm⁽²⁰⁾. When analyzing the reports from various centers, Hoffman and Zervose demonstrated that in 26% of advanced cases of ovarian cancer, surgical intervention in the region of the gastrointestinal tract was essential⁽²¹⁾. The application of neoadjuvant chemotherapy does not free gynecologic oncologists from needing to be able to perform surgeries in the epigastric region and within the gastrointestinal tract; it merely renders such procedures easier in some cases⁽²²⁾. Both with and without neoadjuvant chemotherapy, the aim of the surgery should always be the removal of all the foci of the cancer (full, complete, and primary cytoreduction – NGR)⁽¹⁴⁾. As far as survival rates are concerned, the degree of the radical nature of surgical treatment (achieving a complete cytoreduction) is more important than the type of administered chemotherapy (whether before or after the surgery)⁽¹⁹⁾. What is more, there is a limit at which prolonging neoadjuvant chemotherapy may objectively worsen the conditions for such an extensive surgical procedure, but this limit is hard to define precisely. It is a variable determined by a number of factors, and in one patient only two cycles of chemotherapy might constitute the limit while in another it might be four cycles. Exceeding this limit intensifies disorders in the coagulation system and causes diseases which occur in persons with advanced ovarian cancer anyway, including a significant decrease in the number and quality of platelets. Following chemotherapy, tumor bulk is reduced, but it is not its size that renders the surgery impossible to perform for an experienced team; rather, it is the localization of metastases and the efficiency of the patient's bodily systems. It was observed that during secondary cytoreduction (in comparison to the primary procedure), transfusions of blood and plasma products are

z pierwotną), częściej przetacza się preparaty krwi i osoba, chore są dłużej hospitalizowane, znamienne częściej obserwuje się powikłania (reoperacje, krwotoki czy rozejścia zespołów jelitowych) i rośnie liczba zgonów⁽²⁰⁾. Ponieważ związek radykalności leczenia chirurgicznego z długością przeżycia nie budzi już dzisiaj wątpliwości, a leczenie chirurgiczne względnie często prowadzi do powstania powikłań, intensywnie poszukiwane są kryteria, które pozwolą zdefiniować grupę wysokiego ryzyka wystąpienia poważnych komplikacji. Na podstawie swojego podziału rozsiewu raka jajnika (niski, pośredni i wysoki) w zależności od liczby i wielkości ognisk w miednicy i jamie brzusznej Aletti i wsp. zdefiniowali jedną z cech grupy wysokiego ryzyka jako wysoki rozsiew (ogniska powyżej 4 cm w miednicy i nadbrzuszu)⁽²³⁾. Pozostałe dwie to: wiek (powyżej 75. roku życia) i skala ASA (w przypadku grupy III i wyższej, szczególnie gdy wyjściowy poziom albumin w surowicy nie przekracza 30 g/l). Ponieważ chore, które spełniają te kryteria, nie odnoszą korzyści z agresywnego leczenia chirurgicznego, ich terapię należy rozpocząć od chemioterapii neoadjuwantowej⁽²³⁾.

LECZENIE RAKA JAJNIKA A RESEKCJE ODCINKOWE PRZEWODU POKARMOWEGO

Dominujący typ zmian w jamie otrzewnej podczas rozwoju raka jajnika to powstawanie pełzających po otrzewnej i sieci nacieków, czyli zajmowanie kolejnych obszarów jamy brzusznej. W ten sposób u chorych na raka jajnika bardzo szybko rozwijają się przerzuty w górnym piętrze jamy brzusznej. Powstają one w – wydawałoby się – odległych od jajnika miejscach, takich jak otrzewna ścienna przepony nad wątrobą lub też wnęka śledziony. Gdy rak rozwija się w prawym jajniku, w pierwszej kolejności zostaje zajęta kątnica z wyrostkiem. Natomiast w przypadku rozpoczęcia z lewego jajnika najpierw zostaje zajęta esica i otrzewna wzdłuż zstępnicy, a następnie otrzewna dolnego zachyłku. Stamtąd nacieki penetruje w głąb przedniej ściany odbytnicy. Ogniska przerzutowe w sieci wykazują tendencję do zajmowania poprzecznic lub poprzez torbę sieciową naciekają wnękę śledziony. Następnie przechodzą na śledzionę i na jelito grube w obrębie zagięcia śledzionowego. Trudno tutaj o jednolity schemat, nawet uproszczony, gdyż choroba nowotworowa jest nieprzewidywalna, a rodzaj nacieku zależy w znacznej części od biologii guza. Jednak pewne obszary, takie jak dolny zachyłek otrzewnej, esica, kątnica czy otrzewna przeponowa nad wątrobą, najczęściej zostają szybko zajęte. Ostatnio wyróżniono dwa typy rozwoju raka jajnika poza miednicę, w których obserwuje się zupełnie odmienne rokowanie⁽²⁴⁾, chociaż w klasyfikacji FIGO jest to nadal jednolita grupa IIIC. W pierwszym typie znajdują się przerzuty w węzłach chłonnych poza miednicę. W drugim typie choroba rozwija się poza miednicę wewnątrzotrzewnowo i ogniska przerzutów powstają

performed more often, patients remain in the hospital for longer periods of time, complications (repeated surgeries, hemorrhage, or anastomotic dehiscence) are more frequently observed, and the mortality rate is higher⁽²⁰⁾. Since at present, the correlation of surgical treatment with the length of survival is not in doubt and surgical treatment relatively often leads to complications, it is essential to establish criteria which will define the group at high risk for severe complications. Based on their own division of ovarian cancer dissemination (low, intermediate, and high) determined by the number and size of the foci in the pelvis and abdomen, Aletti *et al.* have managed to define one of the features of the high-risk group, namely high tumor dissemination (foci with a size exceeding 4 cm present in the pelvis and epigastrium)⁽²³⁾. The remaining two criteria are: age (over 75 years) and ASA classification system (group III and higher, particularly when the initial serum albumin level does not exceed 30 g/L). Since patients who meet such criteria derive no benefit from aggressive surgical treatment, their therapy should begin with neoadjuvant chemotherapy⁽²³⁾.

OVARIAN CANCER TREATMENT AND FRAGMENTARY RESECTIONS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

A dominant type of lesion in the peritoneal cavity caused by ovarian cancer is a net of infiltrations crawling on the peritoneum; this means that subsequent regions of the abdominal cavity will become involved. For this reason, patients with ovarian cancer can quickly develop metastases in the upper region of the abdomen. These are formed in supposedly distant sites from the ovary such as the splenic hilum or parietal peritoneum of the diaphragm above the liver. When cancer develops in the right ovary, the caecum with the appendix becomes involved first. When, however, cancer spreads from the left ovary, the sigmoid colon, and the peritoneum along the descending colon are involved first, followed by the peritoneum of the lower recess. The infiltration then penetrates towards the anterior wall of the rectum. Foci of metastases in the omentum tend to spread to the transverse colon or the splenic hilum becomes infiltrated through the omental bursa. They subsequently spread to the spleen and to the large intestine in the region of the splenic flexure. It is difficult, however, to provide a uniform, even simplified model of cancer development since the development of a neoplasm is unpredictable and the type of infiltration largely depends on the biology of the tumor. Certain regions, however, such as the lower recess of the peritoneum, sigmoid colon, caecum, or diaphragmatic peritoneum, quickly become involved. Recently, two types of development of ovarian cancer beyond the pelvis have been distinguished which are characterized by dissimilar prognoses⁽²⁴⁾. Nevertheless, FIGO classification still considers them to be one group, namely IIIC.

na poszczególnych narządach jamy brzusznej. W typie zewnątrzotrzewnowym w porównaniu z wewnątrzotrzewnowym obserwuje się lepsze rokowanie⁽²⁴⁾. Dlatego coraz częściej występuje się o zmianę klasyfikacji FIGO, by poszczególne stopnie zaawansowania adekwatnie odpowiadały całkowitemu przeżyciu chorych w danej grupie. Ponieważ postęp choroby w obrębie jamy otrzewnowej nieuchronnie prowadzi do zajęcia poszczególnych odcinków przewodu pokarmowego, trudno sobie wyobrazić radykalną chirurgię raka jajnika bez ingerencji w ciągłość przewodu pokarmowego. W leczeniu zaawansowanego raka jajnika coraz częściej trzeba podejmować decyzję o stopniu rozległości tych resekcji oraz liczbie ewentualnych zespożeń. Rak jajnika nie szerzy się w obrębie przewodu pokarmowego od miejsc powstania, przez ciągłość, po błonę śluzową, tak jak rak jelita grubego, ale niejako „pełnie” po zewnętrznej powierzchni jelit i krezki, zajmując ich kolejne pętle. Dlatego nie rzadko zdarzają się przypadki, gdzie zajętych jest kilka względnie krótkich odcinków jelita krętego i okrężnicy. W wypadku ich resekcji pojawiłaby się konieczność wykonania mnogich zespożeń. Według Hoffmana i Zervose’a rozsądniej jest usunąć je *en bloc*, obejmując miejsca kilku nacieków, tak aby ograniczyć się do trzech zespożeń. Średnio w 26% przypadków zaawansowanego raka jajnika (FIGO IIIC i IV) występuje konieczność ingerencji w obrębie przewodu pokarmowego⁽²¹⁾. Najczęściej resekuje się esicę wraz z przednią częścią odbytnicy, co wynika z charakteru rozsiewu raka jajnika w obrębie jamy otrzewnowej. Przeprowadzając szerokie porównawcze badania i analizując dane z wielu ośrodków, Hoffman i wsp. wykazali, że resekcję esicy wraz z przednią częścią odbytnicy wykonuje się zwykle w 50–70% przypadków zaawansowanego raka jajnika, odcinkowe resekcje w obrębie poprzecznicy – w 20–30%, hemikolektomię prawostronną – w 10–20%, hemikolektomię lewostronną – w kilku procentach przypadków, a odcinkowe resekcje w obrębie jelita cienkiego – nawet u 40% chorych^(21,25,26). Z danych tych wynika jednoznacznie, że najczęściej wykonywanym zabiegiem w obrębie przewodu pokarmowego u chorych na raka jajnika jest resekcja w obrębie dolnego odcinka jelita grubego, obejmująca w zależności od rozległości nacieku esicę lub jej część, dystalną część zstępnicy i odbytnicę lub jej przednią część. Jako że zabieg wykonywany jest z powodu raka jajnika, stosuje się technikę *en bloc*, dzięki której usuwa się jednocześnie fragmenty układu pokarmowego, macicę, przymaciecz, fragment pochwy, jajniki i otrzewną miednicy. Zabieg taki został opisany przez Eisenkopa w 1991 roku i nazwany zmodyfikowanym wytrzewieniem tylnym (*modified posterior exenteration*, MPE)⁽²⁷⁾. Od tego czasu na całym świecie obserwuje się rosnące zainteresowanie jego wykonywaniem, szczególnie teraz, kiedy opublikowano wyniki randomizowanych badań, potwierdzając korzystny wpływ stopnia radykalności leczenia chirurgicznego na przeżycie chorych z rakiem jajnika.

In patients with the first type of ovarian cancer, one may observe metastases in the lymph nodes beyond the pelvis. In patients with the second type, the disease spreads beyond the pelvis intraperitoneally and metastatic foci appear in individual organs of the abdomen. For cases of the third or extraperitoneal type of ovarian cancer, the prognosis tends to be better compared with cases of the intraperitoneal type⁽²⁴⁾. Changes in the FIGO classification are therefore being more frequently requested in order to make individual stages adequately correspond to the overall survival period of patients assigned to a given group. Since the progression of the disease within the peritoneal cavity inevitably leads to the involvement of individual fragments of the gastrointestinal tract, it is difficult to imagine a radical surgery of ovarian cancer without the interference in the continuity of the GI tract. When treating advanced ovarian cancer, difficult decisions concerning the range of resection and the number of possible anastomoses have now to be made more frequently. Ovarian carcinoma does not spread in the gastrointestinal tract through the mucus membrane by direct extension, as in the case of neoplasms in the large intestine. Instead, it tends to “crawl” on the outer surface of the bowels and mesentery involving subsequent loops. Thus cases in which several relatively short fragments of the ileum and colon are involved occur quite often. In the case of their resection, multiple anastomoses would have to be performed. In the opinion of Hoffman and Zervose, it seems more reasonable to conduct *en bloc* resection encompassing the sites of several foci so as to reduce the number of needed anastomoses to three. On average, in 26% of advanced cases of ovarian cancer (FIGO stage IIIC and IV), surgical intervention in the region of the gastrointestinal tract becomes essential⁽²¹⁾. The sigmoid colon and the anterior aspect of the rectum are most frequently resected due to the dissemination of ovarian cancer within the peritoneal cavity. Having conducted extensive comparative research and having analyzed data from numerous centers, Hoffman *et al.* demonstrated that resection of the sigmoid colon with the anterior aspect of the rectum is performed in 50–70% of patients with advanced ovarian neoplasms. Fragmentary resections in the region of the transverse colon were conducted in 20–30% of cases, right hemicolectomy was performed in 10–20% of cases, left hemicolectomy in just several percent of cases, and fragmentary resections within the region of the small intestine were performed in up to 40% of patients^(21,25,26). This data unambiguously suggests that the most common procedure within the gastrointestinal tract in patients with ovarian cancer is resection of the lower fragment of the large intestine which, depending on the extent of infiltration, encompasses the sigmoid colon or its fragment, the distal aspect of the descending colon and rectum or its anterior part. Since the procedure is performed due to ovarian cancer, *en bloc* technique is applied. Therefore, portions of the digestive system, uterus,

TECHNIKA WYKONYWANIA ZABIEGU ZMODYFIKOWANEGO WYTRZEWIENIA TYLNEGO (MPE)

Wobec takiego kierunku rozwoju leczenia chirurgicznego raka jajnika istotne jest poznanie technik operacyjnych, których zastosowanie prowadzi do całkowitej cytoredukcji (rys. 1). W ostatnich latach wykazano, że w przypadku miednicy taki cel można osiągnąć, wykonując zmodyfikowane wytrzewienie tylne^(9,12,17,18). Jest to zabieg operacyjny, w którym resekuje się techniką *en bloc* guz wraz z zajęтыми narządami lub ich częściami⁽¹⁸⁾.

Technika zabiegu została opracowana w taki sposób, aby możliwe było wycięcie dolnego zachyłku otrzewnej wraz z otaczającymi tkankami (rys. 2). W zatoce Douglasa najczęściej obserwuje się ogniska choroby resztkowej. Potwierdzona w operacji *second look* występuje tylko u 5% chorych, u których pierwotnie wykonano zabieg MPE. Przy standardowym podejściu do chirurgii raka jajnika odsetek ten wzrasta do 38%^(18,26,28).

Benedetti-Panici i wsp. wykazali, że przeprowadzenie zabiegu zmodyfikowanego wytrzewienia tylnego pozwala osiągnąć całkowitą makroskopową cytoredukcję (definiowaną jako pozostawienie ognisk mniejszych niż 5 mm) nawet u 91% chorych⁽²⁹⁾. Podobne wyniki przedstawili Obermair i wsp., uzyskując w 74% przypadków cytoredukcję do poziomu ognisk mniejszych niż 1 cm⁽¹⁸⁾. Tymczasem Houvenaeghel i wsp. przeanalizowali dane z sześciu różnych ośrodków we Francji (305 przypadków



Rys. 1. Rak jajnika kompresyjnie wypełniający miednicę (G). Jest to przykład guza nowotworowego, który należy usunąć, wykonując zabieg zmodyfikowanego wytrzewienia tylnego (MPE). W ten sposób w miednicy nie pozostanie żadne ognisko raka (stan NGR wg Chang i Bristowa)

Fig. 1. Ovarian carcinoma filling the pelvis (G). It is an example of the tumor which should be removed by means of modified posterior exenteration (MPE). The pelvis will thereby be cleared of all cancerous foci (NGR according to Chang and Bristow)

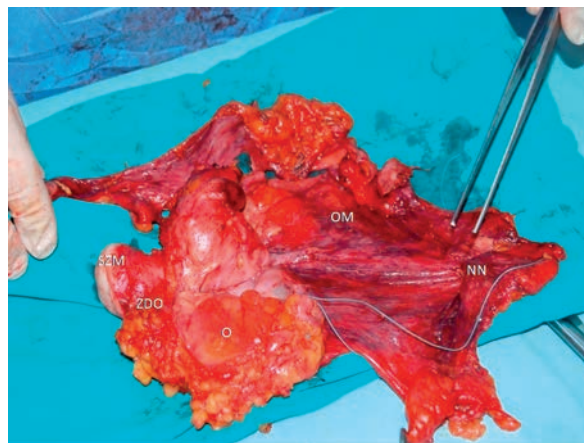
parametria, vagina, ovaries, and pelvic peritoneum are excised at the same time. Such a procedure was described by Eisenkop in 1991 and is called modified posterior exenteration (MPE)⁽²⁷⁾. Since then, a notable global interest in this procedure has emerged and – with the published results of randomized studies that confirm a positive influence of radical surgery on the survival of patients with ovarian cancer – has now intensified.

TECHNIQUE OF MODIFIED POSTERIOR EXENTERATION (MPE)

With respect to the direction in which the treatment of ovarian cancer is developing, it is vital to learn more about surgical techniques, the usage of which lead to complete cytoreduction (fig. 1). In recent years it has been shown that this goal may be achieved by modified posterior exenteration^(9,12,17,18). This surgical procedure is based on *en bloc* resection of the tumor together with involved organs or their fragments⁽¹⁸⁾.

The technique has been prepared to enable the resection of the lower recess of the peritoneum with adjacent tissues (fig. 2). The residual disease is frequently found in the pouch of Douglas. It is confirmed during a second look surgery and occurs only in 5% of patients who underwent primary MPE. In standard approach to ovarian cancer surgery, the percentage reaches 38%^(18,26,28).

Benedetti-Panici *et al.* demonstrated that modified posterior exenteration allows a complete macroscopic



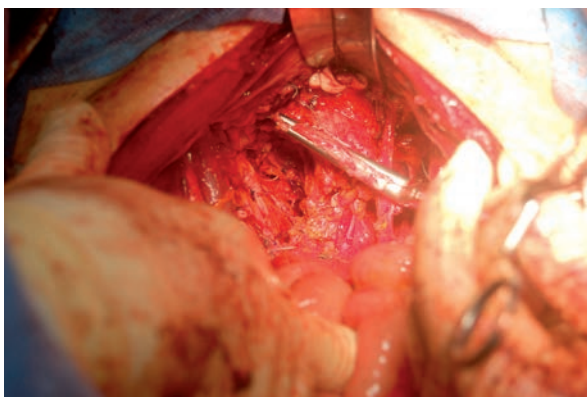
Rys. 2. Preparat po wykonaniu zmodyfikowanego wytrzewienia tylnego (MPE). Widoczne: otrzewna miednicy (OM) z naciekiem nowotworowym (NN), odbytnica (O), szyjka macicy (SZM) i zachyłek dolny otrzewnej (ZDO). W tym przypadku dolny zachyłek otrzewnej jest nacieczony przez raka (cul-de-sac)

Fig. 2. Specimen after modified posterior exenteration (MPE). One may observe: pelvic peritoneum (OM) with neoplastic infiltration (NN), rectum (O), uterine cervix (SZM) and lower recess of the peritoneum (ZDO). In this case, the lower recess of the peritoneum is infiltrated by neoplasm (cul-de-sac)

wykonania zabiegu MPE) i wykazali, że całkowita makroskopowa cytoredukcja (stan NGR wg Changa i Bristowa) została osiągnięta u 58% chorych⁽³⁰⁾. W kolejnych 24% przypadków pozostawiono ogniska nie większe niż 1 cm (stan GR-1 wg Changa i Bristowa). Z punktu widzenia przeżycia chorej wynik leczenia chirurgicznego był zatem zadowalający w 82% przypadków⁽³¹⁾ (rys. 3).

Wyróżniamy następujące etapy jego wykonania⁽³²⁾:

1. Uzyskanie dostępu do przestrzeni zaotrzewnowych w obrębie rynien bocznych, a następnie wypreparowanie moczowodów w miejscu skrzyżowania z tętnicą biodrową wspólną. Naczynia jajnikowe podwiązuje się zaotrzewnowo.
2. Wypreparowanie otrzewnej ściennej miednicy. Odpreparowanie jej od szczytu pęcherza i jego tylnej ściany, tak by została wypreparowana przednia ściana pochwy. Następnie odcina się zaotrzewnowo więzadła obłe.
3. Wypreparowanie naczyń macicznych i wypreparowanie moczowodów co najmniej do miejsca skrzyżowania z tymi naczyniami. Pochwę odcina się poniżej dolnego zachyłku otrzewnej.
4. Wytoczenie do góry i przodu macicy razem z guzem, tzw. „manewr ułatwiający”. Wykonanie tego manewru ułatwia wypreparowanie przedniej ściany odbytnicy (rys. 4).
5. Wypreparowanie esicy i dystalnej części zstępnicy, następnie odcięcie jelita grubego tuż powyżej górnej granicy guza. Po wypreparowaniu tylnej i bocznych ścian odbytnicy preparat odcina się tuż poniżej dolnej granicy guza (rys. 5.).
6. Odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego (zespolenie odbytniczno-esiczne) lub kolostomia jelitowo-skinna.



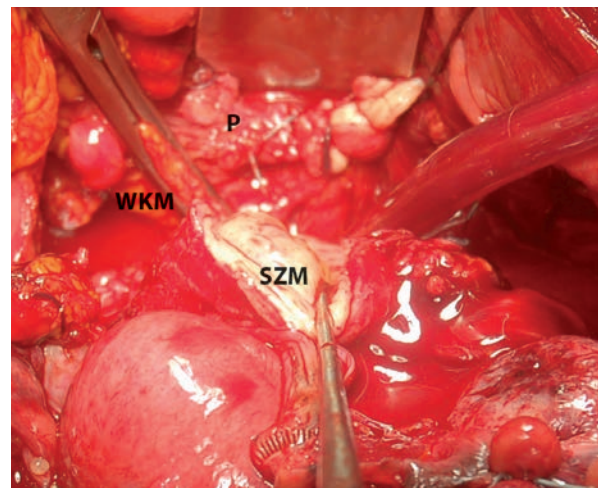
Rys. 3. Stan po wykonaniu zabiegu zmodyfikowanego wytrzewienia tylnego (MPE). Po jego przeprowadzeniu nie pozostawiono w miednicy żadnych nacieków raka w miednicy (wg Changa i Bristowa stan NGR). Kikut odbytnicy zamknięty klemem

Fig. 3. After modified posterior exenteration (MPE). No cancerous infiltrations remained in the pelvis (NGR according to Chang and Bristow). The stump of the rectum is closed with a clamp

cytoreduction (defined as a situation in which foci not greater than 5 mm are left behind) to be achieved in up to 91% of patients⁽²⁹⁾. Similar results were presented by Obermair *et al.* who obtained cytoreduction to the level of foci not greater than 1 cm in 74% of cases⁽¹⁸⁾. Houvenaeghel *et al.*, on the other hand, analyzed data from six centers in France (305 cases of MPE) and demonstrated that a complete macroscopic cytoreduction (NGR according to Chang and Bristow) was achieved in 58% of patients⁽³⁰⁾. In a further 24% of patients, foci not greater than 1 cm remained (GR-1 according to Chang and Bristow). Thus in 82% of cases, the outcome of the surgery was satisfactory from the patient's point of view⁽³¹⁾ (fig. 3).

We distinguish the following stages of MPE⁽³²⁾:

1. Accessing the retroperitoneal space within the region of the lateral grooves and dissecting the ureters at the site where they cross the common iliac artery. Ovarian vessels are ligated retroperitoneally.
2. Separation of the pelvic parietal peritoneum. It is dissected from the apex of the bladder and its posterior



Rys. 4. Sposób wykonania „manewru ułatwiającego”. Należy po odcięciu pochwy (P) uchwycić kulociągami szyjkę macicy (SZM), podciągając do przodu i góry, aby ułatwić wypreparowanie i odcięcie więzadeł krzyżowo-macicznych (WKM – lewe więzadło krzyżowo-maciczne). Następnie powinno się wypreparować przednią i boczne ściany odbytnicy w ten sposób, by nie przerwać ciągłości dolnego zachyłku otrzewnej i przesunąć go wraz z naciekiem dogłowowo (w kierunku preparatu)

Fig. 4. Performance of the “simplifying maneuver.” After cutting the vagina (P), grasp the cervix with cervical forceps (SZM) and pull it in the anterior and superior direction in order to facilitate the dissection and excision of the uterosacral ligaments (WKM – left uterosacral ligament). Subsequently, the anterior and lateral walls of the rectum should be dissected, paying attention not to lacerate the lower recess of the peritoneum, and moved cephalically together with the infiltration (towards the specimen)



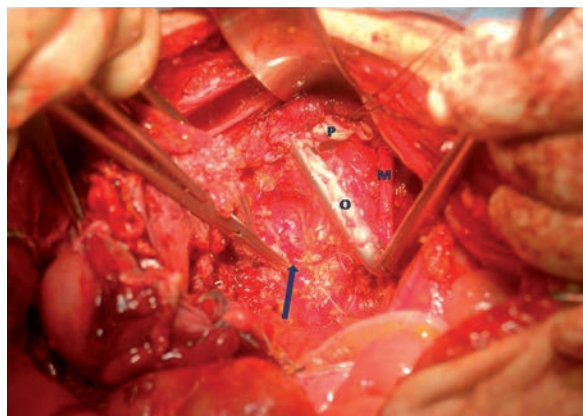
Rys. 5. Stan po wypreparowaniu odbytnicy – przygotowanie do przecięcia odbytnicy (dolny zachyłek otrzewnej wraz z naciekiem nowotworowym został przesunięty w kierunku preparatu dzięki wykonaniu manewru ułatwiającego). Widoczne: szyjka macicy (SZM), odbytnica (O), dno nacieku w zachyłku dolnym otrzewnej (ZDO) – objaw cul-de-sac

Fig. 5. After the rectum has been dissected. Preparation for cutting the rectum (the lower recess of the peritoneum together with the infiltration was moved towards the specimen thanks to the simplifying maneuver). One may observe: cervix (SZM), rectum (O), bottom of infiltration in the lower recess of the peritoneum (ZDO) – cul-de-sac sign

Dodatkowo należy wykonać jeszcze jeden etap tego zabiegu⁽³³⁾ – limfadenektomię miedniczną i okołoaortalną do poziomu żyły nerkowej lewej, która ma miejsce tuż po usunięciu preparatu, ale przed wykonaniem zespolenia.

Wykonanie tak rozległego zabiegu jest celowe, gdyż w ten sposób można doprowadzić do całkowitej makroskopowej cytoredukcji (rys. 6). Niemniej jego rozległość skutkuje wystąpieniem różnych powikłań⁽³¹⁾. Dominują zakażenia i rozejścia ran pooperacyjnych, natomiast rozejście zespolenia w obrębie przewodu pokarmowego występuje relatywnie rzadko. W tabeli 1 przedstawiono rodzaj i częstość powikłań po zabiegu MPE według różnych autorów.

Najpoważniejszym czynnikiem ryzyka rozejścia zespolenia jest zmniejszony przedoperacyjny poziom białka^(17,18) i konieczność śródoperacyjnej transfuzji preparatów krwi i osocza⁽¹⁷⁾. Obermair i wsp. wykazali, że liczba powikłań (w tym rozejścia zespolenia jelitowych) rośnie, jeżeli poziom albumin przed operacją był mniejszy niż 30 g/l⁽¹⁸⁾. Śmiertelność po zabiegu zmodyfikowanego wytrzewienia tylnego maleje znacząco, gdy w danym ośrodku zabieg ten jest wykonywany przez jeden zespół operacyjny, który tę umiejętność na co dzień doskonali i utrzuca⁽¹⁷⁾. Poziom powikłań jest akceptowalny i według wielu autorów korzyści dla chorej, czyli wydłużenie PFS (*progression-free survival*) i OS, dzięki całkowitej cytoredukcji podczas pierwotnego zabiegu operacyjnego marginalizują ryzyko komplikacji^(17,18,29,31).



Rys. 6. Stan po wypreparowaniu i odcięciu odbytnicy. Widoczne: kikut pochwy (P), kikut odbytnicy (O), prawy moczowód (M) i łoża po wypreparowanym i wyciętym nacieku raka do mezorektum

Fig. 6. After dissecting and cutting the rectum. One may observe: stump of the vagina (P), stump of the rectum (O), right ureter (M) as well as the site of the dissection and removal of the cancerous infiltration up to the mesorectum

wall so that the anterior wall of the vagina can be isolated. Subsequently, the round ligaments are cut retroperitoneally.

3. Dissection of the uterine vessels and separation of the ureters at least to the level where they cross these vessels. The vagina is cut below the lower recess of the peritoneum.
4. Lifting the uterus with the tumor in the superior and anterior direction, a so-called “simplifying maneuver.” This maneuver renders dissection of the anterior rectal wall easier (fig. 4).
5. Dissecting the sigmoid colon and distal aspect of the descending colon and cutting the large intestine just above the upper margin of the tumor. Following the dissection of the posterior and lateral walls of the rectum, the specimen is cut just below the inferior margin of the tumor.
6. Restoring the continuity of the gastrointestinal tract (sigmoidoproctostomy) or performing colostomy.

Additionally, this procedure should have one more stage⁽³³⁾, namely pelvic and para-aortic lymphadenectomy to the level of the left renal vein. This takes place after the organs are removed but before anastomosis is performed. Such an extensive procedure is intentional as in this way a complete macroscopic cytoreduction can be achieved (fig. 6). Nonetheless, the invasiveness of such a procedure can result in various complications⁽³¹⁾. Infections and wound dehiscence are the most common of these while anastomotic dehiscence within the gastrointestinal tract rarely occurs. Table 1 presents the types and frequency of occurrence of complications after MPE procedures as reported by different authors.

Powikłania okołoperacyjne [%] <i>Perioperative complications</i> [%]	Czas hospitalizacji, mediana <i>Hospitalization time, median</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	Okołoperacyjna śmiertelność <i>Perioperative mortality</i>	Autorzy <i>Authors</i>
32,3% (zakażenie i rozejście rany – 21,5%; sepsa – 13,8%; incydenty zakrzepowo-zatorowe – 3,1%; rozejście zespołen – 3,1%; przetoki – 1,5%; niedrożność – 7,7%) <i>(infections and wound dehiscence – 21.5%; sepsis – 13.8%; thromboembolic events – 3.1%; anastomotic dehiscence – 3.1%; fistulae – 1.5%; obstruction – 7.7%)</i>	11 dni (6–50) <i>11 days</i> (6–50)	n = 65	1,5%	Obermair, 2001 ⁽¹⁸⁾
12,1% (uszkodzenie pęcherza – 3%; uszkodzenie dużych naczyń – 3%; niedrożność – 4,5%; lymphocele – 4,5%; incydenty zakrzepowo-zatorowe – 1,5%) <i>(bladder damage – 3%; damage of the large vessels – 3%; obstruction – 4.5%; lymphocele – 4.5%; thromboembolic events – 1.5%)</i>	-	n = 66	-	Scarabelli, 2000 ⁽³¹⁾
26,9% (rozejście zespołen – 8,2%; reoperacje – 8,8%) <i>(anastomotic dehiscence – 8.2%; repeated surgeries – 8.8%)</i>	15 dni <i>15 days</i>	n = 305	0,33%	Houvenaeghel, 2009 ⁽³⁰⁾
25%	-	n = 17	0%	Costa, 2008 ⁽¹⁷⁾
8,6% (zakażenie i rozejście ran – 17%; zakażenia dróg moczowych – 10%; reoperacje – 7%; ropień międzypętlowy – 5%; rozejście zespołen – 5%; sepsa – 5%; incydenty zakrzepowo-zatorowe – 6%) <i>(infections and wound dehiscence – 17%; urinary tract infections – 10%; repeated surgeries – 7%; interloop abscess – 5%; anastomotic dehiscence – 5%; sepsis – 5%; thromboembolic events – 6%)</i>	10 dni (4–36) <i>10 days</i> (4–36)	n = 70	1,5%	Mourton, 2005 ⁽²⁶⁾

Tabela 1. Zestawienie powikłań okołoperacyjnych po wykonaniu zmodyfikowanego wytrzewienia tylnego (MPE)
Table 1. Perioperative complications after modified posterior exenteration (MPE)

PODSUMOWANIE

Leczenie raka jajnika jest przede wszystkim wyzwaniem organizacyjnym. Osiągnięcie celu leczenia chirurgicznego, to znaczy doprowadzenie do kompletnej resekcji makroskopowych ognisk w jamie brzusznej i miednicy, jest możliwe tylko poprzez gruntowną reorganizację procesu terapeutycznego. Z jednej strony należy zachęcić chorych do konsolidacji w ośrodkach referencyjnych, a z drugiej tak zorganizować pracę w tych szpitalach, by możliwe było wykonywanie czasem nawet ośmiodziesiętnych zabiegów operacyjnych. Zmierzenie jakości „czynnika ludzkiego” nie jest łatwym zadaniem, ale według Bristowa pozostaje nadal najważniejszym czynnikiem prognostycznym^(9,10,16). Zespoły chirurgiczne ginekologów onkologów powinny być stale szkolone, aby zapewnić skuteczność działań w obrębie miednicy i jamy brzusznej. Lekarze ci nie tylko powinni posiadać ponadstandardowe umiejętności, ale też utrzymywać je na profesjonalnym, odpowiednio wysokim poziomie. Analizując losy kilkudziesięciu tysięcy chorych, jednoznacznie wykazano, że o długości życia chorych na raka jajnika, obok doświadczenia operującego chirurga, decyduje jakość ośrodka, w którym chora rozpoczyna leczenie. Za najważniejszy czynnik służący do pomiaru jakości ośrodka uważa się liczbę chorych operowanych rocznie. Dolna granica wynosi 21, ale powinna być większa niż 35. Taką wartość można osiągnąć tylko poprzez konsolidację chorych w ośrodkach referencyjnych. Ostatnim elementem koncepcji Bristowa⁽¹⁰⁾, który należy poruszyć, jest

The most important risk factors of anastomotic dehiscence are a low patient preoperative protein level^(17,18) and the need for intraoperative transfusion of blood and plasma products⁽¹⁷⁾. Obermair *et al.* have demonstrated that the number of complications (including anastomotic dehiscence) increases if the preoperative albumin serum level of the patient is lower than 30 g/L⁽¹⁸⁾. The mortality rate following modified posterior exenteration decreases significantly when in a given center the procedure is performed by a team of surgeons who are able to perfect and refine this technique on a daily basis⁽¹⁷⁾. The level of the severity of complications is acceptable, and numerous authors claim that the risks are minimized by the benefit to the patient, namely prolongation of PFS (progression-free survival) and OS, which are consequences of complete cytoreduction at the time of the initial surgery^(17,18,29,31).

CONCLUSION

Changing the treatment protocol for ovarian cancer is chiefly an organizational challenge. The goal of making modified posterior exenteration the standard surgical treatment for patients with metastases (and thereby achieving complete resection of the macroscopic foci within the abdominal cavity and pelvis) will be realized only through a thorough reorganization of the therapeutic process. On the one hand, the consolidation of patients in referral centers should be encouraged; on the other hand, the work involved should be organized in such a way that even

szkolenie nowych ginekologów onkologów oraz utrzymanie właściwego poziomu „wyoperowania” tym już wyszkolonym. Takie zreorganizowanie opieki nad chorymi na raka jajnika może przyczynić się do poprawy wyników leczenia. Wówczas zabieg zmodyfikowanego wytrzewienia tylnego przestanie być rzadkością, a stanie się podstawą leczenia zaawansowanego raka jajnika.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Griffiths C.T.: Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst. Monogr.* 1975; 42: 101–104.
2. Morice P., Joulie F., Camatte S. i wsp.: Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J. Am. Coll. Surg.* 2003; 197: 198–205.
3. Eisenkop S.M., Spirtos N.M., Friedman R.L. i wsp.: Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol. Oncol.* 2003; 90: 390–396.
4. Eisenhauer E.L., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y. i wsp.: The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIc–IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 1083–1090.
5. du Bois A., Quinn M., Thigpen T. i wsp.: 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann. Oncol.* 2005; 16 suppl. 8: viii7–viii12.
6. Bristow R.E., Peiretti M., Zanagnolo V. i wsp.: Transverse colectomy in ovarian cancer surgical cytoreduction: operative technique and clinical outcome. *Gynecol. Oncol.* 2008; 109: 364–369.
7. Bristow R.E., Eisenhauer E.L., Santillan A., Chi D.S.: Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104: 480–490.
8. Bristow R.E.: Advanced cytoreductive surgery in gynecologic oncology. *Gynecol. Oncol.* 2009; 114 (supl.): S1–S2.
9. Bristow R.E.: Predicting “unresectable” ovarian cancer: taking aim at a moving target. *Gynecol. Oncol.* 2006; 100: 449–450.
10. Bristow R.E.: Predicting surgical outcome for advanced ovarian cancer, surgical standards of care, and the concept of kaizen. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112: 1–3.
11. Bristow R.E., Puri I., Chi D.S.: Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112: 265–274.
12. Wicherek Ł., Rajs T., Koper K. i wsp.: Surgical treatment of advanced ovarian cancer. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2012; 10: 88–100.
13. 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.
14. Chang S.J., Bristow R.E., Ryu H.S.: Prognostic significance of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2012; 126: 381–386.
15. Chang S.J., Bristow R.E., Ryu H.S.: Impact of complete cytoreduction leaving no gross residual disease associated with radical cytoreductive surgical procedures on survival in advanced ovarian cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19: 4059–4067.
16. Bristow R.E., Palis B.E., Chi D.S., Cliby W.A.: The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gynecol. Oncol.* 2010; 118: 262–267.
17. Baratti D., Kusamura S., Mingrone E. i wsp.: Identification of a subgroup of patients at highest risk for complications after surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann. Surg.* 2012; 256: 334–341.
18. Obermair A., Hagenauer S., Tamandl D. i wsp.: Safety and efficacy of low anterior *en bloc* resection as part of cytoreductive surgery for patients with ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2001; 83: 115–120.
19. Morice P., Dubernard G., Rey A. i wsp.: Results of interval debulking surgery compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2003; 197: 955–963.
20. Scholz H.S., Tasdemir H., Hunlich T. i wsp.: Multivisceral cytoreductive surgery in FIGO stages IIIc and IV epithelial ovarian cancer: results and 5-year follow-up. *Gynecol. Oncol.* 2007; 106: 591–595.
21. Hoffman M.S., Zervose E.: Colon resection for ovarian cancer: intraoperative decisions. *Gynecol. Oncol.* 2008; 111 (supl.): S56–S65.
22. Wright J.D., Herzog T.J., Neugut A.I. i wsp.: Effect of radical cytoreductive surgery on omission and delay of chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.* 2012; 120: 871–881.

23. Aletti G.D., Eisenhauer E.L., Santillan A. i wsp.: Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol. Oncol.* 2011; 120: 23–28.
24. Rungruang B., Miller A., Richard S.D. i wsp.: Should stage IIIc ovarian cancer be further stratified by intraperitoneal vs. retroperitoneal only disease?: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2012; 124: 53–58.
25. Bristow R.E., Peiretti M., Gerardi M. i wsp.: Secondary cytoreductive surgery including rectosigmoid colectomy for recurrent ovarian cancer: operative technique and clinical outcome. *Gynecol. Oncol.* 2009; 114: 173–177.
26. Mourton S.M., Temple L.K., Abu-Rustum N.R. i wsp.: Morbidity of rectosigmoid resection and primary anastomosis in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99: 608–614.
27. Eisenkop S.M., Nalick R.H., Teng N.N.: Modified posterior exenteration for ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.* 1991; 78: 879–885.
28. Spirtos N.M., Eisenkop S.M., Schlaerth J.B., Ballon S.C.: Second-look laparotomy after modified posterior exenteration: patterns of persistence and recurrence in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 182: 1321–1327.
29. Benedetti-Panici P., Maneschi F., Scambia G. i wsp.: The pelvic retroperitoneal approach in the treatment of advanced ovarian carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1996; 87: 532–538.
30. Houvenaeghel G., Gutowski M., Buttarelli M. i wsp.: Modified posterior pelvic exenteration for ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 968–973.
31. Scarabelli C., Gallo A., Franceschi S. i wsp.: Primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 389–397.
32. Wicherek Ł., Rajs T., Oplawski M., Jabłoński S.: Atlas innowacyjnych technik w onkologii. Zmodyfikowane wytrzewienie tylne. Centrum Onkologii, Bydgoszcz 2012.
33. Pomel C., Jeyarajah A., Oram D. i wsp.: Cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Cancer Imaging* 2007; 7: 210–215.

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**.

Kliniczne i ekonomiczne aspekty stosowania szczepień przeciwko HPV

Clinical and economic aspects of using vaccinating against HPV

Клинические и экономические аспекты использования вакцины против ВПЧ

¹ HealthQuest Sp. z o.o. Sp.k., Warszawa

² Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Członkowski

³ Zakład Analizy i Wspomagania Decyzji, Szkoła Główna Handlowa. Kierownik Zakładu: dr Bogumił Kamiński

⁴ Akademia Humanistyczno-Ekonomiczna w Łodzi, Wydział Zamiejscowy w Warszawie. Dziekan Wydziału: dr n. med. Waldemar Wierzbą

⁵ Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Kliniczny im. Księżnej Anny Mazowieckiej,
ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Stanisław Radowicki

Correspondence to: Maciej Niewada, HealthQuest Sp. z o.o. Sp.k., ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa, tel./faks: 22 468 05 34,
e-mail: maciej.niewada@healthquest.pl

Badanie finansowane w ramach nieograniczonego grantu naukowego z firmy MSD Polska

The paper preparation was supported by unrestricted scientific grant from MSD Polska

Streszczenie

Rak szyjki macicy jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w populacji kobiet na świecie, przyczyniając się do największej liczby zgonów wywołanych chorobami nowotworowymi wśród kobiet. Polska należy do krajów o największej zachorowalności, która rocznie wynosi około 3000 przypadków; największą grupę – 1301 chorych – stanowią kobiety w wieku 45–54 lat. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w okresie 1999–2010 zachorowalność i umieralność z powodu raka szyjki macicy utrzymywała się na podobnym poziomie. Kluczowym czynnikiem prowadzącym do rozwoju raka szyjki macicy jest zakażenie onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). Najistotniejszą rolę odgrywają typy HPV-16 i HPV-18, które odpowiadają za 73% przypadków zachorowań. Nisko-onkogenne typy HPV-6 i HPV-11 są najczęstszą przyczyną powstawania zmian w okolicach szyjki macicy, sromu i odbytu o charakterze nienowotworowym. Szczepienia przeciwko HPV są jednym z komponentów profilaktyki pierwotnej. Istotnym elementem towarzyszącym szczepieniom powinno być informowanie społeczeństwa na temat raka szyjki macicy i zakażeń HPV. W ramach profilaktyki wtórnej należy prowadzić regularne badania skriningowe w populacji kobiet od 21.–25. roku życia. Obecnie w Polsce zarejestrowane są dwie szczepionki: czterowalentna Silgard® przeciw HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18 oraz dwuwalentna Cervarix® przeciw HPV-16 i HPV-18. Przeprowadzone na świecie analizy farmakoekonomiczne wskazują na istotną przewagę efektywności kosztowej strategii opartej na szczepieniach przeciwko zakażeniom HPV prowadzonych łącznie z badaniami skriningowymi nad strategią bazującą jedynie na badaniach przesiewowych. W warunkach polskich koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu dzięki wprowadzeniu szczepień szczepionką czterowalentną oszacowano na 12 704 PLN. Jest on blisko 9-krotnie niższy niż przyjęta ustawowo w Polsce granica opłacalności procedur medycznych, wynosząca 105 801 PLN/QALY, co stanowi podstawę stwierdzenia opłacalności stosowania i finansowania szczepionki czterowalentnej Silgard® w warunkach polskich.

Słowa kluczowe: zakażenia, HPV, szczepionki, opłacalność, rak szyjki macicy

Summary

Cervical cancer is one of the most common types of cancer in women population in the world and is the cause of majority of deaths among women. Poland is one of the countries with the highest morbidity which is about 3000 cases yearly; major group – of 1301 cases – constitute women aged 45–54. According to National Cancer Registry in years 1999–2010 morbidity and mortality due to cervical cancer remain stable. Key factor leading to cervical cancer is infection with oncogenic types of human papillomavirus (HPV). The most significant are types HPV-16 and HPV-18 which are estimated to be responsible for 73% of cases. Low-oncogenic types HPV-6 and HPV-11 are major cause of warts in areas of cervix, vulva and anus. Vaccinations against HPV represent one of the

components of primary prevention. Vaccinations should be supplemented with public education activities focusing on cervical cancer and HPV infections. Secondary prevention should involve regular screening tests among women aged 21–25. Currently two vaccines are registered in Poland: quadrivalent Silgard® against HPV-6, HPV-11, HPV-16 and HPV-18 and bivalent Cervarix® against HPV-16 and HPV-18. Analyses conducted in various countries reported cost-effectiveness of strategies based on vaccinations against HPV infections conducted along with screening tests over strategy based only on screening tests. In Polish settings cost per additional QALY (quality-adjusted life year) in case of vaccinations with Silgard® was estimated for 12 704 PLN. The value is 9 times lower than the official cost-effectiveness threshold of medical technologies in Poland which equals 105 801 PLN/QALY and indicates cost-effectiveness of using and funding quadrivalent vaccine Silgard® in Polish settings.

Key words: infections, HPV, vaccines, cost-effectiveness, cervical cancer

Содержание

Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных видов рака у женщин в мире, вызывая самое большое количество смертей от рака среди женщин. Польша входит в число стран с самым высоким уровнем заболеваемости, что ежегодно составляет примерно 3000 случаев; самая большая группа – 1301 пациент – это женщины в возрасте 45–54 лет. По данным Национального канцер-регистра в период 1999–2010 годов заболеваемость и смертность от РШМ оставалась на том же уровне. Ключевым фактором, который ведет к развитию РШМ, является инфицирование онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ). Наиболее важную роль играют типы ВПЧ-16 и ВПЧ-18 отвечающие за 73% случаев заболеваний. Низкоонкогенные типы ВПЧ-6 и ВПЧ-11 являются самой частой причиной возникновения изменений в области шейки матки, вульвы и ануса неракового характера. Вакцина против ВПЧ является одним из компонентов первичной профилактики. Элементом, сопровождающим прививки, должно быть информирование общества о РШМ и заражениях ВПЧ. В рамках вторичной профилактики следует вести регулярные скрининговые исследования у женщин в возрасте от 21–25 года жизни. В настоящее время существует две зарегистрированные вакцины: четырехвалентная Silgard® против ВПЧ-6, ВПЧ-11, ВПЧ-16, ВПЧ-18 и двухвалентная Cervarix® против ВПЧ-16 и ВПЧ-18. Проведенные в мире анализы показывают значительное преимущество экономической эффективности стратегии, основанной на вакцинации против ВПЧ-инфекций, проведенной включительно со скрининговыми исследованиями стратегии, основанной исключительно на скрининге. При польских условиях, стоимость получения дополнительного года жизни с сохранением полного здоровья, путем введения вакцинации четырехвалентной вакциной оценивается в 12 704 злотых. Это почти в девять раз меньше, чем законодательно принятая в Польше предельно допустимая норма рентабельности медицинских процедур, составляющая 105 801 PLN/QALY, которая является основой для установления экономической эффективности использования и финансирования четырехвалентной вакцины Silgard® в польских условиях.

Ключевые слова: инфекции, ВПЧ, вакцины, экономическая эффективность, рак шейки матки

EPIDEMIOLOGIA W UJĘCIU GLOBALNYM

Rak szyjki macicy (RSM) to drugi, po raku piersi, najczęściej występujący nowotwór złośliwy w populacji kobiet na świecie, należy także do nowotworów przyczyniających się do największej liczby zgonów w populacji kobiet⁽¹⁾. Jednym z istotniejszych czynników determinujących zapadalność są uwarunkowania socjoekonomiczne – wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) powyżej 80% zachorowań ma miejsce w krajach słabo rozwiniętych. W regionach rozwijających się w 2008 roku odnotowano 453 321 nowych zachorowań na RSM oraz 241 969 zgonów z powodu tego nowotworu, podczas gdy w ujęciu globalnym liczba nowych przypadków wyniosła 529 828, a liczba zgonów 275 128⁽²⁾. W Afryce Wschodniej, Azji Południowej i Melanezji RSM jest najczęściej występującym nowotworem

GLOBAL EPIDEMIOLOGY

Cervical cancer, just after breast cancer, is one of the most common cancers among women in the world. It is also one of the cancers that contribute to the largest number of deaths in women⁽¹⁾. One of the most important factors determining mortality are socioeconomic conditions – as according to World Health Organization (WHO), more than 80% of incidences occur in developing countries. In 2008 there were 453 321 new cases of cervical cancer and 241 969 deaths caused by cervical cancer reported only in these regions, whereas globally there were 529 828 new cases and 275 128 deaths⁽²⁾. In East Africa, South Asia and Melanesia cervical cancer is the most common type of cancer in women regardless of age and in South Africa, Middle America and Caribbean islands cervical cancer is the most common type of cancer among

wśród kobiet niezależnie od wieku, a w Afryce Południowej, Ameryce Środkowej i na Karaibach najczęstszym nowotworem wśród kobiet w wieku 15–44 lat⁽²⁾. Ogółem wskaźnik zapadalności standaryzowany względem wieku w krajach słabo rozwiniętych wyniósł 17,8, natomiast globalnie 15,3 przypadku na 100 000 kobiet rocznie, a w krajach rozwiniętych 9,0⁽²⁾. Na kontynencie afrykańskim najwięcej zgonów wśród kobiet z powodu nowotworów powoduje RSM: współczynnik standaryzowany względem wieku jest najwyższy na wschodzie i wynosi 25,3 na 100 000 kobiet rocznie, podczas gdy na całym kontynencie 17,6 na 100 000 kobiet rocznie. Ten sam wskaźnik wynosi 3,2 w krajach rozwiniętych, a w skali całego świata 7,8⁽²⁾. Według WHO liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy w 2008 roku wyniosła 275 126, z czego prawie 90% (241 969) dotyczy regionów rozwijających się⁽²⁾.

WYSTĘPOWANIE W POLSCE

W Polsce pod względem występowania nowotworów RSM znajduje się na szóstym miejscu, za rakiem piersi, płuc, odbytu, trzonu macicy oraz jajnika⁽³⁾. Na tle pozostałych krajów Europy zachorowalność w Polsce jest wciąż bardzo wysoka, rocznie notuje się 3078 nowych przypadków (wskaźnik zapadalności standaryzowany względem wieku wynosi 12,3 zachorowania na 100 000 kobiet rocznie), przy czym największą grupę – 1301 osób – stanowią kobiety w wieku 45–54 lat. Ponadto wg Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w latach 1999–2010 zachorowalność utrzymywała się na podobnym poziomie – około 3000 przypadków rocznie, tak samo jak współczynnik śmiertelności, który wyniósł około 0,56/rok w ciągu trwania całego rejestru^(3,4). Z kolei wskaźnik śmiertelności w Polsce wynosi 6,2 na 100 000 kobiet rocznie, a najwięcej zgonów (ponad 800) odnotowuje się wśród kobiet powyżej 65. roku życia. W 2010 roku łączna liczba zgonów z powodu RSM wyniosła 1735⁽⁵⁾.

Okolo 50% Polek z RSM umiera w ciągu 5 lat od rozpoznania, a liczba nowych zachorowań i zgonów w ciągu ostatnich 30 lat zmniejszyła się jedynie nieznacznie. Sytuację tę mogą zmienić wprowadzone w 2004 roku badania przesiewowe, będące elementem profilaktyki wtórnej, oraz szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV), wykonywane w ramach profilaktyki pierwotnej. Dla obniżenia wskaźników zapadalności i umieralności kluczowe znaczenie mają efektywniejsze funkcjonowanie profilaktyki wtórnej oraz dostępność profilaktyki pierwotnej pod postacią szczepień przeciwko zakażeniom HPV finansowanych ze środków publicznych^(2,6).

ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Głównym czynnikiem rozwoju RSM jest zakażenie onkogennymi typami HPV, a szczególnie HPV-45,

women aged 15–44⁽²⁾. The overall age-standardized incidence rate in developing countries equals 17.8 cases per 100 000 women yearly, whereas globally it equals 15.3 cases per 100 000 women yearly and 9.0 in developed countries⁽²⁾. The highest cancer mortality among women in Africa is due to cervical cancer: age-standardized incidence rate is the highest in the East and equals 25.3 per 100 000 women yearly, whereas in the whole country it equals 17.6 per 100 000 women yearly. On the other hand, age-standardized incidence rate in developed countries equals 3.2 and globally 7.8⁽²⁾. According to WHO, cervical cancer death rate in 2008 was 275 126 with almost 90% of deaths (241 969) in developing countries⁽²⁾.

EPIDEMIOLOGY IN POLAND

Cervical cancer is the 6th most common type of cancer in Polish women, just after breast, lung, anal, endometrial and ovarian cancer⁽³⁾. The incidence in Poland is one of the highest in the Europe and equals 3078 cases yearly (age-standardized incidence rate is equal to 12.3 cases per 100 000 women per year) and the largest group of new cases are women aged 45–54 (1301 women per year). What is more, according to National Cancer Registry in years 1999–2010 incidence was stable – about 3000 cases per year – as well as mortality ratio which was about 0.56 per year during the whole registry^(3,4). The mortality rate in Poland is 6.2 per 100 000 women yearly, and most of deaths (more than 800) occur in women aged 65 and more. Total number of deaths among women due to cervical cancer in Poland in 2010 was 1735⁽⁵⁾.

About 50% of Polish women die due to cervical cancer in 5 years since the diagnosis and the number of new cases and deaths in the last 30 years decreased only slightly. However, the new possibilities arise from the screening tests introduced in 2004 as a component of secondary prevention as well as human papillomavirus (HPV) vaccinations available as part of primary prevention. The effective conducting of primary prevention and availability of HPV vaccinations publicly funded is crucial to decrease incidence and morbidity rates^(2,6).

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

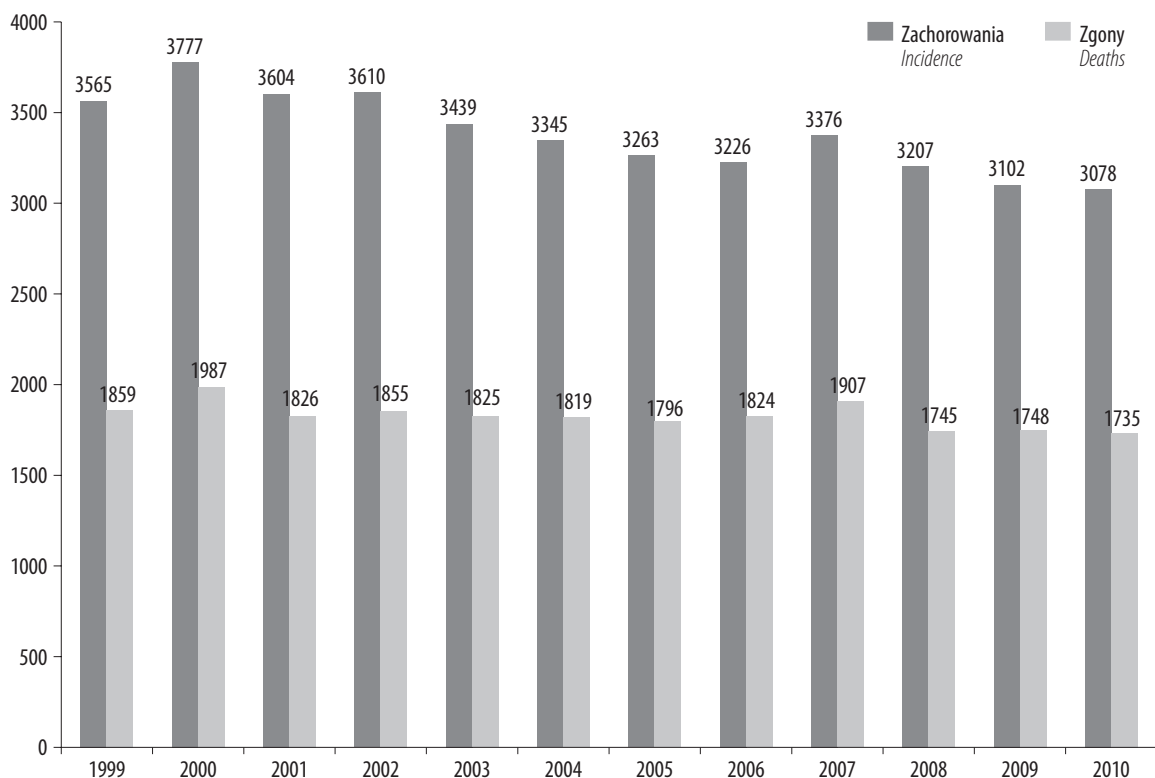
A key factor that causes cervical cancer is an infection with oncogenic types of HPV. The most important oncogenic types of HPV include: HPV-45, HPV-31, HPV-33, HPV-56, HPV-58 and two most threatening types – HPV-16 and HPV-18 which cause as much as 73% of incidences⁽⁷⁾. Infections caused by these viruses may also lead to development of among others: penis, anal, vulvar, oral and larynx cancer⁽⁸⁾. The types of HPV enumerated above are the most important in the incidence of Europeans, however, the total number of HPV types is at least 100 and highly oncogenic types are now calculated for

HPV-31, HPV-33, HPV-56, HPV-58, jak również dwoma najgroźniejszymi typami – HPV-16 i HPV-18, które odpowiadają nawet za 73% przypadków zachorowań⁽⁷⁾. Zakażenia wymienionymi wirusami mogą również prowadzić do rozwoju nowotworów prącia, odbytu, sromu, jamy ustnej i krtani oraz innych⁽⁸⁾. Powyżej wymienione typy wirusa HPV decydują o zapadalności wśród Europejczyków, natomiast ogólna liczba różnych typów wirusa HPV wynosi przynajmniej 100, przy czym liczba wysokoonkogenicnych typów HPV jest oceniana na co najmniej 13⁽⁹⁾. Niskoonkogenne typy wirusa HPV – HPV-6 i HPV-11 – są najczęstszą przyczyną powstawania zmian w okolicach szyjki macicy, sromu i odbytu o charakterze nienowotworowym⁽¹⁰⁾.

Większość zakażeń wirusem HPV charakteryzuje się bezobjawowym przebiegiem oraz niską szkodliwością i ustępuje samoistnie w ciągu 1–2 lat. Mimo to jedynie u 50–60% kobiet dochodzi do wytworzenia przeciwciał⁽⁹⁾. Warto nadmienić, iż infekcja o przebiegu dłuższym niż 12 miesięcy zwiększa ryzyko wystąpienia i rozwoju zmian nowotworowych szyjki macicy, które w większości przypadków występują w okresie od 10 do 20 lat po infekcji⁽⁷⁾. Pojawienie się zmian nowotworowych jest poprzedzone rozwojem śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN)⁽⁷⁾. Wymienia się trzy stopnie zaawansowania zmian CIN: CIN1 – dysplazja małego stopnia, CIN2 – średniego stopnia oraz CIN3 –

at least 13⁽⁹⁾. Low oncogenic types – HPV-6 and HPV-11 – are the most common causes of non-cancerous changes in areas of cervix, vulva and anus⁽¹⁰⁾.

Most of the HPV infections occur without any symptoms, are not very harmful and resolves spontaneously in 1–2 years. Despite that only in 50–60% of women antibodies develop⁽⁹⁾. It is worth to mention that infection longer than 12 months increases the risk of occurrence and development of cancerous changes in cervix. These changes usually occur from 10 to 20 years after infection⁽⁷⁾. Before the occurrence of cancerous changes cervical intraepithelial neoplasia develops⁽⁷⁾. There are three stages of cervical intraepithelial neoplasia (CIN): CIN1 – low-grade dysplasia, CIN2 – moderate-grade and CIN3 – high-grade. Because of the fact that infections transmit through the sexual contact, the risk of virus transmission significantly increases with sexual activity, and reaches a peak in people between 20 and 29 years of age⁽¹¹⁾. Moreover, infections caused by HPV are the most common of all transmitted through sexual contact. HPV attacks epithelial cells and stimulate them to increased proliferation. At the same time infection is not accompanied by lysis of cells, there is no stage of generalized viremia, which contributes to slowing down and weakening the reaction of immune system⁽¹²⁾. According to WHO, there are 11.4% infected women, while the American Centers for Disease Control



Rys. 1. Dane KRN na lata 1999–2010 dotyczące rocznej liczby nowych zachorowań oraz zgonów z powodu RSM

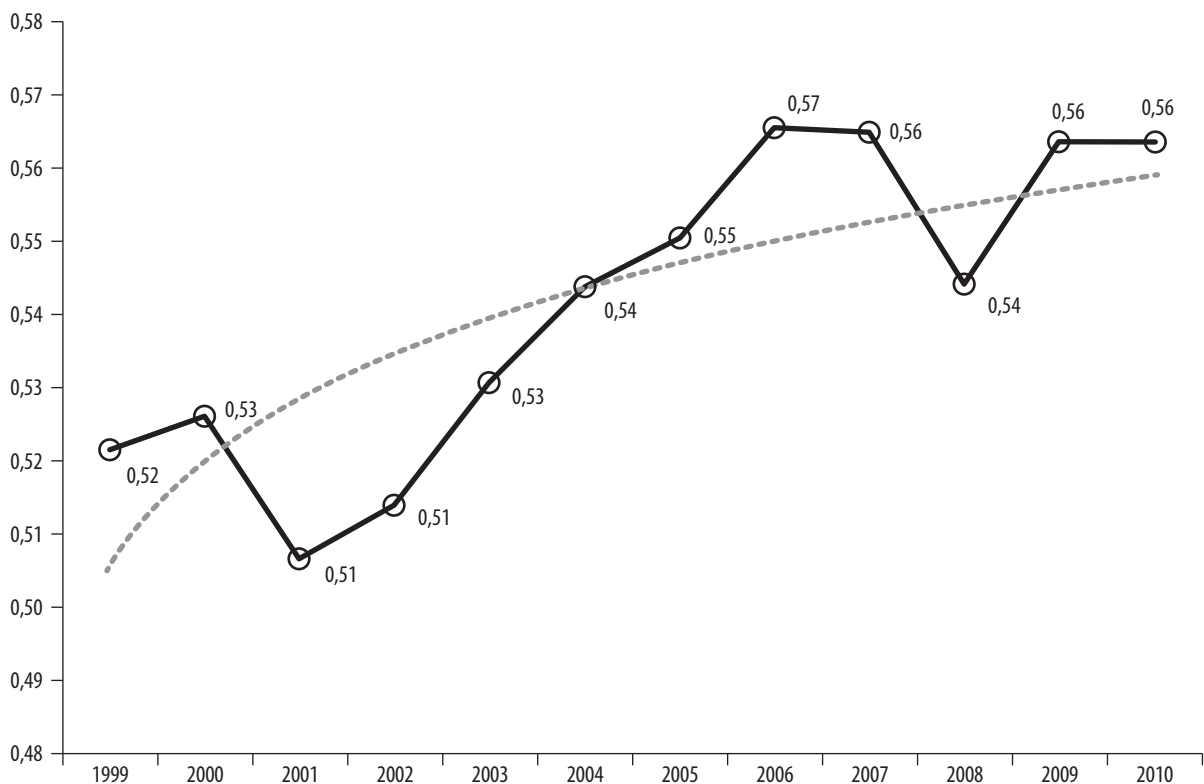
Fig. 1. National Cancer Registry data for years 1999–2010 regarding new incidences and deaths due to cervical cancer

dużego stopnia. Ponieważ do zakażeń najczęściej dochodzi na drodze kontaktu płciowego, ryzyko transmisji wirusa istotnie wzrasta wraz z rozpoczęciem aktywności seksualnej i osiąga szczyt wśród osób między 20. a 29. rokiem życia⁽¹¹⁾. Co więcej, infekcje wywołane wirusami HPV są najczęstszymi przenoszonymi drogą płciową. Wirusy HPV atakują komórki nabłonka, a następnie stymulują je do wzmożonej proliferacji. Jednocześnie zakażeniu nie towarzyszy liza komórek, nie występuje także etap uogólnionej wirerii, co przyczynia się do spowolnienia i osłabienia reakcji układu immunologicznego⁽¹²⁾. Według danych WHO zakażonych jest 11,4% kobiet, z kolei według amerykańskiej instytucji powołanej do zwalczania i zapobiegania chorobom (Centers for Disease Control and Prevention) ryzyko zakażenia wirusem HPV wynosi nie mniej niż 50% wśród populacji kobiet i mężczyzn aktywnych seksualnie^(10,13).

Infekcje w obrębie szyjki macicy wywołane wirusami HPV można zaklasyfikować do jednej z trzech postaci: utajonej, subklinicznej lub klinicznie jawnej⁽¹⁴⁾. Oprócz tego często wymienia się czwartą postać, która towarzyszy rakowi inwazyjnemu. Postać utajona dotyczy najczęściej populacji kobiet między 20. a 30. rokiem życia i w większości przypadków ustępuje samoistnie. W tkance nie stwierdza się zmian morfologicznych, które świadczyłyby o zakażeniu wirusem HPV, a jedynym narzędziem, które może potwierdzić obecność

and Prevention indicates that the risk of HPV infection is at least 50% amongst the population of women and men sexually active^(10,13).

Cervix infections caused by HPV can be classified in one of three forms: latent, subclinical or overt⁽¹⁴⁾. Also a fourth form is often mentioned – one which occurs along with invasive cancer. Latent form usually concerns population of women between 20 and 30 years of age and in most cases resolves spontaneously. The tissue does not include any morphological changes that would confirm HPV infection, and the only tool that could confirm the presence of the virus is appropriate molecular examination. In subclinical form, more advanced, it is possible to observe morphological changes in cytology and colposcopic examination. In subclinical form the occurrence of koilocytes – endothelial cells with irregular and hyperchromatic nuclei and of highly concentrated, vacuolated cytoplasm can be seen. On the other hand, cytology can confirm the presence of the so-called discrete signs of infection, among which there may be cells of the following characteristics: polynuclear, with cracks in cytoplasm, metaplastic with low differentiation or with keratohyalin granules. Confirmed presence of two or more of these features means HPV infection. Clinically overt form is the result of the long-term HPV infection and coexisting inflammation. It is associated by papillomas and genital warts visible



Rys. 2. Współczynnik śmiertelności z powodu RSM w Polsce wg danych KRN na lata 1999–2010

Fig. 2. Mortality rate due to cervical cancer in Poland according to National Cancer Registry for years 1999–2010

wirusa, są stosowne testy molekularne. W postaci subklinicznej, bardziej zaawansowanej, można zaobserwować zmiany morfologiczne w badaniu kolposkopowym oraz cytologicznym. W postaci subklinicznej obserwuje się występowanie koilocytów – komórek śródbłonka z nieregularnymi, nadbarwliwymi jądrami oraz o silnie zagęszczonej, zwakuolizowanej cytoplazmie. Z kolei badanie cytologiczne umożliwia potwierdzenie obecności tzw. dyskretnych cech infekcji, m.in. komórek o następujących cechach: wielojądrowe, z pęknięciami cytoplazmy, metaplastyczne o niskim stopniu zróżnicowania lub z keratohialinowymi ziarnistościami. Stwierdzenie obecności dwóch lub więcej powyższych cech oznacza infekcję wirusem HPV. Postać klinicznie jawna jest efektem długotrwałej infekcji HPV i współwystępującego stanu zapalnego. Towarzyszą jej widoczne gołym okiem brodawczaki i kłykciny kończyste. Możliwe do zaobserwowania w badaniu cytologicznym, złuszczone z powierzchni brodawczaka komórki są wysoce dysplastyczne, posiadają wiele jąder i charakteryzują się zbitą chromatyną. Do zmian nowotworowych dochodzi w 6–10% przypadków występowania brodawczaków. Ostatnia, czwarta postać zakażenia HPV przebiega równoległe z neoplazją śródnabłonkową oraz rakiem inwazyjnym i może być wykryta jedynie za pomocą detekcji DNA HPV. Dochodzi w niej do integracji DNA wirusa z materiałem genetycznym komórek nabłonka, a białka kapsydowe nie ulegają ekspresji⁽¹⁴⁾.

METODY ZAPOBIEGANIA

Podstawowym i obecnie powszechnie stosowanym narzędziem umożliwiającym wstępne rozpoznanie RSM jest badanie cytologiczne⁽⁷⁾. Jakkolwiek skrining cytologiczny nie jest badaniem jednoznacznie potwierdzającym lub wykluczającym zakażenia wirusem HPV, to jednak w wielu przypadkach pozwala na wykrycie zmian, których przyczyną są onkogenne i nieonkogenne typy wirusa brodawczaka ludzkiego⁽¹⁵⁾. Zgodnie z polskimi i zagranicznymi wytycznymi regularnym badaniom cytologicznym (w odstępach około trzyletnich) powinny poddawać się kobiety powyżej 21.–25. roku życia^(6,16–20). W niektórych przypadkach badanie cytologiczne należy wykonywać co 12 miesięcy – dotyczy to kobiet, których poprzedni wynik był mało czytelny, a także kobiet z grupy wysokiego ryzyka: zakażonych wirusem HIV/wysokoonkogennym typem HPV, poddawanych w przeszłości leczeniu z powodu RSM lub śródbłonkowej neoplazji, a także przyjmujących immunosupresanty⁽¹⁰⁾. Skrining cytologiczny polega na histochemicznym procesie barwienia materiału tkankowego pobranego z tarczy szyjki macicy, czego wynikiem jest uwidoczniiona struktura cytologiczna. Na zmiany nowotworowe wskazują najczęściej: nieregularne, centralnie zlokalizowane jądra komórkowe, poliploidalność DNA oraz wakuole w obszarze cytoplazmy⁽¹⁴⁾. W przypadku wykrycia zmian nowotworowych

with a naked eye. Cells peeling of the warts surface, possible to see in cytology are highly dysplastic, contain many nuclei and compact chromatin. Neoplastic lesions occur in 6–10% of cases of papillomas. The last, fourth, form of HPV infection occurs simultaneously with intraepithelial neoplasia and invasive cancer and can be detected only by HPV DNA testing. In this form DNA of the virus integrates with genetic material of an epithelial cell and capsid proteins are not expressed⁽¹⁴⁾.

PREVENTION

The initial detection of cervical cancer is possible during cytological test which is fundamental and currently recommended type of test⁽⁷⁾. Although cytological screening test does not explicitly confirm or exclude HPV infection, in many cases it helps to detect changes that are caused by oncogenic and nononcogenic types of human papillomavirus⁽¹⁵⁾. According to Polish and international guidelines, regular cytological tests (approximately every three years) are recommended in women over 21–25 years of age^(6,16–20). There are cases when cytological tests should be performed every 12 months and this concerns women whose previous result was not clear and who are at high risk: infected with HIV/highly oncogenic HPV type, treated due to cervical cancer or endothelial neoplasia in the past as well as those receiving immunosuppressants⁽¹⁰⁾. Cervical screening aims to expose cytological structure as a result of histochemical staining of tissue material taken from the cervical shield. Changes that usually indicate precancerous changes are: irregular, centrally located nuclei, DNA polyploidy and vacuoles in cytoplasm⁽¹⁴⁾. If precancerous changes are detected during cytological test further diagnostic test: colposcopy and biopsy are undertaken. Colposcopy, which concerns observing cervix whose tissues were previously treated with the acetic acid, with the use of a colposcope is performed first. The result of the colposcopy is a picture of normal cervical epithelium. Then the tissue is treated with Lugol's iodine, which stains most cells except the dysplastic cells. If the result of colposcopy is not clear and neither confirms nor excludes cancerous changes, histopathological examination is performed. For this purpose a tissue sample from the area, where the cancerous changes may be developing, is collected.

WHO introduced three main types of cervical cancer prevention: primary, secondary and tertiary. The aim of primary prevention is to minimize the number of new cases and reduce risk factors through education and the implementation of vaccinations against HPV infections. Secondary prevention concerns the implementation of regular cytological examination, which is a tool for early detection of changes in the cervix⁽¹⁸⁾. Educational strategies should include informing the public in the areas related with: risk and prognosis factors, epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. It is also

w badaniu cytologicznym przeprowadza się kolejne badania diagnostyczne: kolposkopię i biopsję. W pierwszej kolejności wykonuje się kolposkopię, polegającą na obejrzeniu szyjki macicy, której tkanki uprzednio poddano działaniu kwasu octowego, za pomocą kolposkopu. W efekcie uzyskuje się obraz prawidłowego nabłonka szyjki macicy. Kolejnym krokiem jest poddanie tkanki działaniu płynu Lugola, który wybarwia większość komórek poza komórkami dysplastycznymi. Gdy wynik kolposkopii nie jest jednoznaczny, przeprowadza się badanie histopatologiczne uprzednio pobranego wycinka tkanki z okolic, w których podejrzewa się rozwój zmian nowotworowych.

WHO wprowadziła trzy podstawowe rodzaje profilaktyki raka szyjki macicy: profilaktykę pierwotną, wtórną i trzeciorzędową. Celem profilaktyki pierwotnej jest zminimalizowanie liczby nowych zachorowań oraz zredukowanie czynników ryzyka poprzez edukowanie oraz wdrożenie szczepień przeciwko zakażeniom HPV. Profilaktyka wtórna dotyczy wprowadzenia regularnych badań cytologicznych, czyli narzędzia umożliwiającego wczesne wykrywanie zmian w obrębie szyjki macicy⁽¹⁸⁾. Strategie edukacyjne powinny uwzględniać informowanie społeczeństwa w zakresie czynników ryzyka i prognostycznych, epidemiologii wirusa brodawczaka ludzkiego i RSM. Fundamentalne znaczenie ma uświadamianie potrzeby regularnego poddawania się badaniom cytologicznym oraz przedstawianie różnic w efektywności leczenia w zależności od stopnia zaawansowania choroby⁽¹⁰⁾. Wytyczne podkreślają istotność równoległego prowadzenia programów edukacyjnych i pozostałych strategii profilaktycznych. Profilaktyka trzeciorzędowa polega na leczeniu zdiagnozowanego RSM.

SZCZEPIENIA PRZECIWKO HPV

Zgodnie z wytycznymi szczepienia przeciwko HPV są jednym z komponentów profilaktyki pierwotnej⁽¹⁸⁾. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne oraz American Cancer Society zalecają prowadzenie szczepień przeciwko HPV wśród dziewcząt między 11. a 12. rokiem życia, jednakże akceptowalne są też tzw. szczepienia uzupełniające, prowadzone między 13. a 18. rokiem życia^(6,19). Wytyczne Polskiej Unii Onkologii dodają do tego dodatkowy wymóg – szczepienia u dziewcząt powyżej 12. roku życia powinny być wykonywane przed inicjacją seksualną⁽¹⁸⁾. Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń HPV (PTPZ-HPV) zaleca stosowanie szczepień profilaktycznych wśród populacji dziewcząt między 12. a 15. rokiem życia, ale nie wyklucza też wcześniejszych szczepień. Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych dostępnymi na rynku szczepionki mogą być stosowane od 9. roku życia⁽²¹⁾. PTPZ-HPV podkreśla jednocześnie olbrzymie znaczenie poddawania się badaniom cytologicznym pomimo uprzedniego zaszczepienia⁽²⁰⁾. WHO do podstawowych elementów profilaktyki pierwotnej zalicza prowadzenie

important to raise awareness of the importance of undergoing regular cytological tests and explain differences in the effectiveness of treatment depending on the severity of disease⁽¹⁰⁾. Guidelines emphasize the importance of simultaneous conducting of educational programs right next to other prevention strategies. Tertiary treatment concerns treatment of diagnosed cervical cancer.

VACCINATIONS AGAINST HPV

According to guidelines, HPV vaccinations are part of the primary prevention⁽¹⁸⁾. Polish Gynaecological Society and American Cancer Society recommend conducting HPV vaccinations among girls of age about between 11–12, however, both guidelines agree on so-called supplementary vaccination conducted in girls 13 to 18 years old^(6,19). Guidelines of the Polish Union of Oncology also emphasize that vaccinations in girls older than 12 years of age should be conducted before sexual initiation⁽¹⁸⁾. Polish Society of HPV Infections Prophylaxis (PTPZ-HPV) recommends preventive vaccination of girls aged 12 to 15 but at the same time does not exclude earlier vaccinations. According to summaries of product characteristics, available vaccinations can be used in people from 9 years of age⁽²¹⁾. PTPZ-HPV emphasizes importance of regular cytological tests in spite of being previously vaccinated⁽²⁰⁾. According to WHO, fundamental elements of primary prevention include regular vaccinations among females before sexual initiation – aged 9–13, and routine educating in the area of HPV infections and cervical cancer. WHO allows vaccinating older females but only when they have not been vaccinated before. It is also recommended that the women aged 25 and older undergo routine, regular cytological tests^(22,23).

Taking into consideration both Polish and global guidelines regarding primary prevention, it may be concluded that it is mostly recommended to conduct vaccinations in girls aged 11–14, however, later vaccinations are justified in cases when the cycle of vaccination must be completed in girls who were not vaccinated in appropriate time.

Experts agree that currently the best time to implement publicly funded vaccinations against HPV in Poland would be 14th year of girls' life – the same age that girls are vaccinated against diphtheria and tetanus.

Along with vaccination program, the public should be reliably informed about cervical cancer and human papillomavirus. On the other hand, under the secondary prevention there should be regular cytology examinations conducted in women aged 21–25⁽²⁴⁾.

It should also be emphasized that implementation of the routine preventive vaccinations against HPV is consistent with health priorities established by the Ministry of Health in the area of minimizing incidence and premature death due to cancers and in the area of effective prevention of infectious disease and infections⁽²⁵⁾.

regularnych szczepień wśród dziewcząt, które nie rozpoczęły aktywności seksualnej – w wieku od 9 do 13 lat, oraz regularne kształcenie w zakresie związanym z zakażeniem HPV i RSM. Światowa Organizacja Zdrowia dopuszcza możliwość szczepienia starszych pacjentek, ale jedynie w przypadku, gdy nie zostały one wcześniej zaszczepione. Zaleca się również wykonywanie regularnych badań cytologicznych w populacji kobiet powyżej 25. roku życia^(22,23).

Z polskich i światowych wytycznych dotyczących profilaktyki pierwotnej wynika, iż szczepienia wśród dziewcząt najlepiej prowadzić między 11. a 14. rokiem życia; szczepienia w późniejszych latach są uzasadnione w przypadku konieczności zakończenia cyklu szczepień oraz wśród dziewcząt, u których nie wykonano ich w odpowiednim czasie.

Eksperti wskazują, że w chwili obecnej w Polsce najlepszym momentem realizacji refundowanych szczepień przeciwko HPV byłby 14. rok życia dziewcząt, które w tym okresie poddawane są obowiązkowemu szczepieniu przeciw błonicy i tężcowi.

Nieodłącznym elementem towarzyszącym programowi szczepień powinno być rzetelne informowanie społeczeństwa na temat RSM i HPV. Z kolei w ramach profilaktyki wtórnej należy prowadzić regularne badania skriningowe w populacji kobiet od 21.–25. roku życia⁽²⁴⁾.

Ponadto trzeba podkreślić, że wdrożenie powszechnych szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom HPV wpisuje się w priorytety zdrowotne ustanowione przez Ministra Zdrowia w zakresie zmniejszenia zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych oraz w zakresie zwiększenia skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom⁽²⁵⁾.

W Polsce obecnie szacowana liczba kobiet szczepionych przeciw HPV wynosi 4357 rocznie. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne prognozuje, że w 2014 roku szczepienia przeciwko HPV będą mogły być wykonywane u blisko 1,5 miliona kobiet w wieku od 11 do 18 lat⁽⁶⁾. Z opinii ekspertów wynika, iż potencjalną populację dla szczepień przeciwko HPV w realiach polskich stanowią dziewczęta w 14. roku życia. Opierając się na danych zawartych w *Prognozie ludności na lata 2008–2035* sporządzonej przez Główny Urząd Statystyczny, można sądzić, że populacja ta w 2014 roku wyniesie około 182 600 dziewcząt.

Według szacunków szczepienia są efektywne w zapobieganiu rakowi płaskonabłonkowemu w 75% oraz gruczolakorakowi w 96%⁽¹³⁾.

Obecnie stosuje się dwie szczepionki przeciw onkogenym typom wirusa HPV: dwuwalentną Cervarix® przeciw HPV-16 i HPV-18 i czterowalentną Silgard® przeciw HPV-16, HPV-18 oraz nieonkogenym typom wirusa HPV-6 i HPV-11. Antygeny HPV-6 i HPV-11 dodatkowo zawarte w szczepionce Silgard® są odpowiedzialne za około 90% kłykcin kończystych narządów płciowych. Obydwie szczepionki produkuje się przy użyciu

It is estimated that currently 4357 women are vaccinated yearly against HPV in Poland. According to Polish Gynaecological Society, it is predicted that in 2014 the total number of 1.5 million women aged 11–18 could be vaccinated⁽⁶⁾. Taking into account experts' opinions, the potential target population in Poland are girls aged 14. On the basis of *Population prospects for years 2008–2035*, prepared by Central Statistical Office, population mentioned above will include approximately 182 600 girls.

It is estimated that vaccinations are 75% effective in preventing squamous cell carcinoma and 96% effective in preventing adenocarcinoma⁽¹³⁾.

There are two vaccines against oncogenic types of human papillomavirus currently in use: bivalent vaccine Cervarix® against HPV-16 and HPV-18 and quadrivalent vaccine Silgard® against HPV-16 and HPV-18 but also against nononcogenic types: HPV-6 and HPV-11. Supplemental antigens HPV-6 and HPV-11 are responsible for about 90% of genital warts. Both vaccines are produced using antigens of capsid surface proteins and are administered in intramuscular injection through the skin into the muscle. High bioavailability of both vaccines triggers good response of Th lymphocytes (which take part in stimulation of immune response) and B lymphocytes (which produce antibodies)⁽¹³⁾. Cervarix® and Silgard® are designed for people over 9 years old in prevention of cervical cancer as well as precancerous changes of cervix, vagina and vulva, which are caused by one of two types of human papillomavirus: HPV-16 and HPV-18. Silgard® vaccine is also used in genital warts prevention caused by HPV-6 and HPV-11.

Each vaccine is highly effective in prevention of infections caused by the types of virus whose antibodies includes. According to the analysis, conducted on the basis of systematic review of effectiveness analysis, efficiency of the vaccine Cervarix® in prevention of persistent infections of HPV-16/HPV-18 is about 80% and Silgard® prevents HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18 infections in 99%. Preventing CIN2+ (moderate to high-grade dysplasia) with confirmed presence of HPV-16 or HPV-18 was 100% effective in case of Silgard® among people who got full cycle of vaccination, and 91% effective in case of Cervarix® in population who got at least one dose of vaccine. Silgard® proved to be 99% effective in preventing genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia (VIN+) and vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN+) which occur during infection of HPV-6, HPV-11, HPV-16 or HPV-18, after receiving full vaccination cycle. The effectiveness of Cervarix® in prevention of such changes was not established. Both vaccines were not effective in prevention of moderate- and high-grade intraepithelial changes (CIN2+) related to HPV types other than 6, 11, 16 and 18 and among women who were infected with human papillomavirus at the beginning of vaccination cycle. Due to the fact that there has been no case of cervical cancer during the studies,

antygenów białek powierzchniowych kapsydu oraz podaje domięśniowo. Wysoka biodostępność obydwu szczepionek wywołuje dobrą odpowiedź limfocytów Th (biorące udział w pobudzaniu odpowiedzi odpornościowej) i limfocytów B (odpowiedzialne za wytwarzanie przeciwciał)⁽¹³⁾. Szczepionki Cervarix® i Silgard® są przeznaczone dla osób powyżej 9. roku życia w celu zapobiegania RSM oraz zmianom przednowotworowym szyjki macicy, pochwy i sromu, wywoływanych przez jeden z dwóch typów wirusa brodawczaka ludzkiego – HPV-16 i HPV-18. Szczepionkę Silgard® stosuje się dodatkowo w prewencji kłykcin kończystych narządów płciowych wywołanych typami HPV-6 i HPV-11.

Obydwie szczepionki charakteryzują się wysoką skutecznością w profilaktyce zakażeń typami wirusów, których antygeny zawierają. Według analizy efektywności przeprowadzonej na podstawie przeglądu systematycznego skuteczność szczepionki Cervarix® w profilaktyce przetrwałych zakażeń wirusami HPV-16/HPV-18 wynosi około 80%, z kolei szczepionka Silgard® chroni przed zakażeniami wywołanymi HPV-6, HPV-11, HPV-16 i HPV-18 w 99%. Stwierdzono, że w zapobieganiu zmianom CIN2+ (dysplazja średniego i dużego stopnia), którym towarzyszyła potwierdzona obecność HPV-16 lub HPV-18, szczepionka Silgard® była skuteczna w 100% w grupie osób po pełnym cyklu szczepienia, a szczepionka Cervarix® w 91% w populacji, której podano przynajmniej jedną dawkę. Dodatkowo w przypadku szczepionki Silgard® wykazano 99-procentową skuteczność w zapobieganiu kłykcynom kończystym oraz śródnabłonkowej neoplazji sromu (VIN+) i śródnabłonkowej neoplazji pochwy (VaIN+) występującym w przebiegu zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego typu 6., 11., 16. lub 18. po przyjęciu pełnego cyklu szczepień. Skuteczności szczepionki Cervarix® w zapobieganiu wymienionym zmianom nie ustalono. Obydwie szczepionki były nieskuteczne w prewencji zmian nabłonkowych średniego i dużego stopnia (CIN2+) związanych z typem wirusa brodawczaka ludzkiego innym niż HPV-6, HPV-11, HPV-16 czy HPV-18 oraz wśród kobiet, które w momencie rozpoczęcia cyklu szczepień były zakażone wirusem brodawczaka ludzkiego. Jako że w trakcie badań dotychczas nie odnotowano żadnego przypadku zachorowania na RSM, nie wykazano bezpośredniej skuteczności szczepionek w profilaktyce tego nowotworu⁽²⁶⁾.

Z analizy bezpieczeństwa szczepionki Silgard® wynika, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest istotnie wyższe (RR = 1,08; 95% CI: 1,01–1,15) w grupie, która otrzymała szczepionkę, niż w grupie kontrolnej. Różnica w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych nie jest statystycznie istotna (RR = 1,07; 95% CI: 0,76–1,51); podobny wniosek płynie z analogicznej analizy dla szczepionki Cervarix®, gdzie częstość tych zdarzeń także była porównywalna w grupie szczepionej i kontrolnej (RR = 2,48; 95% CI: 0,12–51,49). W grupach kontrolnych i otrzymujących szczepionki Cervarix® i Silgard® odnotowano również porównywalną częstość zgonów

effectiveness of the vaccine in the cancer prevention was not reported⁽²⁶⁾.

According to safety analysis of Silgard®, risk of adverse events is higher (RR = 1.08; 95% CI: 1.01–1.15) in a group of recipients than in placebo group. A difference in serious adverse events frequency is not statistically significant (RR = 1.07; 95% CI: 0.76–1.51). Conclusions of safety analysis for Cervarix® are similar – frequency of events was similar in both vaccinated and placebo group (RR = 2.48; 95% CI: 0.12–51.49). Frequency of deaths, systemic adverse reaction and a number of people who discontinued treatment due to adverse reactions in both groups: vaccinated and controlled, was similar in case of Cervarix® and Silgard®⁽²⁴⁾.

ECONOMIC ASPECTS OF VACCINATIONS IN THE WORLD

Most of the analyses of costs of HPV vaccinations in the world took into account implementation on the routine vaccinations only in girls aged 12 and more, however, two of them – Insinga *et al.* and Elbasha *et al.* (both from 2007) – considered vaccinations in boys as well^(27,28). What is more, some analyses considered vaccinations in girls and women aged up to 24–26⁽²⁹⁾. Analyses were conducted for European countries: Italy, Belgium, Denmark, France, Holland, Ireland, Great Britain, Hungary, Norway and Switzerland as well as for those outside the Europe. The subject of most of them was quadrivalent vaccination combined with cytological screening which aimed to create potential diagnosis of cervical cancer; bivalent vaccine was considered less often.

Belgian analysis of Annemans *et al.* from 2009 assessed quadrivalent vaccine in combination with screening in girls aged 12. It estimated quality-adjusted life year (QALY*) for 10 546 € – significantly below cost-effectiveness threshold for medical procedures⁽³⁰⁾. In study of Olsen *et al.* from 2010 assessing quadrivalent vaccine for the same population in Denmark corresponding cost of QALY was analogical – 1917 €, and additional total expenses essential to cover the cost of vaccines/vaccinating were estimated for 9.5 million € yearly⁽³¹⁾. In France, analysis of Bergeron *et al.* performed in 2008 assessed cytological examination combined with quadrivalent vaccine

* Pharmacoeconomic analyses often use common measure of therapeutic effects – QALY, which is quality-adjusted life year so it is a year of life in perfect health. The measure is broadly used in pharmacoeconomic analyses due to compilation of changes in life quality and its length which (both or one of them) must be a direct or indirect effect of any medical technology (not only therapeutic but also diagnostic). According to reimbursement act from 12th May 2011 cost per QALY is one of the criteria which must be taken into consideration by the Ministry of Health who, with the view of maximizing health effects within the available public funds, decides about funding and determining the official selling price, based on the cost threshold of additional QALY which is set for three times a gross domestic product per capita.

i systemowych działań niepożądanych, a także odsetek osób, które zrezygnowały z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych⁽²⁴⁾.

EKONOMICZNE ASPEKTY SZCZEPIEŃ NA ŚWIECIE

W większości analiz kosztów szczepień przeciwko HPV na świecie brano pod uwagę prowadzenie rutynowych szczepień tylko wśród dziewczynki powyżej 12. roku życia, aczkolwiek dwie analizy – Insingi i wsp. oraz El-bashy i wsp. (obie z 2007 roku) – uwzględniły również szczepienie chłopców^(27,28). Ponadto w niektórych badaniach wzięto pod uwagę możliwość szczepienia dziewcząt i kobiet do 24.–26. roku życia⁽²⁹⁾. Analizy dotyczyły zarówno krajów europejskich (Włoch, Belgii, Danii, Francji, Holandii, Irlandii, Wielkiej Brytanii, Węgier, Norwegii i Szwajcarii), jak i krajów spoza Europy. Przedmiotem większości analiz były szczepionka czterowalentna i badania przesiewowe, które miały na celu ewentualne wykrycie RSM, rzadziej przyglądano się szczepionce dwuwalentnej.

W belgijskiej publikacji Annemansa i wsp. z 2009 roku oceniono czterowalentną szczepionkę w kontekście badań przesiewowych wśród dziewczynki w wieku 12 lat i oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (*quality-adjusted life year*, QALY*) na 10 546 EUR, to jest istotnie poniżej granic opłacalności procedur medycznych⁽³⁰⁾. W analizie Olsena i wsp. z 2010 roku oceniającej szczepionkę czterowalentną w takiej samej populacji w Danii otrzymano analogiczną wartość kosztu QALY – na poziomie 1917 EUR, natomiast dodatkowe całkowite wydatki finansowe niezbędne do pokrycia kosztów zakupu szczepionki oszacowano na 9,5 mln EUR rocznie⁽³¹⁾. We Francji Bergeron i wsp. w 2008 roku oceniali strategię terapeutyczną obejmującą badania przesiewowe oraz stosowanie szczepionki czterowalentnej wśród 14-letnich dziewcząt. Z perspektywy kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego koszt dodatkowego QALY oszacowano na 8408 EUR⁽³²⁾. Publikacja Westry i wsp. z 2013 dotyczyła cztero- oraz dwuwalentnej szczepionki u dziewcząt

among 14 years old girls. Cost per additional QALY from public payer perspective was estimated for 8408 €⁽³²⁾. In study of Westra *et al.* from 2013 quadrivalent and bivalent vaccines in population of females aged 12 along with cytological screening were assessed⁽²⁹⁾. In case of quadrivalent vaccine cost per QALY was 16 300 €, and in case of bivalent vaccine the cost was 17 600 €. Quadrivalent and bivalent vaccines in population of 12 years old were also assessed in study of Dee and Howell from 2010, conducted in Ireland, where cost per QALY was estimated for 25 349 €⁽³³⁾. Mexican analysis of Insinga *et al.* from 2007 concerned quadrivalent vaccine combined with screening in both – males and females aged 12–24⁽²⁸⁾. In which depending on the scenario, the cost per additional QALY was always below cost-effectiveness threshold and ranged from 2719 \$ (vaccinating only 12 years old girls) to 16 663 \$ (vaccinating girls and boys aged 12 and between 12 and 24). Analysis by Vanni *et al.* from 2012 conducted in Brazil concerned vaccinations in combination with screening for cervical cancer among girls before puberty age⁽³⁴⁾. Another Brazilian analysis, by Kawai *et al.* from 2012, assessed costs of vaccination among girls and women aged 12–26 using quadrivalent vaccine and undergoing regular screening for cervical cancer. Such combined therapy proved to be highly cost-effective (QALY below gross-domestic product – 10 710 \$); taking into consideration vaccinating 12 years old girls cost of QALY was 219 \$ and when including also supplementary vaccinations the cost of QALY was 450 \$⁽³⁵⁾.

Taking into consideration analyses mentioned above, it may be noticed the significant advantage in cost-effectiveness of strategy based on vaccinations against HPV combined with screening examinations program over the strategy based on only screening test for cervical cancer. Majority of analyses indicate on cost of QALY estimated significantly below commonly accepted cost-effectiveness thresholds which proves high cost-effectiveness of strategy of routine vaccinations against infections caused by human papillomavirus.

ECONOMIC ASPECTS OF VACCINATIONS IN POLAND

The results of economic analysis suggest that implementation of vaccinations against HPV-6, HPV-11, HPV-16 and HPV-18 using Silgard® in population of females aged 14 in Poland may affect decrease morbidity, mortality but also it may affect a decrease in costs related with diseases caused by HPV infections: cervical cancer, precancerous changes and genital warts. In total, in the broadest lifetime perspective adopted (~100 years) implementation of routine vaccination against HPV-6, HPV-11, HPV-16 and HPV-18 should result in about 104 000 avoided cases of cervical cancer, about 58 000 avoided deaths, about 881 000 avoided CIN1 changes, about 1 400 000 avoided CIN2/3 changes and about

* W analizach farmakoekonomicznych często wykorzystywana jest wspólna miara efektu terapeutycznego, to jest QALY (*quality-adjusted life year*), czyli rok życia skorygowany o jakość, a więc rok życia w pełnym zdrowiu. Jednostka ta jest szeroko wykorzystywana w analizach farmakoekonomicznych z uwagi na kompilację zmiany jakości życia i jego długości, które (razem lub osobno) muszą być bezpośrednim lub pośrednim następstwem zastosowania każdej (nie tylko terapeutycznej, ale także diagnostycznej) technologii medycznej. W ustawie refundacyjnej z 12 maja 2011 roku koszt QALY jest jednym z kryteriów, które minister właściwy do spraw zdrowia, mając na uwadze uzyskanie jak największych efektów zdrowotnych w ramach dostępnych środków publicznych, uwzględnia, wydając decyzję administracyjną o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu w oparciu o wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca.

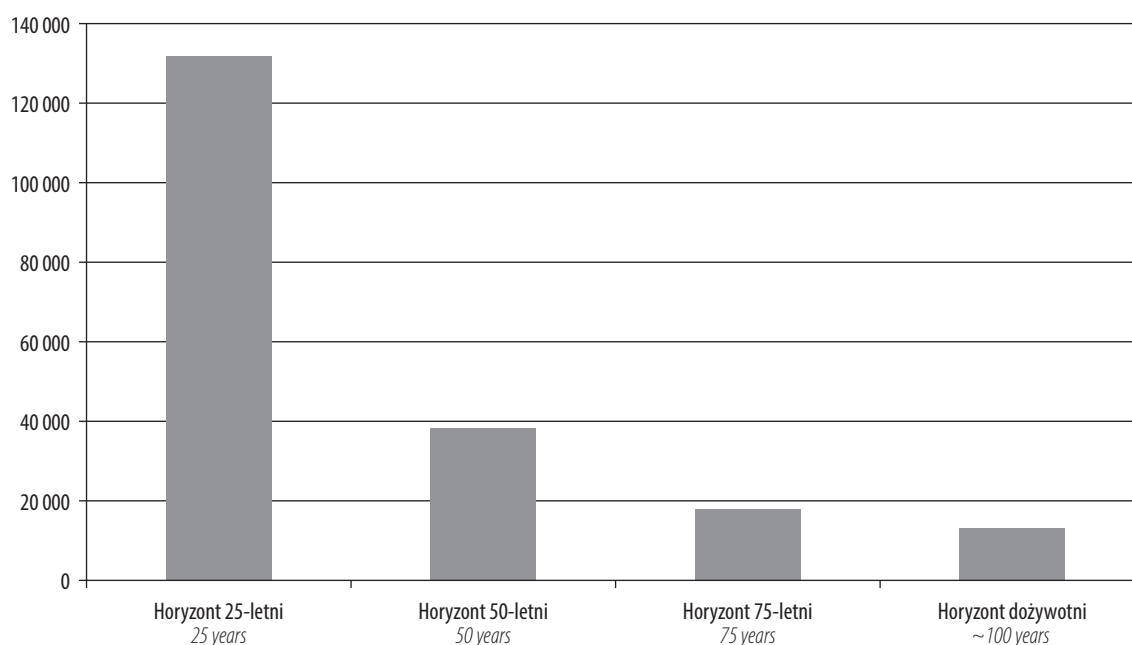
w wieku 12 lat oraz badań przesiewowych w kierunku RSM⁽²⁹⁾. W przypadku szczepionki czterowalentnej otrzymano koszt QALY równy 16 300 EUR, a w przypadku dwuwalentnej 17 600 EUR. Szczepionkę cztero- i dwuwalentną stosowaną w populacji 12-latek oceniali także Dee i Howell w analizie przeprowadzonej w 2010 roku w Irlandii, szacując koszt QALY na 25 349 EUR⁽³³⁾. Meksykańska analiza Insingi i wsp. z 2007 roku obejmowała szczepienia czterowalentną szczepionką w połączeniu z badaniami przesiewowymi wśród obydwu płci między 12. a 24. rokiem życia⁽²⁸⁾. Autorzy wykazali, że w zależności od scenariusza otrzymany koszt dodatkowego roku życia zawsze kształtował się poniżej progu efektywności kosztowej i zawierał się w przedziale od 2719 USD (objęcie szczepieniami jedynie 12-letnich dziewcząt) do 16 663 USD (szczepienie obu płci w wieku 12 lat oraz między 12. a 24. rokiem życia). Badanie Vanniego i wsp. przeprowadzone w 2012 roku w Brazylii dotyczyło szczepień w połączeniu ze skryningiem w kierunku RSM wśród dziewcząt przed okresem dojrzewania⁽³⁴⁾. W kolejnej brazylijskiej analizie Kawai i wsp. w 2012 roku oceniali koszty szczepień w populacji dziewcząt i kobiet w wieku 12–26 lat szczepionych czterowalentną szczepionką i poddających się badaniom przesiewowym w kierunku RSM. Okazało się, iż taka łączona terapia jest postępowaniem bardzo efektywnym kosztowo (koszt QALY poniżej jednokrotności produktu krajowego brutto – 10 710 USD); zakładając szczepienia wśród dziewcząt 12-letnich, otrzymano QALY na poziomie 219 USD, natomiast biorąc dodatkowo pod uwagę szczepienia uzupełniające – 450 USD⁽³⁵⁾.

2 200 000 and 1 800 000 genital warts avoided respectively in women and men⁽³⁶⁾.

Economic analysis conducted in Poland proved that health effect expressed in the quality-adjusted life years gained (QALY) was 24.50354 QALY/person in scenario without vaccination program and 25.51168 QALY/person in case of vaccinating girls aged 14; so the additional QALY was estimated for 0.00814. Total cost in lifetime horizon (~100 years) was on average 530 PLN per person in the scenario without vaccinations and 633 PLN in case of scenario including routine vaccinating girls aged 14 (average difference per patient was 103 PLN). Estimated cost per additional life year in perfect health was 12 706 PLN – much less than current upper value of cost-effectiveness threshold in Poland which equals 105 801 PLN/QALY.

Not addressing effects against HPV-11/HPV-16 of Silgard® vaccine (therefore considering Silgard® as a bivalent vaccine) has lead to increase of costs in scenario which considered funding vaccines in population of girls and to decrease of health effect compared to basic scenario. As a result a value of cost-effectiveness ratio increased to 17 437 PLN/QALY, however, it did not exceed cost-effectiveness threshold.

The analyses of time horizons of 25, 50, 70 and 100 years have demonstrated that cost-effectiveness of vaccines against HPV increases with time. Dynamics of these changes present as follows: cost per QALY in horizon of: 25 years – 131 862 PLN, 50 years – 38 511 PLN, 75 years – 17 713 PLN and in lifetime horizon (~100 years) – 12 704 PLN.



Rys. 3. Wzrost opłacalności szczepień przeciwko HPV wraz z upływem czasu

Fig. 3. Increase in cost-effectiveness of vaccinations against HPV depending on time horizon

Wymienione analizy wskazują na istotną przewagę efektywności kosztowej strategii opartej na szczepieniach przeciwko zakażeniom HPV prowadzonym łącznie z programem badań skriningowych nad strategią bazującą jedynie na badaniach przesiewowych w kierunku wykrycia RSM. W większości analiz wartość kosztu QALY kształtowała się istotnie poniżej powszechnie przyjętych progów opłacalności, tym samym dowiodły one opłacalności strategii obejmującej prowadzenie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom HPV.

EKONOMICZNE ASPEKTY SZCZEPIEŃ W POLSCE

Z analizy ekonomicznej wynika, że wprowadzenie szczepień przeciwko HPV typu 6., 11., 16. i 18. w populacji dziewcząt w wieku 14 lat w Polsce za pomocą szczepionki Silgard® może wpłynąć na spadek zapadalności, śmiertelności oraz kosztów związanych z chorobami zależnymi od zakażenia HPV: RSM, zmianami przedrakowymi oraz kłykciami kończystymi. Ogółem w najszerszej przyjętej perspektywie dożywotniej (~100 lat) dzięki wprowadzeniu powszechnych szczepień ochronnych przeciwko HPV typu 6., 11., 16. i 18. będzie można uniknąć: około 104 tys. przypadków raka szyjki macicy, około 58 tys. zgonów, około 881 tys. zmian typu CIN1, około 1,4 mln zmian typu CIN2/3, około 2,2 mln i 1,8 mln kłykcini kończystych – odpowiednio u kobiet i mężczyzn⁽³⁶⁾.

Analiza ekonomiczna przeprowadzona w Polsce wykazała, że efekt zdrowotny wyrażony liczbą zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) wyniósł 24,50354 QALY/osobę w przypadku scenariusza bez programu szczepień oraz 25,51168 QALY/osobę w przypadku szczepień prowadzonych wśród populacji dziewcząt 14-letnich; zatem dodatkową liczbę QALY oszacowano na 0,00814. Koszt całkowity w horyzoncie dożywotnim (~100-letnim) wyniósł średnio 530 PLN w przeliczeniu na osobę w scenariuszu zakładającym brak szczepień oraz 633 PLN w scenariuszu uwzględniającym rutynowe szczepienia dziewcząt w wieku 14 lat (różnica na jedną pacjentkę średnio 103 PLN). Oszacowany koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wyniósł 12 706 PLN i jest znacznie niższy niż wartość górnego progu efektywności kosztowej (opłacalności), wynosząca obecnie w Polsce 105 801 PLN/QALY.

Nieuwzględnianie efektów szczepionki Silgard® przeciw HPV-11/HPV-16 (a zatem potraktowanie jej teoretycznie jak szczepionki dwuwalentnej) doprowadziło do wzrostu kosztów w scenariuszu z finansowaniem szczepienia wśród dziewczyn i spadku efektu zdrowotnego w porównaniu ze scenariuszem podstawowym. W wyniku tego wartość współczynnika efektywności kosztowej wzrosła do 17 437 PLN/QALY, nie przekraczając jednak progu opłacalności.

Analizując 25-, 50-, 75- i 100-letni horyzont czasowy, wykazano, że opłacalność szczepień przeciwko

Therefore unprofitability in short time horizon should not be considered as a reason against implementation of vaccination program; the subject of vaccination program should rather be considered as a long-term investment.

A sensitivity analysis proved high cost-effectiveness of vaccinations among girls in Poland – costs per QALY were always lower than cost-effectiveness threshold in Poland apart from the changes in parameters of the model. The greatest changes (in relation to the basic scenario) were caused by the changes in discount rate for health effects – along with intuition, the lowest value was reported when no discount was considered and the highest with 5% discount rate. Decrease in vaccination coverage levels reduced cost of QALY achieved only slightly. However, this does not mean searching for and aiming to reach one optimal vaccination coverage level – for the ethical reasons vaccinating only limited subpopulation of 14 years old is not recommended. On the other hand, this result is a kind of protection for the decision which is being made. It does not seem probable that in case of vaccination against HPV infections the vaccination coverage levels would reach 100%. Beneficial, low values of cost of QALY for a broad range of vaccination coverage levels suggest that this unprompted limitation of range of vaccinations is not a threat to cost-effectiveness of a program as a whole.

Slight differences in cost-effectiveness parameters were also reported for the scenario in which health effects were measured in life years (not quality-adjusted life years). In addition, the use of alternative set of health state utility values significantly reduced cost of QALY in relation to the basic scenario. This means that assumptions regarding health state utility values are not the key element influencing cost-effectiveness of analyzed technology. At last, adoption of a high rate of incidence of genital warts also improved cost-effectiveness results.

Analysis of results of cost-effectiveness of vaccinations against HPV infections in Poland is fundamental to confirm cost-effectiveness of using/funding Silgard® vaccine in Polish settings. It is estimated that joining implementation of vaccinations by Silgard® to current screening test program will result in cost per QALY of 12 704 PLN which is 9 times lower than currently accepted cost-effectiveness threshold for medical procedures in Poland – 105 801 PLN/QALY.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. World Health Organization. Adres: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html [cytowany 28 sierpnia 2013 r.].
2. World Health Organization, Institut Català d'Oncologia: Human Papillomavirus and Related Cancers. Summary Report Update – WORLD. 2010.

HPV rośnie wraz z upływem czasu. Dynamika tych zmian wygląda następująco: koszt QALY w horyzoncie: 25-letnim – 131 862 PLN, 50-letnim – 38 511 PLN, 75-letnim – 17 713 PLN i dożywotnim (~100-letnim) – 12 704 PLN.

Zatem nieopłacalność w krótkim horyzoncie czasowym nie powinna stanowić argumentu przeciw wprowadzeniu programu szczepień – należy podejść do tematu szczepień jak do długofalowej inwestycji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką opłacalność kosztową szczepienia dziewcząt w Polsce – niezależnie od zmiany przyjętych parametrów modelu koszt QALY był zawsze niższy niż przyjęty w Polsce próg opłacalności. Największe zmiany (w stosunku do scenariusza podstawowego) spowodowała zmiana stóp dyskontowania efektów zdrowotnych – zgodnie z intuicją najniższą wartość odnotowano przy braku dyskontowania efektów zdrowotnych, zaś najwyższą przy 5% stopie dyskontowania tych efektów. Zmniejszenie poziomu wyszczepialności zmniejszało koszt uzyskania QALY w niewielkim stopniu. Wynik ten jednocześnie nie oznacza, że należałoby poszukiwać optymalnego stopnia wyszczepialności i do niego dążyć – z przyczyn etycznych nie jest zalecane szczepienie ograniczonej subpopulacji 14-latek. Z drugiej strony wynik ten stanowi pewnego rodzaju zabezpieczenie dla podejmowanej decyzji. Otóż nie wydaje się prawdopodobne, aby w przypadku szczepionki przeciwko zakażeniom HPV wyszczepialność wyniosła 100%. Korzystne, niskie wartości kosztu QALY dla szerokiego zakresu wyszczepialności wskazują, że to samorzutne ograniczenie zakresu szczepień nie stanowi zagrożenia dla kosztowej efektywności programu jako całości.

Nieznaczne różnice parametrów kosztowej efektywności zanotowano także dla scenariusza, w którym efekty zdrowotne były mierzone w latach życia (a nie latach życia skorygowanych o jakość). Dodatkowo użycie alternatywnego zestawu wartości użyteczności stanów zdrowia znacznie obniżyło koszt QALY w stosunku do scenariusza podstawowego. Oznacza to, że założenia odnośnie do wartości użyteczności stanów zdrowia nie są kluczowym elementem wpływającym na kosztową efektywność (opłacalność) analizowanej technologii. W końcu przyjęcie wysokiej stopy zapadalności na kłykciny kończyste spowodowało także poprawę kosztowej efektywności wyników.

Analiza wyników dotyczących opłacalności szczepień przeciwko zakażeniom HPV stanowi podstawę stwierdzenia opłacalności stosowania/finansowania szczepionki czterowalentnej Silgard® w warunkach polskich. Koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu dzięki wprowadzeniu szczepień tą szczepionką jako uzupełnienie funkcjonującego programu skriningowego oszacowany na 12 704 PLN jest blisko 9-krotnie niższy niż przyjęta ustawowo w Polsce granica opłacalności procedur medycznych wynosząca 105 801 PLN/QALY.

3. GLOBOCAN: Country Fact Stat. Adres: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=616#WOMEN> [cytowany 31 lipca 2013 r.].
4. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów na lata 1999–2010. Adres: <http://85.128.14.124/krn/> [cytowane 31 lipca 2013 r.].
5. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Liczba zachorowań w podziale na kody rozpoznai oraz grupy wiekowe. Adres: http://epid.coi.waw.pl/krn/liczba_zach_rozp/default.asp.
6. Kotarski J., Basta A., Dębski R. i wsp.: Uzupełnione stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV) (stan wiedzy na dzień 19 września 2009 r.). *Ginekol. Pol.* 2009; 80: 870–876.
7. European Centre for Disease Prevention and Control: Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. Sztokholm, styczeń 2008 r.
8. Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines. Key points for policy-makers and health professionals. World Health Organization, 2007.
9. Centers for Disease Control and Prevention: CDC Fact Sheet. Genital HPV Infection. Adres: www.cdc.gov/std/HPV/hpv.pdf. Cytowane za: Macioch T., Niewada M., Wierzba W. i wsp.: Zapobieganie chorobom zależnym od zakażenia HPV – aspekty kliniczne i ekonomiczne stosowania szczepień profilaktycznych. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2010; 8: 69–81.
10. Ostrowska A., Gujski M. (red.): Walka z rakiem szyjki macicy w Polsce. Perspektywy, szanse i rekomendacje dla polityki państwa. Raport z sesji naukowej zorganizowanej przez Szkołę Nauk Społecznych IFiS PAN i dziennik „Służba Zdrowia”. 9 października 2007 r. w Warszawie. Adres: <http://koalicjarsm.pl/?pageId=5&4>.
11. Koutsky L.: Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am. J. Med.* 1997; 102: 3–8.
12. Fundacja MSD dla Zdrowia Kobiet: Profilaktyka HPV w Polsce. Wytyczne dla organizacji programów profilaktycznych przez jednostki samorządu terytorialnego. 2010.
13. Hirnle L.: Zakażenia wirusami HPV – problem medyczny i społeczny. *Ginekol. Prakt.* 2009; 17 (4): 8–12.
14. Markowska J. (red.): Onkologia ginekologiczna. Urban & Partner, Wrocław 2002.
15. Centers for Disease Control and Prevention: Highlights in Minority Health. Styczeń 2005 r. Adres: www.cdc.gov/omh/Highlights/2005/HJan05.htm. Cytowane za: Macioch T., Niewada M., Wierzba W. i wsp.: Zapobieganie chorobom zależnym od zakażenia HPV – aspekty kliniczne i ekonomiczne stosowania szczepień profilaktycznych. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2010; 8: 68–80.
16. U.S. Preventive Services Task Force: Draft Recommendation Statement on Screening for Cervical Cancer. Listopad 2011 r. Adres: www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspscerv.htm [cytowany 31 lipca 2013 r.].
17. National Comprehensive Cancer Network: Cervical Cancer Screening. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines).
18. Urbański K., Kornafel J., Bidziński M. i wsp.: Rak szyjki macicy. Zalecenia PUO z 2009 r. Polska Unia Onkologii.
19. American Cancer Society: Cervical Cancer. Adres: <http://documents.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003094.pdf.pdf>. [cytowany 31 lipca 2013 r.].
20. Majewski S., Sikorski M.: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Zakażeń HPV dotyczące stosowania szczepionek przeciw HPV. *Puls Medycyny* 2007.
21. Cervarix. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
22. Wytyczne WHO 2006. Comprehensive cervical cancer control. Adres: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9241547006/en/index.html> [cytowane 31 lipca 2013 r.].
23. WHO: Weekly epidemiological record. 2009; 84: 117–132.

24. Nowakowski A., Jackowska T., Oszukowski P.J. i wsp.: Profilaktyka raka szyjki macicy – problem interdyscyplinarny. Czy i jak możemy poprawić sytuację w Polsce? *Pediatr. Pol.* 2013; 88: 340–346.
25. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych ustalonych na podstawie art. 31a ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. DzU 2008 nr 164 poz. 1027.
26. Macioch T., Golicki D., Niewada M.: Silgard® i Cervarix® w profilaktyce zakażeń HPV oraz HPV-zależnych zmian chorobowych w obrębie narządów płciowych. Analiza efektywności klinicznej. Raport opracowany dla MSD Polska. Warszawa 2009.
27. Elbasha E.H., Dasbach E.J., Insinga R.P.: Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 28–41.
28. Insinga R.P., Dasbach E.J., Elbasha E.H. i wsp.: Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine* 2007; 26: 128–139.
29. Westra T.A., Stirbu-Wagner I., Dorsman S. i wsp.: Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 75.
30. Annemans L., Rémy V., Oyee J., Llargeron N.: Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 231–245.
31. Olsen J., Jepsen M.R.: Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 2010; 26: 183–191.
32. Bergeron C., Llargeron N., McAllister R. i wsp.: Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 2008; 24: 10–19.
33. Dee A., Howell F.: A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the Irish cervical screening programme. *Eur. J. Public Health* 2010; 20: 213–219.
34. Vanni T., Mendes Luz P., Foss A. i wsp.: Economic modelling assessment of the HPV quadrivalent vaccine in Brazil: a dynamic individual-based approach. *Vaccine* 2012; 30: 4866–4871.
35. Kawai K., de Araujo G.T., Fonseca M. i wsp.: Estimated health and economic impact of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccination in Brazil using a transmission dynamic model. *BMC Infect. Dis.* 2012; 12: 250.
36. Lasocka J., Jakubczyk M., Adamowicz O. i wsp.: Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza ekonomiczna. Raport opracowany dla MSD Polska. Warszawa 2013.

Szanowni Autorzy!

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

Limfadenektomia miednicza i okołaortalna w przypadku raka endometrium

Pelvic and periaortic lymphadenectomy in the treatment of endometrial cancer

Тазовая и околоаортальная лимфаденэктомия в случае рака эндометрия

¹ Oddział Ginekologii i Położnictwa, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie. Ordynator: dr n. med. Marcin Oplawski

² Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

³ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy; Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Pielęgniarstwa Ginekologicznego, Collegium Medicum UMK

Correspondence to: Dr n. med. Marcin Oplawski, Oddział Ginekologii i Położnictwa, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera, os. Złotej Jesieni 1, 31-826 Kraków, tel.: 500 177 291, e-mail: oplawski.m@gmail.com

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

W leczeniu raka błony śluzowej macicy stosuje się leczenie chirurgiczne, radioterapię, chemioterapię, hormonoterapię. Od początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku kontrowersje wzbudza rozległość operacji, szczególnie w zakresie usuwania węzłów chłonnych. Obecnie obowiązująca chirurgiczna klasyfikacja stopnia zaawansowania tego nowotworu wskazuje na konieczność oceny występowania przerzutów do węzłów chłonnych miednicy oraz węzłów okołaortalnych (FIGO 2009). Technika oznaczenia węzła wartownika w raku endometrium jest na etapie opracowywania i jest utrudniona z powodu kilku dróg splotu chłonki z macicy. Usuwanie węzłów chłonnych powinno być elementem chirurgicznej oceny zaawansowania tego nowotworu, gdyż poza wartością diagnostyczno-rokowniczą ma także znaczenie decyzyjne. Zaplanowanie terapii uzupełniającej bez takiej oceny jest nieprecyzyjne. Operacyjna ocena rozległości procesu nowotworowego cechuje się znacznie większą dokładnością niż ocena za pomocą badań obrazowych oraz kryteriów klinicznych zaawansowania tego nowotworu, promowanych przez część ośrodków. Zwiększa się liczba placówek uznających usuwanie węzłów chłonnych za niezbędny element leczenia operacyjnego raka endometrium – przy obecnym poziomie wiedzy prawidłowa ocena stopnia zaawansowania raka endometrium wymaga usuwania węzłów chłonnych. Poszerzenie zabiegu nie zwiększa znacznie liczby powikłań, za to zmniejsza częstość stosowania radioterapii, co korzystnie wpływa na jakość życia chorych. W przypadkach, w których usunięto węzły chłonne miednicy mniejszej wraz z węzłami okołaortalnymi, stwierdzono dłuższy czas wolny od wznowy oraz dłuższe przeżycie. Najczęstsze powikłania takich zabiegów to krwawienie śródoperacyjne, incydenty zakrzepowozatorowe, występowanie *lymphocele*. Korzystne wyniki poszerzenia zabiegu są obserwowane głównie w wyspecjalizowanych ośrodkach ginekologii onkologicznej, w których mediana liczby usuniętych węzłów chłonnych miednicy oraz okołaortalnych jest zdecydowanie większa.

Słowa kluczowe: rak endometrium, leczenie chirurgiczne, usunięcie węzłów chłonnych, powikłania okołoperacyjne, radioterapia

Summary

Treatment of endometrial cancer includes surgery, radiotherapy, chemotherapy, and hormonal therapy. Since early 1990s, a matter of much controversy remains the scope of surgery, particularly in the context of excision of lymph nodes. Currently valid surgical classification of clinical stages entails the need to assess the presence of metastases to pelvic and periaortic nodes (FIGO 2009). Technique of mapping sentinel nodes in endometrial cancer is currently being developed and is inherently complicated due to several routes of lymphatic drainage from the uterus. Excision of lymph nodes should be a part of routine surgical staging, as apart from diagnostic-prognostic value, it is of paramount significance for clinical decision-making process. Planning of adjuvant therapy without such an assessment is imprecise. Intraoperative evaluation of extent of the neoplastic process is much more precise than assessment based on imaging studies or clinical criteria of staging, promoted by some centers. An increasing number of centers consider lymphadenectomy as an indispensable component of endometrial cancer management – according to present-day standards, reliable staging of endometrial cancer requires excision and study of lymph nodes. More extensive

procedure is not associated with significant increase of complication rate, while reduces number of patients requiring radiotherapy, affecting favorably the patients' quality of life. Patients undergoing pelvic and periaortic lymphadenectomy benefit from a longer recurrence-free survival and overall survival. Most frequent complication of these procedures is intraoperative bleeding, thromboembolic events and lymphocele. Favorable effects of a more extensive procedure are seen mainly in centers specialized in gynecologic oncology, where median number of excised pelvic and periaortic lymph nodes is significantly higher.

Key words: endometrial cancer, surgery, lymphadenectomy, postoperative complications, radiotherapy

Содержание

В лечении рака эндометрия применяется хирургическое вмешательство, радиотерапия, химиотерапия, гормонотерапия. С начала девяностых годов XX века вызывает споры масштаб хирургического вмешательства, особенно в области удаления лимфоузлов. Действующая на данный момент хирургическая классификация стадий данной опухоли указывает на необходимость проведения анализа перебарывания метастазов на тазовые и парааортальные лимфатические узлы (FIGO 2009). Техника обозначения сторожевого лимфоузла рака эндометрия находится на этапе разработки и является нечто осложненной из-за нескольких путей стока лимфы из матки. Удаление лимфоузлов должно быть элементом хирургической оценки развития этой опухоли, поскольку кроме диагностически-прогностического значения имеет также значение принятия решения. Планирование дополнительной терапии без такой оценки является неточным. Операционная оценка стадии рака характеризуется значительно большей подробностью чем оценка с помощью образных исследований и клинических критериев развития этого новообразования, популярная в некоторых центрах. Увеличивается количество центров, признающих удаление лимфоузлов в качестве необходимого элемента операционного лечения рака эндометрия – при нынешнем уровне знаний правильная оценка стадии рака эндометрия требует удаления лимфоузлов. Расширение процедуры не увеличивает значительным образом количество осложнений, но уменьшает частоту использования радиотерапии, что благоприятно влияет на качество жизни больных. В случаях, когда удалялись тазовые лимфатические узлы вместе с парааортальными узлами, обнаружены более продолжительные временные промежутки без рецидивов и более высокая выживаемость. Самые частые осложнения таких процедур – это кровоточивость во время операции, тромбэмболические события, наличие *lymphocele*. Положительные результаты расширения процедуры наблюдаются, главным образом, в специализированных центрах онкологической гинекологии, в которых медиана количества удаленных тазовых и парааортальных лимфоузлов преимущественно больше.

Ключевые слова: рак эндометрия, хирургия, удаление лимфатических узлов, периоперационные осложнения, радиотерапия

WPROWADZENIE

Wprowadzenie przez Międzynarodową Federację Położników i Ginekologów (FIGO) w 1989 roku klasyfikacji patomorfologiczno-chirurgicznej raka błony śluzowej trzonu macicy jest wraz z tendencją do radykalizacji postępowania operacyjnego. Świadczy o tym zalecanie przez FIGO oceny węzłów chłonnych oraz rozszerzonego usuwania macicy nawet we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania. W 2009 roku FIGO uwzględniła w tej klasyfikacji zajęcie zarówno węzłów chłonnych miednicy, jak i, osobno, węzłów okołoaortalnych. Usunięcie węzłów chłonnych jako element chirurgicznej oceny zaawansowania raka endometrium ma nie tylko wartość diagnostyczno-rozpoznawczą, ale także – przede wszystkim – znaczenie decyzyjne⁽¹⁻⁴⁾. Bez tej oceny niemożliwe staje się zaplanowanie terapii uzupełniającej. Określenie rozległości procesu nowotworowego podczas operacji cechuje się znacznie większą precyzją niż ocena dokonana podczas badania klinicznego. Coraz więcej ośrodków uznaje usuwanie

INTRODUCTION

Pathological-surgical classification of endometrial cancer introduced by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) in 1989 reflected the trend towards a more radical surgical strategy. This is further confirmed by FIGO recommendation concerning assessment of lymph nodes and extended hysterectomy even at early clinical stages. In 2009, FIGO included in this classification both invasion of pelvic nodes and, separately, periaortic nodes. Excision of lymph nodes as a component of surgical assessment of progress of endometrial cancer not only has great diagnostic-prognostic value, but is of paramount significance in clinical decision-making⁽¹⁻⁴⁾. Planning of adjuvant treatment appears impossible without such an evaluation. Intraoperative determination of extent of the disease is much more precise than any assessment performed based on clinical examination. More and more centers consider lymphadenectomy as an indispensable component of endometrial cancer treatment⁽⁵⁾. At present, several research

węzłów chłonnych za niezbędny element leczenia operacyjnego raka endometrium⁽⁵⁾. Obecnie część projektów badawczych koncentruje się na ocenie stopnia zaawansowania nowotworu na podstawie badań obrazowych, głównie nuklearnego rezonansu magnetycznego. Podkreśla się przydatność MRI w nowotworach o potencjalnie niskiej złośliwości^(6,7). W ponad 70% przypadków raka endometrium usuwane są węzły chłonne, w których nie stwierdza się przerzutów komórek nowotworowych, dlatego badacze poszukują kryteriów przedoperacyjnych tak samo przydatnych w ocenie rozległości zabiegu jak „kryteria Mayo” czy – jak chcą Kang i wsp. – połączenie badań histopatologicznych z MRI i PET⁽⁸⁻¹³⁾. Ocenia się, iż odsetek przerzutów do węzłów chłonnych miednicy w raku endometrium wynosi 9–35%⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, zaś odsetek przerzutów węzłowych okołoaortalnych – do 29%⁽¹⁷⁾. Nasuwa się pytanie, w jakim stopniu radykalność operacji poprawia 5-letnie przeżycie oraz jaki ma wpływ na jakość życia. O rozległości zabiegu operacyjnego często decydują wiek oraz obciążenia ogólnozdrowotne^(17,18). W badaniach randomizowanych stwierdzono, że występowanie przerzutów w węzłach chłonnych pogarsza rokowanie co do przeżycia i czasu wolnego od wznowy^(19,20). W przypadku raka endometrium proponowane są trzy różne sposoby postępowania, czyli rezygnacja z usuwania węzłów chłonnych, systemowe usuwanie węzłów chłonnych (najczęściej miednicy) oraz pobieranie jedynie zmienionych węzłów (zwykle okołoaortalnych).

WARTOŚĆ LIMFADENEKTOMII MIEDNICZEJ

Podratz i wsp.⁽²¹⁾ wykazali, w oparciu o materiał własny, wartość terapeutyczną limfadenektomii. Podobny pogląd prezentują Mohan i wsp.⁽²²⁾ Za poszerzonym leczeniem operacyjnym ze względów terapeutycznych przemawiają również retrospektywne badania Bristowa i wsp.⁽²³⁾, wskazujących na pozytywne efekty każdej cytoredukcji. Zgadzają się z tym Morrow i wsp.⁽⁸⁾, którzy odnotowali, iż przeżywalność w grupie pacjentek, u których wykonano limfadenektomię i nie zastosowano radioterapii, była wyższa niż u chorych poddanych napromienianiu bez limfadenektomii. Badania potwierdzają także lepszą jakość życia pacjentek niepoddawanych radioterapii. Część autorów za korzystne uznaje usuwanie powiększonych węzłów chłonnych z przerzutami⁽²⁴⁾. Z kolei w badaniach Carierra i wsp.⁽²⁵⁾ różnica między wskaźnikami przeżywalności w grupie pacjentek z rakiem endometrium, w zależności od wykonanej lub nie limfadenektomii, nie była istotna statystycznie. W dwóch badaniach Trimble i wsp.^(26,27) nie wykazują korzyści terapeutycznych płynących z usunięcia węzłów chłonnych w tym nowotworze. Przełomem dotyczącym znaczenia terapeutycznego usuwania węzłów chłonnych miednicy było randomizowane badanie ASTEC pod kierownictwem Kitchenera i wsp.⁽²⁸⁾ Badanie przeprowadzono w Ameryce Północnej

projects focus on assessment of cancer extent based on imaging studies, mainly nuclear magnetic resonance imaging (MRI). Role of MRI in staging of potentially low malignancy tumors is being emphasized^(6,7). However, in over 70% of endometrial cancer cases, excised lymph nodes do not contain metastatic cancer cells, so there is on-going search for preoperative criteria similarly useful to assess the extent of surgery as “Mayo criteria” or – as suggest Kang *et al.* – a combination of histological and imaging studies, e.g. MRI and PET⁽⁸⁻¹³⁾. Incidence rate of metastases to lymph nodes in endometrial cancer is estimated at 9–35%⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, while that of metastases to periaortic nodes – at up to 29%⁽¹⁷⁾. Question arises, how extent of surgery improves 5-years’ survival rate and how does it affect the patients’ quality of life. Extent of surgery is often determined by patient’s age and pre-existing comorbidity^(17,18). Randomized trials have demonstrated that presence of lymph node metastases negatively affects prognosis concerning overall and recurrence-free survival^(19,20). In the case of endometrial cancer, three strategies are currently suggested, i.e. abstaining from lymphadenectomy, systemic lymphadenectomy (usually pelvic) and excision of grossly abnormal nodes only (usually periaortic).

ROLE OF PELVIC LYMPHADENECTOMY

Podratz *et al.*⁽²¹⁾, based on own material, confirmed the therapeutic value of lymphadenectomy. A similar view is presented by Mohan *et al.*⁽²²⁾ The idea of a more extensive surgery for therapeutic reasons is also supported in retrospective studies by Bristow *et al.*⁽²³⁾, who emphasize beneficial effects of every cytoreduction. Morrow *et al.*⁽⁸⁾ agree with this view, denoting that survival in the group of patients undergoing lymphadenectomy without radiotherapy was superior to that seen in those who underwent radiotherapy without lymphadenectomy. Studies confirm better quality of life of non-irradiated patients. Some authors consider beneficial excision of only enlarged (potentially metastatic) lymph nodes⁽²⁴⁾. On the other hand, in the study by Carierra *et al.*⁽²⁵⁾, the difference between survival indices in the group of endometrial cancer patients depending on whether lymphadenectomy has been performed or not, was not statistically significant. Two studies by Trimble *et al.*^(26,27) have not shown any therapeutic benefits from excision of lymph nodes in this malignancy. A breakthrough concerning therapeutic significance of pelvic lymphadenectomy came with publication of randomized ASTEC trial, coordinated by Kitchener *et al.*⁽²⁸⁾ performed in North America and Europe (including Poland). Looking at recurrence-free survival and overall survival, the authors noticed lack of therapeutic benefit of pelvic lymphadenectomy and associated therewith increase of perioperative risk. A Korean meta-analysis by Kim *et al.*⁽²⁹⁾ revealed that excision of lymph nodes does affect survival and planning of future therapy in high-risk

oraz w Europie (m.in. w Polsce). Analizując czas wolny od wznowy oraz przeżycia pacjentek, autorzy stwierdzili brak korzyści terapeutycznych limfadenektomii miedniczej oraz zwiększone ryzyko okołoooperacyjne. W metaanalizie koreańskiej Kim i wsp.⁽²⁹⁾ stwierdzili, że usuwanie węzłów chłonnych ma wpływ na przeżycie oraz planowanie przyszłej terapii w przypadku pacjentek o podwyższonym ryzyku oraz pod warunkiem usunięcia co najmniej 10 węzłów chłonnych. Forde i wsp. w badaniu dotyczącym jakości leczenia raka endometrium wyciągnęli podobne wnioski, przede wszystkim wskazując na konieczność systematyzacji i zdefiniowania systemowej limfadenektomii miedniczej i okołoaortalnej, a także zwracając uwagę na wyszkolenie ginekologów onkologów oraz patologów oceniających preparat⁽³⁰⁾. We wnioskach w badaniu ASTEC uznano celowość wykonywania limfadenektomii jedynie w przypadku nowotworów gorzej rokujących. Po porównaniu grup uznano, że o wdrożeniu radioterapii decydują inne wskazania kwalifikujące pacjentki do grupy średniego bądź zwiększonego ryzyka, takie jak np. niższy stopień zróżnicowania, nieendometrioidalny typ histologiczny, rozrost brodawczakowaty, wielkość guza czy rozszerzenie się choroby poza trzon macicy. Przerzuty w węzłach są jedynie jednym z wielu, niekoniecznym parametrem wpływającym na wdrożenie uzupełniającej radioterapii. Takie postępowanie rekomendowane jest również przez Marianiego i wsp., a także Creutzberg i wsp., którzy w randomizowanym badaniu PORTEC wykazali brak korzyści stosowania radioterapii w I i II stopniu zaawansowania nowotworu ocenionego klinicznie oraz brak konieczności uzyskania informacji o stanie węzłów chłonnych. Autorzy ci nie potwierdzili pozytywnego wpływu radioterapii na odsetek 5-letnich przeżyć w raku endometrium w I stopniu klinicznego zaawansowania, natomiast zaobserwowali 4-krotnie wyższe ryzyko powikłań po leczeniu promieniami^(31,32). Dane te przemawiają przeciwko rutynowemu stosowaniu radioterapii uzupełniającej. W przypadku wznów miejscowych jako leczenie uzupełniające Podratz i wsp. oraz Straughn i wsp. wskazują jedynie brachyterapię^(21,33). Selvaggi i wsp.⁽³⁴⁾ usuwali średnio 14 węzłów miedniczych i postulują wykonywanie limfadenektomii ze względów prognostycznych, co jednak nie zwiększa czasu przeżycia chorych. We wnioskach badania ASTEC nie rekomenduje się usuwania węzłów chłonnych we wczesnych stadiach zaawansowania nowotworu. Podobnie wyniki uzyskali Zuurendonk i wsp.⁽³⁵⁾, określając prawdopodobieństwo przerzutów do węzłów w przypadku młodych kobiet z pierwotnie niskim stopniem zaawansowania jako bliskie zeru. Jednak przypisanie nowotworowi niskiego potencjału złośliwości jest dosyć ryzykowne. W badaniu Frumovitz i wsp.⁽²⁰⁾ w przypadku nowotworów przedoperacyjnie zaliczonych do raków o niskim stopniu złośliwości po zastosowaniu poszerzonego protokołu chirurgicznego 15% zostało zakwalifikowanych do wyższego stopnia zaawansowania FIGO – okazało się, że pierwotna

patients and providing that at least 10 nodes are excised. Forde *et al.* in a study concerning quality of endometrial cancer treatment have drawn similar conclusions, emphasizing mainly the need of comprehensive and precise definition of systemic pelvic and periaortic lymphadenectomy and the importance of training of gynecologists oncologists and pathologists studying surgical specimens⁽³⁰⁾. Conclusions from the ASTEC trial include justification for lymphadenectomy only in cases with a less favorable prognosis. Comparison of study groups revealed that use of radiotherapy depends on other indications qualifying patients to intermediate- or high-risk groups, e.g. poor differentiation grade, non-endometrioid histological type, papilloma-like proliferation, tumor size and expansion beyond uterine body. Lymph node metastases are only one out of a multitude, non-obligatory parameters affecting implementation of adjuvant therapy. Such a line of action is also recommended by Mariani *et al.*, and by Creutzberg *et al.* in the randomized PORTEC trial, which showed lack of clinical benefit in using radiotherapy in clinical stages I and II, as well as lack of need to obtain information about lymph node status. These authors did not confirm a positive effect of radiotherapy on 5-year survival rate in FIGO stage I endometrial cancer, while there was a 4-fold increase of complication rate after irradiation^(31,32). These data speak against a routine use of adjuvant radiotherapy. In the case of local recurrence, Podratz *et al.* and Straughn *et al.* suggest brachytherapy as the only adjuvant treatment^(21,33). Selvaggi *et al.*⁽³⁴⁾ removed a mean of 14 pelvic lymph nodes and postulate lymphadenectomy for prognostic reasons only, which did not improve the patients' survival rates. Conclusions of the ASTEC trial do not recommend lymphadenectomy in early clinical stages. Similar results were obtained by Zuurendonk *et al.*⁽³⁵⁾, defining probability of metastases to lymph nodes in young women with primary early-stage disease as close to zero. However, attribution of low malignancy potential to a particular tumor case is rather risky. In the study by Frumovitz *et al.*⁽²⁰⁾, among tumors qualified before surgery as low-grade, 15% had to be re-staged to a higher FIGO stage after extended surgical protocol – it turned out that initial assessment of tumor differentiation grade was imprecise. Similar results were obtained by Boren *et al.*⁽¹⁶⁾ assessing patients with tumors initially limited to uterine body with those with invasion of the uterine cervix. They found metastases in pelvic lymph nodes in 17% and 29%, respectively and in periaortic nodes – in 8% and 17%, respectively. These results indicate that pelvic lymphadenectomy should be mandatory in this cancer type if staging is to be reliable, even in spite of lack of evidence as to improved survival after such a procedure.

PERIAORTIC LYMPHADENECTOMY

It is estimated that metastases to periaortic lymph nodes are present in 2–10%, and to pelvic nodes – in 50%^(36,37)

ocena stopnia zróżnicowania nowotworu była nieprecyzyjna. Podobne rezultaty uzyskali Boren i wsp.⁽¹⁶⁾ Porównując pacjentki z rakiem pierwotnie ograniczonym do trzonu macicy z grupą, w której zajęta była szyjka macicy, stwierdzili przerzuty w węzłach chłonnych miednicy odpowiednio u 17% i 29%, a w węzłach okołoaortalnych u 8% i 17%. Wyniki te świadczą o tym, że węzły chłonne miednicy w tym raku należy usuwać obligatoryjnie, aby uzyskać prawidłową ocenę stopnia zaawansowania klinicznego, pomimo braku dowodów na zwiększenie przeżywalności po takim zabiegu.

LIMFADENEKTOMIA OKOŁOAORTALNA

Szacuje się, że przerzuty w węzłach okołoaortalnych występują u 2–10%, zaś przerzuty do węzłów miednicy u 50%^(36,37). W badaniu Abu-Rustuma i wsp.⁽³⁸⁾ izolowane przerzuty do węzłów okołoaortalnych zidentyfikowano jedynie w 1% przypadków. W japońskim badaniu SEPAL⁽⁵⁾ na dużej grupie pacjentek przerzuty do węzłów chłonnych miednicy i okołoaortalnych stwierdzono u 18% leczonych kobiet, jednocześnie wydzielając grupę średniego i dużego ryzyka – 29% pacjentek. W badaniu wykazano korzystny wpływ systemowej limfadenektomii miedniczej oraz okołoaortalnej. W projekcie brały udział dwie wysoko wyspecjalizowane jednostki onkologiczne, w których jakość zabiegów była kontrolowana, a limfadenektomia bardzo precyzyjna. We wnioskach odniesiono się do badania ASTEC i stwierdzono, że nie było tak dokładnych wytycznych co do zakresu i jakości limfadenektomii. Również Turan i wsp.⁽³⁹⁾ postulują, aby zakres limfadenektomii w raku endometrium sięgał do żyły nerkowej lewej. Smith i wsp.⁽⁴⁰⁾ stwierdzają, że największy wpływ na korzyści w przypadku limfadenektomii ma jakość wykonywanego zabiegu. Z kolei w japońskim badaniu Ueda i wsp.⁽⁴¹⁾ nie potwierdzili korzyści terapeutycznych oraz prognostycznych limfadenektomii okołoaortalnej w bardzo zaawansowanych nowotworach. Podane wyniki świadczą o konieczności przeprowadzania operacji w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach onkologicznych, gdzie jakość zabiegów chirurgicznych jest poddawana stałej i rzetelnej ocenie.

WYKORZYSTANIE TECHNIKI WĘZŁA WARTOWNIKA

Zastosowanie techniki węzła wartowniczego w przypadku raka endometrium jest skomplikowane. Procedura mapowania układu chłonnego następuje z trudnością, a sposób podania znacznika wiąże się ze sposobem przerzutowania raka endometrium. Stosuje się kilka dróg podania znacznika – histeroskopowo lub śródoperacyjnie podsurowicówkowo^(42–44). Podając znacznik podsurowicówkowo, Frumovitz i wsp. nie uzyskali zadowalających wyników⁽⁴⁵⁾. Coraz więcej zwolenników ma podawanie znacznika podśluzówkowo pod kontrolą histeroskopu,

of the cases. In the study by Abu-Rustuma *et al.*⁽³⁸⁾, isolated periaortic nodal metastases were identified in 1% only. In the Japanese SEPAL trial⁽⁵⁾ on a large group of patients, metastases to pelvic and periaortic lymph nodes were seen in 18% of women, although an intermediate- and high-risk group has been identified, where corresponding value rose to 29%. This study documented a beneficial effect of systemic pelvic and periaortic lymphadenectomy. The project recruited two highly specialized oncologic centers with controlled quality of surgical procedures and a very precise lymphadenectomy. In conclusion, the authors state that the ASTEC trial was flawed by lack of so precise guidelines concerning scope and quality of lymphadenectomy. Also Turan *et al.*⁽³⁹⁾ suggest that scope of lymphadenectomy in endometrial cancer should reach left renal vein. Smith *et al.*⁽⁴⁰⁾ state that the greatest impact on benefits associated with lymphadenectomy has quality of the procedure. On the other hand, Japanese trial by Ueda *et al.*⁽⁴¹⁾ did not confirm therapeutic and prognostic benefits of periaortic lymphadenectomy in far-advanced cases. Presented results indicate that such procedures should be performed in specialized oncologic centers, where quality surgery is subject to continuous and reliable control.

ROLE OF SENTINEL NODE TECHNIQUE

Use of sentinel node technique in the case of endometrial cancer is rather complicated. Procedure of mapping the lymphatic system is fraught with problems, while technique of marker application is associated with mechanism of spread of endometrial cancer. Several routes of application are currently used: hysteroscopic or subserous during surgery^(42–44). Using the subserous route, Frumovitz *et al.* did not obtain satisfactory results⁽⁴⁵⁾. Increasingly popular becomes the submucosal hysteroscopic route, although the mere application technique needs standardization⁽⁴⁶⁾. Also, assessment of further management and role of micrometastases in the setting of sentinel node are still ambiguous⁽⁴⁷⁾. Large multicenter trial SENTI-ENDO⁽⁴⁴⁾ is currently underway, with the primary goal to assess applicability of sentinel node technique in patients at low risk of primary diagnosis of endometrial cancer, which should significantly reduce the scope of surgery and aid in planning the most appropriate therapy.

SUMMATION

In most authors' opinion, the decision about extending the scope of surgery to pelvic and periaortic lymphadenectomy is based on such factors as moderate and low histological differentiation grade (G2, G3), tumor size > 2 cm, other than endometrioid histological type, infiltration of myometrium of over > 50%, estrogen-independent tumor and papillomatous and solid tumor types.

niemniej technika podania wymaga standaryzacji⁽⁴⁶⁾. Niejednoznaczna jest również ocena dalszego postępowania i roli mikroprzerzutów w przypadku węzła wartowniczego⁽⁴⁷⁾. Obecnie prowadzone jest duże międzyośrodkowe badanie SENTI-ENDO⁽⁴⁴⁾, którego głównym celem jest ocena możliwości zastosowania techniki węzła wartowniczego w przypadku niskiego ryzyka pierwotnego rozpoznania raka endometrium, co powinno ograniczyć zakres zabiegu chirurgicznego i pomóc zaplanować prawidłową terapię.

PODSUMOWANIE

Według większości autorów decyzja o poszerzeniu zabiegu o limfadenektomię miedniczą oraz okołoaortalną zależy od takich wskazań, jak średnie i niskie zróżnicowanie nowotworu (G2, G3), wielkość guza > 2 cm, inne niż endometrioidalny typy histologiczne, naciek mięśnia macicy > 50%, nowotwór estrogenoniezależny, brodawczakowaty i lity. Dane tego typu trudno uzyskać w trakcie zabiegu w badaniu śródoperacyjnym, dlatego część autorów uważa, że nie ma możliwości ograniczenia limfadenektomii tylko do tych przypadków. Według Creasmana i wsp.⁽¹⁴⁾ w raku endometrium sklasyfikowanym pierwotnie jako I stopień zaawansowania klinicznego odsetek przerzutów do węzłów wynosi 9,6–11,8%, z kolei Frumovitz i wsp.⁽²⁰⁾ aż 15% pacjentek po ocenie chirurgicznej zakwalifikowały do wyższego stopnia zaawansowania FIGO. Zmiana podejścia do klasyfikacji raka endometrium była spowodowana jej niedokładnością, poszerzeniem wiedzy o biologii tego nowotworu oraz lepszym poznaniem dróg szerzenia się poza macicę^(5,9). Pomimo 25 lat obowiązywania klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej FIGO 1988 oraz modyfikacji w 2009 roku usuwanie węzłów chłonnych, zwłaszcza węzłów okołoaortalnych, w przypadku raka endometrium nadal wzbudza kontrowersje. Problemem, na który wskazuje część autorów w przypadku poszerzonego wycięcia macicy wymagającego rozległej eksploracji przestrzeni zaotrzewnowej, pomimo pewnych jego korzyści, jest zwiększone ryzyko operacyjne, co staje się kolejnym argumentem przeciwko usuwaniu węzłów chłonnych. Chore z rakiem endometrium to najczęściej pacjentki starsze, otyłe, obciążone wieloma schorzeniami internistycznymi (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze). Zdaniem niektórych badaczy⁽³¹⁾ poszerzenie zabiegu o wycięcie węzłów chłonnych zwiększa ogólne ryzyko operacyjne – postulują oni wykonywanie jedynie biopsji podejrzanych makroskopowo węzłów chłonnych. Jednak śródoperacyjna ocena węzłów chłonnych rzadko koreluje z pooperacyjnym rozpoznaniem histopatologicznym⁽⁴⁸⁾. Opracowany system oceny skrawków mrożonych w przypadku raka endometrium oparty na głębokości naciekania mięśnia, rozległości procesu nowotworowego oraz stopniu zajęcia naczyń jest zbyt mało precyzyjny, aby stwierdzić konieczność zastosowania terapii uzupełniającej, natomiast technika węzła wartownika jest na etapie

Such data are difficult to obtain during surgery by intraoperative examination, therefore most authors consider that limitation of lymphadenectomy to such cases only is unjustified. According to Creasman *et al.*⁽¹⁴⁾, endometrial cancer initially classified as FIGO stage I, the rate of lymph node metastases is 9.6–11.8%, while Frumovitz *et al.*⁽²⁰⁾ have had to re-stage to a higher grade as much as 15% of their patients after surgical evaluation. Change of approach to clinical classification of endometrial cancer resulted from lack of precision, better understanding of biology of this malignancy and routes of its extrauterine spread^(5,9). In spite of over 25 years of using the 1988 FIGO surgical-pathological classification system and its modification in 2009, excision of lymph nodes, mainly periaortic, in the setting of endometrial cancer is still a matter of much controversy. The issue highlighted by some authors in the case of expanded hysterectomy requiring extensive exploration of retroperitoneal space, in spite of its indisputable benefits, is an increased surgical risk, thus becoming another argument against lymphadenectomy. Endometrial cancer patients are most often obese and elderly women, burdened by multiple and severe medical problems (diabetes, arterial hypertension). Some investigators⁽³¹⁾ consider that addition of lymphadenectomy to baseline surgery increases the overall surgical risk and suggest biopsy of suspicious-looking lymph nodes. However, intraoperative evaluation of lymph nodes rarely correlates with postoperative (final) histological diagnosis⁽⁴⁸⁾. Currently used system of assessment of frozen sections in the case of endometrial cancer, based on analysis of depth of infiltration of muscle, extension of cancer and degree of infiltration of blood vessels, is not precise enough, so as to qualify patients to adjuvant therapy, while the sentinel node technique is still at the phase of development^(42,46,47). Large-scale studies indicate that expanded hysterectomy with lymphadenectomy, performed by an experienced surgeon, does not increase surgical risk^(5,29). An alternative for traditional expanded hysterectomy with lymphadenectomy is laparoscopic radical hysterectomy. This procedure is routinely performed in the French centers. Laparoscopic technique does not compromise effectiveness nor oncologic sterility, while final outcomes are similar to that obtained by traditional open surgery. Laparoscopic procedure is less invasive and less burdensome for the patient, but must be performed by an adequately experienced surgical team^(49,50). Surgical treatment of malignant tumors must be maximally effective, which mainly depends on improved detection of the disease at an early stage. A significant progress in correct qualification of patients to most appropriate surgical treatment in the case of endometrial cancer would be the ability to identify cancer metastases to the lymph nodes prior to or during surgery, followed by selective lymphadenectomy. Nevertheless, at present surgery remains the most effective way to detect metastatic cancer cells in the lymph nodes.

opracowywania^(42,46,47). Badania na dużych grupach pacjentek wskazują, że rozszerzone usunięcie macicy wraz z węzłami chłonnyymi, wykonywane przez doświadczonego operatora, nie zwiększa ryzyka operacyjnego^(5,29). Alternatywą dla tradycyjnego rozszerzonego usunięcia macicy wraz z węzłami chłonnyymi jest laparoskopowe radykalne usunięcie macicy. Takie postępowanie jest rutynowo przeprowadzane w ośrodkach francuskich. Operacja laparoskopowa nie zmniejsza skuteczności postępowania oraz sterylności onkologicznej, a wyniki leczenia są porównywalne z zabiegiem tradycyjnym. Zabieg laparoskopowy jest mniej inwazyjny oraz mniej obciążający dla pacjentki, jednak powinien być wykonywany przez doświadczony zespół operacyjny^(49,50). Leczenie operacyjne nowotworów musi być maksymalnie skuteczne, co zależy głównie od zwiększonej wykrywalności wczesnych postaci nowotworu. Dużym postępem w kwalifikowaniu do odpowiedniego postępowania operacyjnego w przypadku raka endometrium byłaby możliwość wykrywania przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych przed lub podczas zabiegu oraz następowo selektywna limfadenektomia. Niemniej jednak obecnie nie ma skuteczniejszej metody wykrycia przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych niż operacyjna.

Prawidłowa kwalifikacja do leczenia uzupełniającego wymaga oceny chirurgicznej stopnia zaawansowania nowotworu. Stan węzłów chłonnych miednicy oraz okołoaortalnych w przypadkach raka endometrium ma duże znaczenie w planowaniu leczenia uzupełniającego.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Lewin S.N., Herzog T.J., Barrena Medel N.I. i wsp.: Comparative performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116: 1141–1149.
- Zaino R.J.: FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2009; 28: 1–9.
- Petru E., Lück H.J., Stuart G. i wsp.: Gynecologic Cancer Intergroup (GCI) proposals for changes of the current FIGO staging system. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009; 143: 69–74.
- Zaino R.J.: Lymph-vascular space invasion in endometrial adenocarcinoma: confusion, confessions, and conclusions. *Gynecol. Oncol.* 2002; 87: 240–242.
- Todo Y., Kato H., Kaneuchi M. i wsp.: Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375: 1165–1172.
- Duncan K.A., Drinkwater K.J., Frost C. i wsp.: Staging cancer of the uterus: a national audit of MRI accuracy. *Clin. Radiol.* 2012; 67: 523–530.
- Beddy P., O'Neill A.C., Yamamoto A.K. i wsp.: FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging. *Radiographics* 2012; 32: 241–254.
- Morrow C.P., Bundy B.N., Kurman R.J. i wsp.: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 1991; 40: 55–65.
- Convery P.A., Cantrell L.A., Di Santo N. i wsp.: Retrospective review of an intraoperative algorithm to predict lymph node metastasis in low-grade endometrial adenocarcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2011; 123: 65–70.
- Dowdy S.C., Borah B.J., Bakum-Gamez J.N. i wsp.: Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2012; 127: 5–10.
- Kang S., Lee J.M., Lee J.K. i wsp.: How low is low enough? Evaluation of various risk-assessment models for lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean multicenter study. *J. Gynecol. Oncol.* 2012; 23: 251–256.
- Kang S., Kang W.D., Chung H.H. i wsp.: Preoperative identification of a low-risk group for lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1329–1334.
- Kang S., Togo Y., Odagiri T. i wsp.: A low-risk group for lymph node metastasis is accurately identified by Korean gynecologic oncology group criteria in two Japanese cohorts with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2013; 129: 33–37.
- Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. i wsp.: Carcinoma of the corpus uteri. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. *J. Epidemiol. Biostat.* 1998; 3: 35–61.
- Creasman W.T.: Endometrial cancer: incidence, prognostic factors, diagnosis, and treatment. *Semin. Oncol.* 1997; 24 (supl. 1): S1-140–S1-150.
- Boren T., Lea J., Kehoe S. i wsp.: Lymph node metastasis in endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus with occult cervical involvement. *Gynecol. Oncol.* 2012; 127: 43–46.
- Furberg A.S., Thune I.: Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int. J. Cancer* 2003; 104: 669–676.
- Weiderpass E., Persson I., Adami H.O. i wsp.: Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 185–192.
- Nout R.A., Smit V.T., Putter H. i wsp.: PORTEC Study Group: Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 816–823.
- Frumovitz M., Singh D.K., Meyer L. i wsp.: Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; 95: 463–468.
- Podratz K.C., Mariani A., Webb M.J.: Staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 1998; 70: 163–164.
- Mohan D.S., Samuels M.A., Selim M.A. i wsp.: Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1998; 70: 165–171.
- Bristow R.E., Zerbe M.J., Rosenshein N.B. i wsp.: Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol. Oncol.* 2000; 78: 85–91.
- Soliman P.T., Frumovitz M., Spannuth W. i wsp.: Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol. Oncol.* 2010; 119: 291–294.

25. Carriero C., Nappi L., Melilli G.A. i wsp.: Prognostic factors and selective use of vaginal hysterectomy in early stage endometrial carcinoma. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1999; 20: 408–411.
26. Trimble E.L.: Saving the lymph nodes. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2000; 21: 13–16.
27. Trimble E.L., Kosary C., Park R.C.: Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 1998; 71: 340–343.
28. ASTEC study group; Kitchener H., Swart A.M., Qian Q. i wsp.: Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373: 125–136.
29. Kim H.S., Suh D.H., Kim M.K. i wsp.: Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2012; 42: 405–412.
30. Forde G.K., Carlson J.W., Downey G.O. i wsp.: A quality process study of lymph node evaluation in endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2011; 30: 335–339.
31. Mariani A., Webb M.J., Keeney G.L. i wsp.: Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 182: 1506–1519.
32. Creutzberg C.L., van Putten W.L.J., Koper P.C.M. i wsp.: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma.* *Lancet* 2000; 355: 1404–1411.
33. Straughn J.M., Kleinberg M.J., Leath C.A. i wsp.: Conservative management of endometrial carcinoma with myometrial invasion after surgical staging. *Gynecol. Oncol.* 2001; 80: 275–279.
34. Selvaggi L., Loizzi V., Lorusso M. i wsp.: Lymphadenectomy versus no lymphadenectomy in endometrial carcinoma: a retrospective analysis of 410 patients. *J. Gynecol. Surg.* 2010; 26: 93–98.
35. Zuurendonk L.D., Smit R.A., Mol B.W.J. i wsp.: Routine pelvic lymphadenectomy in apparently early stage endometrial cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2006; 32: 450–454.
36. Dowdy S.C., Mariani A.: Lymphadenectomy in endometrial cancer: when, not if. *Lancet* 2010; 375: 1138–1140.
37. Yokoyama Y., Maruyama H., Sato S., Saito Y.: Indispensability of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancers. *Gynecol. Oncol.* 1997; 64: 411–417.
38. Abu-Rustum N.R., Gomez J.D., Alektiar K.M. i wsp.: The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol. Oncol.* 2009; 115: 236–238.
39. Turan T., Hizli D., Sarici S. i wsp.: Is it possible to predict para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 158: 274–279.
40. Smith D.C., Macdonald O.K., Lee C.M., Gaffney D.K.: Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2008; 18: 255–261.
41. Ueda Y., Okazawa M., Enomoto T. i wsp.: Dissection of unsuspected para-aortic lymph nodes does not improve prognosis of advanced endometrial carcinoma with intra- or extra-abdominal metastasis. *Anticancer Res.* 2011; 31: 4513–4517.
42. Pityński K., Basta A., Oplawski M. i wsp.: Znakowanie węzłów limfatycznych i poszukiwanie węzła wartowniczego w raku szyjki macicy, raku endometrium i raku sromu. *Ginekol. Pol.* 2003; 74: 830–835.
43. Kuehn T., Kriegenberg R.: Sentinel node mapping in gynecologic malignancies. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2000; 264: 113–115.
44. Ballester M., Dubernard G., Lécuru F. i wsp.: Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol.* 2011; 12: 469–476.
45. Frumovitz M., Bodurka D.C., Broaddus R.R. i wsp.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104: 100–103.
46. Delaloye J.F., Pampallona S., Chardonnens E. i wsp.: Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2007; 106: 89–93.
47. Delpech Y., Coutant C., Darai E., Barranger E.: Sentinel lymph node evaluation in endometrial cancer and the importance of micrometastases. *Surg. Oncol.* 2008; 17: 237–245.
48. Petersen R.W., Quinlivan J.A., Casper G.R., Nicklin J.L.: Endometrial adenocarcinoma – presenting pathology is a poor guide to surgical management. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 40: 191–194.
49. Eltabbakh G.H., Shamonki M.I., Moody J.M., Garafano L.L.: Hysterectomy for obese women with endometrial cancer: laparoscopy or laparotomy. *Gynecol. Oncol.* 2000; 78: 329–335.
50. Eltabbakh G.H., Shamonki M.I., Moody J.M., Garafano L.L.: Laparoscopy as the primary modality for the treatment of women with endometrial carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 378–387.

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 dentystów prenumerata czasopisma „**Current Gynecologic Oncology**”

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

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

Guzy jajnika w ciąży

Ovarian tumors in pregnancy

Опухоли яичников во время беременности

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

Correspondence to: Dr hab. n. med. Anna Markowska, Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych UM w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, tel.: 61 841 93 22

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Guzy jajnika w ciąży występują u 2,3–8,8% ciężarnych. Większość z nich to torbiele łagodne, które samoistnie znikają po 9.–10. tygodniu ciąży. W diagnozowaniu pomocne jest badanie ultrasonograficzne oraz rezonans magnetyczny. Przeciwwskazana jest tomografia komputerowa. Najczęstszymi zmianami łagodnymi są potworniaki i torbielakogruczolak. Wśród wszystkich guzów jajnika w ciąży 2,15–13% stanowią guzy złośliwe. Najczęstsze są guzy germinalne, a następnie typu *borderline* i raki jajnika. W guzach germinalnych i *borderline* postępowanie obejmuje adnektomię jednostronną. W inwazyjnych rakach jajnika leczenie jest zindywidualizowane. W stopniu IA G1 postępowanie jest podobne jak w guzach granicznych, a po porodzie może być dokonana ponowna ocena zaawansowania. W stopniach wczesnych raka (IA G2 i G3, IB, IC i IIA) zaleca się dodatkowo wykonanie limfadenektomii i zastosowanie chemioterapii opartej na platynie. W stopniach zaawansowanych istnieją różne możliwości, włącznie z operacją radykalną, połączoną z terminacją ciąży przed 20.–24. tygodniem ciąży i leczeniem adiuwantowym. Inną opcją jest stosowanie chemioterapii neoadiuwantowej w ciąży i przeprowadzenie cytoredukcji po porodzie. Na życzenie matki można rozważyć opóźnienie leczenia do czasu urodzenia dziecka. Leczenie chemiczne w czasie ciąży nie wywiera szkodliwego wpływu na płód, jeśli jest zastosowane w II i III trymestrze ciąży; jednym z rzadkich powikłań jest opóźnienie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (IUGR). Przeżycia kobiet z rakiem jajnika rozpoznany w ciąży nie różnią się od stwierdzanych w raku jajnika bez ciąży.

Słowa kluczowe: guzy jajnika, rak jajnika, ciąża, chemioterapia, laparotomia

Summary

Ovarian tumors develop in 2.3–8.8% of pregnant women. Most of them are benign cysts which vanish spontaneously after the 9th or 10th week of gestation. Ultrasound examination and magnetic resonance imaging are helpful diagnostic tools. Computed tomography, however, is contraindicated. The most common benign lesions are teratomas and cystadenomas. Malignant tumors account for 2.15–13% of all ovarian tumors in pregnant patients. Germ cell tumors, followed by borderline tumors and ovarian carcinomas constitute the most common ones. The management in the case of germ cell and borderline tumors involves unilateral adnexectomy and in invasive ovarian carcinomas, the treatment is individualized. In stage IA G1, the management is similar to the one in borderline tumors and restaging after the delivery may be performed. Additionally, in early stages of carcinoma (stage IA G2 and G3, IB, IC as well as IIA), lymphadenectomy and platinum-based chemotherapy are recommended. In advanced stages, there are numerous possibilities of treatment including radical surgery with termination of pregnancy before the 20th–24th weeks of gestation and adjuvant therapy. Another option is the implementation of neoadjuvant chemotherapy during pregnancy and performance of cytoreduction following the delivery. At the mother's request, delaying the treatment until after the delivery may be considered. Chemical treatment during pregnancy does not exert negative effects on the fetus provided that it is applied in the second or third trimesters. One of its rare complications is intrauterine growth restriction (IUGR). The survival of patients with ovarian carcinomas diagnosed during pregnancy is not different than in the case of women diagnosed without being pregnant.

Key words: ovarian tumors, ovarian carcinoma, pregnancy, chemotherapy, laparotomy

Содержание

Опухоли яичников во время беременности наблюдаются в 2,3–8,8% беременных женщин. Большинство из них – это доброкачественная киста, исчезающая через 9–10 недель беременности. В диагностике полезным является ультразвук и магнитно-резонансная томография. Противопоказана компьютерная томография. Наиболее распространенными являются доброкачественные тератомы и серозная цистаденома. Среди всех опухолей яичника во время беременности 2,15–13% составляют злокачественные опухоли. Наиболее распространенными являются герминогенные опухоли, затем типа *borderline* и рак яичника. При герминогенных опухолях и *borderline* проводят одностороннюю аднексэктомию. При инвазивных раковых опухолях яичников, лечение индивидуально. На стадии IA G1 процедура аналогична как и при граничных опухолях, а после родов может проводиться повторная оценка степени развития. На ранних стадиях рака (G2 и G3 IA, IB, IC и IIA) рекомендуется дополнительно проведение лимфаденэктомии и проведение химиотерапии на основании платины. На более поздних стадиях, существуют различные варианты, в том числе с радикальной операцией, в сочетании с прерыванием беременности до 20–24 недель беременности, и адьювантной терапией. Другим вариантом является использование неадьювантной химиотерапии во время беременности и выполнения циторедукции после родов. По просьбе матери можно проанализировать возможность перенесения лечения до времени рождения ребенка. Химиотерапия во время беременности не имеет вредного воздействия на плод, если она проводится в течение второго и третьего триместра беременности, одним из редких осложнений является замедленное внутриутробное развитие плода (ЗВРП). Выживаемость женщин с диагнозом рака яичников во время беременности не отличаются от больных на рак яичников без беременности.

Ключевые слова: опухоли яичников, рак яичников, беременность, химиотерапия, лапаротомия

WSTĘP. DIAGNOSTYKA GUZÓW JAJNIKA W CIĄŻY

Częstość wykrywania guzów w jajnikach u kobiet ciężarnych według wielu metaanaliz ocenia się na 2,3–8,8%^(1–4). Powszechnie stosowane badania ultrasonograficzne przezpochwowe diagnozują większość zmian w przydatkach. Hill i wsp.⁽⁵⁾ przebadali ponad 5600 ciężarnych kobiet, a Glanc i wsp.⁽⁶⁾ ponad 11 000 ciężarnych kobiet, by stwierdzić, że zdolność wizualizacji jednego lub obu jajników obniża się statystycznie znacząco wraz z trymestrem trwania ciąży. W I trymestrze wyniosła 99,5–99,8%, po 10 tygodniach trwania ciąży oba jajniki uwidoczono u 75,6–92,2% pacjentek, a w III trymestrze u 27,6% ciężarnych. Cechami guzów złośliwych w obrazie ultrasonograficznym są: zmiany cystyczno-lite lub lite o nieregularnej granicy, widoczne wyrosła brodawkowate w obrębie guza, wielokomorowa struktura guza z przegrodami, obecność płynu w zatoce Douglasa i w jamie brzusznej.

Większość zmian wykrytych w jajnikach to niezłośliwe torbiele, w tym torbiele przetrwałego ciała żółtego, które po 9.–10. tygodniu ciąży samoistnie zanikają^(4,7,8). Wielkość takich torbieli zwykle nie przekracza 5 cm. Granberg i wsp.⁽²⁾ zaproponowali podział guzów jajnika wykorzystywany przy wstępnej ocenie ryzyka złośliwości guzów. Wyróżnili oni guzy: jednokomorowe, jednokomorowe z elementami litymi, wielokomorowe, wielokomorowe z elementami litymi oraz lite. Badania wieloośrodkowe wykazały, że według tej klasyfikacji żaden z guzów jednokomorowych nie okazał się złośliwy, w 1,7% guzów wielokomorowych potwierdzono rozpoznanie raka,

INTRODUCTION. OVARIAN TUMORS IN PREGNANCY

According to various meta-analyses, the incidence of ovarian tumors in pregnant patients is estimated at 2.3–8.8%^(1–4). A common transvaginal ultrasound examination is capable of diagnosing the majority of adnexal lesions. Hill *et al.*⁽⁵⁾ studied over 5600 pregnant patients and Glanc *et al.*⁽⁶⁾ – over 11 000 patients and determined that the possibility to visualize one or two ovaries decreases in a statistically significant way with the trimester of gestation. In the first trimester, such a visualization was possible in 99.5–99.8% of cases; after 10 weeks of pregnancy, both ovaries were visualized in 75.6–92.2% of patients and in the third trimester – only in 27.6% of women. Ultrasound features of malignant tumors include: solid-cystic or solid lesions with irregular margins, visible papillary projections in the region of the tumor, multilocular structure as well as fluid in the pouch of Douglas and in the abdominal cavity.

The majority of lesions found in the ovaries are non-malignant cysts including persistent corpus luteum cysts which dissolve spontaneously after the 9th or 10th week of gestation^(4,7,8). The size of such cysts does not usually exceed 5 cm. Granberg *et al.*⁽²⁾ proposed a classification of ovarian tumors used at initial malignancy assessment. They distinguished the following types of tumors: unilocular, unilocular with solid components, multilocular, multilocular with solid components and solid. Moreover, multicenter studies revealed that according to this classification none of unilocular tumors occurred to be malignant. However, in the case

w przypadku zmian jedno- lub wielokomorowych z elementami litymi odsetek guzów złośliwych wynosił odpowiednio 47% i 50%, a dla zmian litych 62%.

Jeśli istnieją wątpliwości odnośnie do typu zmiany w jajnikach, wykonuje się badanie dopplerowskie i rezonans magnetyczny, który nie jest uznany za szkodliwy dla płodu. Często nie jest on konieczny, chociaż wykrywa masy zawierające tłuszcz, charakterystyczne dla potworniaka. Natomiast tomografia komputerowa jest przeciwwskazana – chyba że stanowi jedyną możliwość koniecznej diagnozy przedoperacyjnej^(1,9,10).

Określanie stężenia CA-125 ma niewielką wartość diagnostyczną, ponieważ jest ono podwyższone w ciąży fizjologicznej, szczególnie w I trymestrze^(1,9).

GUZY NIEZŁOŚLIWE JAJNIKA W CIĄŻY

Mimo że złośliwe guzy przydatków występują rzadko – od 1 na 10 000 do 1 na 50 000 ciąży – zawsze należy taką możliwość rozważać^(9,11). Według wytycznych opracowanych przez Marreta i wsp.⁽⁹⁾, jeśli zmiana w jajniku, większa niż 5–10 cm średnicy, przetrwała do II trymestru ciąży i ma w obrazowaniu ultrasonograficznym cechy podejrzanego o złośliwość, należy wykonać operację. Ustalono, że optymalny czas dla operacji mieści się między 16. a 20. tygodniem ciąży, gdyż w tym czasie hormonalna zależność ciąży od ciała żółtego i ryzyko samoistnego poronienia są minimalne. W podejmowaniu decyzji powinni brać udział specjaliści medycyny matczy-no-płodowej, ginekolog onkolog, pediatra i patolog. Operacja może odbyć się na drodze laparoskopowej, wykonanej przez bardzo doświadczonego specjalistę. Istnieją pewne modyfikacje dotyczące tej procedury, np. troakar powinien być wprowadzony powyżej 6 cm od dna macicy lub w lewym górnym kwadrancie, a pacjentka powinna leżeć na lewym boku, aby uniknąć ucisku na żyłę główną dolną^(4,10,11). Możliwymi powikłaniami mogą być skaleczenie macicy i krwawienie, wzrost ciśnienia w jamie brzusznej i absorpcja dwutlenku węgla przez płód; ważny jest też czas trwania operacji. Większość operatorów preferuje laparotomię^(11,12). Zdaniem wielu badaczy nie ma wskazań do profilaktycznego stosowania środków tokolitycznych^(4,10,13).

Według metaanaliz wśród operowanych guzów jajnika u kobiet ciężarnych około 90% stanowią zmiany łagodne. Ich typ histologiczny jest następujący^(1,4,7,11):

- potworniaki dojrzałe – 23–37%;
- torbielakogruczolakaki śluzowe, surowicze i endometrialne – 8–37%;
- torbiele ciała żółtego – 7–22%;
- inne zmiany łagodne – 12–16%.

Zmianom łagodnym również mogą towarzyszyć powikłania, z których najczęstszy jest skręt torbieli (dotyczy około 3–10% kobiet z torbielami w ciąży) z ostrymi objawami brzuszными wymagającymi interwencji chirurgicznej^(1,14).

of 1.7% of multilocular tumors, carcinomas were diagnosed. In uni- or multilocular tumors with solid components malignancies constituted 47% and 50% respectively and in solid lesions – 62%.

If there are doubts with respect to the type of an ovarian lesion, Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging, which is not considered harmful for the fetus, should be performed. Frequently, it is not necessary, but it is capable of visualizing masses containing fat that are characteristic of teratomas. Computed tomography, on the other hand, is contraindicated unless it constitutes the only method of necessary preoperative diagnosis^(1,9,10).

Determining CA-125 concentration is of little diagnostic significance as it is elevated in pregnancy, particularly during the first trimester^(1,9).

BENIGN OVARIAN TUMORS DURING PREGNANCY

Despite the fact that malignant adnexal tumors are rare – from 1 for 10 000 to 1 for 50 000 pregnancies – such a possibility should always be taken into consideration^(9,11). According to the guidelines prepared by Marret *et al.*⁽⁹⁾, if a lesion in the ovary that is greater than 5–10 cm in diameter persists to the second trimester of gestation and presents ultrasound features that raise malignancy suspicions, a surgery should be performed. It is estimated that the optimal time for a surgery is between the 16th and 20th weeks of gestation since this is when the hormonal dependency of the pregnancy on the corpus luteum and the risk of spontaneous miscarriage are minimal. The decision making process should engage the specialists in maternal-fetal medicine, gynecologic oncology, pediatrics and pathology. A surgery may be conducted laparoscopically by a specialist with vast experience. There are certain modifications concerning this procedure. For instance, the trocar should be inserted in the site over 6 cm from the uterine fundus or in the left upper quadrant and the patient should remain in the left lateral position to avoid the compression on the inferior vena cava^(4,10,11). Possible complications include: uterine damage and bleeding, increased pressure in the abdominal cavity and carbon dioxide absorption by the fetus. The duration of the procedure is also important. Nevertheless, the majority of operators prefer laparotomy^(11,12). Numerous researchers believe that there is no need for preventive administration of tocolytic agents^(4,10,13).

According to meta-analyses, approximately 90% of the operated ovarian tumors in pregnant patients are benign. Their histological types are as follows^(1,4,7,11):

- mature teratomas – 23–37%;
- mucinous, serous and endometrial cystadenomas – 8–37%;
- corpus luteum cysts – 7–22%;
- other benign lesions – 12–16%.

GUZY GRANICZNE I NOWOTWORY ZŁOŚLIWE JAJNIKA

Guzy typu *borderline* i guzy złośliwe występują u kobiet w ciąży bardzo rzadko. Częstość ich określa się bardzo różnie: od 2 do 3%, ale również od 2,15 do 13% wśród wszystkich wykrytych zmian w jajnikach^(1,8,12,15-17). Według przeglądu Oehlera i wsp.⁽¹¹⁾ oraz Marreta i wsp.⁽⁹⁾ częstość typów histologicznych zmian złośliwych jest następująca:

- guzy germinalne – 6–40%;
- guzy typu *borderline* – 21–35%;
- raki inwazyjne – 28–30%;
- inne – 3–5%.

Większość autorów podaje, że rak jajnika u ciężarnych występuje w ostatnich dekadach częściej. Przyczynę tego upatruje się w tendencji do zachodzenia w ciążę kobiet w późniejszym wieku, po stabilizacji zawodowo-ekonomicznej, często po 35. roku życia⁽¹⁸⁾.

Rozpoznanie nowotworu złośliwego w ciąży stanowi niezwykle trudny problem zarówno dla zespołu leczącego, jak i dla matki. Z jednej strony bowiem wczesna interwencja chirurgiczna może powodować niedojrzałość płodu, poronienia czy zgon noworodka w wyniku porodu skrajnie przedwczesnego, a z drugiej strony brak działania może zagrażać zdrowiu i życiu matki, w przypadku gwałtownej progresji procesu złośliwego^(1,10,12,17).

Wskazówki dotyczące postępowania z rakami „ginekologicznymi” w ciąży zostały opublikowane po Międzynarodowym Spotkaniu Uzgadniającym 3 lipca 2008 roku w Leuven w Belgii⁽¹⁰⁾.

Nienabłonkowe nowotwory jajnika – guzy komórek rozrodczych (np. *dysgerminoma* czy *teratoma immaturum*) lub ze sznurów płciowych – zdiagnozowane są najczęściej w I stopniu zaawansowania klinicznego. Powinny być leczone drogą laparotomii cięciem pośrodkowym – jednostronnym wycięciem chorego przydatku i wycięciem sieci większej. Jeśli nie ma wyraźnie powiększonych węzłów chłonnych, to nie przeprowadza się limfadenektomii, ani następowej, adiuwantowej chemioterapii. Bardziej zaawansowane stadium guza (nie *dysgerminoma*) wymaga adiuwantowej chemioterapii przy użyciu paklitakselu z karboplatiną lub według schematu bleomycyna + etopozyd + cisplatyna. Po porodzie należy powtórnie określić stopień wg FIGO^(1,10,18).

W przypadku raków typu *borderline* – zwykle wykrywanych w stadium FIGO I – wskazane jest usunięcie jednostronne przydatków z omentektomią i biopsją otrzewnej, a poród może odbywać się drogami natury^(10,12). Jeżeli natomiast po otwarciu jamy brzusznej stwierdza się wyższy stopień zaawansowania guza o granicznej złośliwości (np. wszczepy nowotworowe w sieci większej lub otrzewnej ściennej), zakres operacji nie ulega zmianie, ale po rozwiązaniu należy wykonać pełną operację usunięcia macicy z pozostawionym przydatkiem.

Standardowe postępowanie w inwazyjnym raku jajnika u kobiet w ciąży nie zostało ustalone, głównie ze względu

Benign lesions may also be accompanied by complications the most frequent of which is ovarian torsion with sharp abdominal pain that requires surgical intervention. It occurs in 3–10% of pregnant patients who develop cysts^(1,14).

BORDERLINE TUMORS AND MALIGNANT OVARIAN NEOPLASMS

Borderline-type tumors and malignant masses are very rare in pregnant patients. Their incidence varies: from 2 to 3% but also from 2.15 to 13% among all detected lesions in the ovaries^(1,8,12,15-17). According to the overviews of Oehler *et al.*⁽¹¹⁾ and Marret *et al.*⁽⁹⁾, the incidence of the histological types of malignant lesions is as follows:

- germ cell tumors – 6–40%;
- borderline tumors – 21–35%;
- invasive carcinomas – 28–30%;
- others – 3–5%.

The majority of authors report that ovarian carcinoma in pregnant patients has been occurring more frequently in the last decades. The reasons for such a phenomenon are thought to be related to the tendency to become pregnant in an older age, after professional and economic stabilization has been achieved, often after the age of 35⁽¹⁸⁾. The diagnosis of a malignant neoplasm during pregnancy is a considerably difficult problem both for the physicians and for the mother. On the one hand, early surgical intervention may cause fetal immaturity, miscarriage or death of a neonate resulting from an extremely preterm delivery. On the other hand, failure to take action may threaten the life and health of the mother in the case of rapid progression of the neoplastic process^(1,10,12,17).

The guidelines concerning the management of pregnant patients with gynecologic neoplasms were published after the International Consensus Meeting on 3 July 2008 in Leuven, Belgium⁽¹⁰⁾.

Non-epithelial ovarian neoplasms – germ cell tumors (e.g. *dysgerminoma* or immature *teratoma*) or sex cord tumors – are usually diagnosed in the first stage of clinical advancement. They should be treated by laparotomy by means of midline incision – unilateral salpingo-oophorectomy and removal of the greater omentum. Neither lymphadenectomy nor subsequent adjuvant chemotherapy are necessary unless the lymph nodes are visibly enlarged. More advanced tumors (non-*dysgerminoma*) require the implementation of adjuvant chemotherapy with the use of paclitaxel and carboplatin or according to bleomycin + etoposide + cisplatin regimen. Following the delivery, the stage according to FIGO system should be determined again^(1,10,18).

In the case of borderline tumors, which are usually detected in FIGO stage I, it is recommended to perform unilateral salpingo-oophorectomy with omentectomy and peritoneal biopsy; a vaginal delivery is possible^(10,12). However, if, having opened the abdominal cavity,

na niewielką liczbę takich przypadków (w tym w przeglądzie bazy danych MEDLINE z okresu 25 lat)^(12,18–20).

Strategia prowadzenia raka jajnika u kobiet w ciąży powinna być zindywidualizowana i zależna od: wieku ciążowego, stopnia zaawansowania raka według FIGO oraz preferencji ciężarnej^(10,18,20).

Dla stopnia IA G1 postępowanie jest podobne jak w guzach granicznych, a po porodzie można dokonać ponownej oceny stopnia zaawansowania klinicznego i postąpić dalej tak jak u kobiety nieciążarnej. Dla stopnia IA G2 i 3, IB, IC i IIA dodatkowo przeprowadza się limfadenektomię i adiuwantową chemioterapię opartą na platynie. Jeśli w czasie operacji stwierdzony zostanie wyższy stopień zaawansowania, chemioterapię stosuje się w ciąży, a po porodzie wskazana jest ponowna operacja^(9,10).

W stopniach zaawansowanych można stosować różne strategie, zależne również od woli matki. Z medycznego punktu widzenia rozpoznanie zaawansowanego procesu nowotworowego przed 20. tygodniem ciąży jest trudne do pogodzenia z dalszym utrzymaniem ciąży. Dlatego w tej sytuacji uzasadniona jest radykalna operacja cytoredukcyjna z wycięciem ciężarnej macicy i następową chemioterapią adiuwantową. Inne możliwości postępowania, zwłaszcza w przypadku rozpoznania nowotworu po 20. tygodniu ciąży, to:

- odroczenie radykalnej operacji cytoredukcyjnej z następową chemioterapią do czasu uzyskania dojrzałości przez płód;
- wykonanie operacji nieoptymalnej i chemioterapii w ciąży, a operacji radykalnej po porodzie lub
- chemioterapia neoadiuwantowa i operacja radykalna po rozwiązaniu ciąży.

Ostatnią z możliwości jest niewykonanie operacji ani chemioterapii do czasu ukończenia ciąży na wyraźne życzenie matki⁽¹⁰⁾.

Według wytycznych dla prowadzenia raka jajnika w ciąży proponowanych przez Marreta i wsp.⁽⁹⁾ w zaawansowanych stadiach raka jajnika (III i IV) należy rozważyć zakończenie ciąży przed 24. tygodniem, przeprowadzenie standardowego leczenia chirurgicznego z następową chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel). Jeśli kobieta wyraża chęć utrzymania ciąży, po rozpoznaniu histologicznym na drodze biopsji lub mikrolaparotomii, po 20. tygodniu, należy zastosować chemioterapię neoadiuwantową, a postępowanie optymalne odłożyć na okres po porodzie.

Cytoredukcja ostateczna powinna być przeprowadzona po porodzie, jeśli częściowa wykonana była w ciąży.

CHEMIOTERAPIA W CIĄŻY

Szczególnego omówienia wymaga rola chemioterapii zastosowanej w czasie ciąży i jej wpływ na płód, który zależy od czasu podania (wiek ciążowy), dawki i transferu przez łożysko^(18,21,22). Działania niepożądane w II i III trymestrze występują rzadko, a najczęściej opisywanymi

a borderline tumor in a higher advancement stage is observed (e.g. metastases in the greater omentum or parietal peritoneum are found), the range of the surgery does not change but after the delivery a total hysterectomy with the removal of the remaining adnexa should be performed.

Standard management procedures in the case of pregnant patients with invasive ovarian carcinoma have not been established mainly due to the low number of such cases (including the reports in the MEDLINE database from the last 25 years)^(12,18–20).

Thus, the treatment of pregnant patients with ovarian carcinomas should be individualized and dependent on: gestational age, carcinoma advancement stage according to the FIGO staging system and patient's preferences^(10,18,20).

In stage IA G1, the management is similar to the one in borderline tumors and following the delivery, restaging may be performed after which the treatment should be identical as in the case of a non-pregnant patient. Additionally, in stages IA G2 and 3 as well as IB, IC and IIA, lymphadenectomy and adjuvant platinum-based chemotherapy are conducted. If during the surgery, a more advanced tumor is observed, chemotherapy should be implemented during pregnancy and after the delivery, a repeated surgery is indicated^(9,10).

In advanced tumors, various treatment strategies may be implemented depending on the mother's will. From the medical point of view, the diagnosis of an advanced neoplasm prior to the 20th week of gestation is incompatible with maintaining the pregnancy. Therefore, a radical debulking surgery with the removal of the pregnant uterus and subsequent adjuvant chemotherapy are justified. Other treatment possibilities, especially when a neoplasm is diagnosed after the 20th week of gestation, include:

- delaying the radical debulking surgery with subsequent chemotherapy until the fetus is mature;
- performing non-optimal surgery and chemotherapy while pregnant and conducting a radical procedure after the delivery or
- carrying out neoadjuvant chemotherapy while pregnant and radical surgery after the conclusion of pregnancy.

The final possibility is refraining from surgery or chemotherapy until the end of pregnancy at the mother's request⁽¹⁰⁾.

According to the guidelines for ovarian carcinoma management in pregnant patients proposed by Marret *et al.*⁽⁹⁾, in advanced stages of ovarian carcinoma (stages III and IV), termination of pregnancy before the 24th week and performance of a standard surgery with subsequent chemotherapy (carboplatin + paclitaxel) should be considered. If the patient wishes to preserve the pregnancy, neoadjuvant chemotherapy should be implemented after the 20th week of gestation following histological diagnosis by means of biopsy or microlaparotomy. The optimal treatment should be delayed until the postpartum period.

powikłaniami są ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (IUGR) oraz poród przedwczesny^(23,24). Gambino i wsp.⁽¹⁸⁾ oraz Morice i wsp.⁽¹⁹⁾ twierdzą, że kobiety ciężarne, u których stosowana jest chemioterapia, powinny być poinformowane o braku zdecydowanych dowodów co do odległych skutków tej terapii u dziecka. Cytostatyki stosowane w I trymestrze ciąży powodują występowanie wad wrodzonych u około 14–19% noworodków. Po 12. tygodniu ciąży organogeneza – z wyjątkiem mózgu i gonad – jest ukończona i stosowanie cytostatyków po tym okresie jest względnie bezpieczne: tylko 1,3% noworodków wykazuje wady wrodzone. Liczne prace sugerują, że cytostatyki stosowane w II i III trymestrze nie mają działania teratogennego. Być może związane to jest nie tylko z wykształceniem organów płodu, ale również z protekcyjną działalnością łożyska; w syncytiotrofoblastie wykryto bowiem obecność białek MRP (*multidrug resistance protein*), które najprawdopodobniej odpowiedzialne są za chemoprotekcję płodu⁽²⁵⁾. Jeśli chemioterapia stosowana jest w czasie ciąży, to należy ją zakończyć na 2 tygodnie przed zaplanowanym porodem – najczęściej w 35.–37. tygodniu ciąży – aby uniknąć mielosupresji i pancytopenii u matki⁽¹¹⁾.

Podsumowując, rozpoznanie nowotworu złośliwego w czasie ciąży stanowi trudny problem zarówno pod względem medycznym, jak i psychologicznym. Decyzja o sposobie postępowania powinna być podejmowana indywidualnie dla każdej chorej, wspólnie przez zespół leczący (położnik, onkolog, patolog, neonatolog) oraz samą ciężarną. Zachęcające są dane mówiące o tym, że przeżycia pięcioletnie chorych, u których ustalono rozpoznanie i rozpoczęto leczenie raka jajnika w ciąży, zbliżone są do wyników u pacjentek nieciężarnych.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Giuntoli R.L. 2nd, Wang R.S., Bristow R.E.: Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2006; 49: 492–505.
2. Grandberg S., Wikland M., Jansson I.: Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: criteria to be used for ultrasound evaluation. *Gynecol. Oncol.* 1989; 35: 139–144.
3. Glanc P., Brofman N., Salem S. i wsp.: The prevalence of incidental simple ovarian cysts ≥ 3 cm detected by transvaginal sonography in early pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2007; 29: 502–506.
4. Hoover K., Jenkins T.R.: Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205: 97–102.
5. Hill L.M., Martin J.G., Deutsch K. i wsp.: Sonographic visualization of the ovaries throughout pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1996; 88: 830–832.
6. Glanc P., Brofman N., Kornecki A. i wsp.: Visualization of the ovaries in early pregnancy by transvaginal sonography. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2007; 29: 228–231.
7. Yacobozzi M., Nguyen D., Rakita D.: Adnexal masses in pregnancy. *Semin. Ultrasound. CT MR* 2012; 33: 55–64.
8. Kondi-Pafiti A., Grigoriadis C., Iavazzo C. i wsp.: Clinicopathological characteristics of adnexal lesions diagnosed during

In the situation when partial debulking was performed during pregnancy, the final one should be conducted after the delivery.

CHEMOTHERAPY DURING PREGNANCY

The role of chemotherapy in pregnancy and its effect on the fetus require a more detailed discussion. The effect on the fetus depends on the time of administration (gestational age), dose and placental transfer^(18,21,22). Adverse reactions in the second and third trimesters occur rarely and the most commonly mentioned complications are intra-uterine growth restriction (IUGR) and premature delivery^(23,24). Gambino *et al.*⁽¹⁸⁾ and Morice *et al.*⁽¹⁹⁾ claim that pregnant women in whom chemotherapy is used should be informed about the lack of absolute proof as for the occurrence of remote consequences of such a therapy in a child. Cytostatic drugs used in the first trimester cause congenital defects in approximately 14–19% of neonates. After the 12th week of gestation, the organogenesis (apart from the brain and gonads) is complete and thus, administration of cytostatic agents is relatively safe: congenital defects develop in 1.3% of neonates. Numerous studies suggest that cytostatics used in the second and third trimesters of gestation do not exert teratogenic effects. Possibly, this might be related not only to the development of fetal organs, but also to the protective function of the placenta; multidrug resistance proteins (MRP), probably responsible for chemoprotection of the fetus, were found in the syncytiotrophoblast⁽²⁵⁾. Chemotherapy, if implemented during pregnancy, should be discontinued 2 weeks prior to expected delivery (usually in the 35th or 37th weeks of gestation) in order to avoid myelosuppression and pancytopenia in the mother⁽¹¹⁾.

To sum up, the diagnosis of a malignant neoplasm during pregnancy constitutes a difficult problem both from medical and psychological points of view. The decision on the management should be made individually for each patient by a team of physicians (obstetrician, oncologist, pathologist and neonatologist) and by the patient herself. It is, however, encouraging that five-year survival of patients diagnosed with and treated due to ovarian carcinoma during pregnancy is similar to that of non-pregnant patients.

pregnancy or cesarean section. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2012; 39: 458–461.

9. Marret H., Lhommé C., Lecuru F. i wsp.: Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; 149: 18–21.
10. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J. i wsp.: Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2009; 19 Suppl. 1: S1–S12.
11. Oehler M.K., Wain G.V., Brand A.: Gynaecological malignancies in pregnancy: a review. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2003; 43: 414–420.
12. Aggarwal P., Kehoe S.: Ovarian tumours in pregnancy: a literature review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 155: 119–124.

13. Giles W., Bisits A.: Preterm labour. The present and future of tocolysis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2007; 21: 857–886.
14. Erdemoğlu M., Kuyumcuoglu U., Guzel AI.: Clinical experience of adnexal torsion: evaluation of 143 cases. *J. Exp. Ther. Oncol.* 2011; 9: 171–174.
15. Casanova J., Maciel R., Ferreira V. i wsp.: Borderline ovarian tumor during pregnancy: a case report. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2013. DOI: 10.1155/2013/160319.
16. Pavlidis N.A.: Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7: 279–287.
17. Oduncu F.S., Kimmig R., Hepp H., Emmerich B.: Cancer in pregnancy: maternal-fetal conflict. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2003; 129: 133–146.
18. Gambino A., Gorio A., Carrara L. i wsp.: Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications on decision-making. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2011; 32: 40–45.
19. Morice P., Uzan C., Gouy S. i wsp.: Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 558–569.
20. Mining L., Otaño L., Diaz-Padilla I. i wsp.: Therapeutic management of epithelial ovarian cancer during pregnancy. *Clin. Transl. Oncol.* 2013; 15: 259–264.
21. Abdel-Hady E.S., Hemida R.A., Gamal A. i wsp.: Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 286: 283–286.
22. Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D. i wsp.: Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review. *Oncology* 2012; 83: 234–238.
23. Brewer M., Kueck A., Runowicz C.D.: Chemotherapy in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011; 54: 602–618.
24. Cardonick E., Bhat A., Gilmandayar D., Somer R.: Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann. Oncol.* 2012; 23: 3016–3023.
25. St-Pierre M.V., Serrano M.A., Macias R.I. i wsp.: Expression of members of the multidrug resistance protein family in human term placenta. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 279: R1495–R1503.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

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

Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN (10 EUR). The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 40 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 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 42/44 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.
 - By phone or by fax: phone: +48 22 651 97 83, fax: +48 22 842 53 63.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.

Oddajemy w ręce naszych Czytelników polskojęzyczną wersję algorytmów postępowania w raku szyjki macicy przygotowaną przez ESGO. Algorytmy te są przygotowane jako prosty schemat pomocny osobom w trakcie szkolenia, ułatwiający planowanie badań diagnostycznych oraz wybór metody leczenia. Mamy nadzieję, że będą dla Państwa przydatne w codziennej praktyce.

© Curr. Gynecol. Oncol. 2013, 11 (2), p. 166–172

Algorytm postępowania Rak szyjki macicy



Algorytmy postępowania w raku szyjki macicy oparto na istniejących wytycznych w ramach ESGO, a przygotował je Komitet Edukacyjny ESGO jako narzędzie nauczania dla specjalizujących się w onkologii ginekologicznej i pokrewnych specjalizacjach (2010).

FIGO staging system, 2009

STOPIEŃ I	
Rak ograniczony do szyjki macicy (nie dotyczy zajęcia rakiem trzonu macicy)	
Stopień IA: Rak inwazyjny rozpoznawany tylko mikroskopowo, z najgłębszą inwazją nieprzekraczającą 5 mm i największą szerokością inwazji mniejszą niż 7 mm	
Stopień IA1: Mierzalna inwazja zrębu o głębokości do 3,0 mm i średnicy szerokości nacieku do 7,0 mm	
Stopień IA2: Mierzalna inwazja zrębu o głębokości od 3,0 do 5,0 mm, z szerokością nacieku nie większą niż 7,0 mm	
Stopień IB: Klinicznie widoczne zmiany ograniczone do szyjki macicy lub zmiana przedkliniczna o rozmiarach większych niż w stopniu IA*	
Stopień IB1: Klinicznie widoczna zmiana o największym wymiarze do 4,0 cm	
Stopień IB2: Klinicznie widoczna zmiana o największym wymiarze przekraczającym 4,0 cm	
STOPIEŃ II	
Rak przechodzi poza szyjkę macicy, nie dochodzi do ścian miednicy mniejszej i nie dochodzi do 1/3 dolnej części pochwy	
Stopień IIA: Rak nie nacieka przymacicz	
Stopień IIA1: Klinicznie widoczna zmiana o największym wymiarze nieprzekraczającym 4,0 cm	
Stopień IIA2: Klinicznie widoczna zmiana o największym wymiarze przekraczającym 4,0 cm	
Stopień IIB: Nacieki przymacicz, granica guza nie dochodzi do ścian miednicy mniejszej	
STOPIEŃ III	
Nacieki nowotworowe zajmują 1/3 dolną część pochwy i/lub przymacicza, dochodząc do ścian miednicy mniejszej. Wodonerce lub nieczynna nerka**	
Stopień IIIA: Nacieki nowotworowe zajmują 1/3 dolną część pochwy, guz w przymaciczach nie dochodzi do ścian miednicy	
Stopień IIIB: Nacieki nowotworowe w przymaciczach dochodzą do ścian miednicy i/lub wodonerce lub nieczynna nerka	
STOPIEŃ IV	
Rak przekracza granice miednicy mniejszej lub nacieki nowotworowe zajmują śluzówkę pęcherza moczowego, odbytnicy (wymagana biopsja). Obrzęk ściany pęcherza nie pozwala zaliczyć przypadku do stopnia IV	
Stopień IVA: Nacieki raka na przylegające narządy	
Stopień IVB: Przerzuty do odległych narządów	

* Każdą makroskopowo widoczną zmianę – nawet bez powierzchniowej inwazji – kwalifikuje się jako stopień IB. Inwazja jest ograniczona do mierzalnej inwazji zrębu o maksymalnej głębokości 5 mm i wymiarze horyzontalnym nie większym niż 7 mm. Głębokość inwazji nie powinna przekraczać 5 mm, licząc od podstawy nabłonka płaskiego lub gruczołowego. Głębokość inwazji powinno się zawsze podawać w milimetrach, nawet w przypadkach z „wczesną (minimalną) inwazją zrębu” (~1 mm). Zajęcie przestrzeni naczyń krwionośnych lub limfatycznych nie powinno zmieniać stopnia.

** W badaniu przez odbytnicę nie ma wolnej od raka przestrzeni między guzem a ścianą miednicy. Obejmuje to wszystkie przypadki z wodonerce lub nieczynną nerką, chyba że wynika ona z innych przyczyn.

Rak szyjki macicy

Dodatkowe wyjaśnienia

1. Stopień zaawansowania wg FIGO

- Figo Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2009; 105: 103–104.

2. Niezbędne parametry histopatologiczne dla raka „mikroinwazyjnego” IA

- Głębokość inwazji
- Szerokość guza
- Stopień zróżnicowania histopatologicznego (grading)
- Zajęcie przestrzeni wokół naczyń chłonnych (LVSI)
- Stan brzegów cięcia

3. Niezbędne parametry histopatologiczne dla raka szyjki macicy > IA

- Wymiary guza
- Inwazja zrębu/głębokość zajętej ściany
- Stopień zróżnicowania histopatologicznego (grading)
- Zajęcie przestrzeni wokół naczyń chłonnych (LVSI)
- Długość i stan przymacicz
- Długość mankietu pochwy
- Stan brzegów linii cięcia (pochwa, przymacicza)
- Minimalna odległość między guzem a brzegiem preparatu
- Liczba i stan węzłów chłonnych

4. Wskazania do leczenia uzupełniającego

Dla uzupełniającej radioterapii

- Pacjentki wysokiego ryzyka z ujemnymi węzłami chłonnymi
- Przerzuty w węzłach chłonnych (1–3)
- Guz słabo zróżnicowany lub niezróżnicowany G3
- Zajęcie przestrzeni wokół naczyń chłonnych (LVSI)
- Pierwotny guz (objętość guza i szyjki) > 3 cm
- Inwazja śródszyjkowa (szyjka beczkowata)
- Niewystarczający zakres leczenia operacyjnego
- Niewystarczające dane histopatologiczne (tj. brak niezbędnych części raportu)

Dla uzupełniającej radiochemioterapii

- Nacieki w linii cięcia
- Zajęcie przymacicz
- Guz resztkowy
- Liczne zajęte węzły chłonne (> 3)

5. Wskaźnik GOG

- Delgado G., Bundy B., Zaino R. i wsp.: Prospective surgical-pathological study of disease free-interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 1990; 38: 352–379.

6. Klasyfikacja radykalnego wycięcia macicy

- Querleu D., Morrow C.P.: Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 297–303 oraz *Gynecol. Oncol.* 2009; 115: 314–315.

Rak szyjki macicy

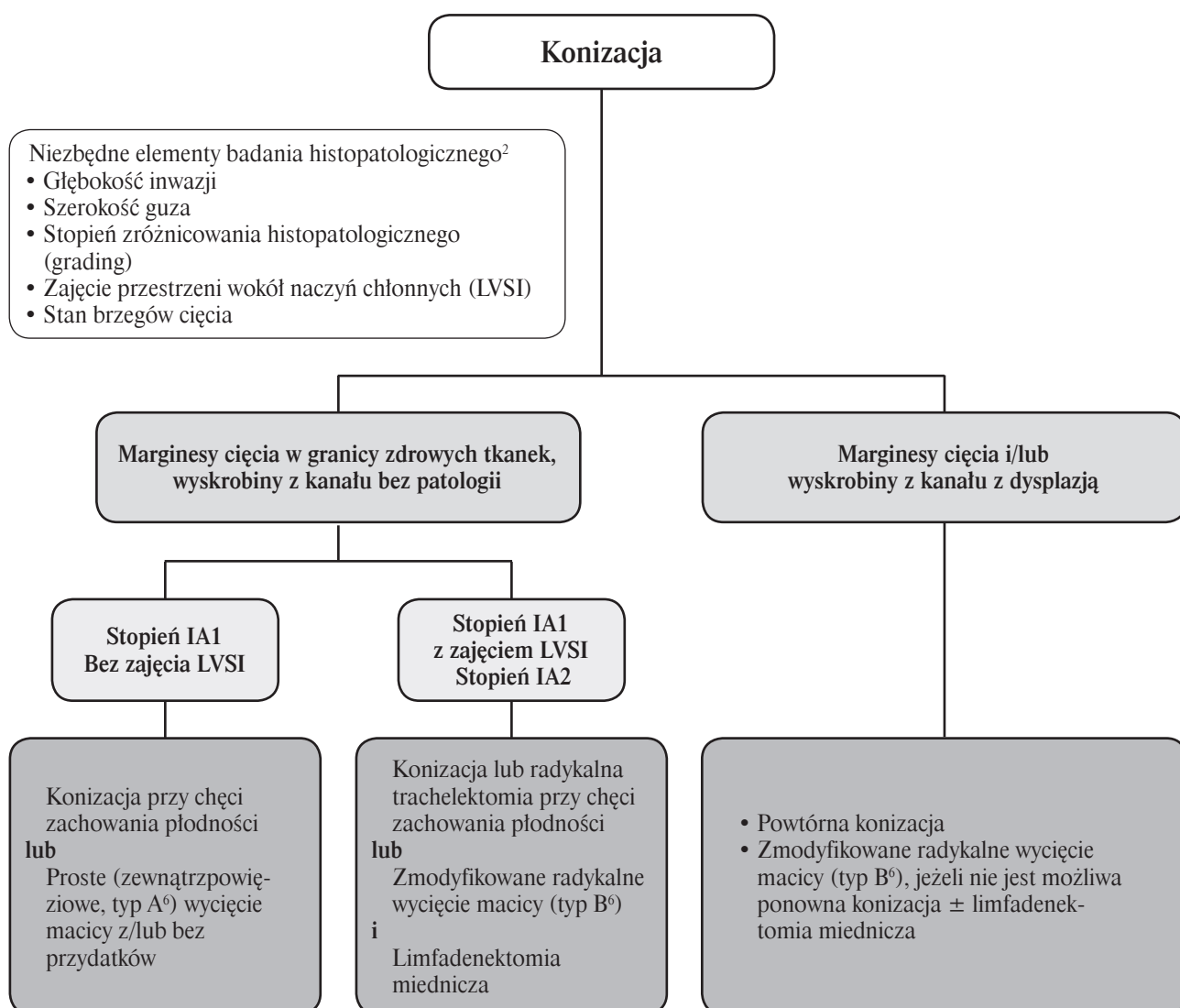
Stopień FIGO IA

Rak mikroinwazyjny (inwazja ≤ 5 mm)

Zalecane badania:

- Badanie przez pochwę i odbył, badanie cytoonkologiczne (rozsmaz Papanicolaou), kolposkopia, biopsja i/lub wyłżeczowanie kanału szyjki macicy, konizacja lub konizacja z użyciem pętki elektrycznej o dużej częstotliwości (LEEP)
- Badania laboratoryjne: pomiar leukocytów, badania biochemiczne
- Badania obrazowe: RTG klatki piersiowej, USG miednicy i brzucha

Rozpoznanie ustala się na podstawie wyniku konizacji



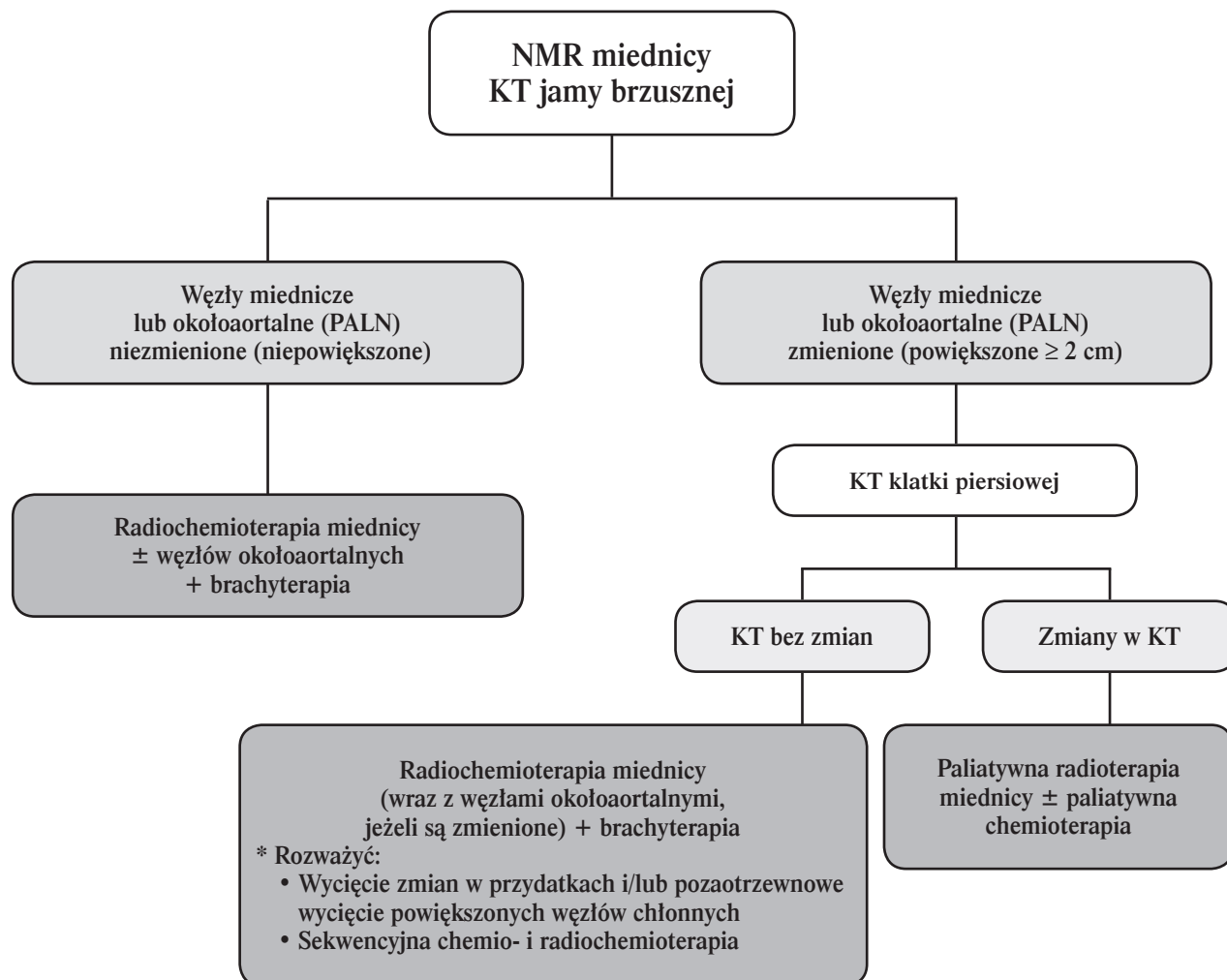
➔ Zalecany nadzór

Co 3 miesiące po zakończeniu leczenia przez pierwszy rok, co 6 miesięcy do 5 lat, następnie co rok. Nadzór polega na przeprowadzeniu badania ginekologicznego, łącznie z cytologią i kolposkopią. Dodatkowe badania należy wykonywać zależnie od objawów, zmian miejscowych i stanu ogólnego pacjentki.

Rak szyjki macicy FIGO stopień IIB–IV

Zalecane badania:

- Badanie przez pochwę i odbył, kolposkopia, biopsja i/lub wyłyczkowanie kanału szyjki macicy
- Wynik badania histopatologicznego ze wszystkimi standardowymi parametrami guza
- Badania laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej, badania biochemiczne wraz z parametrami funkcji nerek
- Badania obrazowe: RTG klatki piersiowej, USG miednicy i brzucha
- NMR miednicy, KT jamy brzusznej (PET/CT, jeżeli dostępny), cystoskopia, rektoskopia, urografia lub USG nerek. Zajęcie pęcherza lub odbytnicy powinno być potwierdzone histologicznie



* Stopień IVA

- Z przetoką pęcherzowo-pochwową: jeśli obrazowanie miednicy, brzucha i klatki piersiowej wyklucza odległe przerzuty, można rozważyć pierwotne wytrzewienie miednicy.
- Chemioterapia neoadiuwanowa (NACT) może być zastosowana w masywnych zmianach celem zmniejszenia ich rozmiarów przed radioterapią (CCRT).

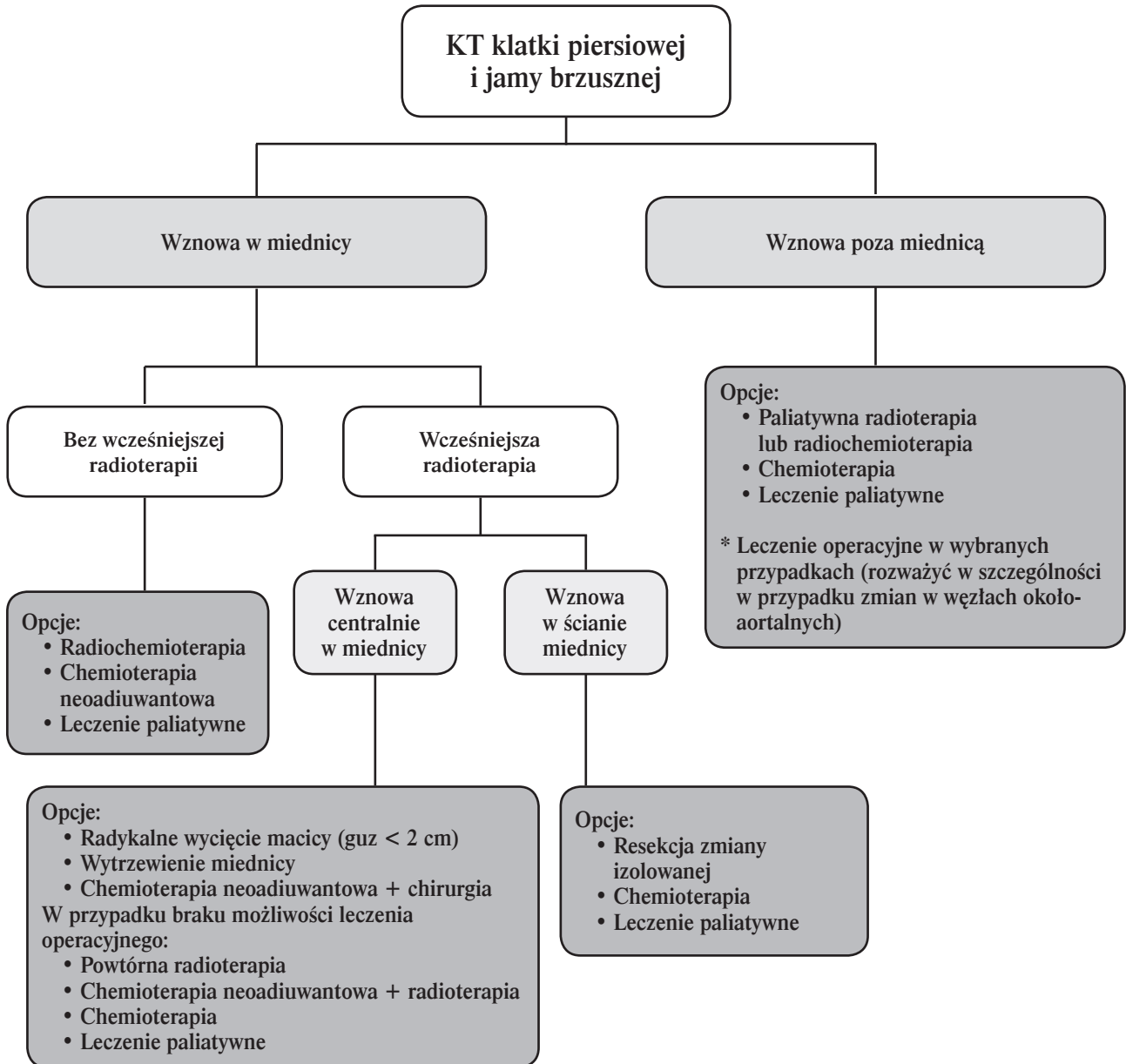
➔ Zalecany nadzór

Co 3 miesiące po zakończeniu leczenia przez pierwszy rok, co 6 miesięcy do 5 lat, następnie co rok. Nadzór polega na przeprowadzeniu badania ginekologicznego, łącznie z cytologią i kolposkopią. Dodatkowe badania należy przeprowadzać zależnie od objawów, zmian miejscowych i stanu ogólnego pacjentki.

Rak szyjki macicy Wznowa

Zalecane badania:

- Badanie przez pochwę i odbył, kolposkopia, biopsja – histopatologiczne potwierdzenie wznowy
- Badania laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej, badania biochemiczne wraz z parametrami funkcji nerek
- Badania obrazowe: RTG klatki piersiowej, USG miednicy i brzucha, NMR miednicy, KT jamy brzusznej i klatki piersiowej (jeżeli dostępny PET/CT)
- Cystoskopia, rektoskopia, urografia lub USG nerek



➔ Zalecany nadzór

Co 3 miesiące po zakończeniu leczenia przez 2 lata lub częściej, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione. Następnie co 4–6 miesięcy. Nadzór polega na przeprowadzeniu badania ginekologicznego. Dodatkowe badania należy wykonywać zależnie od objawów, zmian miejscowych i stanu ogólnego pacjentki.

Rak szyjki macicy

Rak płaskonabłonkowy, gruczolowy, *adenosquamous*

Zalecane badania:

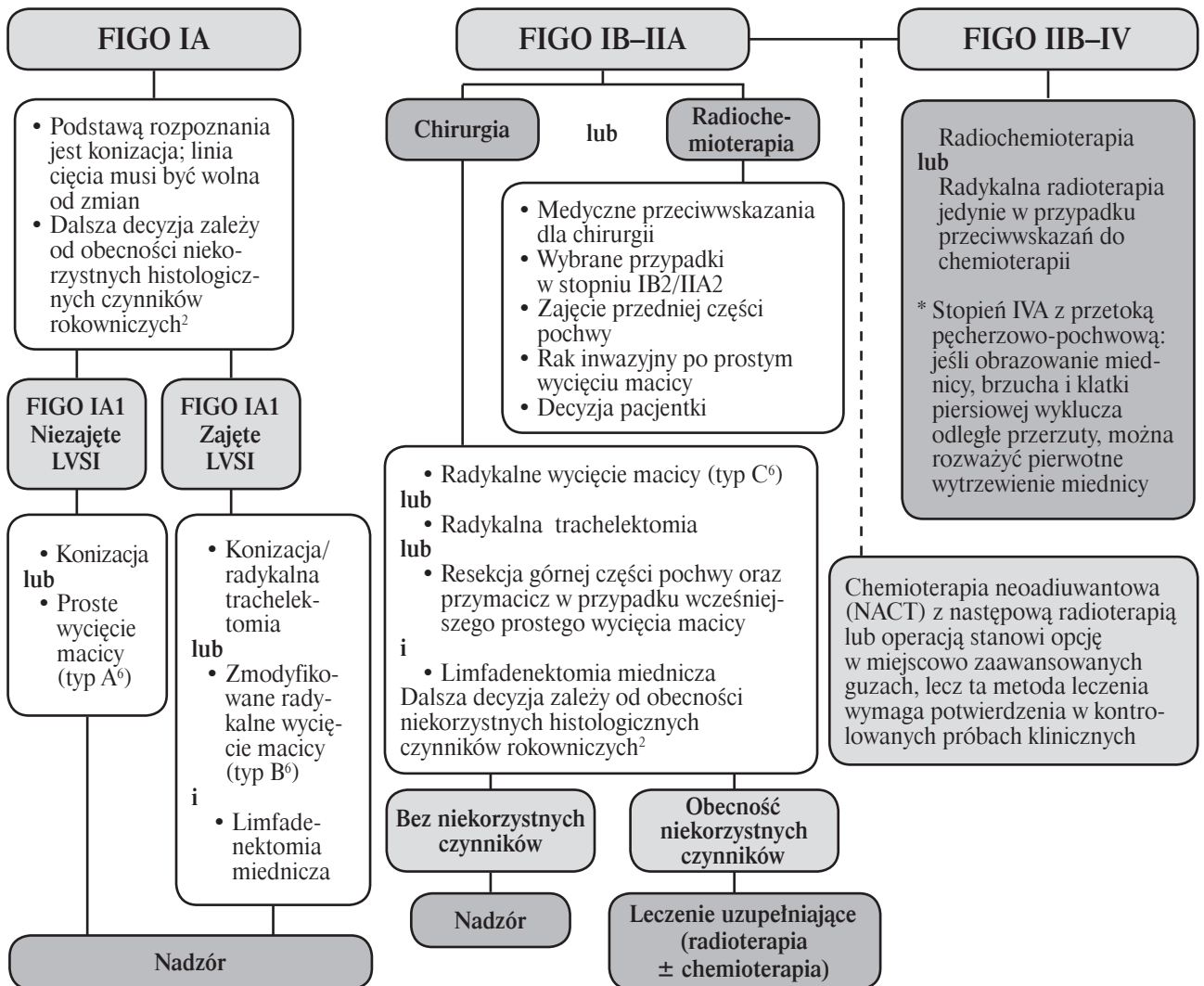
Konieczne:

- Badanie przez pochwę i odbył, kolposkopia, biopsja i/lub wyłóżeczkowanie kanału szyjki macicy, konizacja lub konizacja z użyciem pętli elektrycznej o dużej częstotliwości (LEEP), jeżeli jest konieczna do ustalenia ostatecznego rozpoznania
- Wynik badania histopatologicznego ze wszystkimi standardowymi parametrami guza
- Badania laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej, badania biochemiczne wraz z parametrami funkcji nerek
- Badania obrazowe: RTG klatki piersiowej, USG miednicy i brzucha (wraz z rozmiarem i pozycją guza oraz stosunkiem objętości guza do szyjki)

Opcjonalne:

- NMR miednicy, KT jamy brzusznej (PET/CT, jeżeli dostępny), cystoskopia, rektoskopia, urografia lub USG nerek. Zajęcie pęcherza lub odbytnicy powinno być potwierdzone histologicznie

* Stopień zaawansowania należy określić na podstawie klasyfikacji FIGO¹.



➔ Zalecany nadzór

Co 3 miesiące po zakończeniu leczenia przez pierwszy rok, co 6 miesięcy do 5 lat, następnie co rok. Nadzór polega na przeprowadzeniu badania ginekologicznego. Dodatkowe badania należy wykonywać zależnie od objawów, zmian miejscowych i stanu ogólnego pacjentki.

Algorytm postępowania w raku szyjki macicy został przygotowany przez Komitet Edukacyjny ESGO: Vesna Kesic, Chair • David Cibula • Rainer Kimmig • Alberto Lopes • Christian Marth • Nicholas Reed • Alexandros Rodolakis • Daiva Vaitkiene • Rene Verheijen • Paolo Zola. Polski przekład: Janina Markowska, Radosław Mądry.