

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 255

Uwagi praktyczne do śródoperacyjnej anestezji u pacjentów operowanych z zastosowaniem dootrzewnowej perfuzyjnej chemioterapii w warunkach hipertermii – seria 60 przypadków

strona 264

Leczenie nowotworów germinalnych i gonadalnych jajnika na oddziale ginekologiczno-położniczym

strona 286

Terapia bewacizumabem w raku jajnika – przegląd badań klinicznych

In this issue:

page 255

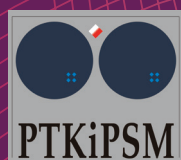
Practical considerations for intraoperative anesthesia in patients undergoing surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy – a series of 60 cases

page 264

Treatment of ovarian germ cell and gonadal tumors in the gynecology and obstetrics department

page 286

Treatment with bevacizumab in ovarian cancer – clinical trials review



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 Mruwczynski

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:

Biuro Tłumaczeń

Lingua Line (to English and Russian)

Proofreading:

Izabela Reszewicz,

Marcin Mruwczynski,

Anna Mach

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

Vice Editor-in-Chief

Zastępca Redaktora Naczelnego

Beata Śpiewankiewicz

Warszawa

Associate Editor

Redaktor tematyczny

Agnieszka Nalewczyńska

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 Kesic

Belgrad

Piotr Knapp

Białystok

Zbigniew Kojs

Kraków

Jolanta Kupryjańczyk

Warszawa

Maria Marchetti

Padwa

Janusz Marcickiewicz

Göteborg

Anna Markowska

Poznań

Janina Markowska

Poznań

Ryszard Poręba

Tychy

Marc Possover

Kolonia

Lukáš Rob

Praga

Andrzej Roszak

Poznań

Hüseyin Sahinbas

Bochum

Stefan Sajdak

Poznań

Joseph G. Schenker

Jerozolim

Jan Stencel

Bratysława

Laszlo Ungar

Budapeszt

Krzysztof Urbański

Kraków

Ignace Vergote

Leuven

Ludmyla I. Vorobyeva

Kijów

Holger Wehner

Wilhelmshaven

Łukasz Wicherek

Bydgoszcz

External reviewers

Recenzenci zewnętrzni

Andrzej Bienkiewicz

ginekologia onkologiczna, Łódź

Bożena Czarkowska-Pączek

patofizjologia, Warszawa

Norbert Piotrkowicz

radioterapia, Warszawa

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 tematyczny:
Agnieszka Nalewczynska
e-mail: a.nalewczynska@op.pl

Zasady
prenumeraty
na stronie 263

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 249

PROCEDURA RECENZOWANIA

PEER-REVIEW PROCEDURE 251

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS 253

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

EDITORIAL 255

**Małgorzata Symonides, Marta Łuniewska,
Marta Fortuna, Beata Osuch,
Magdalena Kowalska, Jerzy Kuśnierz,
Beata Śpiewankiewicz**

Uwagi praktyczne do śródoperacyjnej anestezji
u pacjentów operowanych z zastosowaniem
dootrzewnowej perfuzyjnej chemioterapii
w warunkach hipertermii – seria 60 przypadków
*Practical considerations for intraoperative
anesthesia in patients undergoing surgery
in combination with hyperthermic intraperitoneal
perfusion chemotherapy – a series of 60 cases* 255

PRACE ORYGINALNE I POGLĄDOWE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS 264

**Dobrosława L. Sikora-Szcześniak,
Grzegorz Szcześniak, Waclaw Sikora**

Leczenie nowotworów germinalnych
i gonadalnych jajnika na oddziale
ginekologiczno-położniczym
*Treatment of ovarian germ cell
and gonadal tumors in the gynecology
and obstetrics department 264*

Krystyna Kurowska, Aleksandra Jenczewska

Wpływ poziomu poczucia koherencji
na wybór stylu radzenia sobie ze stresem
u kobiet z rozpoznaniem nowotworu
narządów rodnych
*Influence of the level of the sense of coherence
on the choice of the stress-coping style
in women diagnosed with cancer
of the genital organs 274*

**Jolanta Lubin, Anna Markowska,
Janina Markowska**

Terapia bevacizumabem w raku jajnika –
przegląd badań klinicznych
*Treatment with bevacizumab in ovarian cancer –
clinical trials review 286*

**Anna Markowska, Krzysztof Roźnowski,
Katarzyna Grześkowiak-Fischbach**

Zespoły paranowotworowe
w nowotworach ginekologicznych
*Paraneoplastic syndromes
in gynecologic cancers 295*

Krystyna de Walden-Gałuszko

Zaburzenia psychiczne w przebiegu
choroby nowotworowej
Psychiatric disorders in cancer patients 302

INDEKS

INDEX 322

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 – zob. str. 252). 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 przerebadaniu 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 – see p. 252. 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.

Lista Recenzentów w 2013 roku/List of Reviewers 2013

Serdecznie dziękujemy wszystkim Recenzentom, którzy w 2013 roku wspierali nasze pismo, dbając o jakość prac publikowanych w „Current Gynecologic Oncology”.

The “Current Gynecologic Oncology” sincerely expresses gratitude to the following colleagues who reviewed articles submitted to the journal.

Recenzenci wewnętrzni/Internal reviewers:

Jörg Baltzer
Antoni Basta
Mariusz Bidziński
Tengiz Charkviani
Janusz Emerich
Krzysztof Gawrychowski
Gerald Gitsch
Vesna Kesić
Piotr Knapp
Zbigniew Kojs

Jolanta Kupryjańczyk
Maria Marchetti
Janusz Marcickiewicz
Anna Markowska
Janina Markowska
Ryszard Poręba
Marc Possover
Lukáš Rob
Andrzej Roszak
Hüseyin Sahinbas

Stefan Sajdak
Joseph G. Schenker
Jan Stencl
Laszlo Ungar
Krzysztof Urbański
Ignace Vergote
Ludmyla I. Vorobyeva
Holger Wehner
Łukasz Wicherek

Recenzenci zewnętrzni/External reviewers:

Andrzej Bieńkiewicz
Bożena Czarkowska-Pączek

Norbert Piotrkowicz
Piotr Radziszewski

Andrzej Stelmach

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS

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

Prace prosimy przesyłać na adres:

Medical Communications

ul. Powsińska 34

02-903 Warszawa

Wymaganie etyczne

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

Maszynopis

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

1. Objętość prac oryginalnych i poglądowych nie powinna przekraczać 20 stron, kazuistycznych – 10 stron, innych – 5 stron (łącznie z piśmiennictwem, streszczeniami, tabelami i rycinami).
2. Prace powinny być napisane na papierze formatu A4, z zachowaniem podwójnych odstępów między wierszami, czcionką 12 punktów (np. Arial, Times New Roman). 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 wydania drukiem, na nośnikach elektronicznych – CD i innych oraz w Internecie). Dopuszcza się jedynie bez zgody Wydawcy drukowanie streszczeń. Tytułem powyższego wykorzystania utworów Autorom nie są wypłacane honoraria.

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

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

References

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

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

Tables

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

Figures

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

Electronic media

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

Copyright

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

Małgorzata Symonides¹, Marta Łuniewska¹, Marta Fortuna¹,
Beata Osuch², Magdalena Kowalska², Jerzy Kuśnierz²,
Beata Śpiewankiewicz²

Received: 04.12.2013

Accepted: 10.12.2013

Published: 31.12.2013

Uwagi praktyczne do śródoperacyjnej anestezji u pacjentów operowanych z zastosowaniem dootrzewnowej perfuzyjnej chemioterapii w warunkach hipertermii – seria 60 przypadków

Practical considerations for intraoperative anesthesia in patients undergoing surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy – a series of 60 cases

Практические замечания по интраоперационной анестезии у пациентов оперированных с применением внутрибрюшинной перфузионной химиотерапии в условиях гипертермии – серия 60 случаев

¹ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

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

Correspondence to: Dr n. med. Małgorzata Symonides, Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: symonides@coi.waw.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Zastosowanie śródotrzewnowej chemioterapii hipertermicznej pozwoliło znamienne poprawić wyniki leczenia chorych z rozsiewem choroby nowotworowej w obrębie jamy otrzewnej. Prawdopodobnie, na której opiera się zastosowanie hipertermicznej chemioterapii śródoperacyjnej, to znaczne zwiększenie skuteczności działania leków onkolitycznych w przypadku, gdy działają one w temperaturze 42–43°C. W pracy przedstawiono dokładny opis śródoperacyjnego postępowania anestezjologicznego u chorych poddawanych dootrzewnowej perfuzyjnej chemioterapii w warunkach hipertermii (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*, HIPEC). Sugerowana metoda postępowania została opracowana w oparciu o dane z piśmiennictwa i własne obserwacje kliniczne. Szczególny nacisk położono na utrzymanie normowolemii oraz na konieczność prowadzenia rozszerzonego monitorowania hemodynamicznego w trakcie operacji, ze szczególnym uwzględnieniem etapu hipertermii. W okresie od kwietnia 2012 do listopada 2013 roku w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie wykonano 60 (56 kobiet, 4 mężczyzn) znieczuleń do operacji, obejmujących zastosowanie śródoperacyjnej chemioterapii hipertermicznej. U wszystkich chorych znieczulanych do śródoperacyjnej chemioterapii hipertermicznej stosowano ujednolicone postępowanie anestezjologiczne, stworzone w oparciu o dane z piśmiennictwa i rozszerzone o pewne modyfikacje, wynikające z doniesień dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii oraz z doświadczeń własnych. Autorzy uważają, że seria 60 przypadków z jednego ośrodka pozwala na zaproponowanie standardu postępowania anestezjologicznego w tych złożonych procedurach zabiegowych, wymagających ścisłej współpracy zespołowej.

Słowa kluczowe: chemioterapia perfuzyjna dootrzewnowa w warunkach hipertermii (HIPEC), znieczulenie ogólne, postępowanie okołoperacyjne, rak jajnika, rozsiew śródotrzewnowy

Summary

The use of hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy has allowed to significantly improve treatment outcomes in patients with cancer dissemination within the peritoneal cavity. The hyperthermic intraoperative chemotherapy is based on a significantly enhanced efficacy of oncolytic drugs when acting at a temperature of 42–43°C. The paper presents an accurate description of intraoperative anesthetic management in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). The suggested management method was developed based on literature data as well as on the necessity of extended hemodynamic monitoring during procedures, with particular emphasis on the hyperthermic stage. A total of 60 (56 females, 4 males) anesthetic procedures for surgeries involving the use of hyperthermic intraoperative chemotherapy were performed between April 2012 and November 2013 in The Maria Skłodowska Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology in Warsaw. Standardized anesthetic management based on literature data and extended with certain modifications resulting from pharmacovigilance reports as well as own experience was used in all patients anesthetized for hyperthermic intraoperative chemotherapy. The authors believe that a series of 60 cases from a single center allows to propose a standard anesthetic management in these complex surgical procedures requiring close teamwork.

Key words: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), general anesthesia, perioperative management, ovarian cancer, intraperitoneal cancer dissemination

Содержание

Использование внутрибрюшинной гипертермической химиотерапии помогло значительно улучшить результаты лечения у пациентов с распространением рака в области брюшной полости. Закономерность, на которой основано использование гипертермии интраоперационной химиотерапии – это значительное увеличение эффективности действия онколитических препаратов в случае, когда они действуют при температуре 42–43°C. В статье представлено подробное описание процедуры интраоперационной анестезии у пациентов, проходящих брюшную перфузию химиотерапии в условиях гипертермии (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*, HIPEC). Предлагаемый метод разработан на основе данных из литературы и собственных клинических наблюдениях. Особый акцент поставлен на сохранении нормоволемии и на необходимости длительного мониторинга гемодинамики во время операций, с особым акцентом на стадию гипертермии. В период с апреля 2012 по ноябрь 2013 года в Онкологическом центре – Институте им. Марии Склодовской-Кюри в Варшаве сделали 60 (56 женщин, 4 мужчины) анестезий во время операций, включающих использование интраоперационной гипертермической химиотерапии. У всех пациентов, анестезированных для интраоперационной гипертермической химиотерапии, использовали стандартизированную анестезирующую процедуру, разработанную на основании данных из литературы и расширенную за счет некоторых изменений, возникающих в результате отчетов фармаконадзора и нашего собственного опыта. Авторы считают, что серия из 60 случаев из одного центра позволяет предложить стандартную анестезиологическую процедуру в этих сложных хирургических процедурах, требующих тесного взаимодействия коллектива.

Ключевые слова: внутрибрюшинная перфузионная химиотерапия в условиях гипертермии (HIPEC), общая анестезия, периоперационная процедура, рак яичников, внутрибрюшинное распространение

WSTĘP

Zastosowanie śródotrzewnowej chemioterapii hipertermicznej pozwoliło znacząco poprawić wyniki leczenia chorych z rozsiewem choroby nowotworowej w obrębie jamy otrzewnej⁽¹⁾. Technika ta bywa stosowana u chorych z międzybłoniakami otrzewnej, u osób z rozsiewem raka jelita grubego oraz – szczególnie często – u pacjentów z rakiem jajnika. Prawdopodobnie, na której opiera się zastosowanie hipertermicznej chemioterapii śródoperacyjnej, to znaczne zwiększenie skuteczności działania leków onkolitycznych w temperaturze 42–43°C^(2–4). Poddanie pacjenta hipertermii w czasie trwania operacji wywiera jednak wpływ na układ krążenia,

INTRODUCTION

The use of hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy has allowed to significantly improve treatment outcomes in patients with cancer dissemination within the peritoneal cavity⁽¹⁾. This technique is used in patients with peritoneal mesothelioma, disseminated colorectal cancer as well as, particularly often, in patients with ovarian cancer. The hyperthermic intraoperative chemotherapy is based on a significantly enhanced efficacy of oncolytic drugs when acting at a temperature of 42–43°C^(2–4). However, subjecting patients to hyperthermia during a surgery has significant effects on the cardiovascular system, which results

przekładający się na powstanie trudności w utrzymaniu normowolemii i adekwatnego oporu naczyniowego^(5,6). Zmiany w obrębie parametrów układu krążenia wymuszają zastosowanie odpowiednich technik znieczulenia, a w szczególności rozszerzonego monitorowania hemodynamicznego w okresie śródoperacyjnym.

MATERIAŁ I METODY

W okresie od kwietnia 2012 do listopada 2013 roku w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie wykonano 60 (56 kobiet, 4 mężczyzn) znieczuleń do operacji, obejmujących zastosowanie śródoperacyjnej chemioterapii hipertermicznej. W 3 przypadkach operacja wykonywana była z powodu międzybłoniaka otrzewnej, w 4 – z powodu raka jelita grubego, a w pozostałych 53 – z powodu raka jajnika. Wiek chorych wahał się od 24 do 72 lat, z punktu widzenia obciążeń współistniejących choroby kwalifikowani byli jako ASA II lub ASA III. W 5 przypadkach po otwarciu jamy otrzewnej odstąpiono od cytoredukcji i chemioterapii hipertermicznej z powodu zaawansowania nowotworu, wykluczającego resekcję. Dotyczyło to 1 przypadku międzybłoniaka, 1 przypadku raka jelita grubego i 3 przypadków raka jajnika. We wszystkich pozostałych sytuacjach klinicznych wykonano cytoredukcję oraz przeprowadzono śródoperacyjną chemioterapię hipertermiczną.

POSTĘPOWANIE ANESTEZJOLOGICZNE PODZAS OPERACJI

U wszystkich chorych znieczulanych do śródoperacyjnej chemioterapii hipertermicznej zastosowano ujednolicone postępowanie anestezjologiczne, stworzone w oparciu o dane z piśmiennictwa i rozszerzone o pewne modyfikacje, wynikające z doniesień dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii oraz z doświadczeń własnych.

Podczas wizyty przedoperacyjnej zbierano szczegółowy wywiad w oparciu o rozszerzoną ankietę, kwalifikującą anestezjolog wyjaśniał chorym konieczność stosowania rozszerzonego monitorowania hemodynamicznego oraz procedury z tym związane, a także pozyskiwał zgodę chorego na kaniulację żyły centralnej oraz kaniulację tętnicy udowej. Premedykacja doustna miała charakter rutynowy – stosowane były benzodwazepiny – midazolam, diazepam lub alprazolam – zależnie od obserwowanego w trakcie rozmowy przedoperacyjnej poziomu lęku. Ze względu na planowaną każdorazowo cytoredukcję warunkiem rozpoczęcia operacji było zabezpieczenie 2 skrzyżowanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych oraz 2 jednostek zgodnego grupowo świeżo mrożonego osocza.

Po przybyciu chorego na salę operacyjną zabezpieczano jedną obwodową kaniulę dożylną oraz rozpoczynano rutynowe monitorowanie (EKG, pulsoksymetria, nieinwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego). Następnie, jako

in difficulties maintaining normovolemia and adequate vascular resistance^(5,6). Cardiovascular parameter alterations necessitate the use of appropriate anesthetic techniques, extended intraoperative hemodynamic monitoring in particular.

MATERIAL AND METHODS

A total of 60 (56 females, 4 males) anesthetic procedures for surgeries involving the use of hyperthermic intraoperative chemotherapy were performed between April 2012 and November 2013 in The Maria Skłodowska Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology in Warsaw. Surgeries were performed due to peritoneal mesothelioma in 3 cases, colorectal cancer in 4 cases and ovarian cancer in the remaining 53 cases. The patients were aged from 24 to 72 years and were qualified as ASA II and ASA III in terms of comorbidities. In 5 cases, the procedures of cytoreduction and hyperthermic chemotherapy were abandoned upon opening the peritoneal cavity due to advanced tumor stage, which excluded resection. This occurred in 1 case of peritoneal mesothelioma, 1 case of colorectal cancer and in 3 cases of ovarian cancer. All the remaining patients underwent cytoreduction and hyperthermic intraoperative chemotherapy.

INTRAOPERATIVE ANESTHETIC MANAGEMENT

A standardized anesthetic management, which was developed based on literature data and extended with certain modifications resulting from pharmacovigilance reports as well as own experience, was used in all patients anesthetized for hyperthermic intraoperative chemotherapy.

During the preoperative visit, a detailed medical history based on an extended survey was collected, while the qualifying anesthesiologist explained the necessary use of extended hemodynamic monitoring and related procedures to patients as well as obtained patients' consents for central vein and femoral artery cannulation. Oral premedication was routine, i.e. benzodiazepines such as midazolam, diazepam or alprazolam, depending on the level of anxiety observed during the preoperative visit, were used. Due to the planned cytoreduction, 2 cross-matched units of packed red blood cells as well as 2 compatible units of fresh frozen plasma were secured.

Once the patient was moved into the operating theatre, a single peripheral intravenous cannula was secured, and a routine monitoring (ECG, pulse oximetry, non-invasive blood pressure monitoring) was initiated. This was followed by an intravenous premedication with fentanyl 0.2 mg, atropine 0.5 mg and midazolam 1–2 mg. After routine passive preoxygenation, anesthesia was usually induced with an intravenous dose of propofol 2 mg/kg BW and rocuronium 0.6 mg/kg BW. When operating on patients with significant cardiovascular risk

premedykację dożylną, podawano 0,2 mg fentanylu, 0,5 mg atropiny oraz 1–2 mg midazolamu. Po rutynowej preoksygenacji biernej rozpoczynano dożylne wprowadzenie do znieczulenia – zazwyczaj stosowany był propofol w dawce 2 mg/kg mc. oraz rocuronium w dawce 0,6 mg/kg mc. Jeśli operację wykonywano u chorych z istotnymi obciążeniami ze strony układu krążenia, u których obawiano się potencjalnych znamienych hemodynamicznie spadków ciśnienia po indukcji znieczulenia, monitorowanie przedindukcyjne rozszerzano o kaniulację tętnicy promieniowej w znieczuleniu miejscowym oraz indukcję dożylną fentanylem i midazolamem pod stałą kontrolą ciągłego pomiaru ciśnienia tętniczego. Zazwyczaj dawki podanych do indukcji leków wynosiły w tej grupie chorych 0,4 mg fentanylu i 4 mg midazolamu. Dawka rocuronium pozostawała bez zmian. U chorych z przepukliną rozworu przełykowego, w celu uniknięcia wentylacji przez maskę twarzową, dawkę intubacyjną rocuronium zwiększano do 1,2 mg/kg mc.

Po zaintubowaniu i potwierdzeniu prawidłowego położenia rurki intubacyjnej podtrzymywano znieczulenie desfluranem w dawce 6–8 vol% w mieszaninie tlenu z powietrzem. Ponieważ podczas hipertermicznej chemioterapii śródoperacyjnej wzrasta zapotrzebowanie na tlen, nie dopuszczano do sytuacji, w której dopływ tlenu do obwodu oddechowego wynosił poniżej 600 ml/min.

Zastosowanie techniki śródoperacyjnej chemioterapii hipertermicznej należy do rzadkich przypadków w onkologii, w których anestetykiem z wyboru w okresie podtrzymania znieczulenia jest desfluran. Zastosowany wybór wynikał z faktu, że desfluran jest anestetykiem wziewnym, charakteryzującym się minimalnym metabolizmem (0,2%), a co za tym idzie – minimalną toksycznością, zarówno w stosunku do wątroby, jak i nerek. Należy bowiem pamiętać, że w przypadku chemioterapii hipertermicznej to właśnie wątroba i nerki są szczególnie narażone na toksyczne działanie stosowanych śródoperacyjnie onkolytów. W fazie podtrzymania znieczulenia leki zwiotczające podawano we wlewie ciągłym (10 µg/kg/min). Zapewnia to pełne zwiotczenie mięśni szkieletowych, co warunkuje optymalne warunki chirurgiczne. Opioidy (zazwyczaj fentanyl) podawane są w dawkach frakcjonowanych. Podczas trwającej około 5 godzin operacji podaje się średnio 0,8 mg fentanylu.

Kolejnym etapem przygotowania anestezjologicznego jest przygotowanie i rozpoczęcie monitorowania hemodynamicznego. Rutynowo w przypadku śródoperacyjnej chemioterapii hipertermicznej stosuje się metodę termodylucji przezpłucnej. Obecnie na rynku dostępnych jest kilka aparatów umożliwiających prowadzenie takiego monitorowania. W celu monitorowania hemodynamicznego metodą termodylucji przezpłucnej konieczne jest umiejscowienie dwóch odrębnych kaniul: jednej w żyłę główną górną oraz drugiej w tętnicy udowej. Ponieważ przy operacji typu HIPEC podczas kaniulacji żyły głównej górnej pacjent wentylowany jest respiratorem i w związku z tym

factors, who were likely to experience hemodynamically significant blood pressure decreases following anesthetic induction, radial artery cannulation under local anesthesia as well as an intravenous induction with fentanyl and midazolam under constant blood pressure control was additionally included in the pre-induction monitoring. In this patient population, the induction drug doses were usually 0.4 mg for fentanyl and 4 mg for midazolam. The dose of rocuronium remained unchanged. The intubating dose of rocuronium was increased up to 1.2 mg/kg BW in patients with hiatal hernia in order to avoid facemask ventilation.

Once intubation was completed and correct position of the endotracheal tube was confirmed, anesthesia was maintained with desflurane 6–8 vol% in an air/oxygen mixture. Since hyperthermic intraoperative chemotherapy requires higher amounts of oxygen, it was ensured that the supply of oxygen to the breathing circuit is never less than 600 ml/min.

The use of hyperthermic intraoperative chemotherapy is uncommon in oncology, and desflurane is the choice anesthetic in the period of anesthesia maintenance. The choice was due to the fact that desflurane is an inhalatory anesthetic undergoing only minimal metabolism (0.2%), and thus is associated with minimal hepatic and renal toxicity. It should be borne in mind that the liver and kidneys are particularly vulnerable to the toxic effects of intraoperatively administered oncolytics in hyperthermic intraoperative chemotherapy. A continuous infusion of muscle relaxants (10 µg/kg/min), which ensures complete skeletal muscle relaxation and thus optimal surgical conditions, was administered during the maintenance of anesthesia. Opioids (typically fentanyl) are administered in fractionated doses. A mean fentanyl dose of 0.8 mg is administered during a surgery lasting about 5 hours.

Hemodynamic monitoring arrangement and initiation is the next step of anesthetic preparations. Transpulmonary thermodilution is a routine procedure in hyperthermic intraoperative chemotherapy. Currently, there are several commercially available apparatuses for this type of monitoring. Hemodynamic monitoring by transpulmonary thermodilution requires the use of two separate cannulas: one in the superior vena cava and the other one in the femoral artery. Patients undergoing HIPEC procedures are ventilated with a respirator during superior vena cava cannulation and thus are at higher risk of pneumothorax during subclavian vein cannulation, therefore the superior vena cava is accessed from the internal jugular vein and routinely cannulated, and the apex of the triangle formed by the two heads of the sternocleidomastoid muscle is a preferred site of cannulation for there is virtually no risk of accidental pleural damage. Once the superior vena cava is cannulated, continuous monitoring of central venous pressure using an electronic transducer (an integral element of a system for transpulmonary thermodilution hemodynamic monitoring) is initiated.

rośnie ryzyko spowodowania odmy opłucnowej podczas kaniulacji żyły podobojczykowej, rutynowo kaniuluje się żyłę główną górną z dostępu przez żyłę szyjną wewnętrzną, preferując jako miejsce kaniulacji szczyt trójkąta mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego, kiedy to prawdopodobieństwo przypadkowego uszkodzenia opłucnej praktycznie nie istnieje. Po skaniulowaniu żyły głównej górnej rozpoczyna się ciągle monitorowanie ośrodkowego ciśnienia żylnego przy użyciu elektronicznego przetwornika (stanowi on integralny element zestawu do monitorowania hemodynamicznego metodą termodylucji przezpłucnej). Następnie dedykowanym zestawem zawierającym termistor kaniuluje się tętnicę udową (lekarzowi praworęcznemu łatwiej jest skaniulować tętnicę udową prawą) oraz rozpoczyna ciągły pomiar ciśnienia tętniczego. Na tym etapie działań anestetycznych chirurgzy mogą przystąpić do cewnikowania pęcherza oraz mycia i obkładania pola operacyjnego. Niezbędne dla uzyskania prawidłowych odczytów parametrów hemodynamicznych trzykrotne zerowanie układu z zastosowaniem lodowatej soli fizjologicznej może być wykonane równoległe do działań chirurgicznych.

Od momentu uruchomienia monitorowania hemodynamicznego to właśnie te odczyty warunkują prowadzenie płynoterapii śródoperacyjnej oraz ewentualne stosowanie amin katecholowych.

O ile podczas znieczulenia ogólnego prowadzonego bez rozszerzonego monitorowania hemodynamicznego podstawowymi wartościami determinującymi terapię płynową są wartości ciśnienia tętniczego, diurezy godzinowej i (ewentualnie) ośrodkowego ciśnienia żylnego, o tyle w przypadku zabiegu powodującego tak złożone przesunięcia w obrębie układu krążenia, jak śródoperacyjna chemioterapia hipertermiczna, istnieje konieczność oparcia się na bardziej precyzyjnych danych^(5,7). Zwyczajowo monitorowane parametry, wymienione powyżej, w przypadku operacji typu HIPEC mogłyby fałszować stan kliniczny chorego. Przede wszystkim znaczny odsetek chorych poddawanych tym procedurom, a w szczególności chorych z rakiem jajnika, cierpi na zaawansowane wodobrzusze. Wysokie ciśnienie śródbrzusze związane z wodobrzuszem przekłada się na wysokie wartości ośrodkowego ciśnienia żylnego; gdyby opierać się wyłącznie na ośrodkowym ciśnieniu żylnym, oceniając stopień wypełnienia łożyska naczyniowego przed otwarciem jamy otrzewnej, to wszystkie pacjentki z wodobrzuszem byłyby, używając określenia żargonowego – „przewodnione”. W istocie mamy do czynienia z sytuacją odwrotną. U znamiennej większości chorych z wodobrzuszem występuje relatywna hipowolemia, dlatego właśnie bezpośrednio po odbarczeniu płynu z jamy otrzewnej konieczne jest szybkie wypełnienie łożyska naczyniowego. Stosując rozszerzone monitorowanie hemodynamiczne, przy jednoczesnej wentylacji dodatnim ciśnieniem (jak w trakcie znieczulenia ogólnego), ocenę stopnia wypełnienia łożyska naczyniowego opiera się nie na wartościach ośrodkowego

Next, the femoral artery is cannulated using a special set with a thermistor (a right-handed physician will find it easier to cannulate the right femoral artery) and a continuous blood pressure measurement is initiated. At this stage, physicians may proceed to bladder catheterization as well as washing and dressing the surgical site. Surgical proceedings may be accompanied by resetting the system three times using ice-cold saline, which is necessary to ensure the accuracy of the obtained hemodynamic parameter readings.

From the moment of hemodynamic monitoring initiation, both the intraoperative fluid therapy as well as the potential use of catecholamines rely on these readings.

While blood pressure, hourly diuresis and (optionally) central venous pressure are the basic values determining fluid therapy in general anesthesia without the use of extended hemodynamic monitoring, it is necessary to rely on more accurate data in the case of a surgery associated with so complex alterations in the cardiovascular system, i.e. in hyperthermic intraoperative chemotherapy^(5,7).

In the case of HIPEC procedure, the above typically monitored parameters could distort the picture of the clinical status of a patient. First of all, a significant proportion of patients undergoing such procedures, those with ovarian cancer in particular, suffer from advanced ascites. The high intra-abdominal pressure associated with ascites results in high values of central venous pressure; if based solely on central venous pressure when evaluating the filling of the vascular bed before opening the peritoneal cavity, then all ascites patients would appear as “over-hydrated”. In fact, it is quite the opposite. A vast majority of ascites patients experience a relative hypovolemia, therefore prompt filling of the vascular bed immediately after peritoneal cavity fluid decompression is necessary. In the extended hemodynamic monitoring with simultaneous positive pressure ventilation (as in the case of general anesthesia), the assessment of the degree of vascular bed filling is based not on the central venous pressure values, but only on the stroke volume variation (SVV), i.e. a variation of stroke volume at peak inspiration (maximum positive pressure in the chest) and peak expiration (minimum pressure in the chest) expressed as a percentage. The SVV ranges between 10–12% in an adequate filling of the vascular bed. An increased SVV indicates a relative hypovolemia, while a decreased SVV indicates over-hydration. The SVV value is a basis for an intraoperative, individualized restrictive fluid therapy.

While performing SVV-based hydration, the authors developed, based on literature data and own experience, the following method of management. A slow “background hydration” is performed throughout the duration of a surgery. In principle, it does not exceed 500 ml of multi-electrolyte liquid (PWE; Plasmalyte) throughout the whole procedure. At the same time, SVV is continuously monitored. In the case of SVV percentage above 12%, colloid pulses 125 ml/pulse or 250 ml/pulse,

ciśnienia żylnego, ale wyłącznie na wartościach zmienności objętości wyrzutowej (ZOW; *stroke volume variation*, SVV). Jest to zmienność objętości wyrzutowej serca na szczycie wdechu (maksymalne dodatnie ciśnienie w klatce piersiowej) i na szczycie wydechu (minimalne ciśnienie w klatce piersiowej), wyrażona procentowo. W warunkach prawidłowego wypełnienia łożyska naczyniowego ZOW waha się w granicach 10–12%. Wzrost ZOW oznacza relatywną hipowolemię, spadek ZOW – przewodnienie. To właśnie wartość ZOW stanowi podstawę prowadzenia zindywidualizowanej restrykcyjnej terapii płynowej w okresie śródoperacyjnym.

Prowadząc nawodnienie w oparciu o ZOW, autorzy wypracowali, na podstawie danych z piśmiennictwa i doświadczeń własnych, następujący sposób postępowania. Przez cały czas trwania operacji prowadzone jest bardzo powolne „nawadnianie w tle”. W założeniu nie przekracza ono 500 ml płynu wieloelektrolitowego (PWE; Plasmalyte) w czasie całej operacji. Jednocześnie w trybie ciągłym monitorowana jest ZOW. Jeśli odsetek ZOW wzrasta powyżej 12%, stosowane są pulsy koloidu 125 ml/puls lub 250 ml/puls, co pozwala uzyskać spadek ZOW do około 10–12%. W przypadku obniżenia się ZOW poniżej 10% zatrzymuje się wlew wszelkich płynów dożylnych.

Należy wyjaśnić, że w trakcie przedstawianego okresu obserwacyjnego konieczna okazała się modyfikacja postępowania. Do maja 2013 roku koloidem z wyboru stosowanym do wypełniania pulsacyjnego łożyska naczyniowego podczas operacji typu HIPEC była hydroksyetylowana skrobia. W maju 2013 roku została ona wycofana z użycia przez nadzór farmaceutyczny z powodu możliwości potencjalnych powikłań i w związku z tym u 44 chorych znieczulanych do operacji HIPEC od maja 2013 roku jako nawadnianie pulsacyjne stosowano preparaty żelatynowe (Geloplasma), z bardzo dobrym efektem hemodynamicznym, we wlewie z 5% albumin.

W razie hipotonii przy prawidłowym odsetku zmienności objętości wyrzutowej i spadku indeksu oporu obwodowego włącza się rutynowo wlew noradrenaliny. W przypadku spadku wskaźnika sercowego bez spadku oporu obwodowego i narastania odsetka ZOW włącza się z wyboru dobutaminę. W razie uporczywego upośledzenia czynności skurczowej mięśnia sercowego na potrzeby operacji typu HIPEC jest przygotowany lewosimendan.

Powyższe działania prowadzi się na etapie cytoredukcji, kiedy odbarczenia ciśnienia śródbrzusznego i ewentualne straty krwi mogą powodować hipowolemię z hipotonią i upośledzeniem czynności skurczowej mięśnia sercowego. Z punktu widzenia fizjologii najciekawszy jednak, bo odbiegający całkowicie od codziennej rutyny, jest etap wprowadzenia chemioterapeutyków do jamy otrzewnej i etap hipertermii. Podczas wprowadzania roztworu chemioterapeutyku do jamy otrzewnej ponownie wzrasta ciśnienie śródbrzuszne, a zatem wzrastają także wartości osławkowego ciśnienia żylnego i tylko ciągłe monitorowanie hemodynamiczne pozwala racjonalizować sytuację

allowing for SVV decrease to about 10–12%, are used. In the case of SVV below 10%, infusion of all intravenous fluids is discontinued.

It ought to be noted that it was necessary to modify the procedure during the presented monitoring period. Until May 2013, hydroxyethyl starch was the colloid of choice for pulsatile filling of the vascular bed in HIPEC procedures. In May 2013 it was withdrawn from the use by the pharmaceutical supervision authority due to possible complications, therefore pulsatile hydration with gelatin preparations (Geloplasma), which have very good hemodynamic effects, in an infusion with 5% albumin had been used in 44 patients anesthetized for HIPEC procedure since May 2013.

Norepinephrine (also known as noradrenaline) infusion is used routinely in the event of hypotonia with simultaneous proper proportion of stroke volume variation and decreased peripheral resistance index. Dobutamine, as a drug of choice, is used in the event of decreased cardiac index with no decrease in the peripheral resistance index or an increase in the SVV. Levosimendan is prepared for HIPEC procedure in the case of persistent impairment of myocardial systolic function.

The above mentioned measures are taken at the stage of cytoreduction, when decompression of the raised intra-abdominal pressure and potential blood loss may result in hypovolemia and myocardial systolic function impairment. In terms of physiology, however, the stage of introducing chemotherapeutic agents into the peritoneal cavity and the hyperthermic stage are most interesting as they completely differ from an everyday routine. The introduction of a chemotherapeutic agent into the peritoneal cavity is accompanied by another rise of intra-abdominal pressure, thus increasing the central venous pressure, and the continuous hemodynamic monitoring allows to rationalize the clinical situation and perform an adequate evaluation of vascular bed filling. This stage requires an assessment of volemic status based on stroke volume variation.

Hyperthermia is another surgical stage, during which the lack of extended hemodynamic monitoring would result in a false volemic picture. The temperature of the oncolytic solution present in the peritoneal cavity is increased up to 42°C, which results in significant vasodilatation. If extended hemodynamic monitoring and knowledge from the clinical experience were not used, relative hypovolemia could be observed at this stage of procedure. During this period, particular attention should be paid not only to the stroke volume variation, but also to the peripheral resistance index. If patient hydration is based only on the relative decrease in volemia associated with raised temperature, relative over-hydration may be observed following discontinuation of hyperthermia. It should be therefore remembered to include, if necessary, norepinephrine in the case of decreased peripheral resistance – withdrawal of catecholamine from infusion

kliniczną oraz adekwatnie ocenić wypełnienie łożyska naczyniowego. Na tym etapie wręcz niezbędna jest ocena wolemii w oparciu o zmienność objętości wyrzutowej.

Kolejnym etapem operacji, w którym brak rozszerzonego monitorowania hemodynamicznego przekładałby się na sfalszowany obraz wolemii, jest etap hipertermii. Roztwór onkolityków krążący w jamie otrzewnej doprowadzany jest do temperatury 42°C, co powoduje istotne rozszerzenie łożyska naczyniowego. Gdyby nie stosować rozszerzonego monitorowania hemodynamicznego i wiedzy pozyskanej z doświadczenia klinicznego, to na tym etapie operacji można by obserwować relatywną hipowolemię. W tym okresie, poza zmiennością objętości wyrzutowej, należy zwracać szczególną uwagę na wskaźnik oporu obwodowego. Jeśli rozpoczniemy nawadnianie chorego, kierując się jedynie względnym spadkiem wolemii, związanym z podwyższeniem temperatury, to po zaprzestaniu hipertermii możemy mieć do czynienia z relatywnym przewodnieniem. Należy zatem pamiętać o ewentualnym włączeniu noradrenaliny w przypadku spadku oporu obwodowego – wycofanie się z wlewu katecholaminy równoległe do zaprzestania hipertermii pozwala na najbardziej precyzyjne sterowanie wolemią w stosunku do napięcia ściany naczyniowej. Należy zawsze mieć też na uwadze, że hipowolemia spowodowana hipertermią jest w istocie zjawiskiem względnym. Jeżeli zareaguje się na nią suplementacją płynów, to po zaprzestaniu hipertermii niezbędne będzie zastosowanie diuretyków. Wydaje się, że w przypadku spadku oporu obwodowego (rozszerzenia łożyska naczyniowego) spowodowanego hipertermią bardziej sterowne jest stosowanie wlewu noradrenaliny niż niekontrolowane uzupełnianie płynów.

W przypadku wystąpienia istotnego klinicznie krwawienia ze względu na zmiany wolemii i temperatury ciała, związane z charakterem procedury chirurgicznej, należy bezwzględnie uzupełnić straty krwi krążącej, stosując zasadę 1:1:1 = koncentrat krwinek czerwonych : osocze świeżo mrożone : koncentrat krwinek płytkowych (jeden separator).

W przypadku nadmiernego wzrostu temperatury centralnej (*core temperature*) powyżej 39°C (mierzonej za pomocą znajdującego się wewnątrz naczyniowo termometru cewnika tętniczego) konieczne jest obniżenie temperatury płynu perfundującego jamę otrzewnej. W przypadku wzrostu temperatury centralnej powyżej 40°C należy, zgodnie z danymi z piśmiennictwa, włączyć bardzo szybki wlew dożylny krystaloidu o temperaturze pokojowej (około 18°C). W analizowanym materiale nie było to konieczne u żadnego pacjenta.

Hipertermia śródoperacyjna może powodować zmiany w zakresie równowagi kwasowo-zasadowej, zazwyczaj o charakterze łagodnej kwasicy metabolicznej. W analizowanej grupie chorych, monitorując gazometrię krwi tętniczej co 2 godziny w fazie cytoredukcji i co 1 godzinę w fazie chemioterapii, nie obserwowano klinicznie istotnych odchyśleń w tym zakresie. Z doniesień

in parallel with discontinuation of hyperthermia allows for a more precise volemic control in relation to vascular wall tone. It should also be borne in mind that hyperthermia-induced hypovolemia is in fact a relative phenomenon. If controlled with fluid supplementation, the use of diuretics will be necessary after discontinuation of hyperthermia. It seems that, in the case of hyperthermia-induced decrease in the peripheral resistance (vasodilatation), the use of norepinephrine infusion will provide a better control compared to uncontrolled fluid supplementation.

In the event of clinically significant bleeding due to volemic and body temperature changes associated with the nature of the surgical procedure, it is necessary to make up for the blood loss with a transfusion of red blood cell concentrates : fresh frozen plasma : platelet concentrates (a single separator) in a 1:1:1 ratio.

In the case of excessive rise in core temperature above 39°C (measured with intravascular thermometer of the arterial catheter), it is necessary to reduce the temperature of the fluid perfusing the peritoneal cavity. In the case of rise in core temperature above 40°C, it is necessary, as in accordance with literature data, to include a very prompt infusion of crystalloid at room temperature (about 18°C). Such measures were not necessary in any of the analyzed patients.

Intraoperative hyperthermia may cause changes in the acid-base balance, usually in the form of mild metabolic acidosis. In the analyzed patient population, the monitoring of arterial blood gasometry performed every two hours at the stage of cytoreduction and every hour at the stage of chemotherapy did not show any clinically significant deviations in this respect. It is known, however, from literature reports that pH decrease as well as reduced base reserves may be observed in HIPEC procedures, therefore it is necessary to monitor these patients.

DISCUSSION

The median surgery duration was 4 hours 50 minutes, *SD* ±160 minutes. This time is exclusive of anesthetic preparations (median: 28 minutes; *SD* ±25 minutes). As mentioned above, individualized restrictive fluid therapy was used in all patients⁽⁸⁾. It is emphasized in the literature that the maintenance of adequate volemia is the most difficult aspect in HIPEC procedures^(5,6). The mean fluid supply during a surgery was up to 3500 ml, including at least 1000 ml of colloids. This amount of colloids is indicated in patients undergoing HIPEC procedures since colloids have been shown to be essential for maintaining normal diuresis. This corresponds to literature data, according to which the fluid intake in patients undergoing HIPEC procedures is significantly higher⁽⁹⁾ during the perioperative period, i.e. up to 12 ml/kg/hr, excluding the intra-operative blood loss, and even at times up to 25 ml/kg/hr⁽¹⁰⁾. Blood and blood-derived product

z piśmiennictwa wiadomo jednak, że podczas operacji z zastosowaniem HIPEC obserwowany bywa spadek poziomu pH i spadek zasobu zasad, a zatem konieczne jest monitorowanie tych parametrów.

OMÓWIENIE

Mediana czasu trwania operacji wyniosła 4 godz. i 50 minut, *SD* ±160 minut. W ten czas nie wliczano przygotowania anestezjologicznego, którego mediana wyniosła 28 minut; *SD* ±25 minut. Jak wspomniano wyżej, u wszystkich chorych stosowano zindywidualizowaną restrykcyjną terapię płynową⁽⁸⁾. W piśmiennictwie podkreśla się, że podczas znieczulenia do operacji typu HIPEC najczęściej problemów sprawia utrzymanie prawidłowej wolemii^(5,6). Średnia podaż płynów podczas operacji sięgała około 3500 ml, w tym minimum 1000 ml koloidów. U chorych poddawanych operacjom typu HIPEC jest to wskazana ilość koloidów, wykazano bowiem, że koloidy mają tu podstawowe znaczenie dla utrzymania prawidłowej diurezy. Odpowiada to danym dostępnym w piśmiennictwie, zgodnie z którymi zapotrzebowanie na płyny w okresie okołoperacyjnym u chorych operowanych z zastosowaniem metody HIPEC znamienne wzrasta⁽⁹⁾, osiągając około 12 ml/kg/godz., nie licząc śródoperacyjnej utraty krwi, a nawet incydentalne osiągając 25 ml/kg/godz.⁽¹⁰⁾ Przetaczanie krwi i preparatów krwiopochodnych było konieczne u 19 chorych – w 2 przypadkach śródoperacyjna utrata krwi przekroczyła 2500 ml. Śródoperacyjne zastosowanie amin katecholowych było konieczne u 14 pacjentów – każdorazowo w oparciu o wartości wskaźnika oporu naczyniowego lub wskaźnika sercowego obserwowane w toku monitorowania hemodynamicznego.

W okresie pooperacyjnym nie stwierdzano cech utrudnionego wybudzenia czy splątania. W 2 przypadkach obserwowano cechy przejściowego pogorszenia czynności nerek pod postacią poliurii. W przypadku 47 chorych pobyt na oddziale intensywnej terapii (OIT) w okresie pooperacyjnym ograniczał się do jednej doby. Sześć pacjentek wymagało wydłużonego pobytu na OIT – 2 z powodu opisanej powyżej poliurii, 2 z powodu konieczności wykonania drenażu jamy opłucnej w okresie pooperacyjnym na skutek przedostania się płynu zawierającego leki onkolityczne do jamy opłucnowej (w obu przypadkach było to związane z resekcją zmian przerzutowych z przepony), 2 z powodu obserwowanego w okresie okołoperacyjnym nasilenia występującej wcześniej niewydolności krążenia. Śmiertelność 28-dniowa była na poziomie zerowym.

WNIOSKI

Na podstawie doświadczeń własnych nabytych podczas wdrażania stworzonego przez autorki (na bazie danych z piśmiennictwa) schematu anestezjologicznego postępowania śródoperacyjnego podczas operacji

transfusion was necessary in 19 patients, and the intra-operative blood loss exceeded 2500 ml in 2 cases. The intraoperative use of catecholamines was necessary in 14 patients, and was always based on the vascular resistance index or cardiac index observed in the course of hemodynamic monitoring.

No confusion or difficulties waking up were observed in the postoperative period. Transient renal function impairment in the form of polyuria was observed in 2 patients. The duration of the postoperative stay in the intensive care unit (ICU) was only one hour in the case of 47 patients. Six patients required a prolonged stay in the ICU: 2 patients due to the above mentioned polyuria, 2 patients as a result of necessary pleural cavity drainage performed in the postoperative period due to oncolytic-containing fluid leak into the pleural cavity (which was associated with the resection of metastatic lesions from the diaphragm in both cases), and 2 patients due to increased severity of the preexisting circulatory failure observed in the perioperative period. The 28-day mortality was zero.

CONCLUSIONS

It may be concluded, based on own experience gained during the implementation of authors' anesthetic intraoperative management scheme (based on literature data) for hyperthermic intraoperative chemotherapy procedures, that the presented approach allows for safer patient management during complex surgical procedures. No significant complications associated with intraoperative management were observed in the described group of 60 patients (including 55 individuals undergoing hyperthermic chemotherapy). Therefore, we suggest to develop standard nationwide guidelines for anesthetic management in HIPEC procedures, based on the presented data.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Jacquet P., Averbach A., Stephens A.D. i wsp.: Heated intraoperative intraperitoneal mitomycin C and early postoperative intraperitoneal 5-fluorouracil: pharmacokinetic studies. *Oncology* 1998; 55: 130–138.
2. Śpiewankiewicz B., Osuch B., Kuśnierz J. i wsp.: Wstępna ocena przydatności dootrzewnowej perfuzyjnej chemioterapii w warunkach hipertermii (HIPEC) u chorych z nowotworowym rozsiewem wewnątrztrzewnowym. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2013; 11: 33–41.
3. Ozols R.F., Locker G.Y., Doroshov J.H. i wsp.: Pharmacokinetics of adriamycin and tissue penetration in murine ovarian cancer. *Cancer Res.* 1979; 39: 3209–3214.
4. Los G., Verdegaal E.M., Mutsaers P.H., McVie J.G.: Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1991; 28: 159–165.
5. Schmidt C., Moritz S., Rath S. i wsp.: Perioperative management of patients with cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis. *J. Surg. Oncol.* 2009; 100: 297–301.

z zastosowaniem śródoperacyjnej chemioterapii hipertermicznej można stwierdzić, że przedstawiona metoda pozwala na bezpieczne prowadzenie chorych podczas złożonych procedur chirurgicznych. W opisanej grupie 60 chorych (w tym 55, u których przeprowadzono chemioterapię hipertermiczną) nie obserwowano istotnych powikłań związanych z postępowaniem śródoperacyjnym. Postulowane jest stworzenie stałego ogólnopolskiego schematu postępowania anestezyjologicznego podczas operacji typu HIPEC w oparciu o przedstawione w artykule dane.

6. Crowley K., Pitroff A., Adkinsson G. i wsp.: Anesthetic considerations for cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Department of Anesthesia and Department of Surgical Oncology, St Agnes Hospital, Baltimore, MD: 1–11.
7. Benes J., Chytra I., Altmann P. i wsp.: Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective, randomized study. Crit. Care 2010; 14: R118.
8. Doherty M., Buddy D.J.: Intraoperative fluids: how much is too much? Br. J. Anaesth. 2012; 109: 69–79.
9. Schmidt C., Creutzenberg M., Piso P. i wsp.: Peri-operative management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Anaesthesia 2008; 63: 389–395.
10. Kellum J.A., Decker J.M.: Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. Crit. Care Med. 2001; 29: 1526–1531.

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 40 euro.
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.

Dobrosława L. Sikora-Szcześniak¹,
Grzegorz Szcześniak², Wacław Sikora¹

Received: 02.12.2013

Accepted: 12.12.2013

Published: 31.12.2013

Leczenie nowotworów germinalnych i gonadalnych jajnika na oddziale ginekologiczno-położniczym

Treatment of ovarian germ cell and gonadal tumors in the gynecology and obstetrics department

Лечение герминогенных и гонадных опухолей яичников в отделе гинекологии и акушерства

¹ Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Radomski Szpital Specjalistyczny im. dr. Tytusa Chałubińskiego.
Ordynator Oddziału: lek. med. Zenon Michalak

² Oddział Chirurgii Ogólnej, Radomski Szpital Specjalistyczny im. dr. Tytusa Chałubińskiego.
Ordynator Oddziału: dr n. med. Robert Rojewski

Correspondence to: Dr n. med. Dobrosława L. Sikora-Szcześniak, ul. S. Perzanowskiej 37 L, 26-600 Radom, tel.: 602 539 543,
e-mail: dosiass@wp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Wstęp: Nowotwory germinalne zajmują drugie miejsce – po nowotworach nabłonkowych jajnika – pod względem częstości występowania. Stanowią 25–30% wszystkich nowotworów i 5–9% nowotworów złośliwych jajnika. Z kolei nowotwory gonadalne zajmują trzecie miejsce i stanowią 5–8% wszystkich nowotworów jajnika i 7% złośliwych nowotworów jajnika. **Cel pracy:** W pracy przedstawiono wyniki leczenia operacyjnego nowotworów germinalnych i gonadalnych przeprowadzonego na Oddziale Ginekologiczno-Położniczym Szpitala Rejonowego w Lipsku w latach 1985–2001. **Material i metody:** Material do analizy stanowiły przypadki pacjentek operowanych z powodu nowotworów germinalnych i gonadalnych jajnika. Z operowanymi kobietami lub członkami ich rodzin kilkanaście do kilkudziesięciu lat po zabiegach operacyjnych przeprowadzono uzupełniające wywiady na temat przebiegu pooperacyjnego. Wyszczególniono poszczególne typy histologiczne nowotworów i odsetek ich występowania w omawianych grupach. **Wyniki:** Odnotowano 38 przypadków nowotworów germinalnych jajnika. Nowotwory łagodne (*teratoma adultum*) stwierdzono w 35 (92,1%), a złośliwe – w 3 (7,9%) przypadkach. Wśród 10 przypadków nowotworów gonadalnych stwierdzono ziarniszczaaka, otoczkowiaka i włókniaka, odpowiednio w 6 (60%), 3 (30%) i 1 (10%) przypadku. **Wnioski:** Oszczędzające leczenie operacyjne u kobiet w wieku rozrodczym w przypadku nowotworu germinalnego złośliwego pozwala na zachowanie płodności pacjentki. Radykalne leczenie operacyjne oraz terapia uzupełniająca umożliwiły powrót do zdrowia i całkowite wyleczenie nawet w zaawansowanych przypadkach nowotworów złośliwych jajnika. Metachroniczne występowanie potworkiaka dojrzałego i ziarniszczaaka odnotowano w jednym (2,0%) przypadku spośród 48 leczonych pacjentek. Przypadki wola tarczycowego jajnika wśród torbieli dermoidalnych występowały lewostronnie.

Słowa kluczowe: nowotwory germinalne i gonadalne jajnika, współwystępowanie nowotworów germinalnych i gonadalnych, wole tarczycowe jajnika, leczenie chirurgiczne

Summary

Introduction: Germ cell tumors are the second (after epithelial cancers) most common ovarian cancers. They account for 25–30% of all tumors and 5–9% of malignant ovarian cancers. Gonadal tumors are the third most common ovarian cancers and account for 5–8% of all ovarian tumors and 7% of malignant ovarian cancers. **Aim:** The paper presents the results of surgical treatment of germ cell and gonadal tumors performed between 1985 and 2001 in the Department of Gynecology and Obstetrics of the District Hospital in Lipsko. **Material and methods:** Study material comprised cases of patients undergoing surgeries due to ovarian germ cell and gonadal tumors. Supplementary interviews on the postoperative period were conducted with patients or their family members dozen to several dozen years after procedures. Individual histological types of tumors as well as the proportion of their incidence in the analyzed groups were presented. **Results:** A total of 38 germ cell tumor cases were reported. Benign tumors (teratoma adultum) were found in 35 (92.1%) patients, and malignant tumors were found in 3 (7.9%) cases. Granulosa cell tumor, theca cell tumor and fibroma, i.e. 6 (60%), 3 (30%) and 1 (10%) case, respectively, were identified among the 10 gonadal tumors. **Conclusions:** In the case of germ cell malignant tumor, fertility-sparing surgical treatment in women of childbearing age allows to preserve the fertility of a patient. Radical surgery combined with adjuvant therapy allowed for a full recovery even in the cases of advanced malignant ovarian tumor. Metachronous occurrence of mature teratoma and granulosa cell tumor was observed in one (2.0%) out of 48 patients. In the case of dermoid cysts, struma ovarii was left-sided.

Key words: ovarian germ cell and gonadal tumors, coexistence of germ cell and gonadal tumors, struma ovarii, surgical treatment

Содержание

Введение: Герминогенные опухоли занимают второе место, после эпителиальных опухолей яичника, с точки зрения частоты встречаемости. Они составляют 25–30% всех случаев заболевания раком, и 5–9% злокачественных новообразований яичников. В свою очередь, гонадные опухоли занимают третье место и составляют 5–8% всех опухолей яичников и 7% злокачественных опухолей яичников. **Цель работы:** В статье представлены результаты хирургического лечения герминогенных и гонадных опухолей, проведенного в Отделении акушерства и гинекологии районной больницы в Липске в 1985–2001 годы. **Материал и методы:** Материал для анализа составляли случаи больных, оперированных в связи герминогенными и гонадными опухолями яичника. С прооперированными женщинами или членами их семей через более чем десять лет после операции проводилась дополнительные собеседования относительно протекания послеоперационного периода. Выделили отдельные гистологические типы новообразований и процент их выступления в обсуждаемых группах. **Результаты:** Зафиксировали 38 случаев герминогенных опухолей яичника. Доброкачественные опухоли (*teratoma adultum*) обнаружены у 35 (92,1%), а злокачественные – в 3 (7,9%) случаях. Среди 10 случаев гонадных опухолей обнаружили гранулезоклеточную опухоль, текаклеточную опухоль и фиброму, в 6 (60%) случаях, 3 (30%) случаях и 1 (10%) случае. **Выводы:** Щадящая хирургия женщин детородного возраста в случае герминогенных опухолей позволяет сохранить рождаемость пациентки. Радикальная операция и дополнительная терапия позволили на восстановление и полное восстановление, даже в продвинутом случае злокачественных опухолей яичника. Метахронное выступление зрелой тератомы и гранулезоклеточной опухоли обнаружено в одном (2,0%) случае среди 48 пациентов. Случаи зоба яичника среди кисты выступали с левой стороны.

Ключевые слова: герминогенные и гонадные опухоли яичника, параллельное выступление герминогенных и гонадных опухолей, зоб яичников, хирургия

WSTĘP

Nowotwory germinalne zajmują drugie miejsce – po nowotworach nabłonkowych jajnika – pod względem częstości występowania. Stanowią 25–30% wszystkich nowotworów i 5–9% nowotworów złośliwych jajnika.

W potworniakach dojrzałych spotyka się utkania wszystkich trzech listków zarodkowych. Występują one najczęściej w postaci torbielowatej (torbiel skórzasta), zbudowane są ze skóry i jej przydatków, mają zazwyczaj charakter

INTRODUCTION

Germ cell tumors are the second (after epithelial cancers) most common ovarian cancers. They account for 25–30% of all tumors and 5–9% of malignant ovarian cancers.

Mature teratomas show the tissue from all three germ layers. They are usually cystic (dermoid cyst), composed of skin and skin appendages, are typically non-malignant and account for up to 20% of all ovarian tumors. Solid forms contain various combinations of tissues.

niezłśliwy i stanowią nawet 20% wszystkich nowotworów jajnika. W strukturach litych stwierdza się kombinacje różnych dojrzałych tkanek. Odsetek obustronnego występowania wynosi – według różnych autorów – 15–20% lub 10%^(1–3). Skręt torbieli dermoidalnej występuje w 15% przypadków – jest to najczęstszy nowotwór łagodny ulegający skrętowi⁽³⁾. W tym typie nowotworu nieprawidłowy kariotyp zaobserwowano tylko w 4% przypadków. Odnotowano trisomię chromosomów 8., 13., 15. i 20. oraz utratę chromosomów 3., 6., 11., 16., 17., 21. i 22.⁽⁴⁾

W leczeniu operacyjnym preferowane jest usunięcie samej torbieli jajnika, szczególnie u młodej pacjentki, nawet jeżeli pozostaje tylko znikoma ilość tkanki jajnika^(3,5). Metoda leczenia operacyjnego (laparoscopia lub laparotomia) torbieli dermoidalnej jest zagadnieniem otwartym⁽²⁾. Warunki usunięcia laparoskopowego torbieli dermoidalnych są jednak trudniejsze niż w przypadku innych guzów łagodnych jajnika. Pęknięcie i wylanie się zawartości torbieli skórzastej do jamy otrzewnowej może narazić operowaną pacjentkę na rzadkie, lecz niebezpieczne powikłanie, jakim jest chemiczne zapalenie otrzewnej. Zawartość lojowa torbieli dermoidalnych jest bardzo drażniąca dla otrzewnej. W przypadku przedostania się podczas zabiegu zawartości torbieli do jamy otrzewnowej konieczne jest jej dokładne i wielokrotne płukanie^(2,5). Według innych autorów śródoperacyjna ewakuacja zawartości torbieli do jamy otrzewnowej rzadko bywa przyczyną komplikacji⁽⁶⁾.

Zarówno w diagnostyce, jak i monitorowaniu stanu zdrowia pacjentek z nowotworami germinalnymi pomocne może być oznaczanie stężenia takich markerów nowotworowych, jak AFP, β -HCG i LDH. W tej grupie nowotworów długoletnie monitorowanie leczenia z zastosowaniem swoistych – dla danego typu nowotworu – markerów ma szczególne znaczenie^(1,2).

Badanie ultrasonograficzne z zastosowaniem kolorowego i power angio-Dopplera z wykorzystaniem techniki 3D/4D może pomóc zarówno w diagnostyce nowotworów germinalnych, jak i gonadalnych. W badaniach tych użyteczne prognostycznie jest stwierdzenie obszarów litych, wyrosła brodawkowatych, przegród i nieprawidłowości przepływów naczyniowych w obrębie naczyń krwionośnych guza nowotworowego⁽⁷⁾.

Nowotwory gonadalne pochodzą ze sznurów płciowych i z podścieliska gonad. Zajmują trzecie miejsce po nowotworach nabłonkowych i germinalnych i stanowią 5–8% wszystkich nowotworów jajnika i 7% złośliwych nowotworów jajnika^(1,8). Wśród nowotworów gonadalnych ziarniszcza występuje w około 70% przypadków, z kolei jego udział wśród wszystkich nowotworów złośliwych jajnika oceniany jest na 1–5%^(9,10). Szacuje się, że obustronne występowanie nowotworów gonadalnych jajnika dotyczy 5–10% przypadków⁽¹¹⁾.

Ziarniszcza są zbudowane z odpowiedników komórek warstwy ziarnistej pęcherzyka Graafa. Wyróżnia się postać histologiczną dojrzałą, występującą w większości przypadków (95%), i młodzieńczą tego nowotworu⁽⁸⁾.

The incidence of bilateral teratoma is, according to different authors, 15–20% or 10%^(1–3).

Dermoid cyst torsion occurs in 15% of cases, which is the highest rate for all benign tumors⁽³⁾. In this type of tumor, karyotype abnormalities have been observed in only 4% of cases. Trisomy of chromosome 8, 13, 15 and 20 as well as losses of chromosomes 3, 6, 11, 16, 17, 21 and 22 have been reported⁽⁴⁾.

Preferred surgical treatment involves the removal of ovarian cyst only, especially in younger patients, even if only a slight amount of ovarian tissue is preserved^(3,5). The technique of surgical treatment (laparoscopy or laparotomy) of a dermoid cyst is an open issue⁽²⁾. However, laparoscopic removal of dermoid cysts is more difficult compared to other benign ovarian tumors. Dermoid cystic rupture and spread of its contents into the peritoneal cavity may expose the patient to a rare but dangerous complication, i.e. chemical peritonitis. The sebum contents of a cyst are considered potent irritants for the peritoneal cavity. The intraoperative spread of cystic contents into the peritoneal cavity requires thorough and repeated washing^(2,5). Other authors believe that the intraoperative evacuation of cystic contents into the peritoneal cavity rarely results in complications⁽⁶⁾.

Measuring the levels of tumor markers such as AFP, β -HCG and LDH may be useful both in the diagnostics and monitoring of the health status of patients with germ cell tumors. Long-term treatment monitoring using tumor-specific markers is particularly significant in this group of cancers^(1,2).

The 3D/4D color power angiography imaging may prove useful both in germ cell and gonadal tumor diagnostics. In these measurements, identification of solid areas, verrucous excrescences, dividing walls and abnormal vascular flow within tumor vasculature are of significant prognostic value⁽⁷⁾.

Gonadal tumors derive from sex cords and gonadal stroma. They are the third most common tumor type after epithelial and germ cell tumors and account for 5–8% of all ovarian tumors and 7% of malignant ovarian cancers^(1,8). Among gonadal tumors, granulosa cell tumor occurs in 70% of cases, and is estimated to account for 1–5% of all malignant ovarian cancers^(9,10). It is estimated that bilateral ovarian gonadal tumors occur in 5–10% of cases⁽¹¹⁾.

Granulosa cell tumors are composed of cells morphologically resembling normal granulosa cells of the Graafian follicle. They occur in two histological forms, i.e. an adult form (95%) and a juvenile form⁽⁸⁾.

Postmenopausal granulosa cell tumors (about 30%) result in the elimination of menopausal symptoms, occurrence of abnormal endometrial hyperplasia and postmenopausal bleeding due to estrogen overproduction. Endometrial hyperplasia occurs in about 1/2 of patients with this tumor, and about 14% of these patients are diagnosed with endometrial cancer. Similar symptoms may

Ziarniszcaki rozwijające się po menopauzie (około 30%) z powodu nadprodukcji estrogenów są przyczyną ustąpienia objawów wypadowych, występowania nieprawidłowych rozrostów błony śluzowej macicy i krwawień postmenopauzalnych. Przerost błony śluzowej trzonu macicy dotyczy około połowy kobiet z tym nowotworem, u około 14% z nich rozpoznawany jest rak endometrium. Podobne objawy chorobowe mogą wystąpić w przypadku otoczkowiaka wykazującego aktywność hormonalną. Z kolei nieczynnemu hormonalnie włókniakowi jajnika może towarzyszyć zespół Meigsa, występujący zazwyczaj w przypadku nowotworu rozwijającego się w prawym jajniku⁽¹²⁾.

Charakterystycznymi powtarzającymi się aberracjami chromosomowymi w tym typie nowotworów jest trisomia chromosomów 12. i 14. oraz monosomia chromosomu 22.^(13,14) Ziarniszcak w większości przypadków (70–87%) rozpoznawany jest w I stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)⁽¹⁵⁾. Nowotwór ten charakteryzuje się niskim potencjałem złośliwości, wolnym wzrostem i możliwością późnych nawrotów, nawet po kilkudziesięciu latach od pierwotnego leczenia^(9,16).

W leczeniu operacyjnym u młodych kobiet planujących rozród preferowane są jednostronne usunięcie przydatków, biopsja drugiego, makroskopowo niezmiennego jajnika i biopsja endometrium, natomiast u kobiet po zakończeniu prokreacji – całkowite wycięcie macicy z przydatkami, a w przypadkach zaawansowanych – optymalna cytoredukcja^(9,16–19).

W leczeniu uzupełniającym, w zależności od sytuacji klinicznej, stosowane są chemioterapia: schematy EP (etopozyd i cisplatyna) lub BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna), radioterapia i hormonoterapia^(1,8,20).

Wznowy dotyczą 10–33% przypadków, odsetek przeżytych 10-letnich w tej grupie chorych wynosi 37%^(15,21).

Inhibina (podjednostka beta) jest przydatnym markerem w rozpoznawaniu większości nowotworów gonadalnych. Ocena stężenia – między innymi tego hormonu – jest również przydatna w ramach badań kontrolnych po leczeniu ziarniszczaka, którego komórki ziarniste wydzielają ten hormon polipeptydowy^(22,23). Hormon antymüllerowski (AMH) jest nowym markerem, który może w przyszłości zastąpić inhibinę^(24,25).

CEL PRACY

W pracy przedstawiono sposoby i wyniki leczenia operacyjnego nowotworów germinalnych i gonadalnych jajnika o różnych stopniach zaawansowania klinicznego przeprowadzonego w latach 1985–2001 na Oddziale Ginekologiczno-Położniczym w Lipsku.

MATERIAŁ I METODY

Materiał do analizy stanowiły przypadki pacjentek operowanych z powodu nowotworów germinalnych

occur in the case of hormonally active theca cell tumor. Hormonally inactive ovarian fibroma, on the other hand, can present as Meigs' syndrome, which usually occurs in right-sided ovarian tumor⁽¹²⁾.

Trisomy of chromosomes 12 and 14 as well as monosomy of chromosome 22 are characteristic, repetitive chromosomal aberrations in this type of tumor^(13,14).

In the majority of cases (70–87%), granulosa cell tumors are diagnosed at clinical stage I, as in accordance with the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)⁽¹⁵⁾. This tumor is characterized by low malignant potential, slow growth and tendency for late recurrence, even after several dozen years since the first treatment^(9,16).

When treating young women who desire to preserve fertility, it is preferred to remove only one of both ovaries, perform biopsy of the other macroscopically unchanged ovary as well as endometrial biopsy, whereas total hysterectomy with the removal of the uterine appendages as well as optimal cytoreduction in advanced cases are recommended in the case of postmenopausal women^(9,16–19). Adjuvant therapy involves, depending on clinical circumstances, the use of chemotherapy: EP regimen (etoposide and cisplatin) or BEP regimen (bleomycin, etoposide and cisplatin), radiation therapy and hormone therapy^(1,8,20). Recurrences are observed in 10–33% of cases, and the 10-year survival rates are 37% in this patient population^(15,21).

Inhibin (beta subunit) is a useful marker for the diagnosis of most gonadal tumors. An assessment of levels – among others of this hormone – is also useful in the follow-up examination after the treatment of granulosa cell tumor, whose granular cells secrete this polypeptide hormone^(22,23). Anti-Müllerian hormone (AMH) is a new marker, which may replace inhibin in the future^(24,25).

AIM OF THE PAPER

The paper presents methods and results of surgical treatment of ovarian germ cell and gonadal tumors at different stages of clinical progression, conducted between 1985 and 2001 in the Gynecology and Obstetrics Department in Lipsko.

MATERIAL AND METHODS

Study material comprised cases of patients undergoing surgeries due to ovarian germ cell and gonadal tumors. Inpatient and outpatient medical histories of these women as well as hospital discharge summary reports, surgical protocols included in surgical registers, records of the results of histopathological examinations as well as transfusion registers were investigated. Supplementary interviews on the postoperative period were conducted with patients or their family members dozen to several dozen years after procedures.

i gonadalnych jajnika. Sprawdzone szpitalne i ambulatoryjne historie chorób operowanych kobiet, karty informacyjne leczenia szpitalnego, protokoły operacyjne w księgach dokonanych operacji, rejestr wyników badań histopatologicznych oraz księgę transfuzji. Z operowanymi pacjentkami lub członkami najbliższej rodziny przeprowadzono także uzupełniające wywiady na temat przebiegu pooperacyjnego kilkanaście lub kilkadziesiąt lat po zabiegach operacyjnych.

WYNIKI

W latach 1985–2001 na Oddziale Ginekologiczno-Położniczym SP ZOZ w Lipsku drogą laparotomii wykonano 836 operacji ginekologicznych. Wśród 38 nowotworów germinalnych stwierdzono 3 nowotwory złośliwe, w tym 2 rozrodczaki i 1 mięsakorak potworniakowy. Wśród 35 potworniaków dojrzałych odnotowano 3 przypadki *struma ovarii*.

Torbiele dermoidalne jajnika jednostronne stwierdzono u 31 (88,6%), zaś obustronne u 4 (11,4%) chorych. U 2 spośród tych 4 chorych ujawniono obecność *struma ovarii*. Skręt szypuły torbieli dermoidalnej jajnika lub przydatków obserwowano 5-krotnie (14,3%) – odpowiednio w 1 (1×), 2 (2×) i 2 (3×) przypadkach.

Nie odnotowano współwystępowania torbieli dermoidalnych z torbielami surowiczymi jajnika, z kolei współistnienie z torbielami surowiczymi okołojajnikowymi stwierdzono u 3 pacjentek, w tym w 2 przypadkach wokół jajnika z obecnością torbieli dermoidalnej. Średni wiek pacjentek z tym schorzeniem wyniósł 40 lat (zakres 9–76 lat).

Sposoby leczenia operacyjnego nowotworów germinalnych jajnika: oszczędzające – także w okresie ciąży (w przypadkach torbieli dermoidalnych) – oraz radykalne i rozszerzone (z limfadenektomią) usunięcie macicy z przydatkami przedstawiono w tabeli 1.

W grupie pacjentek operowanych z powodu nowotworów germinalnych rozległe zabiegi operacyjne (w 5 przypadkach) wykonano z zabezpieczeniem w krew własną pacjentek. Krew autologiczną uzyskiwano metodą autotransfuzji planowej (wg Ascari) lub wykonując zabieg ostrej umiarkowanej hemodylucji sterowanej (OUHS).

W 5 przypadkach wykonano również zabieg usunięcia wyrostka robaczkowego. W trybie nagłym operowano 7 pacjentek. Przyczynami tych zabiegów były skręt torbieli jajnika lub przydatków, guz jajnika w ciąży i perforacja macicy w czasie zabiegu wyłyżeczkowania.

Zmiany histopatologiczne macicy stwierdzone w badaniach histopatologicznych to:

- mięśniak(i) – 4 przypadki;
- mięśniaki i endometrioza – 2 przypadki;
- endometrioza – 5 przypadków (w tym 1 przypadek gruczolakoraka);
- mięśniak i adenomioza (w tym endometrioza szyjki macicy).

RESULTS

A total of 836 laparotomy gynecologic procedures were performed in the Gynecology and Obstetrics Department in the SP ZOZ in Lipsko between 1985 and 2001. Three malignant tumors, including 2 germinomas and 1 carcinosarcoma teratogenes were identified among the 38 germ cell tumors. Three cases of struma ovarii were reported among the 35 mature teratomas.

Unilateral dermoid ovarian cysts were found in 31 (88.6%) patients, while bilateral cysts were found in 4 (11.4%) patients. Struma ovarii was detected in 2 out of these 4 patients. A pedicle torsion of ovarian dermoid cyst was observed 5 times (14.3%), in 1 (1×), 2 (2×) and 2 (3×) cases, respectively.

There was no coexistence of dermoid cysts with ovarian serous cysts, however, coexistence with periovarian serous cysts was identified in 3 patients, including 2 cases with cysts around the ovary with a dermoid cyst. The mean age of patients with this condition was 40 years (9–76 years). Table 1 shows the methods for surgical treatment of ovarian germ cell tumors: fertility-preserving, also in pregnancy (in the case of dermoid cysts), as well as extended (with lymphadenectomy) and radical hysterectomy with appendage removal.

In the group of patients operated on due to germ cell tumors, extensive surgeries (5 cases) were performed using patient's own blood. Autologous blood was obtained by scheduled autotransfusion (Ascari) or by acute moderate guided hemodilution (AMGH).

Additionally, appendectomy was performed in 5 cases. Seven patients underwent urgent surgeries due to the torsion of the ovarian cyst or uterine appendages, ovarian tumor in pregnancy as well as uterine perforation during curettage.

The following pathological lesions were identified during histopathological examination:

- myoma(s) – 4 cases;
- myomas and endometriosis – 2 cases;
- endometriosis – 5 cases (including 1 adenocarcinoma);
- myoma and adenomyosis (including cervical endometriosis).

In the group of patients operated on due to germ cell tumors one patient died in the first year (before 2013) from the date of surgery – J.J., aged 64; palliative surgery due to advanced tumor (*carcinosarcoma teratogenes* G3; *ovarii sin.* stage III). In the subsequent years, 2 patients died due to age-related diseases: S.J. (operated on in 1987, at the age of 71) and P.M. (operated on in 1995, at the age of 76). Ten cases of ovarian gonadal tumors, i.e. granulosa cell tumor – 6 cases (60%), theca cell tumor – 3 cases (30%) and fibroma – 1 case (10%), were reported. Two extensive surgeries with autologous blood supply were performed in this patient population. Perioperative packed red blood cell transfusion was necessary in two cases. Hysterectomy with uterine appendage removal was combined with

Do 2013 roku w grupie pacjentek operowanych z powodu nowotworów germinalnych w ciągu pierwszego roku – od dnia operacji – zmarła jedna chora – J.J., lat 64; operacja paliatywna, z powodu zaawansowania choroby nowotworowej (*carcinosarcoma teratogenes* G3; *ovarii sin. gr. III*). W latach następnych schorzenia związane z wiekiem były przyczyną zgonów 2 pacjentek: S.J. (operowanej w 1987 roku, w wieku 71 lat) i P.M. (operowanej w 1995 roku, w wieku 76 lat).

Odnotowano 10 przypadków nowotworów gonadalnych jajnika: ziarniszczak – 6 (60%) przypadków, otoczkowiak – 3 (30%) przypadki i włókniak – 1 (10%) przypadek. W tej grupie pacjentek rozległe operacje – z zabezpieczeniem w krew autologiczną – wykonano dwukrotnie. U 2 spośród operowanych chorych konieczne było przetoczenie masy erytrocytarnej w okresie okołoperacyjnym. Jednocześnie – w jednym przypadku – z zabiegiem histerektomii z przydatkami wykonano wycięcie pęcherzyka żółciowego. Nie odnotowano zgonów pacjentek w związku ze stwierdzonym schorzeniem i przebytą operacją.

Do 2013 roku z tej grupy pacjentek zmarło łącznie 6 kobiet: 4 po przebytych operacjach z powodu ziarniszczaka

gallbladder excision in one case. There were no deaths among patients due to diagnosed diseases or performed surgeries.

In this group, a total of 6 patients had died before 2013; 4 of these patients underwent surgeries due to ovarian granulosa cell tumor and 2 patients underwent surgeries due to ovarian theca cell tumor. The patients were 68–89 years old at the time of the surgery.

Pathologic endometrial hyperplasia in gonadal tumor patients was reported in 4 (66.6%) individuals with ovarian granulosa cell tumor. The mean age of patients with ovarian gonadal tumors was 68.4 years (49–89 years).

Metachronous coexistence of left ovarian mature teratoma (in the form of a dermoid cyst) was reported in J.H. patient aged 25, followed by right ovarian granulosa cell tumor diagnosed in the same patient at the age of 54. Surgical treatment performed in 1967 involved left-sided adnexectomy. Histopathological examination revealed *cystis dermoidalis* (examination No. 05242 – left-sided uterine appendices). Cystic tumor of the ovary (size: 120 × 80 × 80 mm) filled with sebum and serous contents, dilated folepian tube.

Sposób otwarcia jamy brzusznej <i>A technique for opening the abdominal cavity</i>	Histerektomia <i>n</i> = 12, w tym: prosta <i>n</i> = 8, sposobem Aldridge'a <i>n</i> = 3 <i>Hysterectomy n = 12, including: simple n = 8, by the Aldridge method n = 3</i>		Usunięcie przydatków <i>n</i> = 18 <i>Salpingo-oophorectomy n = 18</i>		Wycięcie (wyluszczenie) torbieli dermoidalnej jajnika jednostronne <i>n</i> = 6 <i>Unilateral excision (enucleation) of ovarian dermoid cyst n = 6</i>	Cięża i operacje dodatkowe <i>n</i> = 15 <i>Pregnancy and additional procedures n = 15</i>		
	Z przydatkami jednostronnie <i>With unilateral salpingo-oophorectomy</i>	Z przydatkami obustronnie <i>With bilateral salpingo-oophorectomy</i>	Jednostronne <i>Unilateral</i>	Obustronne <i>Bilateral</i>		I ciąża; 13 tyg. <i>n</i> = 1 <i>First pregnancy; 13th week n = 1</i>	Wycięcie częściowe jajnika <i>n</i> = 5 Miomiektomia <i>n</i> = 1 <i>Partial ovariectomy n = 5 Myomectomy n = 1</i>	Wycięcie wyrostka robaczkowego <i>n</i> = 5 Wycięcie sieci większej <i>n</i> = 3 <i>Appendectomy n = 5 Resection of the greater omentum n = 3</i>
Pośrodkowe dolne <i>n</i> = 24 <i>Lower midline incision n = 24</i>	2	6* (1 struma ovarii)	13	1	2 (1 struma ovarii)	1	2 (1***) 1	3** 3**
Przyprostne dolne prawe <i>n</i> = 2 <i>Right lower pararectus incision n = 2</i>			1		1			1 (1***)
Poprzeczne sposobem Pfannenstiela <i>n</i> = 8 <i>Transverse Pfannenstiel incision n = 8</i>	1	2 (1 struma ovarii)	4		1		2 (1***)	1
Histerektomia pochwowo-brzuszna <i>n</i> = 1 <i>Vaginal-abdominal hysterectomy n = 1</i>		1						
Laparoskopia <i>n</i> = 3 <i>Laparoscopy n = 3</i>			1		2		1	
Razem <i>n</i> = 38 <i>Total n = 38</i>	3	9	19	1	6			

Dodatkowe zabiegi w 3 przypadkach nowotworów złośliwych:
* 1 przypadek – limfadenektomia lędźwiowa prawostronna.
** 2 przypadki – wycięcie wyrostka robaczkowego. Resekcja sieci większej.
*** Przypadki operacji dodatkowych po jednostronnym wycięciu (wyluszczeniu) torbieli dermoidalnych.
*Additional procedures in 3 malignant tumor cases:
* 1 case – right-sided lumbar lymphadenectomy.
** 2 cases – appendectomy. Resection of the greater omentum.
*** Cases of additional procedures following unilateral resection (enucleation) of dermoid cysts.*

Tabela 1. Nowotwory germinalne łagodne i złośliwe stwierdzone w czasie operacji wycięcia macicy, przydatków oraz wycięcia (wyluszczenia) torbieli jajników

Table 1. Benign and malignant germ cell tumors identified during the excision of the uterus, uterine appendages as well as during the excision (enucleation) of ovarian cysts

jajnika i 2 operowane z powodu otoczkowiaka jajnika. Pacjentki te w dniu operacji miały od 68 do 89 lat.

Patologiczne rozrosty endometrium u pacjentek z nowotworami gonadalnymi odnotowano u 4 (66,6%) chorych z ziarniszczakiem jajnika. Średni wiek pacjentek z nowotworami gonadalnymi jajnika wyniósł 68,4 roku (zakres 49–89 lat). Metachroniczne współwystępowanie potworniaka dojrzalego (w postaci torbieli skórzastej) jajnika lewego odnotowano u pacjentki J.H. w 25. r.ż., a następnie – w wieku 54 lat – stwierdzono u niej ziarniszczaka jajnika prawego. W czasie leczenia operacyjnego – w 1967 roku – wykonano lewostronną adneksktomię. Badanie histopatologiczne (nr badania 05242 – przydatki lewe): *cystis dermoidalis*. Torbielowaty guz jajnika o wymiarach 120 × 80 × 80 mm z rozpiętym jajowodem, wypełniony masami łożowymi i surowiczą treścią.

Poza wywiadem zebrany od pacjentki i dokumentacją histopatologiczną – uzyskaną w Zakładzie Patomorfologii Radomskiego Szpitala Specjalistycznego – pozostała dokumentacja, łącznie z opisem sytuacji śródoperacyjnej, dotycząca tego leczenia okazała się nieosiągalna. W 1999 roku pacjentka była hospitalizowana trzykrotnie. Po raz pierwszy w dniach 10–15 września z powodu krwawienia z jamy macicy i guza jajnika prawego. Wykonano wówczas między innymi diagnostyczną abrazję macicy, USG narządów jamy brzusznej i wlew kontrastowy (uwidoczniono modelowanie esicy i dystalnej części odbytnicy przez zmianę guzowatą, dwuczęściową o średnicy 11 cm, położoną za tylną ścianą macicy po stronie prawej) oraz badanie radiologiczne narządów klatki piersiowej.

Wynik badania histopatologicznego wyskrobin z jamy macicy (nr badania 571020): *hyperplasia endometrii glandularis*. Pacjentka została zakwalifikowana do zabiegu operacyjnego, który został wykonany 18 października 1999 roku. Nieprawidłowych wyników – poza wzrostem stężenia aminotransferazy AST – 48 IU/l (wartości referencyjne 0–32) – w wykonanych badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono.

W czasie tej operacji wykonano wewnątrzpowięziowe wycięcie macicy sposobem Aldridge'a z przydatkami prawnymi (guz jajnika torbielowato-lity), a także usunięto wyrostek robaczkowy i sieć większą.

Po operacji pacjentka była konsultowana w Poradni Onkologicznej w Radomiu (dr n. med. J. Rustowski). Ze względu na typ histologiczny, stopień zaawansowania nowotworu (IA) i radykalną operację zrezygnowano z leczenia uzupełniającego. Zalecono badania w poradni onkologicznej.

Szczegóły leczenia operacyjnego pacjentek z nowotworami gonadalnymi przedstawiono w tabeli 2.

OMÓWIENIE

Leczenie operacyjne nowotworów germinalnych zależało od stopnia zaawansowania choroby nowotworowej, typu histologicznego nowotworu, wieku chorej i pragnienia zachowania płodności.

Apart from patient's medical history and histopathological records obtained at the Department of Pathology in the Radom Specialist Hospital, the remaining documentation, including description of intraoperative management concerning the above mentioned treatment was unavailable. The patient was hospitalized three times in 1999. The first hospitalization took place between 10 and 15 September due to bleeding from the uterine cavity and right-sided ovarian tumor. Diagnostic uterine curettage, abdominal ultrasound and barium enema examination (sigmoid and distal part of rectum modeled by a nodular, two-part lesion with 11 cm diameter, located behind the posterior uterine wall, on the right side) as well as chest radiological examination were, among others, performed at that time.

Histological assessment of scrapings from the uterine cavity (examination No. 571020): *hyperplasia endometrii glandularis*. The patient was qualified for surgical procedure, which was performed on the 18th Oct 1999. Apart from increased AST aminotransferase levels, i.e. 48 IU/L (reference values 0–32), no other abnormalities were reported. During this surgery, intrafascial hysterectomy with right-side appendage removal (cystic-solid ovarian tumor) by the Aldridge method was performed as well as an excision of the appendix and greater omentum.

After the surgery, the patient was consulted in the Cancer Clinic in Radom (J. Rustowski MD PhD). Adjuvant therapy was abandoned due to the histological type, tumor stage (IA) and radical surgery. Tests in the cancer clinic were recommended.

Table 2 shows the details of the surgical treatment of patients with gonadal tumors.

DISCUSSION

The surgical treatment of germ cell tumors was dependent on disease advancement, tumor histological type, patient's age and the desire to preserve fertility.

W.E. patient (age 20) with ovarian gonocytoma underwent fertility-sparing surgery. The patient refused adjuvant therapy in the Institute of Oncology in Kraków. The patient has given birth three times (natural birth).

W.T. patient, aged 30, with *dysgerminoma ovarii dex.* (stage IIIC) – complete recovery was achieved after radical surgery and adjuvant therapy in the Institute of Oncology in Kraków.

Mature teratoma malignant transformation occurred in one patient (J.J., aged 64). The malignant transformation rate was 2.8%.

In the case of mature teratomas, struma ovarii was present in 3 patients in the 5th and 6th decade of life – it was identified by chance and diagnosed by histopathological examination. In all 3 cases, struma ovarii was located on the left side, including 2 patients with bilateral mature ovarian teratomas. Similar observations were made by Roth and Talerman⁽²⁶⁾.

Pacjentka W.E., lat 20, z rozrodczakiem jajnika leczona była operacyjnie w sposób oszczędzający, z zachowaniem płodności. Zrezygnowała z leczenia uzupełniającego w Centrum Onkologii – Instytucie w Krakowie. Rodziła trzykrotnie, drogami i siłami natury.

Chora W.T., lat 30, z *dysgerminoma ovarii dex.* (gr. IIIC) – po radykalnym zabiegu operacyjnym i leczeniu uzupełniającym w Centrum Onkologii – Instytucie w Krakowie uzyskano całkowite wyleczenie.

Transformacja złośliwa w obrębie potworniaka dojrzałego wystąpiła u jednej pacjentki (chora J.J., lat 64). Współczynnik złośliwej transformacji wyniósł 2,8%.

W potworniakach dojrzałych obecność woła jajnikowego stwierdzono u 3 chorych, będących w 5. i 6. dekadzie życia – zostało ono wykryte przypadkowo, a rozpoznania ustalono w wyniku badania histopatologicznego. We wszystkich 3 przypadkach woła tarczycowe jajnika było umiejscowione lewostronnie, w tym u 2 pacjentek z obustronnymi potworniakami dojrzałymi jajnika. Spostrzeżenia te są podobne do tych, jakie przedstawili Roth i Talerman⁽²⁶⁾.

Obecność tkanki tarczycowej stwierdzono u 8,6% kobiet z torbielami skórzastymi (dermoidalnymi) jajników i wyniki te były wyższe od podawanych (do 3%) w piśmiennictwie.

Skრęt guza jajnika może być pierwszym objawem jego występowania, szczególnie w przypadku potworniaków torbielowatych, które umiejscowione w jajnikach mogą rosnąć niezauważone tak długo, aż ich rozmiary spowodują uwypuklenie powłok brzucha⁽²⁷⁾. Zarówno odsetek obustronnego występowania torbieli dermoidalnych (11,4%), jak i ryzyko skrętu (14,3%) były podobne do podawanych w piśmiennictwie – odpowiednio 10% i 15%⁽³⁾.

The presence of thyroid tissue was discovered in 8.6% of females with ovarian dermoid cysts; this value was higher than that of up to 3% as reported in the literature.

Torsion of ovarian tumor may be the first sign of its presence, especially in the case of cystic teratomas, which when located within ovaries, may grow unnoticed until their size results in abdominal distension⁽²⁷⁾. Both the incidence of bilateral dermoid cysts (11.4%) and the risk of torsion (14.3%) corresponded with those in literature, i.e. 10% and 15%, respectively⁽³⁾.

Granulosa cell tumors were found in patients between 6th and 9th decade of life. Both the proportion of pathologic endometrial lesions (66.6%), including neoplastic lesions, and the proportion of diagnosis of these tumors at clinical stage IA corresponded to those in literature.

Uterine bleeding associated with the hormonal activity of granulosa cell tumor was characteristic of this type of condition in postmenopausal females. This resulted in pathologic endometrial hyperplasia as well as in the synchronous occurrence of granulosa cell tumor and endometrial adenocarcinoma.

Patients diagnosed with granulosa cell tumor were provided with oncological consultation, and referred for adjuvant therapy to The Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw, if necessary.

Coexistence of tumors of various histological types – folliculoma and teratoma adultum, in cystic form (cystis dermoidalis) is very rare. J.H. patient (post left-sided adnexectomy) underwent a surgery due to right ovarian granulosa cell tumor after 32 years. As reported in her medical history, the patient had experienced a spontaneous miscarriage in the first trimester just before the surgery.

Rozpoznanie histopatologiczne <i>Histopathological diagnosis</i>	Histerektomia <i>n</i> = 8, w tym: prosta <i>n</i> = 4, sposobem Aldridge'a <i>n</i> = 2, amputacja trzonu <i>n</i> = 2 <i>Hysterectomy n = 8, including: simple n = 4, by the Aldridge method n = 2, amputation of the uterine body n = 2</i>		Usunięcie przydatków <i>n</i> = 2 <i>Salpingo-oophorectomy n = 2</i>		Wycięcie guza jajnika częściowe <i>n</i> = 1 <i>Partial ovarian tumor resection n = 1</i>	Operacje dodatkowe <i>n</i> = 15 <i>Additional procedures n = 15</i>	
	Z przydatkami jednostronnie <i>With unilateral salpingo-oophorectomy</i>	Z przydatkami obustronnie <i>With bilateral salpingo-oophorectomy</i>	Jednostronne <i>Unilateral</i>	Obustronne <i>Bilateral</i>		Wycinki z jajnika <i>n</i> = 1 Wycięcie sieci większej <i>n</i> = 3 <i>Ovarian specimens n = 1 Resection of the greater omentum n = 3</i>	Wycięcie wyrostka robaczkowego <i>n</i> = 3 Wycięcie pęcherzyka żółciowego <i>n</i> = 1 <i>Appendectomy n = 3 Cholecystectomy n = 1</i>
<i>Folliculoma ovarii n = 6</i>	2*	3	1		1	1 3	3 1
<i>Thecoma ovarii n = 3</i>		2		1			
<i>Fibroma ovarii n = 1</i>		1					

* 1 przypadek – stan po adneksktomii lewostronnej.
* 1 case – status post left-sided adnexectomy.

Tabela 2. Zabiegi operacyjne wykonywane w przypadkach nowotworów gonadalnych
Table 2. Surgical procedures in gonadal tumor patients

Ziarniszczaki stwierdzono u pacjentek od 6. do 9. dekad życia. Zarówno odsetek patologicznych zmian endometrium (66,6%), w tym nowotworowych, jak i odsetek rozpoznawania tych nowotworów w stopniu zaawansowania klinicznego IA były podobne do prezentowanych w piśmiennictwie.

Krwawienia z macicy związane z czynnością hormonalną ziarniszczaka były charakterystyczne dla tego rodzaju schorzenia u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Ich konsekwencją były stwierdzone patologiczne rozrosty endometrium oraz przypadek występowania synchronicznego ziarniszczaka i gruczolakoraka endometrium.

Pacjentki ze stwierdzonymi ziarniszczakami konsultowano onkologicznie, a w razie konieczności przeprowadzenia leczenia uzupełniającego kierowano je do Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie. Współwystępowanie nowotworów o różnych typach histologicznych – *folliculoma* i *teratoma adultum*, w postaci torbielowatej (*cystis dermoidalis*) jest niezwykle rzadkie. Pacjentka J.H. (po lewostronnej adnektomii) operację z powodu ziarniszczaka jajnika prawego miała wykonaną po 32 latach. W wywiadzie ustalono, że przed operacją potworniaka dojrzałego przeżyła poronienie samoistne – w pierwszym trymestrze ciąży. W okresie 3 miesięcy przed operacją wystąpił brak miesiączki, związany zapewne z czynnością hormonalną potworniaka dojrzałego, ponieważ w tego typu guzach obserwowana jest czynność hormonalna (wydzielanie androgenów). Guzy jajnika, które nie wydzielają bezpośrednio androgenów, powodują hiperandrogenizm na skutek wydzielania hormonów przez otaczające komórki zrębowe. Do takich nowotworów zalicza się między innymi potworniaki torbielowe surowicze⁽²⁸⁾. Po operacji pacjentka rodziła trzykrotnie, drogami i siłami natury. Obecnie kobieta cieszy się dobrym zdrowiem i pozostaje nadal pod kontrolą w poradni onkologicznej.

W dostępnym piśmiennictwie natrafiono na jeden opis synchronicznego występowania nowotworu gonadalnego – ziarniszczaka (o granicznej złośliwości) i potworniaka dojrzałego. Ziarniszczaka u 33-letniej pierworódki usunięto w drugim trymestrze pierwszej ciąży. W czasie cięcia cesarskiego – wykonanego w 39. tygodniu ciąży – wyluszczonego potworniaka dojrzałego z drugiego, nieoperowanego wcześniej jajnika⁽²⁹⁾.

Skomra i wsp., opisując przypadek synchronicznego współistnienia nowotworów gonadalnych o różnych typach histologicznych (ziarniszczaka i włókniaka), podali, że w dostępnym piśmiennictwie znaleziono tylko jeden przypadek metachronicznego występowania tego typu guzów⁽¹¹⁾.

Wykonywanie rozległych operacji ginekologicznych przy zabezpieczeniu krwią autologiczną, a także łączenie dużych zabiegów ginekologicznych i chirurgicznych było elementem profilaktyki ewentualnych powikłań śród- i pooperacyjnych^(30,31).

Należy podkreślić, że w czasie leczenia operacyjnego schorzeń jajnika powinno być zapewnione wykonanie śródoperacyjnego badania histopatologicznego. Odstępstwo

Amenorrhoea occurred during the 3-month period prior to surgery, which was probably associated with mature teratoma hormonal activity, which is frequently observed in this type of tumors (androgen secretion). Ovarian tumors which do not exhibit direct androgen secretion cause hyperandrogenism due to hormone secretion by the surrounding stromal cells. Such tumors include, among others, serous cystic teratomas⁽²⁸⁾. The patient gave birth (natural) 3 times after the surgery. Currently, she is in good health and remains under the care of a cancer clinic.

A single description of synchronous occurrence of gonadal tumor, i.e. granulosa cell tumor (borderline malignancy) and mature teratoma, was found in the available literature. In a 33-year-old primipara, granulosa cell tumor was resected in the second trimester of her first pregnancy. Another teratoma was enucleated from the second, previously unoperated ovary during caesarean section performed in the 39th week of pregnancy⁽²⁹⁾.

Skomra *et al.* reported in their description of synchronous occurrence of gonadal tumors of various histological types (granulosa cell tumor and fibroma) that only one case of metachronous occurrence of this type of tumors was found in the available literature⁽¹¹⁾.

Performing extensive gynecologic surgeries with the use of autologous blood as well as combining major gynecologic procedures and surgeries was an element of preventive measures against potential intra- and postoperative complications^(30,31).

It should be emphasized that it is necessary to ensure intraoperative histopathological examination during the surgical treatment of ovarian conditions. The only exception may involve a situation when the surgery is urgent or if histopathological examination cannot be performed due to pathomorphology department organization.

Cooperation of gynecologists and oncologists is essential in the treatment of ovarian tumors, which is due to the necessary monitoring of patients' health status. Both fertility-preserving and radical surgical treatment may be followed by pathologic conditions in the remaining ovary or, as in the case of ovarian granulosa cell cancer, recurrence, even many years after the first surgery⁽¹⁶⁾.

CONCLUSIONS

1. Fertility-sparing surgical treatment in women of child-bearing potential allows to preserve patient's fertility in certain cases of ovarian malignant tumors.
2. Radical surgery combined with adjuvant therapy allows for a complete recovery even in cases of advanced ovarian malignant tumors.
3. Metachronous occurrence of mature teratoma and granulosa cell tumor was reported in one (0.2%) out of 48 treated patients.
4. Struma ovarii was located on the left side in patients with dermoid cysts.

od tego postępowania może mieć miejsce tylko wtedy, gdy operacja wykonywana jest w trybie nagłym lub gdy badanie to nie jest możliwe do przeprowadzenia ze względów organizacyjnych z powodu organizacji pracy zakładów patomorfologii.

W leczeniu nowotworów jajnika istotna jest współpraca ginekologów i onkologów, co wynika z konieczności obserwacji stanu zdrowia operowanych pacjentek. Zarówno po oszczędzającym, jak i radykalnym leczeniu operacyjnym istnieje możliwość wystąpienia schorzeń w pozostawionym jajniku lub – jak w przypadku ziarniszczaka jajnika – wznowy, nawet po kilkudziesięciu latach od operacji pierwotnej⁽¹⁶⁾.

WNIOSKI

1. Oszczędzające leczenie operacyjne u kobiet w wieku rozrodczym w wybranych przypadkach nowotworów złośliwych jajnika pozwala zachować płodność pacjentki.
2. Radykalne leczenie operacyjne oraz terapia uzupełniająca umożliwiają powrót do zdrowia i całkowite wyleczenie nawet w zaawansowanych przypadkach nowotworów złośliwych jajnika.
3. Metachroniczne występowanie potwornika dojrzalego i ziarniszczaka odnotowano w jednym (2,0%) przypadku spośród 48 leczonych pacjentek.
4. Przypadki wola tarczycowego jajnika wśród torbieli dermoidalnych występowały lewostronnie.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Reed N., Millan D., Verheijen R.: Nienablonkowe nowotwory jajnika. Wytyczne European Society for Medical Oncology dotyczące rozpoznawania, leczenia i obserwacji po leczeniu. *Med. Prakt. Ginekologia i Położnictwo* 2011; 5: 79–90.
2. Rzepka-Górska I.: Nowotwory germinalne jajnika. W: Markowska J. (red.): *Ginekologia onkologiczna. Tom 2*, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006; 949–958.
3. Templeman C., Fallat M., Lam A. i wsp.: Managing mature cystic teratomas of the ovary. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2000; 55: 738–745.
4. Gnyś A., Srebnik M., Tomaszewska A.: Anomalie chromosomowe w diagnostyce nowotworów jajnika. *Nowotwory J. Onkol.* 2006; 56: 575–583.
5. Rzepka-Górska I.: Nowotwory nienablonkowe jajnika. W: Markowska J., Mądry R. (red.): *Ginekologia onkologiczna. MedPharm Polska, Wrocław 2008: 207–218.*
6. Mecke H., Savvas V.: Laparoscopic surgery of dermoid cyst-intraoperative spillage and complications. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001; 96: 80–84.
7. Stachowicz N., Morawska D., Kotarski J.: Diagnostyka obrazowa nowotworów germinalnych i gonadalnych. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2011; 9: 47–50.
8. Rzepka-Górska I., Kupryjańczyk J.: Nowotwory gonadalne jajnika (nowotwory jajnika wywodzące się ze sznurów płciowych i zrębu). W: Markowska J. (red.): *Ginekologia onkologiczna. Tom 2*, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006; 959–966.
9. Miller K., McCluggage W.G.: Prognostic factors in ovarian adult granulosa cell tumour. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61: 881–884.
10. Schumer S., Cannistra S.: Granulosa cell tumor of the ovary. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1180–1189.
11. Skomra D., Śliwińska J., Rechberger T. i wsp.: Synchroniczne obustronne nowotwory ze sznurów płciowych i podścieliska jajnika – opis przypadku. XXX Jubileuszowy Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego „Jakość życia kobiety – Salus feminae suprema lex esto”, 16–19 września 2009 r., Lublin (Sesja VARIA II), 97. Adres: www.kongresptg2009.pl, I suplement elektroniczny.
12. Dębski R.: Nowotwory jajnika czynne hormonalnie. *Post. Nauk Med.* 2011; 4: 223–227.
13. Dhillon V., Aslam M., Husain S.: The contribution of genetic and epigenetic changes in granulosa cell tumors of ovarian origin. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 5537–5545.
14. Jakowicki J.A.: Onkologia ginekologiczna. Nowotwory jajnika. W: Jakowicki J. (red.): *Vademecum diagnostyki ginekologicznej*. Wydawnictwo BiFolium, Lublin 2009: 122–128.
15. Schouli J., Drescher F., Mustea A. i wsp.: Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Res.* 2004; 24: 1223–1229.
16. East N., Alobaid A., Goffin F. i wsp.: Granulosa cell tumor: a recurrence 40 years after initial diagnosis. *J. Obstet. Gynecol. Can.* 2005; 27: 363–364.
17. Colombo N., Parma G., Zanagnolo V., Insigna A.: Management of ovarian stromal cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2944–2951.
18. Zanagnolo V., Pasinetti B., Sartori E.: Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2004; 25: 431–438.
19. Brown J., Sood A., Deavers M. i wsp.: Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol. Oncol.* 2009; 113: 86–90.
20. Rusiecka M., Kornafel J.: Radioterapia nowotworów jajnika. W: Markowska J. (red.): *Ginekologia onkologiczna. Tom 2*, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 910–923.
21. Vimla N., Kumar L., Kumar S. i wsp.: Granulosa cell tumours of ovary: variables affecting prognosis. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* 2005; 26: 12–19.
22. Chudecka-Głaz A., Rzepka-Górska I., Błogowska A. i wsp.: Ziarniszczak w różnych okresach życia kobiety. *Ginekol. Pol.* 2003; 74: 689–694.
23. Mom C., Engelen M., Willemse P. i wsp.: Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol. Oncol.* 2007; 105: 365–372.
24. Visser J.A., de Jong F.H., Laven J.S., Themmen A.P.: Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006; 131: 1–9.
25. La Marca A., Volpe A.: Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2006; 64: 603–610.
26. Roth L.M., Talerman A.: The enigma of struma ovarii. *Pathology* 2007; 39: 139–146.
27. Templeman C.L., Hertweck S.P., Scheetz J.P. i wsp.: The management of mature cystic teratomas in children and adolescents: a retrospective analysis. *Hum. Reprod.* 2000; 15: 2669–2672.
28. Huang I., Gibson M., Peterson C.: Endokrynologia ginekologiczna. Zaburzenia endokrynologiczne. Guzy jajnika wydzielające androgeny. W: Berek J., Novak E. (red.): *Ginekologia. Tom 3*, MediPage, Warszawa 2008: 1203–1204.
29. Samborska M., Sipak-Szmigiel O., Engel K. i wsp.: Zmiany w przydatkach, stwierdzone podczas cięcia cesarskiego w materiale Kliniki Medycyny Matczyno-Płodowej w latach 1997–2007. *Klin. Perinatol. Ginekol.* 2007; 43: 68–70.
30. Sikora-Szcześniak D.L., Sikora W., Szcześniak G.: Operacje wycięcia macicy w hemodilucji. XXVIII Kongres PTG. Bydgoszcz 17–20.09.2003 r., Suplement I. 178.
31. Sikora-Szcześniak D.L., Sikora W., Szcześniak G.: Rozległe operacje ginekologiczno-chirurgiczne u pacjentek Oddziału Ginekologiczno-Położniczego. XXVIII Kongres PTG. Bydgoszcz 17–20.09.2003 r. Suplement I. 179.

Wpływ poziomu poczucia koherencji na wybór stylu radzenia sobie ze stresem u kobiet z rozpoznaniem nowotworu narządów rodnych

Influence of the level of the sense of coherence on the choice of the stress-coping style in women diagnosed with cancer of the genital organs

Влияние уровня чувства когерентности на выбор стиля преодоления стресса у женщин с диагнозом гинекологического рака

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: Choroba nowotworowa jest bardzo trudnym wydarzeniem w życiu człowieka. Czynnikiem wpływającym na umiejętność radzenia sobie ze stresem jest poczucie koherencji (SOC). Osoby odznaczające się silnym SOC lepiej potrafią uruchomić swoje potencjalne zasoby środowiska zewnętrznego i wewnętrznego, które pomagają im podjąć walkę o zdrowie. **Celem pracy** było określenie związku między poziomem poczucia koherencji, jako predyktora w walce z chorobą, a preferowanymi stylami radzenia sobie w sytuacji trudnej u kobiet z rozpoznaniem nowotworu narządów rodnych. **Material i metody:** Grupę badawczą stanowiły 73 kobiety z rozpoznaniem nowotworu narządów rodnych hospitalizowane na Oddziale Klinicznym Ginekologii Onkologicznej w Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Poziom poczucia koherencji określano za pomocą Kwestionariusza Orientacji Życiowej Antonovsky'ego (SOC-29), a w badaniu preferowanych stylów radzenia sobie ze stresem w sytuacji trudnej wykorzystano kwestionariusz CISS Endlera i Parkera. **Wyniki:** Wykazano, że kobiety z rozpoznaniem nowotworu narządów rodnych nie różnią się od siebie poziomem poczucia koherencji, a globalne SOC u tych chorych kształtowało się na poziomie przeciętnym. Najwyższe wyniki chore osiągnęły w zakresie zaradności, następnie sensowności, a najniższe – zrozumiałości. Najczęściej stosowany był styl unikowy. Osoby charakteryzujące się wysokim SOC preferowały styl skoncentrowany na zadaniu, rzadziej emocjonalny i unikowy. **Wnioski:** Określenie poziomu poczucia koherencji może mieć wpływ na sposób prowadzenia opieki oraz edukacji zdrowotnej w chorobie nowotworowej.

Słowa kluczowe: poczucie koherencji (SOC), sytuacja trudna, style radzenia sobie ze stresem, nowotwór narządów rodnych, akceptacja choroby

Summary

Introduction: Cancer is a very difficult experience for every person who had to face it. The sense of coherence (SOC) is the factor that has an influence on the ability to cope with stress. People with strong SOC are able to use their potential resources in a better way. These resources help patients in their struggle for health. **The aim of the paper** was to define the relation between the level of the sense of coherence and preferred styles of dealing with difficult situations in women diagnosed with cancer of the genital organs, as a predictor in the struggle with the disease. **Material and methods:** The research was conducted among 73 women diagnosed with cancer of the genital organs, who were hospitalized in Gynecologic Oncology Clinic in Oncology Center in Bydgoszcz. The sense of coherence was assessed using Life Orientation Questionnaire by Antonovsky (SOC-29) and preferred styles of coping with stress in a difficult situation were tested using CISS questionnaire by Endler and Parker. **Results:** It was demonstrated that women diagnosed with cancer of the genital organs do not differ from one another in the level of the sense of coherence, and global SOC levels were average. The women gained the highest results in manageability,

followed by the feeling of meaningfulness and comprehensibility which obtained the lowest results. The most frequent style was the evasion one. The patients with a high SOC level preferred the style focused on the problem. Rarely did they choose emotional or evasion styles in dealing with the problem. **Conclusions:** Defining the level of the sense of coherence may have an impact on the care of patients. It may also influence education in neoplastic disease.

Key words: sense of coherence (SOC), difficult situation, ways of coping with stress, genital organ cancer, disease acceptance

Содержание

Введение: Заболевание раком является очень трудным событием в жизни человека. Фактором, влияющим на умение преодолевать стресс, является чувство когерентности (SOC). Лица с сильным SOC, лучше используют свои потенциальные запасы внешней и внутренней среды, которые помогают им бороться за здоровье. **Цель работы:** Определение связи между уровнем чувства когерентности, как предиктора в борьбе с болезнью и выбранными стилями преодоления трудных ситуаций у женщин с диагнозом опухоли детородных органов. **Материал и методы:** Группу опрашиваемых составили 73 женщины с диагнозом опухоли детородных органов, госпитализированные в Клиническом отделении онкологической гинекологии в Онкологическом центре в Быдгоще. Уровень чувства когерентности определяли с помощью Анкеты жизненной ориентации Антоновского (SOC-29), а в исследовании предпочитаемых стилей преодоления стресса в трудной ситуации – с помощью анкеты CISS Эндлера и Паркера. **Результаты:** Обнаружено, что женщины с диагнозом гинекологического рака не отличаются друг от друга уровнем чувства когерентности, а глобальное SOC у этих пациентов остается на среднем уровне. Наивысшие результаты больные достигли в области чувства расторопности, затем значимости, а самое низкое – понимаемости. Чаще всего применялся стиль избегания. Лица, характеризующиеся высоким SOC предпочитали стиль, сконцентрированный на задании, реже эмоциональный и избегания. **Выводы:** Определение уровня чувства когерентности может иметь влияние на способ ухода за больными и медико-санитарного просвещения при раковых болезнях.

Ключевые слова: чувство когерентности (SOC), трудная ситуация, стили преодоления стресса, гинекологический рак, принятие болезни

Skróty:

SOC – poczucie koherencji

CISS – *Kwestionariusz radzenia sobie w sytuacjach stresowych*

SSZ – *Styl skoncentrowany na zadaniu*

SSE – *Styl skoncentrowany na emocjach*

SSU – *Styl skoncentrowany na unikaniu*

ACZ – *Angażowanie się w czynności zastępcze*

PKT – *Poszukiwanie kontaktów towarzyskich*

Acronyms:

SOC – sense of coherence

CISS – Coping Inventory for Stressful Situations

TOC – Task Oriented Coping

EOC – Emotion Oriented Coping

AOC – Avoidance Oriented Coping

D – Distraction

SD – Social Diversion

WSTĘP

Choroba nowotworowa atakuje niespodziewanie, wyzwala wiele emocji, a także poczucie bezradności. Można przyjąć, że osoby chore na nowotwór znajdują się w stanie stresu przewlekłego. Człowiek musi nauczyć się funkcjonować w nowej sytuacji oraz wykorzystywać zasoby środowiska wewnętrznego i zewnętrznego do walki o swoje zdrowie i życie. Poczucie koherencji (SOC) odgrywa kluczową rolę w relacji człowieka z wydarzeniami życiowymi poprzez wpływ na przeżywanie stresu⁽¹⁾. Antonovsky zauważył, że nasilenie SOC jest głównym czynnikiem psychologicznym odpowiedzialnym za występowanie zdrowia lub choroby.

INTRODUCTION

Cancer is an unexpected phenomenon in one's life. It generates a host of emotional reactions as well as the sense of helplessness. Cancer patients can be assumed to experience chronic stress. The affected person needs to learn how to function in the new situation and use internal and external resources to fight for his or her health and life. The sense of coherence (SOC) plays a crucial role in the way a person experiences life events by influencing how he or she responds to stress⁽¹⁾. Antonovsky noted that the level of SOC is the main psychological factor responsible for health and illness. According to his theory of salutogenesis patients perceive phenomena as comprehensible, meaningful

Przedstawiona przez niego koncepcja salutogenezy pozwala choremu na odbiór zjawisk jako zrozumiałych, sensownych oraz dających się kontrolować. Poczucie koherencji jest ważnym czynnikiem psychologicznym, który wpływa na przeżywanie stresu psychologicznego, odporność na stres i radzenie sobie z nim⁽²⁾. Składa się z trzech skorelowanych elementów: poczucia zrozumiałości, zaradności oraz sensowności. Zgodnie z teorią Antonovsky'ego ludzie o rozwiniętym SOC wybierają określoną strategię radzenia sobie, najbardziej ich zdaniem odpowiednią wobec zaistniałego stresora⁽¹⁾. Celem pracy było określenie związku między poziomem poczucia koherencji, jako predyktora w walce z chorobą, a preferowanymi stylami radzenia sobie w sytuacji trudnej u kobiet z rozpoznaniem nowotworu narządów rodnych.

MATERIAŁ I METODY

Zaprezentowane badania stanowią wycinek realizacji szerszego projektu analizy jakości życia osób ze schorzeniami przewlekłymi. Badania zostały przeprowadzone w terminie od stycznia do maja 2012 roku w grupie 73 pacjentek z rozpoznaniem nowotworu narządów rodnych (rak szyjki macicy, trzonu macicy, jajnika, pochwy, sromu) hospitalizowanych w Centrum Onkologii w Bydgoszczy na Oddziale Klinicznym Ginekologii Onkologicznej, za zgodą komisji bioetycznej Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy (KB/355/2011). Kobiety były w trakcie leczenia chirurgicznego, chemioterapii, radioterapii oraz hormonoterapii. W badaniach zastosowano *Kwestionariusz orientacji życiowej* Antonovsky'ego (SOC-29)⁽¹⁾, *Kwestionariusz radzenia sobie w sytuacjach stresowych* (CISS) Endlera i Parkera w polskiej adaptacji Strelaua, Jaworowskiej, Wrześniewskiego i Szczepaniaka⁽³⁾ oraz ankietę konstrukcji własnej odnoszącą się do różnych aspektów z życia badanych. Do opisu zmiennych wykorzystano statystyki opisowe (średnia arytmetyczna, minimum, maksimum, odchylenie standardowe) i rozkłady zmiennych. Badanie związków przeprowadzono za pomocą współczynnika korelacji Spearmana, a przy użyciu testu *U* Manna-Whitneya dokonano oceny różnic pomiędzy dwiema grupami. Za istotne statystycznie przyjęto wartości testu spełniające warunek $p < 0,05$. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu statystycznego STATISTICA 10.

WYNIKI

Analiza danych pokazuje, że średnia wieku badanych wyniosła 57 lat (od 25 do 80). Większość chorych miała wykształcenie średnie (27,4%) i wyższe (26,0%), pozostawała w związkach małżeńskich (65,8%), posiadała potomstwo (90,4%), mieszkała z rodziną (87,7%), w mieście (65,8%). Z pracy zawodowej utrzymywało się 27,4% pacjentek, z emerytury 20,4%, a renty 21,9%. Ogólnie należy stwierdzić, że była to grupa o przeciętnej sytuacji

and manageable. The sense of coherence is an important psychological factor that has an impact on how psychological stress is experienced, on resistance to stress and on coping with it⁽²⁾. SOC comprises three correlated elements: the sense of comprehensibility, manageability and meaningfulness. According to Antonovsky's theory people with a highly developed SOC choose a certain coping strategy most appropriate from their point of view for the stressor at hand⁽¹⁾. The aim of the paper is to determine the relationship between the level of the sense of coherence as a predictor in the struggle with the disease and the preferred coping styles employed in a difficult situation by women with diagnosed cancer of the reproductive organs.

MATERIAL AND METHODS

The study presented constitutes a part of a wider project aimed at the analysis of the quality of life of people with chronic diseases. The study was conducted between January and May 2012 on a group of 73 patients with diagnosed cancer of the reproductive organs (cervical, endometrial, ovarian, vaginal and vulvar cancer) hospitalized at the Gynecologic Oncology Clinic of the Bydgoszcz Oncology Center upon the approval of the L. Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz ethical committee (KB/355/2011). The women were undergoing surgical treatment, chemotherapy, radiotherapy and hormonal therapy. The following tools were used in the study: Antonovsky's Life Orientation Questionnaire (SOC-29)⁽¹⁾, the Coping Inventory for Stressful Situations (CISS) by Endler and Parker in the Polish adaptation by Strelau, Jaworowska, Wrześniewski and Szczepaniak⁽³⁾ and the author's own questionnaire covering various aspects of the patients' lives. The variables were described using descriptive statistics (arithmetic mean, minimum, maximum, standard deviation) and distributions of variables. The study of the relationships between elements was carried out using Spearman's correlation coefficient and the Mann-Whitney *U* test was used to assess the differences between two groups. Test values which met the condition of $p < 0.05$ were considered statistically significant. The analysis was conducted using the STATISTICA 10 package.

RESULTS

Data analysis shows that the subjects' mean age was 57 (from 25 to 80). The majority of patients had completed secondary education (27.4%) and higher education (26.0%), were married (65.8%), had children (90.4%), lived with their family (87.7%), in a city (65.8%); 27.4% of patients were employed, 20.4% received old age pension and 21.9% received sick pension. In general, this group can be considered to have been of average financial standing (51.0%). The largest number of women have

materialnej (51,0%). Najwięcej kobiet choruje na raka szyjki macicy (43,8%), trzonu macicy (39,9%), jajnika (6,7%), pochwy (5,5%) lub sromu (4,1%).

Zdaniem Antonovsky'ego poczucie koherencji jest głównym czynnikiem psychologicznym sprzyjającym zdrowiu i pełni ono funkcję kluczowej zmiennej dla ochrony i przywracania zdrowia. W celu zbadania jego poziomu u kobiet z rozpoznaniem nowotworu narządu rodowego wykorzystano *Kwestionariusz orientacji życiowej SOC-29* (tabela 1). Zawiera on 29 pytań, które odnoszą się do poszczególnych komponentów poczucia koherencji, czyli zrozumiałości, zaradności i sensowności⁽¹⁾. Badane pacjentki to osoby o przeciętnym poziomie SOC – uzyskana średnia (142,7 punktu) mieści się w górnej strefie przeciętnych wyników. Odchylenie standardowe stanowi ponad 14% wartości średniej, co świadczy o przeciętnym zróżnicowaniu wyników. Wyniki wysokie uzyskało 31,5% kobiet przy 1,4% z wynikiem niskim. Poczucie zrozumiałości również kształtowało się na poziomie przeciętnym – średnia (44,64 punktu) mieści się nieco powyżej środkowej strefy przeciętnych wyników. Odchylenie standardowe wynoszące ponad 24% wartości średniej wskazuje na znaczne zróżnicowanie. Wyniki wysokie uzyskało

cervical cancer (43.8%), followed by endometrial cancer (39.9%), ovarian cancer (6.7%), vaginal cancer (5.5%) or vulvar cancer (4.1%).

According to Antonovsky, the sense of coherence is the main psychological factor conducive to health and it serves as the crucial variable for the protection and restoration of health. In order to investigate the level of the sense of coherence in women with diagnosed cancer of a reproductive organ the Life Orientation Questionnaire SOC-29 was employed (table 1). The questionnaire consists of 29 questions which concern the different components of the sense of coherence, i.e. comprehensibility, manageability and meaningfulness⁽¹⁾. The subjects had an average level of SOC – the scored mean (142.7 points) is located in the upper portion of average scores. The standard deviation constitutes over 14% of the mean value, which demonstrates average variability of results. Thirty-one point five percent of women achieved high results and 1.4% of women achieved low results. The sense of comprehensibility was also found to be at an average level – the mean score (44.64 points) is located slightly above the middle portion of average results. The standard deviation of over 24% of the mean value shows

Wyniki <i>Results</i>	SOC		Zrozumiałość <i>Comprehensibility</i>		Zaradność <i>Manageability</i>		Sensowność <i>Meaningfulness</i>	
	Liczba <i>Number</i>	%	Liczba <i>Number</i>	%	Liczba <i>Number</i>	%	Liczba <i>Number</i>	%
Niskie <i>Low</i>	1	1,4	9	12,3	1	1,4	2	2,7
Przeciętne <i>Average</i>	49	67,1	46	63,0	45	61,6	38	52,1
Wysokie <i>High</i>	23	31,5	18	24,7	27	37,0	33	45,2
<i>N ważnych</i> <i>N of valid cases</i>	73		73		73		73	
Średnia <i>Mean</i>	142,70		44,64		52,27		45,78	
Odchylenie standardowe <i>Standard deviation</i>	20,409		10,749		8,889		7,292	
Ufność –95% <i>Confidence –95%</i>	137,94		42,14		50,20		44,08	
Ufność +95% <i>Confidence +95%</i>	147,46		47,15		54,35		47,48	
Mediana <i>Median</i>	143,0		43,0		52,0		47,0	
Minimum <i>Minimum</i>	87,0		13,0		26,0		24,0	
Maksimum <i>Maximum</i>	186,0		69,0		68,0		56,0	
Dolny kwartył <i>Lower quartile</i>	128,0		40,0		45,0		42,0	
Górny kwartył <i>Upper quartile</i>	157,0		50,0		58,0		51,0	

Tabela 1. Wyniki ogólne poczucia koherencji (SOC)

Table 1. General results of the sense of coherence (SOC)

24,7% chorych, wyniki niskie – 12,3%. Badane to także osoby o przeciętnym poziomie zaradności/sterowności – średnia (52,27 punktu) mieści się w górnej strefie wyników przeciętnych, na granicy z wynikami wysokimi. Odchylenie standardowe stanowi niewiele ponad 17% wartości średniej, co świadczy o przeciętnym zróżnicowaniu. Wyniki wysokie uzyskało 37% badanych, niskie – tylko 1,4%. Podobnie prezentują się wyniki dotyczące poczucia sensowności, które u pacjentek kształtowało się na przeciętnym poziomie – średnia (45,78 punktu) mieści się w górnej strefie wyników przeciętnych, na granicy z wynikami wysokimi. Odchylenie standardowe wynosi ponad 15% wartości średniej, co oznacza przeciętne zróżnicowanie. Wyniki wysokie uzyskało 45,2% kobiet, wyniki niskie – 2,7%. Na osi „niskie – przeciętne – wysokie” najwyższe wyniki badane prezentują w poczuciu sensowności, najniższe – zrozumiałości.

Podjęto próbę ustalenia, czy poczucie koherencji wraz ze swoimi kategoriami jest zróżnicowane poprzez wytypowane zmienne (grupy wiekowe, miejsce zamieszkania, sposób zamieszkiwania oraz wykształcenie). Najwyższe wyniki SOC prezentowały badane w wieku powyżej 70 lat, najniższe – w wieku 51–60 lat. Stosunkowo najwyższy poziom poczucia zrozumiałości osiągnęły chore w wieku powyżej 70 lat (63,6%), najniższy – kobiety w wieku 51–60 lat (11,1%). Wyższe wyniki zarówno poczucia koherencji, jak i jego kategorii uzyskały badane mieszkające w mieście, samotnie. Wyższe wyniki zaradności/sterowności oraz sensowności wykazały osoby mieszkające z rodziną. Najwyższe wyniki SOC zaobserwowano u chorych z wykształceniem wyższym, najniższe – z podstawowym. W zakresie poczucia zrozumiałości najwyższe wyniki miały pacjentki z wykształceniem wyższym, najniższe – z zawodowym. W zakresie poczucia zaradności najwyższe wyniki prezentowały kobiety z wykształceniem zawodowym, najniższe – ze średnim. W zakresie poczucia sensowności najwyższe wyniki zanotowano u osób z wykształceniem wyższym, najniższe – z podstawowym. Najwięcej wysokich wyników sensowności osiągnęły badane z wykształceniem wyższym (63,2%), dalej – z zawodowym (50,0%), jednak ze względu na niski wynik wyżej uplasowały się kobiety z wykształceniem średnim. Najmniej wyników wysokich uzyskały chore z wykształceniem podstawowym (18,8%).

W dalszym kroku dokonano analizy radzenia sobie w sytuacjach stresowych, wykorzystując kwestionariusz CISS. Zawiera on 48 pozycji oraz 3 skale: *Styl skoncentrowany na zadaniu* (SSZ) określa styl radzenia sobie ze stresem, w którym główny nacisk położony jest na zadanie lub planowanie rozwiązania problemu; *Styl skoncentrowany na emocjach* (SSE) określa styl radzenia sobie ze stresem, który charakteryzuje się tendencją do koncentracji na sobie, własnych przeżyciach emocjonalnych, takich jak złość, poczucie winy, napięcie; *Styl skoncentrowany na unikaniu* (SSU) określa styl radzenia sobie ze stresem, który charakteryzuje się tendencją do wystrzegania się

significant variability of results. Twenty-four point seven percent of patients achieved high scores and 12.3% achieved low scores. The subjects also had an average level of manageability – the mean score (52.27 points) is located in the upper portion of average results, bordering on high results. The standard deviation constitutes slightly over 17% of the mean value, which demonstrates average variability of results. Thirty-seven percent of subjects achieved high scores and only 1.4% achieved low scores. Similar results were observed for the sense of meaningfulness, which was found to be at an average level in the patients – the mean value (45.78 points) is located in the upper portion of average results, bordering on high results. The standard deviation constitutes over 15% of the mean value, which demonstrates average variability of results. Forty-five point two percent of women achieved high scores, and 2.7% achieved low scores. On the axis “low – average – high” the patients achieved the highest scores on the sense of meaningfulness and the lowest ones on the sense of comprehensibility.

An attempt was made at determining whether the variability of the sense of coherence together with its categories is influenced by selected variables (age group, place of living, type of household and education). The highest SOC scores were found among subjects over 70 years of age and the lowest ones were found among subjects of 51–60 years of age. Relatively the highest level of the sense of comprehensibility was found among patients over 70 years of age (63.6%) and the lowest one was found in women of 51–60 years of age (11.1%). Subjects living alone in cities scored higher both on the general sense of coherence and on its categories. Subjects living with their families scored higher on manageability and meaningfulness. The highest SOC scores were observed among patients with higher education and the lowest ones were found in patients with primary education. As far as the sense of comprehensibility is concerned, patients with higher education achieved the highest scores and patients with vocational education achieved the lowest ones. The highest scores on the sense of manageability were observed among women with vocational education and the lowest ones were found in women with secondary education. The highest scores on the sense of meaningfulness were observed among subjects with higher education and the lowest ones were found in subjects with primary education. The largest number of high scores on meaningfulness were achieved by subjects with higher education (63.2%), followed by subjects with vocational education (50.0%), but because of these subjects' low score women with secondary education were ranked higher. The lowest number of high scores were achieved by patients with primary education (18.8%).

The next step in the study was to analyze how the subjects coped with stressful situations using the CISS questionnaire. It consists of 48 items and three scales: Task Oriented Coping (TOC) is a stress coping style which

myślenia, przeżywania i doświadczania sytuacji stresowej. Skala SSU zawiera dwie podskale: *Angażowanie się w czynności zastępcze* (ACZ), np. oglądanie telewizji, objadanie się, oraz *Poszukiwanie kontaktów towarzyskich* (PKT). Osiągnięty wynik ocenia się przez odniesienie ich do norm stenowych: steny 1.–3. – wyniki niskie; steny 4.–7. – wyniki przeciętne; steny 8.–10. – wyniki wysokie⁽³⁾. Średnia grupy w skali SSZ wyniosła 58,2 punktu (mediana – sten 6.) (tabela 2). Można zatem sądzić, że w sytuacjach stresu badane przeciętnie koncentrują się na podejmowaniu wysiłków zmierzających do rozwiązania problemu poprzez poznawcze przekształcenia lub próby zmiany sytuacji. Najliczniejszą grupę stanowiły kobiety, które w skali SSZ uzyskały sten 5. (21,9%), sten 6. (19,2%) oraz sten 7. (17,8%). Żadna z pacjentek nie osiągnęła stenu 10. Tyle samo chorych miało wyniki wysokie oraz przeciętne – po 41,1%. Średnia grupy w skali SSE wyniosła 42,8 punktu (mediana – sten 5.). Najliczniejszą grupę stanowiły badane, które uzyskały sten 6. (19,2%), sten 3. (17,8%) oraz sten 5. (13,7%). Najwięcej kobiet osiągnęło w tej skali wyniki niskie (39,7%), wyniki wysokie miało

focuses on the task or on planning how to solve the problem; Emotion Oriented Coping (EOC) is a stress coping style which is characterized by the tendency to concentrate on oneself, one's own feelings such as anger, sense of guilt or tension; Avoidance Oriented Coping (AOC) is a stress coping style characterized by the tendency to avoid thinking about, having feelings associated with and experiencing the stressful situation. The AOC scale contains two subscales: Distraction (D), e.g. watching television, overeating, and Social Diversion (SD). The score achieved is evaluated against sten norms: stens 1–3 – low scores; stens 4–7 – average scores; stens 8–10 – high scores⁽³⁾. The group mean value on the TOC scale was 58.2 points (the median – sten 6) (table 2). Therefore, it can be assumed that in stressful situations the subjects present an average tendency to focus on the efforts to solve the problem by using cognitive operations or by attempting to change the situation. Sten 5 on the TOC scale was achieved by the highest number of women (21.9%), sten 6 was achieved by 19.2% of women and sten 7 was achieved by 17.8% of women. None of

CISS	SSZ TOC		SSE EOC		SSU AOC		ACZ D		PKT SD	
	Punkty Points	Steny Stens	Punkty Points	Steny Stens	Punkty Points	Steny Stens	Punkty Points	Steny Stens	Punkty Points	Steny Stens
N	73		73		73		73		73	
\bar{x}	58,2	6,0	42,8	4,9	50,0	6,8	22,2	6,6	18,8	6,6
SD	8,345	1,915	13,141	2,437	9,018	1,972	5,684	2,092	4,150	2,087
Ufność –95% Confidence –95%	56,27	5,58	39,76	4,38	47,92	6,38	20,89	6,14	17,83	6,12
Ufność +95% Confidence +95%	60,17	6,47	45,89	5,51	52,13	7,30	23,55	7,12	19,76	7,09
Mediana Median	59,0	6,0	43,0	5,0	51,0	7,0	23,0	7,0	20,0	7,0
Minimum Minimum	37,0	1,0	16,0	1,0	21,0	1,0	8,0	1,0	5,0	1,0
Maksimum Maximum	74,0	9,0	68,0	10,0	68,0	10,0	33,0	10,0	25,0	10,0
Dolny kwartył Lower quartile	53,0	5,0	34,0	3,0	46,0	6,0	18,0	5,0	16,0	5,0
Górny kwartył Upper quartile	64,0	7,0	52,0	7,0	56,0	8,0	26,0	8,0	22,0	8,0

Wyniki Results	SSZ TOC		SSE EOC		SSU AOC		ACZ D		PKT SD	
	Liczba Number	%	Liczba Number	%	Liczba Number	%	Liczba Number	%	Liczba Number	%
Niskie Low	13	17,8	29	39,7	6	8,2	7	9,6	15	20,5
Przeciętne Average	30	41,1	24	32,9	22	30,1	26	35,6	15	20,5
Wysokie High	30	41,1	20	27,4	45	61,6	40	54,8	43	58,9
Razem Total	73	100,0	73	100,0	73	100,0	73	100,0	73	100,0

Tabela 2. Wyniki średnie stylów radzenia sobie ze stresem (CISS)
Table 2. Average results of the ways of dealing with stress (CISS)

zaledwie 27,4% chorych. Średnia grupy w skali SSU wyniosła 50,0 punktów (mediana – sten 7.). Najliczniejszą grupę stanowiły pacjentki, które uzyskały sten 7. (23,3%), sten 9. (19,2%) oraz sten 6. (16,4%). Zdecydowana większość osób uzyskała w tej skali wyniki wysokie (61,6%). Wyniki przeciętne osiągnęło 30,1% badanych. Średnia grupy w podskali ACZ wyniosła 22,2 punktu (mediana – sten 7.). Najwięcej było kobiet, które uzyskały sten 5. (23,3%), sten 8. (19,2%) i sten 7. (17,8%). Zdecydowanie najwięcej było również chorych z wynikami wysokimi (54,8%), a wyniki przeciętne uzyskało 35,6% osób. Średnia grupy w podskali PKT wyniosła 18,8 punktu (mediana – sten 7.). Najliczniejszą grupę wśród badanych stanowiły kobiety, które w tej podskali uzyskały sten 7. (21,9%), sten 8. (17,8%) i w jednakowym stopniu sten 6. i 9. (po 13,7%). Najwięcej pacjentek osiągnęło wyniki wysokie (58,9%) oraz przeciętne i niskie (po 20,5%).

W badanej grupie kobiet widoczna jest dominacja stylu SSU (28,8%). W najmniejszym stopniu pacjentki prezentowały styl SSE (6,8%). Rozpatrując style radzenia sobie ze stresem ze względu na wiek, odnotowano nieco inne wyniki. W grupie wiekowej 55–79 lat w największym stopniu występował styl SSU (33,3%), w najmniejszym SSE (4,8%). Wśród dominujących dwóch stylów najczęstszy był SSZ-SSU (17,8%), najrzadszy SSZ i SSE (2,7%), który nie występował w grupie wiekowej 25–54 lata. Najwyższe wyniki SSZ, SSE i ACZ prezentowały badane w wieku 51–60 lat, najniższe – kobiety w wieku 61–70 lat (SSZ, ACZ) i powyżej 70 lat (SSE). Najwyższe wyniki SSU uzyskały chore w wieku do 50 lat, najniższe – powyżej 70 lat. Najwyższe wyniki PKT osiągnęły osoby w wieku do 50 lat, najniższe – powyżej 70 lat. Wyższe wyniki we wszystkich stylach poza wynikami ACZ prezentowały kobiety w wieku 25–54 lat. Wyższe wyniki we wszystkich stylach poza SSE i PKT uzyskały pacjentki mieszkające w mieście. Wyższe wyniki we wszystkich stylach poza PKT miały badane zamieszkujące samotnie. W skali SSZ najwyższe wyniki osiągnęły chore z wykształceniem wyższym, najniższe – z podstawowym. W skali SSE najwyższe wyniki prezentowały osoby z wykształceniem podstawowym, najniższe – ze średnim. W skali SSU najwyższe wyniki uzyskały kobiety z wykształceniem wyższym, najniższe – ze średnim. W skali ACZ najwyższe wyniki miały badane z wykształceniem podstawowym, najniższe – ze średnim. W skali PKT najwyższe wyniki osiągnęły pacjentki z wykształceniem wyższym, najniższe – ze średnim.

Wyniki poczucia koherencji pozostawały w istotnej statystycznie średniej korelacji z wynikami SSE (tabela 3). Badane o wysokich wynikach SOC uzyskiwały niskie wyniki SSE (65,2%). Pacjentki o przeciętnych wynikach SOC najczęściej osiągały wysokie wyniki SSE (38,8%), w najmniejszym stopniu wyniki niskie (28,6%). W skali SSZ wyższe wyniki prezentowały osoby z wysokimi wynikami SOC, podobnie jak w skali PKT. W pozostałych skalach – SSE, SSU i ACZ – wyższe wyniki osiągnęły

the patients achieved sten 10. High and average results were achieved by the same number of patients – 41.1% for each type of results. The group mean value on the EOC scale was 42.8 points (the median – sten 5). Sten 6 was achieved by the highest number of subjects (19.2%), sten 3 was achieved by 17.8% of subjects and sten 5 was achieved by 13.7% of subjects. Most women achieved low scores on this scale (39.7%) and only 27.4% of patients achieved high scores. The mean group value on the AOC scale was 50.0 points (the median – sten 7). Sten 7 was the most common score among the patients (23.3%), sten 9 was scored by 19.2% of patients and sten 6 was scored by 16.4% of patients. The vast majority of subjects scored high on this scale (61.6%). Average results were achieved by 30.1% of subjects. The group mean for the D subscale was 22.2 points (the median – sten 7). Sten 5 was the most common score among the subjects (23.3%), sten 8 was scored by 19.2% of subjects and sten 7 was scored by 17.8% of subjects. Also, the vast majority of patients achieved high scores (54.8%) and 35.6% of patients achieved average scores. The group mean value for the DS subscale was 18.8 points (the median – sten 7). Sten 7 was the most commonly achieved score on this subscale (21.9%), sten 8 was achieved by 17.8% and sten scores of 6 and 9 were equally common (13.7% each). Most patients achieved high scores (58.9%). Average and low scores were found among 20.5% of patients each.

The dominance of the AOC style is evident in the group under investigation (28.8%). The EOC style was represented to the least extent (6.8%). As for the relationship between age and stress coping styles, slightly different results were found. In the 55–79 age group the AOC style was the most commonly found one (33.3%) and the EOC style was the least commonly found one (4.8%). The most common pair of dominant styles was TOC-AOC (17.8%) and the least common pair was TOC-EOC (2.7%), which was not found at all in the 25–54 age group. The highest results on the TOC, EOC and D scales were found among subjects of 51–60 years of age and the lowest ones among subjects of 61–70 years (TOC, D) and over 70 years of age (EOC). The highest results on the AOC scale were achieved by patients up to 50 years of age and the lowest ones were found among subjects over 70 years of age. The highest results on the SD subscale were achieved by subjects up to 50 years of age and the lowest ones were found among subjects over 70 years of age. Women aged 25–54 years achieved higher results in all styles apart from the D subscale. Patients living in cities scored higher results in all styles except EOC and SD. Subjects living alone scored higher results in all styles except SD. As for the TOC scale, the highest results were achieved by subjects with higher education and the lowest ones were achieved by subjects with primary education. As for the EOC scale, the highest results were achieved by subjects with primary education and the lowest ones were achieved by subjects with secondary education. As for the

chore o przeciętnych wynikach SOC. Wraz ze wzrostem wyników poczucia zrozumiałości malały wyniki skali SSE. Kobiety o wysokich wynikach zrozumiałości w największym stopniu uzyskiwały niskie wyniki SSE (72,2%). Żadna z badanych o wysokich wynikach zrozumiałości nie osiągnęła wysokiego wyniku SSE. Najwięcej pacjentek o niskich wynikach zrozumiałości miało wysokie wyniki SSE (44,4%). Kobiety o przeciętnych wynikach zrozumiałości w jednakowym stopniu uzyskały wyniki przeciętne i wysokie SSE (po 34,8%). W SSZ wyniki rozkładały się na podobnym poziomie, niemniej najwyższe zaobserwowano u badanych z przeciętnymi wynikami zrozumiałości, najniższe – z niskimi. W SSU najwyższe wyniki miały chore o niskich wynikach zrozumiałości, najniższe – o wysokich. W skali ACZ najwyższe wyniki również uzyskały badane o niskich wynikach, najniższe – o wysokich. W skali PKT najwyższe wyniki osiągały kobiety o wysokich wynikach zrozumiałości, najniższe – o przeciętnych. Pacjentki o wysokich wynikach zaradności/sterowności najczęściej prezentowały niskie wyniki SSE (63,0%). Badane o przeciętnych wynikach zaradności/sterowności zazwyczaj uzyskiwały wysokie wyniki SSE (37,8%), w najmniejszym stopniu – wyniki niskie (26,7%). W SSZ wyższe wyniki osiągnęły osoby o wysokich wynikach zaradności/sterowności, podobnie jak w skali PKT. W pozostałych skalach – SSU i ACZ – wyższe wyniki prezentowały badane o przeciętnych wynikach zaradności/sterowności. Chore o wysokich wynikach sensowności w większym stopniu uzyskiwały niskie wyniki SSE (54,5%). U kobiet o przeciętnych wynikach sensowności w jednakowym stopniu obserwowano wyniki przeciętne bądź wysokie SSE (po 36,8%), w najmniejszym stopniu – wyniki niskie (26,3%). Badane o wysokich wynikach sensowności w największym stopniu osiągały wysokie wyniki PKT (69,7%), w najmniejszym – wyniki niskie (12,1%). Osoby o przeciętnych wynikach sensowności również prezentowały głównie

Wynik Result	N	R	t(N-2)	Poziom p p level
SSZ TOC	73	0,005	0,044	0,965
SSE EOC	73	-0,453	-4,279	0,000
SSU AOC	73	-0,072	-0,605	0,547
ACZ D	73	-0,119	-1,006	0,318
PKT SD	73	0,120	1,017	0,312
Style Styles	73	-0,120	-1,020	0,311

Tabela 3. Korelacje wyników SOC i wyników CISS
Table 3. Correlations between SOC and CISS results

AOC scale, the highest results were achieved by women with higher education and the lowest ones were achieved by women with secondary education. As for the D scale, the highest results were achieved by subjects with primary education and the lowest ones were achieved by subjects with secondary education. As for the SD scale, the highest results were achieved by patients with higher education and the lowest ones were achieved by patients with secondary education.

The sense of coherence results demonstrated statistically significant correlation with the EOC results (table 3). Subjects who scored high on SOC scored low on EOC (65.2%). Patients who achieved average SOC results scored most frequently high on EOC (38.8%) and achieved low results to the least extent (28.6%). Subjects with high results in SOC scored higher results on the TOC and SD scales. As far as the remaining scales are concerned, the higher results were scored by patients with average SOC results. The higher the comprehensibility results were the lower the EOC scale results were. Women with high comprehensibility results scored low on the EOC scale to the most extent (72.2%). None of the subjects who had high comprehensibility results scored high on the EOC scale. Most patients with low comprehensibility results scored high on the EOC scale (44.4%). Women with average comprehensibility results achieved average and high results on EOC to an equal extent (34.8%). In TOC the results were similarly distributed but the highest results were observed in patients with average comprehensibility results and the lowest results were observed in patients with low comprehensibility results. In AOC the highest results were found in patients with low comprehensibility results and the lowest results were found in patients with high comprehensibility results. In the D scale the highest results were also achieved by patients with low comprehensibility results and the lowest results were achieved by subjects with high results. In SD the highest results were scored by women with high comprehensibility results and the lowest results were scored by women with average comprehensibility results. Patients with high manageability results were most likely to have low EOC results (63.0%). Patients with average manageability results were most likely to score high EOC results (37.8%) and least likely to score low EOC results (26.7%). Both in the TOC and SD scales higher results were achieved by subjects with high manageability results. In the remaining scales – AOC and D – higher results were presented by subjects with average manageability results. Patients with high meaningfulness results scored low on EOC to a greater extent (54.5%). Women with average meaningfulness results were equally likely to score average and high EOC results (36.8% each) and were least likely to achieve low EOC results (26.3%). Patients with high meaningfulness results were most likely to achieve high SD results (69.7%) and were least likely to achieve low SD results (12.1%). Subjects with average

wysokie wyniki PKT (52,6%), zaś w najmniejszym stopniu – wyniki przeciętne (21,1%). W skali SSZ wyższe wyniki uzyskiwały chore o wysokich wynikach sensowności. W skalach SSU i ACZ wyższe wyniki osiągnęły kobiety o przeciętnych wynikach sensowności.

OMÓWIENIE

W ostatnich latach wzrasta liczba osób zmagających się z chorobą nowotworową. Pacjentki w różny sposób podchodzą do tego schorzenia. Zależy to od cech charakteru oraz posiadanej na ten temat wiedzy. Rak jest jednym z najbardziej zagrażających życiu doświadczeń. Osoby chore muszą radzić sobie ze stresem psychologicznym, spowodowanym przez chorobę, hospitalizację i leczenie. Kobiety te muszą zmobilizować dostępne im zasoby, aby wygrać walkę o życie⁽⁴⁾. Antonovsky zauważył związek pomiędzy poczuciem koherencji a zdrowiem. Zdaniem badacza SOC, a zwłaszcza jego nasilenie, jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie zdrowia lub choroby⁽⁵⁾.

Celem niniejszych badań było określenie wpływu poziomu poczucia koherencji, jako predyktora w walce z chorobą, na preferowane style radzenia sobie ze stresem. Z przeprowadzonych analiz wynika, że kobiety z rozpoznaniem nowotworu narządów rodnych nie różnią się pod względem globalnego poziomu poczucia koherencji. Zaobserwowany w toku badań średni poziom globalnego SOC zalicza się do wartości standardowych otrzymywanych przez Antonovsky'ego⁽¹⁾. Wynik ten w grupie chorych na nowotwór narządów rodnych można uznać za bardzo dobry – może on świadczyć o tym, że kobiety te zmobilizują się do walki z chorobą.

Zbliżone wnioski uzyskano w przypadku osób z wyłonioną kolostomią z powodu raka jelita grubego, tłumacząc ten fakt pojawieniem się choroby przewlekłej, procedurami diagnostycznymi oraz leczeniem, którym muszą poddać się pacjenci. Na chorych działają ogromny stres psychologiczny i przeciążenia, blokujące umiejętność radzenia sobie z trudną sytuacją⁽⁵⁾. Brak statystycznie istotnego zróżnicowania w poziomie koherencji u badanych jest analogiczny do przypadku prezentowanego w literaturze przez Jawor, która badała SOC u kobiet po zabiegu histerektomii⁽⁶⁾, i Kozaka, który ocenił je w grupie chorych z rakiem jajnika⁽²⁾. Wyniki badań własnych oraz wymienionych badaczy są zgodne z założeniami teoretycznymi Antonovsky'ego, tzn. wysoki poziom koherencji odpowiada za przekonanie jednostki, że życie ma sens, a wymagania, jakie ono stawia, warte są zaangażowania i wysiłku⁽¹⁾. W dalszej części badań określono składowe poczucia koherencji. Najwyższe wyniki kobiety osiągnęły w zaradności, następnie w sensowności, a najniższe w zrozumiałości. Oznacza to, że pacjentki nie czują się bezradne; są przekonane, że poradzą sobie z trudnościami, jakie przyniosła choroba. Widzą, że nie są same, mają rodziny i mogą zwrócić się o pomoc.

meaningfulness results scored also mainly high results on SD (52.6%). They scored average results to the least extent (21.1%). In TOC higher results were scored by patients with high meaningfulness results. As for AOC and D scales, higher results were achieved by women with average meaningfulness results.

DISCUSSION

The number of people affected by cancer has been rising over the recent years. The patients present different approaches to dealing with the disease. These approaches depend on their personality and their level of knowledge on the subject. Cancer is one of the most life-threatening experience. The patients have to deal with the psychological stress triggered by the disease, hospitalization and treatment. These women have to gather the available resources to win their fight for life⁽⁴⁾. Antonovsky noticed a link between the sense of coherence and health. In his opinion, SOC, especially its level, is the main factor responsible for health and illness⁽⁵⁾.

The aim of the study was to determine the influence of the sense of coherence level as a predictor in the struggle with the disease on the preferred stress coping styles. The analysis demonstrated that women with diagnosed cancer of the reproductive organs do not differ in their global sense of coherence. The average level of global SOC observed in the course of the study corresponds to the standard values obtained by Antonovsky⁽¹⁾. This result in found in the group of women with cancer of the reproductive organs can be considered a very good result – it may show that these women will find motivation to fight the disease.

Similar results were found in patients with colostomy formed due to colon cancer. This was explained by the occurrence of a chronic disease, diagnostic procedures as well as treatment that the patients have to undergo. The patients are affected by enormous psychological stress and overload, which block the ability to cope with the difficult situation⁽⁵⁾. The lack of statistically significant differences among the subjects in their level of coherence is analogous to the case presented by Jawor in the literature, who investigated the level of SOC in women who have undergone hysterectomy⁽⁶⁾, and to that presented by Kozak, who evaluated SOC in patients with ovarian cancer⁽²⁾. The results of own research and of that of the investigators mentioned above are consistent with Antonovsky's theoretical assumptions, i.e. the high level of the sense of coherence is responsible for the conviction that life is meaningful and the challenges that it poses are worth the commitment and effort required to meet them⁽¹⁾. At a further stage of the study the sense of coherence constituents were determined. The women scored the highest on manageability. Meaningfulness ranked next and the lowest results were achieved on comprehensibility. It means that the

Nie poddają się w walce o zdrowie, postrzegają problemy jako wyzwania, które warto podejmować.

W badaniach prowadzonych wśród chorych na nowotwory narządów płciowych zaobserwowano odwrotne wyniki: kobiety wykazywały wyższy poziom zrozumiałości i jednocześnie niższy poziom zaradności oraz sensowności. Uzyskane wyniki badań wskazują, że u osób umiejscowionych daleko od bieguna zdrowia SOC straciło swoją funkcję ochronną, która polega na łagodzeniu napięcia lękowego – nie chroni przed dezorientacją, wynikającą z przekształcenia napięcia emocjonalnego w stanie stresu, oraz szkodliwymi dla zdrowia skutkami tego stanu⁽⁴⁾. W obserwacjach Jawor, badającej związku między poczuciem koherencji a adaptacją po zabiegu histerektomii, rozkład składowych poczucia koherencji przedstawiał się następująco: najwyższe wyniki kobiety osiągnęły w zaradności, następnie w zrozumiałości i najniższe w sensowności⁽⁶⁾. W badanej grupie chorych nie stwierdza się różnic w zakresie sensowności i zaradności, jednak zrozumiałość jest znacznie zróżnicowana. Silnemu poczuciu zrozumiałości towarzyszy słaby lęk.

Następnie analizie poddano ocenę stosowanych przez kobiety stylów radzenia sobie w sytuacji trudnej (choroba). Najbardziej preferowany był styl unikowy (SSU), w najmniejszym stopniu styl skoncentrowany na emocjach (SSE). Styl unikowy nie sprzyja radzeniu sobie ze stresem. Badane, które preferowały tę formę, miały tendencję do myślenia życzeniowego i fantazjowania. Często zajmowały się innymi czynnościami dnia codziennego, aby zmniejszyć napięcie emocjonalne. Metoda ta uruchamia mechanizmy obronne, które zniekształcają obiektywny odbiór rzeczywistości. Pacjentki dążą do unikania konfrontacji ze stresorem. Wyniki badań prowadzonych przez Basińską w grupie kobiet z rozpoznaniem nowotworu szyjki lub trzonu macicy są zbliżone do własnych. Chore częściej stosowały radzenie sobie skierowane na emocje i unikanie, a rzadziej koncentrowały się na zadaniach. Autorka opiera swoje wyniki na obserwacji zmiany stanu zdrowia, która wśród badanych okazała się powiązana ze zmianą profilu radzenia sobie ze stresem. Kobiety zdrowe preferowały styl zadaniowy, chore i zagrożone chorobą – styl emocjonalny⁽⁷⁾.

Analizując na podstawie badań własnych związku pomiędzy poczuciem koherencji a stylami radzenia sobie, można wywnioskować, że u chorych z rozpoznaniem nowotworu narządów rodnych wyższy poziom poczucia koherencji związany jest z rzadszym stosowaniem stylu emocjonalnego. Żadna z kobiet o wysokim SOC nie stosowała SSE. Rzadkie stosowanie stylu emocjonalnego w tym przypadku jest zgodne z obserwacjami Antonovsky'ego⁽¹⁾. Takie same wyniki uzyskali Słowik⁽⁸⁾ i Jawor⁽⁶⁾, wskazując, że pacjentki mające wyższe poczucie koherencji rzadziej stosowały SSE. Wcześniejsze badania w grupie chorych z rozpoznaniem raka płuca najczęściej wykazywały u badanych styl zadaniowy, czyli prawidłowy w reakcji na stresujące sytuacje. Zdecydowanie rzadziej

patients do not feel helpless – they are convinced that they will cope with the difficulties brought by the disease. They see that they are not alone, they have families to whom they can turn for help. They do not surrender in their fight for health and they perceive problems as challenges that are worth taking.

Studies on women with reproductive organs cancer provided an opposite observation: the subjects displayed a higher level of comprehensibility and lower levels of manageability and meaningfulness. The results obtained indicate that in patients whose condition is far from healthy SOC has lost its protective quality that consists in mitigating anxiety-related tension. It does not protect patients against a sense of confusion caused by the transformation of emotional tension during stress and the harmful consequences of this state⁽⁴⁾. Observations by Jawor, who investigated the relationship between the sense of coherence and adaptation following hysterectomy, revealed the following distribution of SOC constituents: the highest results were scored on manageability. Comprehensibility ranked next and the lowest results were scored on meaningfulness⁽⁶⁾. This group of patients does not display differences in meaningfulness and manageability, while comprehensibility shows significant variability. Strong sense of comprehensibility is accompanied by low anxiety.

Subsequently styles which women used to cope with the difficult situation (disease) were analyzed. The most preferred style was the avoidance style (AOC) and the least preferred one was the emotion-oriented style (EOC). The avoidance-oriented style is not conducive to coping with stress. The subjects who preferred this style had a tendency for wishful thinking and fantasizing. They often engaged in activities of daily living with a view to reducing emotional tension. This style triggers defensive mechanisms, which distort the objective perception of reality. Patients aim at avoiding confronting the stressor. The results of a study by Basińska in a group of women with diagnosed cervical or endometrial cancer are similar to the author's own results. The patients employed the emotion- and avoidance-oriented coping styles more frequently and were less likely to focus on tasks. The author bases her results on the observation of health status change, which turned out to be linked to the change in the stress coping profile among the subjects. Healthy women preferred task-oriented coping style and the women affected by illness and at risk of illness preferred the emotion-oriented style⁽⁷⁾.

Based on the analysis of own research investigating the relationship between the sense of coherence and coping styles it can be concluded that the higher sense of coherence in patients with diagnosed cancer of the reproductive organs is associated with the less frequent use of the emotional style. None of the women with high SOC used EOC. The infrequent use of the emotional style in this case is consistent with Antonovsky's observations⁽¹⁾.

pacjenci stosowali styl emocjonalny i unikowy. U osób z rozpoznaniem rakiem płuca istniały następujące związki między poziomem SOC i jego składowymi a stylami radzenia sobie: wysoki poziom poczucia zrozumiałości, sensowności i globalnego SOC sprzyjał SSZ; wyższy poziom poczucia zaradności sprzyjał rzadszemu stosowaniu SSE i SSU; wyższy poziom poczucia sensowności oznaczał niższy SSE i rzadsze stosowanie SSU. Poziom koherencji i jego składowych miał wpływ na wybór przez chorych konkretnego stylu radzenia sobie w chorobie⁽⁹⁾. W badaniach nad poczuciem koherencji i stylami radzenia sobie u osób z wylonioną kolostomią z powodu raka jelita grubego wykazano, że chorzy najczęściej stosują styl zadaniowy i unikowy. Zaobserwowano, że gdy u badanych występował wyższy stopień zrozumiałości, istotnie statystycznie rzadziej stosowali oni styl emocjonalny. Pacjenci charakteryzujący się SSZ przeżywają mniejszy stres i aktywnie uczestniczą w procesie leczenia, w odróżnieniu od osób wybierających SSE czy też SSU⁽⁵⁾. Analizując wpływ zmiennych pośredniczących na poziom poczucia koherencji i style radzenia sobie, można stwierdzić, że na SOC wpływają wiek i wykształcenie, a pozostałe zmienne nie różnicują go. Najwyższe wyniki globalnego poczucia koherencji osiągnęły kobiety z wykształceniem wyższym, najniższe – z podstawowym. Również wysoki poziom poczucia zrozumiałości i sensowności charakteryzował pacjentki z wyższym wykształceniem. Wyniki świadczą o tym, że chore te zdają sobie sprawę, że współczesna medycyna ma coraz większe możliwości, w szpitalach dostępny jest nowoczesny sprzęt diagnostyczny, a lekarze wykorzystują najnowsze techniki chirurgiczne oraz farmakologię. Badane w wieku powyżej 70 lat miały wyższy poziom poczucia zrozumiałości, kobiety do 50. roku życia prezentowały wyższy poziom sensowności. Może to świadczyć o tym, że starsze kobiety potrafią trafniej ocenić rzeczywistość, wiedzą, czego mogą się spodziewać w określonej sytuacji, natomiast młodsze nie poddają się chorobie i starają się z nią walczyć. Wyższy poziom poczucia zaradności i sensowności miały pacjentki, które mieszkały z rodziną. Wynik ten można uzasadnić tym, że osoby te w każdej sytuacji mogą zwrócić się do bliskich o pomoc.

W przedstawionych badaniach dowiedziono, że poczucie koherencji i jego składowe mogą być wyznacznikiem radzenia sobie ze stresem. U kobiet ze średnim poczuciem koherencji należy wdrożyć opiekę oraz edukację dostosowaną indywidualnie do każdej chorej.

WNIOSKI

1. Badana grupa kobiet nie różniła się poziomem poczucia koherencji. Globalny poziom SOC oraz jego składowych kształtował się na poziomie przeciętnym. Badane cechowały się wyższym poziomem zaradności oraz niższym poziomem zrozumiałości.

Słowik⁽⁸⁾ and Jawor⁽⁶⁾ obtained the same results and pointed to the fact that the patients with a higher sense of coherence were less likely to use EOC. Earlier research on patients with diagnosed lung cancer most often showed the task-oriented coping style, which is the appropriate one as a reaction to stressful situations. The patients were much less likely to use the emotional and avoidance style. The patients with diagnosed lung cancer displayed the following relationships between the level of SOC and its constituents and coping styles: a high level of the sense of comprehensibility, meaningfulness and of global SOC promoted TOC; a higher level of the sense of manageability promoted less frequent use of EOC and AOC; a higher level of meaningfulness was associated with lower EOC and less frequent use of AOC. The level of the sense of coherence and its constituents had an influence on the patients' choice of a specific style of coping with the disease⁽⁹⁾.

Research on the sense of coherence and coping styles in patients with colostomy formed due to colon cancer demonstrated that the patients employ the task-oriented and avoidance-oriented coping style. It was observed that those subjects who had a higher level of comprehensibility used the emotion-oriented style less often and this tendency was statistically significant. Patients characterized by TOC experience lower stress and take an active part in the treatment process, unlike patients who choose EOS and AOS⁽⁵⁾. The analysis of the influence of intervening variables on the SOC level and coping styles leads to the conclusion that SOC is influenced by age and education, but not by other intervening variables. The highest global sense of coherence results were found in women with higher education and the lowest results were found in the ones with primary education. Patients with higher level of education were also characterized by a high level of comprehensibility and meaningfulness. These results show that these patients are aware of the fact that contemporary medicine presents a growing number of possibilities, hospitals use modern diagnostic equipment and doctor employ the latest surgical techniques and pharmacology. The subjects over 70 years of age showed a higher level of comprehensibility and women up to 50 years of age presented a higher level of meaningfulness. It may demonstrate that older women are capable of better judgment of reality, they know what they can expect in a given situation while younger patients do not surrender to the disease and try to fight it. Patients who lived with their families enjoyed a higher level of manageability and meaningfulness. This result can be explained by the fact that these women can turn to their family for help in every situation.

The studies presented proved that the sense of coherence and its constituents can be an indicator of how well one copes with stress. Women with an average sense of coherence need to receive individually adjusted care and education.

2. Kobiety różniły się pod względem stosowanych stylów radzenia sobie w trudnej sytuacji. Dominował styl skoncentrowany na unikaniu.
3. Osoby charakteryzujące się wysokim SOC preferowały styl skoncentrowany na zadaniu, rzadziej podchodziły do problemu emocjonalnie i unikowo.
4. Badane z wyższym wykształceniem reprezentowały wysoki poziom poczucia zrozumiałości i wyższy poziom globalnego poczucia koherencji.
5. Określenie poziomu poczucia koherencji może mieć wpływ na sposób prowadzenia opieki oraz edukacji zdrowotnej w chorobie nowotworowej.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Antonovsky A.: Rozwikłanie tajemnicy zdrowia: jak radzić sobie ze stresem i nie zachorować. IPIŃ, Warszawa 2005.
2. Kozaka J.: Jakość życia a poczucie koherencji kobiet chorych na raka jajnika. *Psychoonkologia* 2002; 6: 13–19.
3. Strelau J., Jaworowska A., Wrześniewski K., Szczepaniak P.: Kwestionariusz Radzenia Sobie w Sytuacjach Stresowych CISS: podręcznik. Pracownia Testów Psychologicznych PTP, Warszawa 2005.
4. Kurowska K., Jaworska M.: Poczucie koherencji (SOC) a style radzenia sobie z chorobą u osób z rozpoznaniem raka jajnika i jądra. *Probl. Pielęg.* 2010; 18: 429–434.
5. Kurowska K., Bartoszek M.: Poczucie koherencji a style radzenia sobie u osób z wyłonią kolostomią z powodu raka jelita grubego. *Współcz. Onkol.* 2008; 12: 429–435.
6. Jawor M., Szproch A., Dimter A. i wsp.: Poczucie koherencji, style radzenia sobie a adaptacja po zabiegu histerektomii. *Psychiatr. Pol.* 2002; 36: 759–770.

CONCLUSIONS

1. The group under investigation was not diversified with respect to the sense of coherence. The global level of SOC and its constituents was found to be average. The subjects were characterized by a higher level of manageability and a lower level of comprehensibility.
2. The women differed in the styles of coping with difficult situations. The avoidance oriented coping style dominated in the group.
3. The subjects characterized with a high SOC preferred the task oriented coping style and less often approached the problem in an emotional and avoidant way.
4. The subjects with higher education demonstrated a high level of comprehensibility and a higher level of the global sense of coherence.
5. The determination of the sense of coherence level can influence the health care and education of patients affected by cancer.

7. Basińska B.: Radzenie sobie z konfrontacją stresową a kontinuum zdrowie – choroba nowotworowa. *Psychoonkologia* 2001; 8: 25–33.
8. Słowik P.: Związki między poczuciem koherencji a emocjami u chorych somatycznie. *Sztuka Leczenia* 2002; 8: 43–48.
9. Kurowska K., Weilandt K.: Poczucie koherencji a radzenie sobie z chorobą u osób z rozpoznaniem raka płuca. *Probl. Pielęg.* 2010; 18: 11–16.

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**.

Terapia bewacizumabem w raku jajnika – przegląd badań klinicznych

Treatment with bevacizumab in ovarian cancer – clinical trials review

Терапия бевацизумабом при раке яичников – обзор клинических испытаний

¹ Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janina Markowska

² Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews

Correspondence to: Dr n. med. Jolanta Lubin, Oddział Ginekologii, Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, tel.: 61 854 90 16, faks: 61 851 04 90, e-mail: jola.lubin@gmail.com

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Angiogeneza to proces, na którym w ciągu ostatnich dekad skupiono szczególną uwagę, ponieważ odgrywa on istotną rolę w rozwoju nowotworów. Identyfikacja czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (*vascular endothelial growth factor*) na początku lat 80. ubiegłego stulecia stała się niewątpliwie nowym celem terapii nowotworów, a stworzenie leków hamujących angiogenezę umożliwiło wprowadzenie leczenia nowotworów, w tym raka jajnika, w nową erę. Od wielu lat w terapii tego nowotworu, oprócz „złotego standardu”, jakim jest stosowanie taksanów i pochodnych platyny, nie wdrożono nowych leków w pierwszej linii leczenia. Rejestracja bewacizumabu zmieniła dane dotyczące szczególnie czasu wolnego do progresji (*progression-free survival*, PFS), co potwierdziły badania rejestracyjne tego preparatu (GOG-0218 i ICON-7). Celem pracy było usystematyzowanie badań klinicznych, które dowiodły skuteczności bewacizumabu, a także przedstawienie tych, których wyniki w najbliższej przyszłości mogą pozwolić na szersze zastosowanie leku – nie tylko w terapii pierwszej linii chemioterapii raka jajnika, ale także w terapii neoadiujantowej oraz w leczeniu wznowy raka jajnika zarówno u pacjentek z nowotworem platynowrażliwym, jak i platynoopornym. Dużej uwagi wymagają też badania nad czynnikami predyktorycznymi, umożliwiającymi wyłonienie grupy pacjentów, którzy mogą uzyskać największą korzyść z leczenia lekami antyangiogennymi. Obecnie trwają badania naukowe i kliniczne, które być może pozwolą zidentyfikować chorych, u których terapia bewacizumabem wydłuży PFS i czas całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS).

Słowa kluczowe: rak jajnika, angiogeneza, bewacizumab, badania kliniczne

Summary

Angiogenesis is a process which has been in the focus in the last decade due to its role in the development of cancers. The identification of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the beginning of the 80's became the new objective of therapies of cancers. The finding of angiogenesis inhibitors has brought the therapy of cancers including ovarian cancer in a new era. Apart from the "golden standard" such as the taxans and platinum components, the treatment of ovarian cancer has not introduced any new front-line drugs for many years. The registration of bevacizumab has changed data regarding in particular the progression-free survival (PFS), which was confirmed by GOG-0218 and ICON-7 clinical trials. The aim of the article was to put clinical trials that pointed to the efficiency of bevacizumab in order as well as presenting those whose results may allow in the nearest future for a wider use of bevacizumab – not only in the front-line chemotherapy of ovarian cancer, but also in neoadjuvant therapy and the treatment of a recurrent neoplasm, both platinum-sensitive and platinum-resistant. Studies of predictive factors, which allow for a group of patients who benefit most from anti-angiogenic drugs treatment to be singled out, are also important. At present, clinical trials and scientific studies are under way and maybe they will help identify patients whose PFS and the overall survival (OS) time is being prolonged as a result of treatment with bevacizumab.

Key words: ovarian cancer, angiogenesis, bevacizumab, clinical trials

Содержание

Ангиогенез представляет собой процесс, на котором в последние десятилетия сосредоточено особое внимание, поскольку он играет важную роль в развитии рака. Идентификация фактора роста эндотелия сосудов VEGF (*vascular endothelial growth factor*) в начале 80-х годов прошлого века стала, несомненно, новой целью для терапии опухолей, а создание препаратов, ингибирующих ангиогенез позволило ввести лечение раковых заболеваний, включая рак яичников, в новую эру. Вот уже многие годы в лечении этой опухоли, кроме „золотого стандарта”, которым является применение таксанов и производных платины, не вводились новые лекарства в первой линии лечения. Регистрация бевацизумаба изменила данные, касающиеся, в частности, свободного времени и прогрессии (*progression-free survival*, PFS), что подтвердили регистрационные исследования этого препарата (GOG-0218 и ICON-7). Цель работы заключалась в систематизации клинических исследований, которые доказали эффективность бевацизумаба, а также представление тех, результаты которых в ближайшем будущем могут позволить более широкое применение препарата – не только в терапии первой линии химиотерапии рака яичника, но также в неoadъювантной терапии, а также в лечении рецидива рака яичника как у пациенток с опухолью, уязвимой на платину, как и платиноустойчивой. Большого внимания требуют те же исследования предикторных факторов, позволяющих возникновение группы пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от лечения ангиогенными препаратами. В настоящее время проходят научные и клинические исследования, которые могут позволить идентифицировать пациентов, у которых терапия бевацизумабом продлевает PFS и общую выживаемость (*overall survival*, OS).

Ключевые слова: рак яичников, ангиогенез, бевацизумаб, клинические исследования

Angiogeneza, zwana także neoangiogenezą lub neowaskularyzacją, to proces tworzenia nowych naczyń krwionośnych w trakcie wieloetapowego rozwoju nowotworów z istniejących już wcześniej naczyń otaczających komórki nowotworowe^(1,2). Jest ona kluczowym procesem podczas wzrostu guza, odpowiadającym za nabywanie cech inwazyjności nowotworu i tym samym za powstawanie przerzutów.

Wyróżnia się czynniki proangiogenne i antyangiogenne wpływające na procesy tworzenia patologicznych naczyń, wytwarzane zarówno przez komórki nowotworowe, jak i przez środowisko, w którym się rozwijają^(3,4).

Jednym z najdokładniej przebadanych czynników proangiogennych jest czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (*vascular endothelial growth factor*), opisany początkowo w 1983 roku przez Sengera i wsp. jako czynnik zwiększający przepuszczalność naczyń (*vascular permeability factor*, VPF)⁽⁵⁾. W 1996 roku zidentyfikowano gen *VEGF* na krótkim ramieniu chromosomu 6. (6p21.3), kodujący białko VEGF⁽⁶⁾.

Identyfikacja VEGF w komórkach guzów nowotworowych stała się motorem do poszukiwania leków, dla których wspomniany czynnik stałby się celem terapii. Jednym z takich preparatów o sprawdzonej skuteczności jest bewacizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne⁽⁷⁾. Lek ten początkowo zarejestrowano do leczenia raka nerki, raka jelita grubego i raka piersi, a w 2011 roku Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency*, EMA) zarejestrowała go także do leczenia raka jajnika⁽⁸⁾.

Pierwsze doniesienie na temat aktywności bewacizumabu w zaawansowanym platynoopornym raku jajnika przedstawili w 2005 roku Monk i wsp.⁽⁹⁾. W 2010 roku

Angiogenesis, often referred to as neoangiogenesis or neovascularization, is the process of forming new blood vessels through a multistage development of neoplasms from existing blood vessels that surround cancer cells^(1,2). It constitutes the a key process during the development of tumor and is responsible for the acquisition by the neoplasm of invasiveness as well as for metastases.

Pro-angiogenic and anti-angiogenic factors that influence the creation of pathological blood vessels, formed by both the cancer cells and the environment in which they grow, are distinguished^(3,4).

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the most examined pro-angiogenic factors. It was first described in 1983 by Senger *et al.* as a vascular permeability factor (VPF)⁽⁵⁾. In 1996, *VEGF* gene was identified on the short chromosome arm 6 (6p21.3), coding VEGF protein⁽⁶⁾.

The identification of VEGF in neoplastic tumor has driven the search of drugs for which the said factor would be the aim of therapy. One of such efficient preparations is bevacizumab – a humanized monoclonal antibody⁽⁷⁾. At first it was registered as a drug for kidney cancer, colon cancer and breast cancer, but in 2011, European Medicines Agency – EMA – registered it as a drug to treat ovarian cancer⁽⁸⁾.

The first reports about the activity of bevacizumab in an advanced platinum-resistant ovarian cancer were presented by Monk *et al.* in 2005⁽⁹⁾. In 2010, during the congress of American Society of Clinical Oncology (ASCO), the results of a multifocal, double-blind examination of phase III cancer in patients with ovarian cancer, primary peritoneal cancer or fallopian tube cancer in the front

na kongresie American Society of Clinical Oncology (ASCO) przedstawiono wyniki wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania III fazy u pacjentek z rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej lub rakiem jajowodu w I linii leczenia (badanie GOG-0218 – Gynecologic Oncology Group)^(10,11). Do badania GOG-0218 włączono 1873 kobiety z III stopniem zaawansowania raka jajnika (74% pacjentek), u których w większości wykonano suboptymalną cytoredukcję (40% pacjentek), oraz z IV stopniem zaawansowania choroby (26% chorych). Badanie podwójnie zaślepienie, randomizowane obejmowało trzy ramiona, a w każdym ramieniu chore otrzymywały ten sam rodzaj chemioterapii: karboplatynę AUC 6 i paklitaksel w dawce 175 mg/m². W I ramieniu oprócz chemioterapii od 2. cyklu dołączono placebo, którego podawanie kontynuowano jeszcze przez 16 cykli (do 15 miesięcy). W II ramieniu od 2. do 6. cyklu chemioterapii podawano bevacizumab w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie do 6 cykli łącznie, a następnie placebo jeszcze przez 10 cykli (do 15 miesięcy). W III ramieniu podawano bevacizumab w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie od 2. cyklu i podtrzymująco do 16. cyklu (do 15 miesięcy). Punktem końcowym był czas wolny do progresji (*progression-free survival*, PFS).

Porównując wyniki w trzech badanych ramionach, stwierdzono znamienne wydłużenie PFS u pacjentek leczonych bevacizumabem w trakcie chemioterapii I linii i w terapii podtrzymującej (odpowiednio ramię I – 10,3 miesiąca, II – 11,2 miesiąca, III – 14,1 miesiąca; $p < 0,0001$). Analiza czasu całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS) nie wykazała statystycznie znamienych różnic w trzech badanych ramionach (odpowiednio ramię I – 39,3 miesiąca, II – 38,7 miesiąca, III – 39,7 miesiąca).

Porównanie PFS w ramieniu I i III przy analizie stężenia markera CA-125 i potwierdzeniu progresji choroby na podstawie pomiaru tego parametru wykazało wydłużenie PFS o 6 miesięcy na korzyść pacjentek zakwalifikowanych do III ramienia (odpowiednio ramię I – 12 miesięcy, III – 18 miesięcy). Wyniki uaktualnionych w 2011 roku danych były zgodne z analizami z 2010 roku⁽¹²⁾.

W 2010 roku na kongresie European Society for Medical Oncology (ESMO) przedstawiono wyniki badania III fazy u pacjentek z rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej lub rakiem jajowodu w stopniach według skali FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics): I-IIA (G3 lub *clear cell carcinoma*) lub IIB-IV (G1-G3, wszystkie typy histologiczne) – ICON-7 (International Collaborative Ovarian Neoplasm)⁽¹³⁻¹⁵⁾. ICON-7 to dwuramienne otwarte badanie, do którego włączono 1528 pacjentek otrzymujących paklitaksel i karboplatynę (AUC 5 lub 6) oraz w ramieniu II dodatkowo bevacizumab od 2. cyklu w dawce 7,5 mg/kg co 3 tygodnie przez 18 kursów (12 miesięcy). Pierwotna analiza wykazała korzyść dotyczącą PFS w grupie pacjentek, u których zastosowano bevacizumab (odpowiednio ramię I – 17,3 miesiąca, II – 19,0 miesiąca; $p < 0,001$).

line of the treatment (GOG-0218 treatment – Gynecologic Oncology Group) were presented^(10,11). The total of 1873 women with phase III ovarian cancer (74% of patients) out of whom the majority was subject to suboptimal cytoreduction (40%) as well as those with phase IV of the cancer (26% of patients) were included in the examination.

The double-blind, randomized examination involved three arms, in each the patients were subject to the same type of chemotherapy: AUC 6 carboplatin and paclitaxel with the dosage of 175 mg/m². In arm I apart from chemotherapy placebo was added as of the second cycle and it continued to be administered for the next 16 cycles (up to 15 months). In arm II bevacizumab was administered from the second to the sixth cycle of chemotherapy with the dosage of 15 mg/kg every third week up to six cycles and then placebo for the next 10 cycles (up to 15 months). In arm III bevacizumab was administered with the dosage of 15 mg/kg every third week as of the second cycle and supportively until the 16th cycle (up to 15 months). The final point was the progression-free survival (PFS) time.

The comparison of the results of three arms showed a considerable prolongation of PFS in patients treated with bevacizumab during a front-line chemotherapy and in supportive therapy (arm I – 10.3 months, II – 11.2 months, III – 14.1 months respectively; $p < 0.0001$). The analysis of the overall survival (OS) time did not show statistically considerable differences in three examined arms (arm I – 39.3 months, II – 38.7 months, III – 39.7 months respectively).

The comparison of PFS in arm I and III, with the analysis of CA-125 marker concentration and the confirmation of progression of the disease based on the measurement of this parameter, showed a prolongation of PFS by 6 months in favor of the patients qualified to arm III (arm I – 12 months, III – 18 months). The results updated in 2011 were in line with the analyses of 2010⁽¹²⁾.

In 2010, during the congress of European Society for Medical Oncology (ESMO) the results of the examination of phase III cancer in patients suffering from ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer in phases as defined by FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) were presented: I-IIA (G3 or *clear cell carcinoma*) or IIB-IV (G1-G3, all histological types) – ICON-7 (International Collaborative Ovarian Neoplasm)⁽¹³⁻¹⁵⁾. ICON-7 is a double-arm open examination to which 1528 patients treated with paclitaxel and carboplatin (AUC 5 or 6) and additionally with bevacizumab in arm II from the second cycle with the dosage of 7.5 mg/kg every third week for 18 courses (12 months) were included. The primary analysis showed an increased PFS in patients who were administered bevacizumab (arm I – 17.3 months, II – 19.0 months respectively; $p < 0.001$).

A high-risk group of patients, to which women with suboptimal cytoreduction – a residual disease ≥ 1 cm

Szczegółowej analizie poddano grupę pacjentek wysokiego ryzyka, do których zaliczono te z suboptymalną cytoredukcją – z chorobą resztkową ≥ 1 cm w stopniu III i IV według FIGO (pozostałe pacjentki były zaliczane do grupy niskiego ryzyka). PFS w grupie otrzymującej bevacizumab był wydłużony o 5,4 miesiąca w stosunku do grupy, która nie otrzymywała leku antyangiogenego (odpowiednio ramię I – 10,5 miesiąca, II – 15,9 miesiąca; $p < 0,001$). Wstępna analiza OS nie wykazywała różnic między grupą poddaną i niepoddaną terapii bevacizumabem.

W 2013 roku na European Cancer Congress w Amsterdamie przedstawiono ostateczną analizę PFS i OS dla badania ICON-7. PFS był dłuższy o 2,4 miesiąca w grupie otrzymującej bevacizumab w stosunku do grupy niepoddanej terapii lekiem antyangiogenym (odpowiednio ramię I – 17,5 miesiąca, II – 19,9 miesiąca; $p \leq 0,001$). Nie wykazano istotnie statystycznych różnic w czasie całkowitego przeżycia w obu ramionach badania (ramię I – 58,6 miesiąca, II – 58 miesiąca; $p = 0,85$).

Istotnym faktem w analizie porównawczej badań klinicznych z zastosowaniem bevacizumabu w pierwszej linii leczenia raka jajnika (GOG-0218 i ICON-7), poza różnicą dotyczącą liczebności grup, podziału na poszczególne ramiona badań, a także dawki zastosowanego leku antyangiogenego, jest różnica w populacjach chorych oraz w leczeniu po progresji pacjentek z grupy wcześniej nieotrzymującej bevacizumabu (*crossover*).

W badaniu GOG-0218 chore z IV i III stopniem według FIGO po optymalnej i suboptymalnej cytoredukcji stanowiły 100% badanych, natomiast w ICON-7 w grupie wysokiego ryzyka (chore z IV i III stopniem według FIGO jedynie po suboptymalnej cytoredukcji) znajdowało się tylko 31% kobiet, a tylko one mogły stanowić grupę porównawczą. W badaniu GOG-0218 31% pacjentek z grupy nieotrzymującej uprzednio bevacizumabu otrzymało po progresji choroby ten lek, natomiast *crossover* w ICON-7 dotyczył nielicznej grupy pacjentek.

W listopadzie 2011 roku EMA na podstawie wyników badań klinicznych GOG-0218 i ICON-7 zarejestrowała w Unii Europejskiej bevacizumab w leczeniu I linii u kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej (stopień zaawansowania choroby nowotworowej wg FIGO IIIB, IIIC i IV) wraz z karboplatiną i paklitakselem przez maksymalnie 6 cykli, a następnie w monoterapii aż do progresji choroby lub maksymalnie przez 15 miesięcy, ewentualnie do wystąpienia nieakceptowanej toksyczności, w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie.

Wobec braku sprecyzowanych czynników prognostycznych i predykcyjnych dla zastosowania bevacizumabu w październiku 2012 roku rozpoczęto wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne IV fazy MITO-16 – MANGO-OV2 u pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej w stopniu zaawansowania IIIB/IIIC i IV według FIGO. W badaniu tym

in phase III and IV as determined by FIGO was subject to a detailed analysis (the remaining patients were included in a low-risk group). PFS in the group treated with bevacizumab was longer by 5.4 months compared to the group that was not treated with an angiogenic drug (arm I – 10.5 months, II – 15.9 months respectively; $p < 0.001$). The preliminary analysis of OS did not show any differences between the group treated with bevacizumab and the one not treated with the drug.

In 2013, on occasion of the European Cancer Congress in Amsterdam the final analysis of PFS and OS for ICON-7 examinations was presented. PFS was longer by 2.4 months in a group treated with bevacizumab compared to the group that was not administered the treatment with an angiogenic drug (arm I – 17.5 months, II – 19.9 months respectively; $p \leq 0.001$). No statistically significant differences in the total survival time was reported in both arms (arm I – 58.6 months, II – 58 months; $p = 0.85$).

An important fact in the comparative analysis of clinical trials with the use of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer (GOG-0218 and ICON-7), apart from the difference in the number of patients in each group and the dosage of an angiogenic drug, was the difference in the population of patients and the treatment following the progression of women from the group that was not treated with bevacizumab before (*crossover*).

In GOG-0218 examination the patients with phase IV and III as determined by FIGO following an optimal and suboptimal cytoreduction accounted for 100% of the patients, but in ICON-7 in a high-risk group (patients with phase IV and III as determined by FIGO following a suboptimal cytoreduction only) there were only 31% of women, and only they could form the comparison group. In GOG-0218 examination 31% of patients from the group that was not administered bevacizumab before were treated with the drug following the progression of the disease, yet the *crossover* in ICON-7 concerned only a small number of patients.

In November 2011, EMA, on the basis of results of GOG-0218 and ICON-7 clinical trials, registered bevacizumab with UE in the front-line treatment of women with an advanced ovarian cancer, fallopian tube cancer and the primary peritoneal cancer (the phase of the disease as determined by FIGO – IIIB, IIIC and IV) together with carboplatin and paclitaxel for the maximum of 6 cycles, and then in monotherapy up to the progression of the disease or up to 15 months, or potentially until a non-acceptable toxicity occurred, with the dosage of 15 mg/kg every third week.

Given the lack of determined prognostic factors and predictive factors for the use of bevacizumab, in October 2012 a multifocal, one-arm clinical trial of phase IV MITO-16 – MANGO-OV2 was launched in patients with ovarian cancer, fallopian tube cancer and the primary peritoneal cancer, phases IIIB/IIIC and IV of the disease

oceniane są zarówno czynniki kliniczne (takie jak nadciśnienie tętnicze), jak i biomarkery, w celu sprecyzowania grupy pacjentek odnoszących największe korzyści z leczenia lekiem antyangiogennym⁽¹⁶⁾. W badaniu przewidziano udział około 400 pacjentek, a jego zakończenie szacuje się na grudzień 2015 roku. Wszystkie chore otrzymują zgodnie z rejestracją bevacizumab w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie do 22 cykli oraz paklitaksel w dawce 175 mg/m² i karboplatinę (AUC 6) co 3 tygodnie przez 6 cykli leczenia.

W kwietniu 2014 roku na stronie www.clinicaltrials.gov zarejestrowanych było 97 badań klinicznych, zarówno otwartych, jak i już zakończonych, dotyczących zastosowania bevacizumabu w raku jajnika, pierwotnym raku otrzewnej lub raku jajowodu⁽¹⁷⁾. Dotyczyły one zarówno chemioterapii neoadiuwantowej, jak i terapii uzupełniającej I linii i kolejnych, po rozpoznaniu wznowy procesu nowotworowego.

W 2012 roku na kongresie IGCS (International Gynecological Cancer Society) w Vancouver w Kanadzie przedstawiono wstępne wyniki badania klinicznego OCTAVIA, dotyczące analizy PFS u pacjentek z rakiem jajnika, które otrzymywały 6–8 cykli karboplatyny co 3 tygodnie (AUC 6) i paklitaksel w dawce 80 mg/m² w cotygodniowym podaniu (1., 8., 15. dzień cyklu) wraz z bevacizumabem podawanym w dawce 7,5 mg/kg co 3 tygodnie do 12 miesięcy⁽¹⁶⁾. W badaniu wzięło udział 189 pacjentek. Wstępna ocena wykazała, że schemat ten jest dobrze tolerowany, a nadciśnienie i proteinuria występowały rzadziej niż u chorych w II ramieniu ICON-7 z bevacizumabem. Głównymi skutkami niepożądanymi były zdarzenia hematologiczne.

Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosił 84,6%, a średni czas do progresji choroby (przy obserwacji 26,3 miesiąca) – 23,7 miesiąca, przy czym w grupie pacjentek wysokiego ryzyka, odpowiadających tym z badania ICON-7 (FIGO IV i III, z resztkami powyżej 1 cm po leczeniu operacyjnym) – 18,1 miesiąca. Całkowite przeżycia jedno- i dwuletnie wynosiły odpowiednio 97,8 i 92,1 miesiąca. Zdarzenia niepożądane w 3/4 CTC GRADE wystąpiły u 21,6% pacjentek i najczęściej dotyczyły neutropenii (59,3%), a rzadziej: anemii (7,9%), trombocytopenii (7,4%), leukopenii (6,3%), obwodowej polineuropatii (5,3%), zakrzepicy żyłnej (4,8%), nadciśnienia (4,2%), gorączki neutropenicznej (0,5%), krwawień (0,5%), problemów z gojeniem się ran (0,5%), perforacji w obrębie przewodu pokarmowego (0,5%) oraz przetok (0,5%)^(18,19).

Colombo i wsp. zainicjowali badanie kliniczne ROSIA (Research in Ovarian Cancer Safety with Avastin) mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania bevacizumabu u pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej w pierwszej linii leczenia z paklitaksellem w dawce 175 mg/m² co 3 tygodnie lub 80 mg/m² cotygodniowo i karboplatiną (AUC 5–6) podawaną co 3 tygodnie (oba cytostatyki od 4–8 cykli leczenia)

as determined by FIGO. The study assesses both the clinical factors (such as arterial hypertension) and biomarkers, in order to determine the group of patients profiting most from the treatment with an angiogenic drug⁽¹⁶⁾. The study projects the participation of app. 400 patients and is due to be ended in December 2015. All patients are administered bevacizumab in the dosage of 15 mg/kg every third week up to 22 cycles and paclitaxel in the dosage of 175 mg/m² as well as carboplatin (AUC 6) every third week for 6 consecutive cycles of the treatment.

In April, on www.clinicaltrials.gov 97 clinical trials were registered, both the pending ones and those already finished, regarding the use of bevacizumab in ovarian cancer, fallopian tube cancer or the primary peritoneal cancer treatment⁽¹⁷⁾. They concerned both the neoadjuvant chemotherapy and the front-line follow-up treatment as well as the consecutive ones following the diagnosis of recurrent neoplasm.

In 2012, on occasion of IGCS congress (International Gynecological Cancer Society) in Vancouver, Canada, the preliminary results of OCTAVIA clinical trial regarding the analysis of PFS in patients with ovarian cancer that were administered 6–8 cycles of carboplatin every third week (AUC 6) and paclitaxel in the dosage of 80 mg/m² administered weekly (1st, 8th, 15th day of the cycle) together with bevacizumab administered in the dosage of 7.5 mg/kg every third week up to 12 months were presented⁽¹⁶⁾. The study included 189 patients. The preliminary evaluation showed that such scheme is well tolerated and hypertension and proteinuria occurred less frequently than in patients in arm II of ICON-7 with bevacizumab. The main adverse events were hematologic ones.

The percentage of the overall response to treatment was at 84.6%, and the average period until the progression of the disease (with the observation taking 26.3 months) – 23.7 months, yet in the high-risk group corresponding to the one from ICON-7 study (FIGO IV and III, with residual disease above 1 cm following the surgical treatment) – 18.1 months. The total survival, both one-year and two-year, was at 97.8 and 92.1 months respectively. Adverse events in 3/4 CTC GRADE were observed in 21.6% of patients and were related to: neutropenia in most cases (59.3%), and less often to: anemia (7.9%), thrombocytopenia (7.4%), leukopenia (6.3%), peripheral polyneuropathy (5.3%), venous thrombosis (4.8%), hypertension (4.2%), neutropenic fever (0.5%), bleedings (0.5%), wound healing disorder (0.5%), perforation of gastrointestinal tract (0.5%) and fistulas (0.5%)^(18,19).

Colombo *et al.* initiated ROSIA clinical trial (Research in Ovarian Cancer Safety with Avastin) aimed at the evaluation of the safety of bevacizumab use in patients suffering from ovarian cancer, fallopian tube cancer and the primary peritoneal cancer in the front-line treatment with paclitaxel in the dosage of 175 mg/m² every third week or 80 mg/m² on weekly basis as well as with carboplatin (AUC 5–6) administered every third week (both

z bevacizumabem stosowanym w dawkach 7,5 mg/kg lub 15 mg/kg co 3 tygodnie (do 36 cykli). Średni czas od zabiegu operacyjnego do rozpoczęcia leczenia bevacizumabem wynosił 6,1 tygodnia. Zdarzenia niepożądane nie były statystycznie znamienne w stosunku do wyniku zabiegu operacyjnego oraz przerwy między zabiegiem operacyjnym a zastosowaniem bevacizumabu w podgrupach pacjentek poddanych resekcji jelita (15,9%) i niepoddanych zabiegowi oraz w podgrupie poddanej pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu i odroczonej operacji⁽²⁰⁾.

Celem innego badania klinicznego, AGO-OVAR 17, jest ustalenie optymalnego czasu leczenia w chemioterapii adiuwantowej (porównywanie 15-miesięcznego i 30-miesięcznego okresu leczenia). Wyniki badania nie są jeszcze znane, jest ono aktywne, jego zakończenie jest przewidywane na listopad 2021 roku, a pierwsza analiza – na listopad 2018 roku⁽²¹⁾.

Aktualnie trwa także badanie kliniczne GOG-0252 fazy III (bez rekrutacji) u pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, otrzymujących chemioterapię dożylną lub dootrzewnową oraz dodatkowo bevacizumab. W schematach chemioterapii zastosowano odpowiednio w ramieniu I paklitaksel w 1., 8. i 15. dniu dożylnie i dożylnie karboplatinę AUC 6 w dniu 1. co 3 tygodnie wraz z bevacizumabem w dniu 1. przez 2–6 cykli leczenia, a następnie przez 7–22 cykli bevacizumab w monoterapii do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia. W ramieniu II zastosowano paklitaksel w 1., 8. i 15. dniu dożylnie i karboplatinę AUC 6 w 1. dniu dootrzewnowo co 3 tygodnie wraz z bevacizumabem, podobnie jak w ramieniu I. Wyniki badania nie są jeszcze znane, a przewidywany czas publikacji wyników to październik 2014 roku⁽²²⁾.

Próby wydłużenia czasu wolnego do progresji oraz czasu całkowitego przeżycia u pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej nie ograniczają się tylko do konstruowania badań klinicznych z zastosowaniem leków antyangiogennych w trakcie chemioterapii neoadiuwantowej lub chemioterapii I rzutu, podejmuje się także próby leczenia w kolejnych liniach. Dowodem na to są badania OCEANS, AURELIA i GOG-0213. W czasie kongresu ASCO w 2011 roku przedstawiono wyniki badania III fazy – podwójnie zaślepionego u kobiet z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika – OCEANS (Ovarian Cancer Evaluation of Bevacizumab and Safety)^(23–25). Włączono do niego 484 chore, ponad 75% z nich miało nawrót po okresie dłuższym niż 12 miesięcy. Wszystkie pacjentki były leczone gemcytabiną i karboplatiną z bevacizumabem lub bez niego co 3 tygodnie. Analiza PFS wykazała korzyści u pacjentek w ramieniu z bevacizumabem – wydłużenie PFS o 4 miesiące w porównaniu z pacjentkami nieotrzymującymi leczenia antyangiogenne (PFS odpowiednio 12,4 i 8,4 miesiąca; $p < 0,0001$). Ponadto także w grupie pacjentek otrzymujących bevacizumab wykazano wydłużenie całkowitej remisji (17% chorych), częściowej remisji (61% pacjentek)

cytostatics from 4 to 8 cycles of the treatment) with bevacizumab administered in the dosage of 7.5 mg/kg or 15 mg/kg every third week (up to 36 cycles). The average period from the surgery to the start of the treatment with bevacizumab lasted 6.1 weeks. Adverse events were not statistically significant relative to the outcome of the surgery and the gap between the surgery and the use of bevacizumab in subgroups of patients subject to colectomy (15.9%) and those not subject to the surgery as well in the subgroup subjected to primary surgical intervention and a deferred surgery⁽²⁰⁾.

The aim of another clinical trial – AGO-OVAR 17 – is to determine the optimal time of treatment in adjuvant chemotherapy (the comparison of a 15-month treatment with 30-month treatment). The results are still to be disclosed, it is pending and is due to finish in November 2021, and the first analysis – in November 2018⁽²¹⁾.

At present another clinical trial is also under way. It is GOG-0252 of phase III (no recruitment) in patients with ovarian cancer, fallopian tube cancer and the primary peritoneal cancer, subject to intravenous or intraperitoneal chemotherapy and additionally bevacizumab. In the schemes of chemotherapy the following were used: in arm I paclitaxel administered intravenously on the 1st, 8th and 15th day and carboplatin AUC 6 intravenously on the first day every third week together with bevacizumab for 2–6 cycles of the treatment, and then bevacizumab in monotherapy for 7–22 cycles until up to the progression of the disease or until a non-acceptable toxicity occurred. In arm II paclitaxel was used intravenously on the 1st, 8th and 15th day and carboplatin AUC 6 intraperitoneally on the 1st day every third week together with bevacizumab, as in the case of arm I. The results are to be disclosed, and the projected publishing date is set to October, 2014⁽²²⁾.

The attempts to prolong the progression-free period as well as the total survival time in patients suffering from ovarian cancer, fallopian tube cancer and the primary peritoneal cancer are not limited to carrying out clinical trials with the use of anti-angiogenic drugs during neoadjuvant chemotherapy or the front-line chemotherapy. There have also been attempts of treatment in next lines. OCEANS, AURELIA and GOG-0213 clinical trials serve as a proof.

During ASCO congress in 2011, the results of OCEANS (Ovarian Cancer Evaluation of Bevacizumab and Safety) study regarding phase III – a double-blind study in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer – were presented^(23–25); 484 women were included in the study, with more than 75% suffering from recurrent cancer after a period longer than 12 months. All patients were treated with gemcitabine and carboplatin, with or without bevacizumab every third week. The analysis of PFS showed benefits for the patients in the arm where bevacizumab was used – PFS was longer by 4 months in comparison with the patients who were not subject to anti-angiogenic treatment (PFS of 12.4 and 8.4 months

oraz czasu trwania odpowiedzi, który wyniósł 10,4 miesiąca, w porównaniu z grupą chorych nieotrzymujących bevacizumabu, gdzie wartości wynosiły odpowiednio 9%, 48% i 7,4 miesiąca. Pierwsza analiza danych dotyczących OS [we wrześniu 2010 roku – średni czas obserwacji wyniósł 24 miesiące w obu ramionach; 141 zgonów (29% pacjentek)] wskazywała na tendencję do jego wydłużenia u pacjentek otrzymujących bevacizumab (35,5 vs 29,9 miesiąca), jednak po uwzględnieniu 286 zgonów (59% pacjentek) – trzecia analiza z marca 2012 roku ze średnią obserwacji 42 miesiące nie wykazała zaobserwowanego trendu (33,7 vs 33,4 miesiąca). Ostateczna analiza OS nie jest jeszcze znana.

W otwartym dwuramiennym badaniu klinicznym III fazy AURELIA (Avastin use in Resistant Epithelial Cancer) u pacjentek platynoopornych ze wznową raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej oceniano dodanie bevacizumabu do chemioterapii paklitaksem jeden raz w tygodniu lub topotekaniem, lub doksorubicyną liposomalną^(26–28). Zrandomizowano 361 pacjentek. Analiza danych opublikowana w 2014 roku wskazała na wydłużenie PFS w grupie chorych otrzymującej chemioterapię i lek antyangiogeny (3,4 vs 6,7 miesiąca; $p < 0,001$). Wykazano, że całkowite przeżycia odpowiednio w grupie otrzymującej chemioterapię i grupie otrzymującej chemioterapię z bevacizumabem wynosiły odpowiednio 13,3 i 16,6 miesiąca ($p < 0,174$). Dokonano także analizy podgrup: kohorty z paklitakselem (kohorta I), z liposomalną doksorubicyną (kohorta II) i z topotekaniem (kohorta III). Wykazano, że PFS był wydłużony w grupach otrzymujących chemioterapię i bevacizumab (odpowiednio kohorta I 3,9 vs 10,4 miesiąca, kohorta II 3,5 vs 5,4 miesiąca, kohorta III 2,1 vs 5,8 miesiąca). Wykazano następujący OS w kohortach: kohorta I 13,2 vs 22,4 miesiąca, kohorta II 14,1 vs 13,7 miesiąca, kohorta III 13,3 vs 13,8 miesiąca. Wykazano znamienne statystycznie wydłużoną całkowitą odpowiedź (kryteria RECIST i marker CA-125) w grupie pacjentek otrzymujących chemioterapię i bevacizumab (ORR – overall response rate – w grupie otrzymującej chemioterapię bez bevacizumabu – 12,6%, w grupie otrzymującej chemioterapię z bevacizumabem – 30,9%; $p < 0,001$).

Aktualnie wciąż trwa rekrutacja do badania klinicznego GOG-0213, w którym pacjentkom ze wznową raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej po pierwotnym zabiegu operacyjnym oprócz chemioterapii z paklitakselem lub docetaksem i karboplatiną dodatkowo podaje się bevacizumab lub placebo⁽²⁹⁾. Jak dotąd nie podano danych dotyczących OS i PFS.

W 2013 roku amerykańscy badacze przedstawili interesujące wyniki badań dotyczące lokalizacji nawrotów raka jajnika po leczeniu bevacizumabem⁽³⁰⁾. W grupie 292 pacjentek w zaawansowanym stadium choroby (FIGO IIIC i IV) adiuwantową chemioterapię z bevacizumabem otrzymywało 37 (12,5%), a wyłącznie chemioterapię standardową – 255 (87,5%) chorych. Nawroty u osób

odpowiednio; $p < 0,0001$). Besides, also in the group of patients treated with bevacizumab a prolongation of a total remission (17% of patients), partial remission (61% of patients) and the duration of the response which took 10.4 months was reported, compared to the patients not treated with bevacizumab, where these levels were 9%, 48% respectively and the duration of 7.4 months. The first analysis of data regarding OS [in September, 2010 – the average duration of the follow-up period was 24 months in both arms; 141 deaths (29% of patients)] pointed to its prolongation in patients treated with bevacizumab (35.5 vs. 29.9 months), however, given 286 deaths (59% of patients) – the third analysis of March, 2012, with the average follow-up period of 42 months, did not confirm the observed trend (33.7 vs. 33.4 months). The final analysis of OS have yet to be disclosed.

In an open double-arm clinical trial of phase III (AURELIA – Avastin use in Resistant Epithelial Cancer) in platinum-resistant patients with recurrent ovarian cancer, fallopian tube cancer and the primary peritoneal cancer, adding bevacizumab to chemotherapy with paclitaxel once a week or topotecan or liposomal doxorubicin was examined – 361 patients were randomized^(26–28). Data analysis published in 2014 pointed to the prolongation of PFS in the group of patients who were treated with chemotherapy together with an anti-angiogenic drug (3.4 vs. 6.7 months; $p < 0.001$). It showed that the total survival time in the group treated with chemotherapy and the one treated with chemotherapy together with bevacizumab was 13.3 and 16.6 months respectively ($p < 0.174$). Subgroups were also subjected to analysis: cohorts with paclitaxel (cohort I), with liposomal doxorubicin (cohort II), and with topotecan (cohort III). It was demonstrated that PFS was prolonged in groups which were administered chemotherapy together with bevacizumab (cohort I – 3.9 vs. 10.4 months, cohort II – 3.5 vs. 5.4 months, cohort III – 2.1 vs. 5.8 months respectively). The following OS was shown the cohorts: cohort I – 13.2 vs. 22.4 months, cohort II – 14.1 vs. 13.7 months, cohort III – 13.3 vs. 13.8 months. The analysis showed a statistically significantly prolonged overall response (RECIST criteria and CA-125 marker) in the group of patients subject to chemotherapy together with bevacizumab (ORR – overall response rate – in the group treated with chemotherapy without bevacizumab – 12.6%, in the group treated with chemotherapy together with bevacizumab – 30.9%; $p < 0.001$).

At present, the recruitment for GOG-0213 clinical trial is under way. In the trial the patients with recurrent ovarian cancer, fallopian tube cancer and the primary peritoneal cancer following a primary surgery are treated, apart from chemotherapy using paclitaxel or docetaxel and additionally carboplatin, with bevacizumab or placebo⁽²⁹⁾. So far the results regarding OS and PFS have not been published.

In 2013, American scientists presented interesting results regarding the localization of relapses following the

leczonej bevacizumabem częściej występowały w opłucnej/płucach oraz w miejscach odległych, a dużo rzadziej w wątrobie w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię standardową. Autorzy przypuszczają, że leczenie bevacizumabem inicjuje złożone mechanizmy odpornościowe jamy otrzewnej, które redukują jej właściwości jako miejsca nowych przerzutów.

Dalszych badań wymagają doniesienia na temat stosowania bevacizumabu w chemioterapii neoadiuwantowej w przypadku zaawansowanego nieoperacyjnego raka jajnika. Następną operacją odbarczającą nie była według autorów związana z większą ilością powikłań w porównaniu z powikłaniami po chemioterapii standardowej⁽³¹⁾. Atrakcyjna wydaje się również propozycja przedstawiona przez Pujade-Lauraine'a, aby w nawrotowym platynoopornym raku jajnika stosować bevacizumab z cyklofosfamidem w jednym ramieniu badania, a w drugim cotygodniowo paklitaksel z bevacizumabem⁽³²⁾.

Z doniesień z Chin przedstawionych na kongresie ASCO w 2013 roku wynika, że u chorych na raka jajnika z nawracającym wodobrzuszem (po dożylniej chemioterapii standardowej) bevacizumab stosowany po dodatkowej dootrzewnowej chemioterapii z cisplatyną z hipertermią zwiększa częstość odpowiedzi w porównaniu z cisplatyną dootrzewnową z hipertermią (90,32 vs 59,26%)⁽³³⁾.

Przegląd badań klinicznych z zastosowaniem bevacizumabu, jakie zaprojektowano dla pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, jest bardzo szeroki i wskazuje na fakt, że chore, u których zastosowano terapię antyangiogenną, na podstawie większości opublikowanych wyników badań odnoszą niewątpliwie korzyść w postaci wydłużenia czasu do progresji. Ważne jest wyodrębnienie grupy pacjentów, którzy mogą odnieść największą korzyść z terapii celowanej, a ocena biomarkerów i analiza genetyczna pozwoli z pewnością na stworzenie takiej grupy. Ocena dawki stosowanego bevacizumabu, czasu jego stosowania oraz sposobu podania, wreszcie ocena bezpieczeństwa stosowania leku to kolejne aspekty badań klinicznych wymagające analizy i sprecyzowania.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Folkman J.: What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J. Natl Cancer Inst.* 1990; 82: 4–6.
2. Tonini T, Rossi F, Claudio P.P.: Molecular basis of angiogenesis and cancer. *Oncogene* 2003; 22: 6549–6556.
3. Scappaticci F.A.: Mechanism and future directions for angiogenesis-based cancer therapies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3902–3927.
4. Griffioen A.W., Molema G.: Angiogenesis: potentials for pharmacologic in the treatment of cancer, cardiovascular diseases and chronic inflammation. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52: 237–268.
5. Senger D.R., Connolly D.T., Van der Water L. i wsp.: Putrifaction and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig

treatment with bevacizumab⁽³⁰⁾. In a group of 292 patients with an advanced disease (FIGO IIIc and IV), 37 (12.5%) were subject to an adjuvant chemotherapy with the use of bevacizumab, and the remaining 255 patients (87.5%) were treated with a standard chemotherapy only. Relapses in patients treated with bevacizumab occurred in the pleura or lungs and in distant places rather than in the liver in comparison with the group treated with the standard chemotherapy only. The authors believe that the treatment with bevacizumab initiates complex immune mechanisms of the peritoneal cavity that reduce its features as a place for metastases.

Reports regarding the use of bevacizumab in a neoadjuvant chemotherapy in case of an advanced and inoperable ovarian cancer require an additional study. A subsequent decompressive surgery was no, in the authors' opinion, related to the an increased number of complications compared to complications as a result of a standard chemotherapy⁽³¹⁾.

The proposal brought by Pujade-Lauraine' to use bevacizumab with cyclophosphamide in one arm of the trials and then paclitaxel with bevacizumab every week also seems interesting⁽³²⁾.

The reports from China presented on ASCO congress in 2013 show that in patients with ovarian cancer with a recurrent ascites (following an intravenous chemotherapy), bevacizumab used after an additional intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and hyperthermia increases the frequency of the response compared to an intraperitoneal cisplatin with hyperthermia (90.32 vs. 59.26%)⁽³³⁾.

The range of clinical trials using bevacizumab designed for the patients suffering from ovarian cancer, fallopian tube cancer or the primary peritoneal cancer is very vast and points to the fact that the patients who were subject to an anti-angiogenic therapy, on the basis of the majority of the published results, benefit from a longer progression period. It is important to single out a group of patients who can benefit most from the target treatment and the evaluation of biomarkers as well as the genetic analysis will surely enable the creation of such group. The evaluation of the dosage of bevacizumab in use, the period of its application and the manner of administration as well as the evaluation of the safety of its use are other elements of clinical trials and they require further analysis and a clear determination.

tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res.* 1990; 50: 1774–1778.

6. Mattei M.G., Borg J.P., Rosnet O. i wsp.: Assignment of vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PLGF) genes to human chromosome 6p12-p21 and 14q24-q31 regions respectively. *Genomics* 1996; 32: 168–169.
7. Schmitt J., Matei D.: Targeting angiogenesis in ovarian cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2012; 38: 272–283.

8. Adres; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000582/WC500112811.pdf.
9. Monk B.J., Choi D.C., Pugmire G., Burger R.A.: Activity of bevacizumab (rhuMAB VEGF) in advanced refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2005; 96: 902–905.
10. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A. i wsp.: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2473–2483.
11. Burger R.A., Brady M.F., Bookman A.A. i wsp.: Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 18, supl. LBA1 ASCO Annual Meeting Proceedings.
12. Adres: <http://oncofacts.com/archives/gynecologic-cancer-update-from-the-2011-annual-oncology-meeting>.
13. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J. i wsp.: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2484–2496.
14. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J. i wsp.: ICON7 Investigators: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2484–2496.
15. Oza A.M., Perren T.J., Swart A.M. i wsp.: ICON 7: final overall survival results in the GCIG Phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed epithelial ovarian cancer. Presented at the European Cancer Congress in Amsterdam, Netherlands, September 27 – October 1, 2013. ECC Oral Presentation.
16. Adres: www.clinicaltrials.gov: NCT01706120.
17. Adres: www.clinicaltrials.gov.
18. Gonzalez-Martin A., Gladieff L., Stroyakovskiy D. i wsp.: Front-line bevacizumab (Bev) combined with weekly paclitaxel (wPAC) and carboplatin (C) for ovarian cancer (OC): safety results from the concurrent chemotherapy (CT) phase of the OCTAVIA study. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: S528.
19. Gonzalez-Martin A., Gladieff L., Tholander B. i wsp.: Efficacy and safety results from OCTAVIA, a single-arm phase II study evaluating front-line bevacizumab, carboplatin and weekly paclitaxel for ovarian cancer. *Eur. J. Cancer* 2013; 49: 3831–3838.
20. Colombo N., Selle F., Korach J. i wsp.: Assessment of safety of surgery in ovarian cancer patients treated with front-line carboplatin, paclitaxel and bevacizumab in the ROSiA routine oncology practice study. Presented at the 18th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology in Liverpool, UK; October 19–22, 2013. ESGO Oral presentation.
21. Adres: www.clinicaltrials.gov: NCT01462890.
22. Adres: www.clinicaltrials.gov: NCT00951496.
23. Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A. i wsp.: OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2039–2045.
24. Aghajanian C., Finkler N.J., Rutherford T. i wsp.: OCEANS: a phase III multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled trial of carboplatin and gemcitabine plus bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Presented at the American Society of Clinical Oncology 2011 Annual Meeting in Chicago, IL; June 3-7, 2011. ASCO Oral Presentation #LBA5007.
25. Aghajanian C., Nycum L.R., Goff B. i wsp.: Updated overall survival analysis in OCEANS, a randomized phase III trial of gemcitabine (G) + carboplatin (C) and bevacizumab (BV) or placebo (PL) followed by BV or PL in platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (ROC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). *Ann. Oncol.* 2012; 23 supl. 9: ix319.
26. Pujade-Laurine E., Hilpert F., Weber B. i wsp.: Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2014 (w druku). DOI: 10.1200/JCO.2013.51.4489.
27. Witteveen P., Lortholary A., Fehm T. i wsp.: Final overall survival results from AURELIA, an open-label randomised phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. Presented at the European Cancer Congress in Amsterdam, Netherlands; September 27 – October 1, 2013. ECC Oral presentation.
28. Poveda A.M., Selle F., Hilpert F. i wsp.: Weekly paclitaxel (PAC), pegylated liposomal doxorubicin (PLD) or topotecan (TOP) ± bevacizumab (BEV) in platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC): analysis by chemotherapy (CT) cohort in the GCIG AURELIA randomised phase III trial. *Ann. Oncol.* 2012; 23 supl. 9: ix17.
29. Adres: www.clinicaltrials.gov: NCT00565851.
30. Rauh-Hain J.A., Guseh S.H., Esselen K.M. i wsp.: Patterns of recurrence in patients treated with bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2013; 23: 1219–1225.
31. Chéreau E., Lambaudie E., Houvenaeghel G.: Morbidity of surgery after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab for advanced ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2013; 23: 1326–1330.
32. Pujade-Laurine E.: Bevacizumab and oral metronomic cyclophosphamide in platinum-resistant ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2013; 24: 209–211.
33. Zhao H., Du N., Fu Y. i wsp.: Clinical study of intraperitoneal injection bevacizumab (BV) combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy (CT) in treatment of malignant ascites of ovarian cancer (OC). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 supl. ASCO Annual Meeting Abstracts: abstr. 46F.

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.

Zespoły paranowotworowe w nowotworach ginekologicznych

Paraneoplastic syndromes in gynecologic cancers

Паранеопластические синдромы в гинекологических раках

¹ Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews

² Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janina Markowska

Correspondence to: Dr hab. n. med. Anna Markowska, Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych UM im. K. Marcinkowskiego, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, e-mail: annamarkowska@vp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Zespoły paranowotworowe (ZP) są to objawy ze strony różnych tkanek i narządów, towarzyszące nowotworom na różnych etapach ich rozwoju. Mogą wyprzedzać o kilka miesięcy lub nawet lat rozwój raka, mogą być stwierdzone w czasie diagnostyki lub leczenia nowotworu złośliwego, a także wyprzedzać jego nawrót po leczeniu. Za najczęstszy mechanizm ich powstawania uważa się zaburzenia w układzie endokrynnym lub autoimmunologicznym. Mechanizm endokryny polega na wydzielaniu przez guz hormonów, ich prekursorów lub cytokin (ADH, PTHrP, PTH, ACTH, IL-1, IL-6, TNF). W wyniku mechanizmów immunologicznych dochodzi do powstania przeciwciał przeciwko antygenom własnych zdrowych tkanek, na przykład w ZP neurologicznych stwierdza się przeciwciała anty-Yo, anty-CV2 i anty-Ri. Wśród wielu zespołów paranowotworowych występujących w przebiegu nowotworów narządów płciowych kobiet najczęściej obserwuje się zespoły endokrynologiczne, prowadzące do dysregulacji hormonalnej, neurologiczne, w wyniku których stwierdza się niekiedy ciężkie zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, hematologiczne, spośród których najczęstsze są zaburzenia zatorowo-zakrzepowe, oraz ZP dermatologiczne. Do innych ZP związanych między innymi z odżywianiem i metabolizmem zalicza się zespół wyniszczenia nowotworowego, stwierdzany w przebiegu zaawansowanego raka jajnika i szyjki macicy.

Słowa kluczowe: zespół paranowotworowy, rak jajnika, rak endometrium, rak piersi, rak szyjki macicy

Summary

Paraneoplastic syndromes (PS) involve signs and symptoms from various organs, which accompany tumors at various stages of their development: they may precede the development of cancer by a few months or even years, may be detected during the diagnosis or treatment of a malignant tumor, or they may precede its relapse following treatment. The most frequent mechanism of their development is thought to involve disturbances in the endocrine or autoimmune system, due to the hormones secreted by the tumors, their precursors or cytokines (secretion of ADH, PTHrP, PTH, ACTH, IL-1, IL-6, TNF). Immune mechanisms result in the development of antibodies specific for antigens of own healthy tissues, e.g. in neurologic PS antibodies are detected which are specific for Yo, CV2 and Ri. Among many types of PS in tumors of female genital organs, the most frequent ones involve endocrine syndromes leading to hormonal dysregulation, neurologic ones which result in occasionally severe disturbances of the central nervous system, hematologic PS, the most common one being thromboembolic lesions, and dermatological PS. The other PS found in early and, more frequently, in more advanced cancer include the syndrome of neoplastic cachexia, sometimes encountered in ovarian and cervical cancer.

Key words: paraneoplastic syndromes, ovarian cancer, endometrial cancer, breast cancer, cervical cancer

Содержание

Паранеопластические синдромы (ЗР) являются симптомами различных тканей и органов, сопровождаемыми опухолями на разных этапах их развития. Они могут на несколько месяцев или даже лет опережать развитие рака, могут быть обнаружены в момент диагностирования или лечения злокачественной опухоли, а также опережать его рецидив после лечения. Самым частым механизмом их возникновения считается расстройство в эндокринной или аутоиммунной системе. Эндокринный механизм заключается в выделении опухолью гормонов, их прекурсоров или цитокинов (ADH, PTHrP, PTH, АСТН, IL-1, IL-6, TNF). В результате иммунных механизмов происходит формирование антител против антигенов собственной здоровой ткани, например в неврологических ЗР обнаруживаются антитела анти-Yo, анти-CV2 и анти-Ri. Среди многих паранеопластических синдромов, возникающих в течении гинекологического рака у женщин наиболее часто наблюдаются эндокринные синдромы, ведущие к гормональной, неврологической дерегуляции, в результате которой обнаруживаются иногда серьезные нарушения центральной нервной системы, гематологии, среди которых наиболее распространенными являются тромбоэмболические нарушения, и дерматологические ЗР. Среди других ЗР, связанных, в частности, с питанием и метаболизмом находится синдром кахексии, обнаруженный в течении распространенного рака яичника и шейки матки.

Ключевые слова: паранеопластический синдром, рак яичника, рак эндометрия, рак молочной железы, рак шейки матки

WSTĘP

Zespoły paranowotworowe (ZP) to niespecyficzne, patologiczne objawy, dotyczące różnych tkanek, układów i narządów, towarzyszące nowotworom, niemające bezpośredniego związku z ich pierwotną lokalizacją. Mogą występować w stadium przedklinicznym nowotworu (kilka miesięcy lub nawet lat przed rozpoznaniem), równoległe ze zdiagnozowanym i leczonym nowotworem, a także w nawrocie choroby, po leczeniu przeciwnowotworowym. Częstość występowania zespołów paranowotworowych jest różna – podawane są wartości wynoszące od 1 do 15%, średnio 8%^(1,2).

Za najczęstszy mechanizm powstawania ZP uważa się zaburzenia w układzie endokrynnym lub autoimmunologicznym. W zespołach endokrynologicznych komórki guza pierwotnego lub zmian przerzutowych wydzielają hormony, peptydy lub cytokiny, powodując efekty związane z ich aktywnością w stosunku do tkanek docelowych. W zespołach o mechanizmie immunologicznym obecność komórek nowotworowych indukuje produkcję przeciwciał przeciwko antygenom zdrowych tkanek, czego konsekwencją jest patologiczna odpowiedź immunologiczna: komórkowa i humoralna^(3,4).

Częstość występowania zespołów paranowotworowych jest różna – często są one związane ze specyficznym typem nowotworu, ale stwierdza się je również w innych typach nowotworów złośliwych. Rak piersi, a następnie złośliwe nowotwory „ginekologiczne” zajmują drugie i trzecie miejsce po drobnokomórkowym raku płuca, jeśli chodzi o częstość stwierdzanych ZP⁽¹⁾.

Istnieją dwa zasadnicze podziały zespołów paranowotworowych. Pierwszy z nich uwzględnia mechanizm powstawania objawów, składających się na dany zespół. Drugi bierze pod uwagę rodzaj tkanki czy układu, z którego

INTRODUCTION

Paraneoplastic syndromes (PS) are nonspecific, pathologic symptoms that involve various tissues, systems and organs, and accompany tumors, yet are not directly related to their original location in the body. They may precede the clinical presentation of cancer by several months or even years, manifest at the same time as the diagnosed and treated tumor, or in relapse stage following treatment. PS incidence is on average 8%, the cited values ranging from 1 to 15%^(1,2).

The most common mechanism of PS development is believed to involve endocrine or autoimmune disorders. In the endocrine syndromes, the cells of the primary tumor or its metastases secrete hormones, peptides or cytokines thereby affecting the target tissues. In the autoimmune syndromes, the presence of cancer cells induces the production of antibodies specific for antigens of own healthy tissues, resulting in a pathologic immunity response, both antibody-mediated and cell-mediated^(3,4).

The incidence of paraneoplastic syndromes varies, they are often related to specific types of cancer, but may also be found in other malignant tumors. Small-cell lung cancer (SCLC), followed by breast cancer and malignant gynecologic cancers are the types most commonly accompanied by PS⁽¹⁾.

Paraneoplastic syndromes are basically classified in two ways. The first classification is according to the underlying mechanism. The other one is according to the type of tissue or system predominantly involved in its clinical presentation. The latter classification has been used in the overview of the most frequent PS associated with the malignant tumors found in gynecologic oncologic patients.

objawy dominują w obrazie danego zespołu paranowotworowego. Tej drugiej klasyfikacji użyto, przedstawiając poniżej ZP najczęściej związane z nowotworami złośliwymi występującymi u kobiet leczonych przez ginekologa onkologa.

ENDOKRYNOLOGICZNE ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE

Spowodowane są one zwykle wydzielaniem przez tkankę nowotworową hormonów i ich prekursorów, co prowadzi do dysfunkcji gospodarki hormonalnej. Zazwyczaj wykrywane są u pacjentów ze zdiagnozowanym już rakiem^(5,6) i obejmują kilka zespołów:

1. **Zespół SIADH** (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) – zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH). Patomechanizm tego zespołu związany jest z wysokim wydzielaniem ADH, co prowadzi do retencji wody i sodu, a w następstwie do hiperwolemii, co skutkuje z kolei zahamowaniem produkcji aldosteronu i zmniejszeniem wchłaniania zwrotnego sodu w nerkach. Stężenie sodu poniżej 125 mEq/l związane jest z ciężkimi objawami klinicznymi, głównie ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takimi jak zmęczenie, otępienie, zaburzenia świadomości, a nawet śpiączka^(1,7). Zespół ten skorelowany jest często z rakiem endometrium i piersi^(1,8).
2. **Zespół hiperkalcemii** – spowodowany jest nadmiernym uwalnianiem wapnia z kości na skutek ektopowej sekrecji peptydu parathormonopodobnego (PTHrP) lub parathormonu (PTH). Ciężkie objawy kliniczne, takie jak zaburzenia rytmu serca, zaburzenia świadomości i objawy moczówki prostej, występują głównie przy stężeniu wapnia w surowicy $\geq 14,0$ mg/dl. Hiperkalcemia jest najczęściej obserwowana w przebiegu raka piersi, szyjki, endometrium i jajnika^(1,5,6,9). Dziewięćdziesiąt procent przypadków hiperkalcemii spowodowanych jest przez uogólnioną osteolizę związaną z aktywacją hormonalną osteoklastów w całym kośćcu bez konieczności obecności zmian przerzutowych do kości.
3. **Zespół Cushinga** – występuje na skutek ektopowego wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co prowadzi do stałego, wysokiego stężenia kortyzolu w surowicy krwi. Klinicznie charakterystyczny jest przyrost masy ciała z nagromadzeniem tłuszczu w okolicy karku, tułowia i twarzy. Odnotowuje się zaburzenia gospodarki glukozy i nadciśnienie tętnicze. Zespół Cushinga stwierdza się w wielu nowotworach, w tym również w raku jajnika⁽¹⁰⁾.

NEUROLOGICZNE ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE

Patomechanizm ich powstawania związany jest z pobudzeniem układu immunologicznego przez antygeny

ENDOCRINE PARANEOPLASTIC SYNDROMES

These usually occur due to the secretion of hormones and their precursors by tumor tissue, leading to a disturbed hormonal balance. They tend to be found in patients with an already diagnosed cancer^(5,6). A number of syndromes is distinguished in this category:

1. **Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)**. The pathomechanism behind this syndrome involves excessive release of the antidiuretic hormone, causing water and sodium retention, resulting in hypervolemia, leading, in turn, to inhibited production of aldosterone, and decreased renal sodium reabsorption. Sodium concentration lower than 125 mEq/L is connected with severe clinical manifestations, predominantly on the part of the central nervous system, such as fatigue, cataplexia, disorders of consciousness, or even coma^(1,7). This syndrome is often-times correlated with endometrial and breast cancer^(1,8).
2. **Hypercalcemia** is a syndrome caused by excessive calcium release from the bone due to ectopic secretion of PTHrP or PTH. Severe clinical manifestations, including cardiac dysrhythmia, disorders of consciousness, and symptoms of diabetes insipidus, are mostly manifested at serum calcium level ≥ 14.0 mg/dl. Hypercalcemia is most frequently encountered in breast cancer, cervical cancer, endometrial cancer and ovarian cancer^(1,5,6,9). Ninety percent of hypercalcemia cases are caused by generalized osteolysis related to hormonal osteoclast activation in the entire skeletal frame, not necessarily by metastatic bone disease.
3. **Cushing's syndrome** occurs due to ectopic secretion of ACTH leading to a permanently elevated cortisol level in the blood serum, with the clinical manifestations of weight gain and the characteristic growth of fat pads in the cervicofacial (especially the back of the neck – the "buffalo hump", and the "moonface") area, and the trunk. Patients may also present with poor blood glucose control and hypertension. Ectopic Cushing's syndrome is found in many types of cancer, including breast cancer⁽¹⁰⁾.

NEUROLOGICAL PARANEOPLASTIC SYNDROMES

The pathomechanism behind the development of the neurological PS is connected to the stimulation of the immune system by the perineuronal antigens present in the malignant cells. The antigens are also present in the synaptic vesicles in the form of proteins involved in signal transmission within the neuromuscular junction⁽⁴⁾. The essential laboratory diagnostics consists in testing for perineuronal antibodies with the use of immunological methods. Among the numerous antibodies involved in the tumors of the female reproductive organs, the most

okoloneuronalne, występujące w komórkach nowotworów złośliwych. Antygeny te występują również w pęcherzykach synaptycznych jako białka uczestniczące w przekazywaniu sygnału w obrębie synapsy nerwowo-mięśniowej⁽⁴⁾. Podstawą diagnostyki laboratoryjnej tych ZP jest stwierdzenie obecności przeciwciał okoloneuronalnych, wykrywanych przy użyciu metod immunologicznych. Wśród wielu przeciwciał okoloneuronalnych w nowotworach „ginekologicznych” istotne są anty-Yo (*anti-Purkinje cell antibody*, PCA-1), których obecność stwierdzono w raku piersi, raku endometrium i jajnika, przeciwciała anty-CV2 (*collapsin response-mediated protein*), obecne w mięśniach macicy, anty-Ri (ANNA-2), obecne w raku piersi, oraz anty-amfifizyna, towarzysząca rakowi jajnika⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Wśród neurologicznych ZP wyróżnia się klinicznie następujące postaci:

1. **Podostre zwyrodnienie mózdzku** – spośród wszystkich nowotworów najczęściej związane jest ono z rakiem piersi, jajnika i endometrium. Jest to proces zapalny i degeneracyjny obejmujący zarówno półkule, jak i robaka, co powoduje zaburzenia równowagi, oczopląs, nudności, zawroty głowy i podwójne widzenie. Paraneoplastyczne zwyrodnienie mózdzku o miesiące, a nawet lata może wyprzedzać rozpoznanie nowotworu złośliwego, w tym raka piersi i jajnika oraz jasnokomórkowego raka endometrium. Rokowanie związane z zanikiem komórek Purkiniego i postępującą dysfunkcją mózdzku jest poważne. Diagnostowanie polega na wykluczeniu ognisk raka w ośrodkowym układzie nerwowym (TK, MRI) oraz na stwierdzeniu przeciwciał okoloneuronalnych⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Diagnoza nowotworu złośliwego leżącego u podłoża tego ZP często stawiana jest niestety dopiero w trakcie badania autopsyjnego, ze względu na jego stosunkowo szybki przebieg, nieodwracalny charakter oraz brak metod skutecznego leczenia⁽¹⁵⁾.
2. **Zapalenie układu limbicznego** – klinicznie przebiega z zaburzeniami pamięci, dezorientacją, psychozą i u połowy chorych z napadami padaczkowymi. Objawy kliniczne najczęściej wyprzedzają o kilka miesięcy rozpoznanie nowotworu, w tym raka piersi i jajnika oraz potworniaka niedojrzałego. Konieczne jest wykluczenie innej choroby mózgu, w tym w obrazowaniu TK i MRI oraz w badaniu przeciwciał przeciw kanałom potasowym^(4,16).
3. **Podostra paranowotworowa neuropatia czuciowa** – przebiegająca z zaburzeniami czucia, chodu, napięcia mięśni i, często, niedrożnością jelit. Jako zespół paranowotworowy występuje w przebiegu raka piersi i jajnika, wyprzedzając o kilka miesięcy ich wykrycie^(1,4).
4. **Paranowotworowe opsoklonie lub mioklonie** – obejmują głównie zaburzenia ruchowe gałek ocznych – drgania w różnych kierunkach, również po zamknięciu oczu oraz mimowolne skurcze ogniskowe lub uogólnione. Opsoklonie i mioklonie mogą być objawem rozwijającego się nowotworu mózgu (np. *neuroblastoma*)

significant ones include anti-Yo antibodies (also known as anti-Purkinje cell antibodies, PCA-1) which have been detected in breast cancer, endometrial cancer and ovarian cancer, anti-CV2 antibodies (collapsin response-mediated protein) found in uterine sarcoma, anti-Ri (ANNA-2) which are present in breast cancer, and anti-amphiphysin antibodies accompanying ovarian cancer⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Clinically, the following PS are distinguished:

1. **Subacute cerebellar degeneration (SCD)** which is most commonly associated with breast cancer, ovarian cancer and endometrial cancer. It is an inflammatory and degenerative process involving both the hemispheres and the vermis, resulting in balance disorders, nystagmus, nausea, and double vision. Paraneoplastic cerebellar degeneration may precede the diagnosis of malignancy by months or even years, especially in breast and ovarian cancer as well as in clear-cell carcinoma of the endometrium. The prognosis in the case of Purkinje-cell atrophy and advancing cerebellar dysfunction is grim. For the sake of diagnosis it is necessary to rule out the presence of cancer foci in the central nervous system with the use of CT and MRI, and to detect perineuronal antibodies⁽¹¹⁻¹⁴⁾. However, the underlying malignant tumor is frequently diagnosed only in the course of autopsy, as it is a relatively rapidly progressing, insidious and irreversible disease, with no efficacious therapy available⁽¹⁵⁾.
2. **Limbic encephalitis** is a condition involving such clinical manifestations as memory disorders, disorientation, and psychosis as well as epileptic seizures displayed by half of the affected patients. The clinical symptoms tend to precede by several months the diagnosis of a tumor, usually breast or ovarian cancer, or immature teratoma. Other brain diseases have to be ruled out with CT and MRI, and the patients need to be tested for voltage-gated potassium channel antibodies^(4,16).
3. **Subacute sensory neuropathy** in which patients present with sensory, walking and muscle tone disorders as well as, commonly, intestinal obstruction. It is a paraneoplastic syndrome accompanying breast and ovarian carcinomas, preceding by several months the diagnosis of the tumor^(1,4).
4. **Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS)**, predominantly involving oculomotor dysfunction (“dancing eyes”, i.e. fast, jiggling movements in different directions, also with eyes closed) as well as involuntary focal and generalized twitching. It may be due to a developing brain tumor, usually neuroblastoma, or a viral infection such as influenza. However, the syndrome has also been found in patients with breast and ovarian cancers^(4,17).

HEMATOLOGIC PARANEOPLASTIC SYNDROMES

Hematologic disorders are quite common in patients with tumors of the reproductive organs, yet not all of them can

lub też następstwem przebytej infekcji (grypa). Zespół ten stwierdzono również u chorych na raka piersi i jajnika^(4,17).

HEMATOLOGICZNE ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE

Zaburzenia hematologiczne u chorych na nowotwory narządów płciowych występują dość często, ale nie wszystkie z nich można zaliczać do zespołów paranowotworowych. Większość z nich spowodowana jest rozwijającą się chorobą – krwawieniem z raka szyjki macicy lub endometrium. Do paranowotworowych zespołów hematologicznych zalicza się:

1. **Niedokrwistość** – wynika między innymi z zaburzonej erytropoezy, a jej przyczyny i obraz hematologiczny klasyfikują ją do niedokrwistości w przebiegu chorób przewlekłych. Uwalniane przez nowotwór cytokiny, w tym IL-1 i TNF, wpływają supresyjnie na erytropoezę⁽¹⁾. Za jej ujawnienie odpowiedzialne są również ograniczenia w podaży żelaza oraz zaburzenia jego wchłaniania i dystrybucji.
2. **Trombocytozę** – z poziomem płytek krwi powyżej 400×10^9 g/l. Spowodowana jest ona produkcją IL-6 przez tkankę nowotworową⁽¹⁸⁾.
3. **Zmiany zatorowo-zakrzepowe** – związek między chorobą nowotworową a zaburzeniem krzepnięcia po raz pierwszy opisał Arnold Trousseau w 1865 roku – rozpoznana u niego zakrzepica żył wyprzedziła rozpoznanie raka żołądka. Zaburzenia te są zwykle z jednej strony wynikiem współdziałania stymulacji układu krzepnięcia przez cytokiny proangiogenne i prozakrzepowego działania substancji wydzielanych przez guz, np. czynnika tkankowego (TF), a z drugiej strony uszkodzenia śródbłonnków przez chorobę nowotworową lub na skutek toksycznego działania chemioterapii. W wyniku patologicznej aktywacji układu krzepnięcia dochodzi do tworzenia się zakrzepów w mikro- i makrokrążeniu, a następnie zatorów o złym rokowaniu⁽¹⁹⁻²¹⁾. Najważniejszym, zagrażającym życiu zespołem w tej grupie jest zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), spowodowany patologiczną aktywacją układu krzepnięcia. W wielu przypadkach zmiany zatorowo-zakrzepowe wyprzedzają rozpoznanie raka. Występują one w raku endometrium i raku szyjki macicy^(20,21).

DERMATOLOGICZNE ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE

Spośród zespołów paranowotworowych towarzyszących nowotworom ginekologicznym są one drugą grupą pod względem częstości występowania – po zespołach endokrynologicznych. Zespoły dermatologiczne cechuje duża heterogenność kliniczna. Istotne jest odróżnienie pierwotnie występujących zmian skórnych od

be classified as paraneoplastic syndromes. The majority are caused by the developing disease, especially by hemorrhage from the cervical or endometrial cancer. Hematologic PS include:

1. **Anemia**, commonly due to disturbed erythropoiesis. Due to its underlying causes and the hematologic picture place it is classified as anemia of chronic disease. The cytokines released by the tumor, including IL-1 and TNF, suppress erythropoiesis⁽¹⁾. Its underlying cause may also be depleted iron supply as well as disorders of iron absorption and distribution.
2. **Thrombocytosis**, when the platelet level exceeds 400×10^9 g/L. It results from tumor tissue producing IL-6⁽¹⁸⁾.
3. **Thromboembolic lesions**. The relation between neoplasm and coagulation disorders was first described in 1865 by Arnold Trousseau, who was diagnosed with deep vein thrombosis preceding a diagnosis of gastric cancer. The disorders usually have two underlying mechanisms, one being the correlated stimulation of the coagulation system by the pro-angiogenic cytokines, and the prothrombotic action of substances secreted by the tumor such as tissue factor (TF), the other – endothelial cell injury caused either by the disease itself or chemotherapy. Due to the pathologic activation of the coagulation system, embolic thrombus formation of poor prognosis is induced in micro- and macrocirculation⁽¹⁹⁻²¹⁾. Disseminated intravascular coagulation (DIC) is the most severe, life-threatening syndrome in this group. It the effect of pathological activation of coagulation mechanisms. In many cases, the thromboembolic lesions occur prior to cancer diagnosis. They are found in endometrial and cervical cancer^(20,21).

DERMATOLOGIC PARANEOPLASTIC SYNDROMES

Dermatologic PS are the second most common group of PS in patients with cancer of reproductive organs. They are characterized by considerable clinical heterogeneity. Primary skin lesions must be differentiated from the ones present in the advanced, metastasizing forms of the disease⁽²²⁾. Dermatologic symptoms may precede the diagnosis of malignancy by several months. The clinical manifestations include:

1. **Acanthosis nigricans**, where the skin, mainly in body folds such as the axillary and inguinal regions, and posterior folds of the neck, becomes overpigmented and thickened. The underlying cause is believed to be the epidermal growth factor receptor overexpression. It has been described to have been found in cases of ovarian, or, less frequently, breast cancer diagnosed thereafter⁽²²⁻²⁴⁾.
2. **Sweet's syndrome (SS or dermatitis herpetiformis)** presents with red, itching erythematous – infiltrative

stwierdzanych w zaawansowanej, przerzutowej chorobie⁽²²⁾. Zmiany paranowotworowe mogą wyprzedzać o kilka miesięcy diagnozę nowotworu złośliwego. Występują one klinicznie jako:

1. **Rogowacenie czarne (*acanthosis nigricans*)** – w jego przebiegu obserwuje się nadmierne rogowacenie i pigmentację głównie fałdów skórnych – dołków pachowych i pachwin oraz okolicy karku. Przyczyny tego zjawiska upatruje się w nadekspresji receptorów dla naskórkowych czynników wzrostu. Rogowacenie czarne opisywano w przypadkach następowo wykrytego raka jajnika i, rzadziej, raka piersi⁽²²⁻²⁴⁾.
2. **Zespół Sweeta (*dermatitis herpetiformis*)** – objawia się on czerwonymi swędzącymi zmianami rumieniowo-naciekowymi na skórze, którym towarzyszy gorączka i podwyższona leukocytoza. Może występować w chorobach rozrostowych szpiku, opisano także jego występowanie w niezdiagnozowanym raku jajnika. Uważa się, że występowanie zespołu Sweeta u kobiet pomenopauzalnych jest wskazaniem do badań wykrywających nowotwór⁽²⁵⁾.

INNE ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE

Inne zespoły paranowotworowe związane są z różnymi zaburzeniami metabolicznymi, zmianami hormonalnymi oraz nadmierną produkcją różnych cytokin. Należy do nich między innymi **zespół wyniszczenia paranowotworowego**, który może pojawić się we wczesnym, niezdiagnozowanym stadium raka, ale najczęściej towarzyszy zaawansowanym postaciom różnych nowotworów, w tym głównie nowotworom przewodu pokarmowego oraz jajnika i szyjki macicy. Zespół zaburzeń stanu odżywiania obejmuje szeroki zakres zmian. Cytokiny wydzielane przez nowotwór (TNF- α , IL-1 i IL-6) oraz przez organizm jako reakcja na obecność patologicznej tkanki (np. interferon γ) wpływają na zmniejszenie produkcji serotoniny, co powoduje z kolei brak odczuwania łaknienia i postępujący spadek masy ciała. Zmniejszone uczucie głodu może być także wynikiem zmian anatomicznych (stan podniedrożności jelita, wodobrzusze), co doprowadza do zwiększonej degradacji białek i tłuszczów, insulinooporności oraz braku odporności⁽²⁶⁾. Jednocześnie wymienione cytokiny nasilają procesy kataboliczne, głównie w obrębie tkanki mięśniowej i tłuszczowej.

PODSUMOWANIE

Zespoły paranowotworowe są heterogenną grupą patologicznych objawów i mogą dotyczyć różnych narządów i układów. Mogą być pierwszym objawem nierozpoznanego nowotworu złośliwego, przebiegać równolegle z rozpoznanym i leczonym nowotworem lub też występować w zaawansowanym stadium choroby. Ich analiza może ułatwiać wykrycie nowotworu w jego wczesnych stadiach, a przez to prowadzić do szybszego, a więc

plaques or nodules, accompanied by fever and leukocytosis. It may be found in myeloproliferative neoplasms, it has also been described to be found in undiagnosed cases of ovarian cancer. Sweet's syndrome found in postmenopausal patients is considered an indication for testing for neoplasm⁽²⁵⁾.

OTHER PARANEOPLASTIC SYNDROMES

Other paraneoplastic syndromes are related to various metabolic disorders, hormonal disorders, and excessive production of various cytokines. Among these, **neoplastic cachexia** is a major one, occasionally appearing at an early, undiagnosed stage of cancer, yet most commonly accompanying the advanced forms of various tumors, most characteristically gastrointestinal, ovarian and uterine cancer. Cachexial syndrome consists in a range of changes to the organism. Cytokines secreted by the tumor (TNF- α , IL-1, and IL-6) and by the organism in response to the presence of pathologic tissue (e.g. IFN- γ) decrease the production of serotonin, thereby causing loss of appetite and progressive weight loss. The diminished appetite may also result from anatomic changes (such as the condition following intestinal obstruction, ascites), leading to increased protein and fat degradation, insulin resistance and immunodeficiency⁽²⁶⁾. Simultaneously, the afore mentioned cytokines increase catabolic processes, mainly within the muscle and adipose tissue.

REVIEW

Paraneoplastic syndromes are a heterogeneous group comprising various pathological symptoms, and may involve various organs and systems. They may be the first manifestation of an undiagnosed malignant tumor, manifest simultaneously with a diagnosed cancer which is being treated, or occur in an advanced cancer. A thorough analysis of the symptoms may facilitate the diagnosis of cancer in its early stages, thus allowing a quicker and thereby more effective treatment. Even though they are found in various cancers, they are frequently bound to a specific disease type. The only available efficacious therapy of PS is effective treatment of the underlying tumor. Nonetheless, certain syndromes, such as hypercalcemia or DIC, are life-threatening conditions, and thereby require intensive symptomatic treatment, whereas others, including neoplastic cachexia, have to be treated to improve the oncologic patient's quality of life.

skuteczniejszego leczenia. Mimo że występują w różnych nowotworach, to często mają związek ze specyficznym typem choroby. Jedyną skuteczną metodą terapii jest efektywne leczenie wywołującego je nowotworu. Niektóre zespoły jednak, takie jak hiperkalcemia czy DIC, stanowią bezpośrednie zagrożenie życia, wymagają intensywnego leczenia objawowego, z kolei inne, takie jak kacheksja nowotworowa, wymagają takiego leczenia w celu poprawy jakości życia pacjenta onkologicznego.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Pelosof L.C., Gerber D.E.: Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85: 838–854.
2. Diaz E.S., Walts A.E., Karlan B.Y., Walsh C.S.: Venous thromboembolism during primary treatment of ovarian clear cell carcinoma is associated with decreased survival. *Gynecol. Oncol.* 2013; 131: 541–545.
3. Vicier C., Tabouret E., Tallert A. i wsp.: BetaHCG secretion by a pulmonary adenocarcinoma. *World J. Surg. Oncol.* 2013; 11: 228.
4. Michalak S., Kozubski W.: Neurologiczne zespoły paranowotworowe. *Pol. Przegl. Neurol.* 2008; 4: 26–31.
5. Savvari P., Peitsidis P., Alevizaki M. i wsp.: Paraneoplastic humorally mediated hypercalcemia induced by parathyroid hormone-related protein in gynecologic malignancies: a systematic review. *Onkologie* 2009; 32: 517–523.
6. McCormick T.C., Muffy T., Lu G., Shup B.: Aggressive small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type with hypercalcemia in pregnancy, treated with conservative surgery and chemotherapy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 1339–1341.
7. Raftopoulos H.: Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1341–1347.
8. Garret C.A., Simpson T.A. Jr: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with vinorelbine therapy. *Ann. Pharmacother.* 1998; 32: 136–139.
9. Visnyei K., Shahrokni A., Hashmi S. i wsp.: A case of groans, moans and stones with malignant undertones: endometrioid carcinoma-associated hypercalcemia. *Oncol. Lett.* 2012; 3: 335–337.
10. Suzuki T., Ino K., Kikkawa F. i wsp.: Cushing's syndrome due to ovarian serous adenocarcinoma secreting multiple endocrine substances: a case report and immunohistochemical analysis. *Gynecol. Oncol.* 2003; 90: 662–666.
11. Cao Y., Abbas J., Wu X. i wsp.: Anti-Yo positive paraneoplastic cerebellar degeneration associated with ovarian carcinoma: case report and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 1999; 75: 178–183.
12. Rojas-Marcos J., Picard G., Chinchon D. i wsp.: Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression in breast cancer of patients with anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neuro Oncol.* 2012; 14: 506–510.
13. Dorn C., Knobloch C., Kupka M. i wsp.: Paraneoplastic neurological syndrome: patient with anti-Yo antibody and breast cancer: a case report. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2003; 269: 62–65.
14. Panegyres P.K., Graves A.: Anti-Yo and anti-glutamic acid decarboxylase antibodies presenting in carcinoma of the uterus with paraneoplastic cerebellar degeneration: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2012; 6: 155.
15. Russo A., Scalone S., Leonardi G.C. i wsp.: Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with ovarian cancer. *Oncol. Lett.* 2013; 5: 681–683.
16. Rubio-Agusti I., Salavert M., Bataller L.: Limbic encephalitis and related cortical syndromes. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2013; 15: 169–184.
17. Klaas J.P., Ahlskog J.E., Pittock S.J. i wsp.: Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch. Neurol.* 2012; 69: 1598–1607.
18. Allensworth S.K., Langstraat C.L., Martin J.R. i wsp.: Evaluating the prognostic significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2013; 130: 499–504.
19. Tateo S., Mereu L., Salamano S. i wsp.: Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99: 119–125.
20. Wang X., Fu S., Freedman R.S., Kavanagh J.J.: Venous thromboembolism syndrome in gynecological cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16: 458–471.
21. Abu Saadeh F., Norris L., O'Toole S. i wsp.: Tumour expression of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in ovarian cancer – relationship with venous thrombosis risk. *Thromb. Res.* 2013; 132: 627–634.
22. Scheinfeld N.: A review of the cutaneous paraneoplastic associations and metastatic presentations of ovarian carcinoma. *Clin. Exp. Dermatol.* 2008; 33: 10–15.
23. Levine D., Miller S., Al-Dawsari N. i wsp.: Paraneoplastic dermatoses associated with gynecologic and breast malignancies. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2010; 65: 455–461.
24. Oh C.W., Yoon J., Kim C.Y.: Malignant acanthosis nigricans associated with ovarian cancer. *Case Rep. Dermatol.* 2010; 2: 103–109.
25. Fader A.N., Winder A.D., Sandadi S., Debernardo R.: Sweet's syndrome: a cutaneous harbinger of ovarian carcinoma. *J. Gynecol. Oncol.* 2012; 23: 288–290.
26. Tisdale M.J.: Cachexia in cancer patients. *Nat. Rev. Cancer* 2002; 2: 862–871.

Szanowni Prenumeratory!

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

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

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

Zaburzenia psychiczne w przebiegu choroby nowotworowej

Psychiatric disorders in cancer patients

Психические расстройства у больных раком

Katedra Psychiatrii, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Correspondence to: Prof. dr hab. n. med. Krystyna de Walden-Gałuszko, Katedra Psychiatrii, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, al. Wojska Polskiego 35, 10-228 Olsztyn, e-mail: galuszko@gumed.edu.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Choroba nowotworowa i jej leczenie wywierają wpływ na stan psychiczny chorych, co przejawia się zaburzeniami przystosowania. W tej grupie mieszczą się zarówno zaburzenia lękowe, jak i zaburzenia depresyjne różnie klasyfikowane w ICD. W związku z tym zaproponowano ujęcie tych zaburzeń w odrębną kategorię tzw. „reakcji psychicznych na traumatyczny dystres zależny od nowotworu”. Warunkiem dobrej opieki onkologicznej jest wprowadzenie do każdej jednostki onkologicznej przesiewowego badania dystresu (np. za pomocą termometru dystresu). Spośród zaburzeń przystosowania szczególnie częste są zespoły lękowe i zespoły depresyjne, które wymagają profesjonalnego leczenia i opieki. Ponadto wśród pacjentów z chorobą nowotworową zdarzają się tzw. organiczne zaburzenia psychiczne spowodowane trwałymi lub okresowymi zaburzeniami funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego. Szczególnie często, zwłaszcza u osób starszych i w zaawansowanym stadium choroby, występują zaburzenia świadomości (delirium). Wiadomo, że wśród chorych na nowotwory przeważają ludzie starsi, stąd często cierpią oni na zaburzenia poznawcze (otępienie), a także na zaburzenia osobowości i zachowania uwarunkowane uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. Zaburzenia te mogą współwystępować z chorobą nowotworową lub mogą być spowodowane przez zmiany nowotworowe w mózgu. Leczenie zaburzeń psychicznych pacjentów z chorobą nowotworową należy prowadzić bardzo ostrożnie ze względu na możliwe interakcje lekowe i współistnienie zaburzeń somatycznych. Bardzo ważne jest także wprowadzenie na większą niż dotąd skalę pomocy psychologicznej świadczonej osobom chorym leczonym przez onkologów.

Słowa kluczowe: nowotwór, zaburzenia przystosowania, delirium, demencja, zaburzenia zachowania, leczenie

Summary

Cancer and its treatment affect the mental state of patients as manifested by adjustment disorders. The group includes both anxiety and depressive disorders, which are variously classified according to the ICD classification system. Therefore it is suggested to include these disorders in a separate category of so-called “psychological responses to traumatic cancer-related distress.” Implementation of screening for distress (e.g. using distress thermometer) in each Cancer Center is a precondition for good cancer care. Anxiety and depressive syndromes, which require professional treatment and care, are particularly common adjustment disorders. Furthermore, cancer patients may experience so-called organic mental disorders caused by permanent or transient impairment of central nervous system (CNS) function. Disorders of consciousness (delirium) are particularly common, especially in the elderly as well as in individuals with advanced disease stages. It is a known fact that the elderly prevail among cancer patients, thus they often suffer from cognitive impairment (dementia) as well as from personality and behavioral disorders associated with CNS damage. These disorders may coexist with cancer or may be triggered by brain tumors. Cancer patients with mental disorders should be treated with caution due to possible drug interactions and other coexisting somatic disorders. Implementation of psychological support for oncological patients on a larger scale than before is also crucial.

Key words: cancer, adjustment disorders, delirium, dementia, behavioral disorders, treatment

Содержание

Рак и его лечение оказывают влияние на психическое состояние пациентов, что проявляется в нарушениях адаптации. Эту группу входят как тревожные так и депрессивные расстройства, по разному классифицированные в ICD. В связи с этим, предлагается выделить эти расстройства в отдельную категорию, под названием „психологические реакции на травматический дистресс, связанный с опухолями”. Условием хорошего онкологического ухода является введение в каждой онкологической единице исследования дистресса (напр. с помощью термометра дистресса). Среди нарушений адаптации особенно распространенными являются тревожные синдромы и депрессивные расстройства, которые требуют профессионального лечения и ухода. Кроме того, среди пациентов с раком имеют место органические психические расстройства в следствии постоянного или периодического нарушения функционирования центральной нервной системы. Особенно часто, в частности у пожилых людей и на продвинутых стадиях заболевания выступают нарушения сознания (делирий). Известно, что среди пациенты с раком преобладают пожилые люди, поэтому они часто страдают когнитивными нарушениями (деменцией), а также расстройствами личности и поведения, связанными с поражением центральной нервной системы. Эти нарушения могут существовать параллельно с раком или могут быть вызваны изменениями в опухоли головного мозга. Лечение психических расстройств у больных на рак должно проводиться с большой осторожностью из-за возможных лекарственных взаимодействий и параллельных соматических расстройств. Очень важно ввести в большем чем ранее масштабе психологическую поддержку, предоставляемую больным, леченым онкологами.

Ключевые слова: рак, расстройства адаптации, бред, слабоумие, расстройства поведения, лечение

WPROWADZENIE

Choroba nowotworowa w bardzo istotny sposób zaburza życie chorego od samego początku, czyli od oczekiwania na rozpoznanie, przez bardzo uciążliwe etapy leczenia, pełne trwożliwej samoobserwacji okresy remisji, aż do wyzdrowienia lub – co jest, niestety, dość częste – do końca życia.

Poza stresem psychicznym z powodu choroby nie mniej obciążające okazuje się samo leczenie onkologiczne. Wymienione wyżej obciążenia zaburzają u wielu chorych równowagę psychiczną, co przejawia się zwłaszcza nasileniem negatywnych reakcji emocjonalnych: lęku, depresji, gniewu itp.

Jest to stan bardzo przykry dla chorego – bardzo obniża jego samopoczucie i jakość życia. W związku z tym pacjent w sposób mniej lub bardziej świadomy zaczyna się bronić i próbuje przywrócić zachwianą równowagę: uruchamia różnego rodzaju strategie obronne, szuka wsparcia itp. Wielu chorym udaje się samodzielnie opanować stres i nie potrzebują profesjonalnej pomocy. Są jednak i tacy, których tak zwane zasoby wewnętrzne (decydujące o odporności psychicznej) są ewidentnie niewystarczające, a brak wsparcia ze strony otoczenia powoduje zmiany w formie zaburzeń przystosowania do sytuacji.

Poza tym w przebiegu choroby i leczenia dochodzi niekiedy do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, czyli do tak zwanych organicznych zaburzeń psychicznych (według ICD-10): przemijających lub trwałych⁽¹⁾. Zaburzenia przemijające to głównie majaczenie wywołane różnymi przyczynami, którego czas trwania jest zmienny, a stopień nasilenia objawów waha się od lekkiego do bardzo głębokiego.

INTRODUCTION

Cancer has a great impact on patient's life from the very beginning, i.e. from the moment of anticipation of diagnosis, through inconvenient treatment stages, periods of remission with apprehensive self-observation, until full recovery or, unfortunately quite frequently, death.

In addition to psychological stress associated with the disease, cancer treatment itself is also no less a burden for patients. The above mentioned factors disturb the mental balance of patients, which is particularly manifested by an increase in their negative emotional responses such as anxiety, depression, anger, etc.

Such a situation proves very unpleasant for patients – it significantly affects both the state of well-being and life quality. Therefore, patients begin, in a more or less conscious manner, to defend themselves and attempt to restore the impaired balance by triggering a variety of defensive strategies, seeking support etc. A number of patients succeed in managing stress on their own and do not need professional assistance. There are, however, those whose so-called internal resources (determining their psychological resilience) are clearly insufficient, and the lack of support from the outside results in changes in the form of an impaired adjustment to a given situation. Furthermore, CNS damage, i.e. so-called organic mental disorders (according to ICD-10), whether transient or permanent, may occur during the course and treatment of the disease⁽¹⁾. Transient disorders primarily include delirium with varying duration and severity from mild to very severe, which is caused by various reasons. Permanent disorders may result directly from cancer and/or

Zaburzenia trwale mogą być bezpośrednio spowodowane przez chorobę nowotworową i/lub jej leczenie albo też występują jako zaburzenia współistniejące (z miażdżycą, niedostatecznością krążenia mózgowego itp.). Są to głównie zaburzenia funkcji poznawczych (otępienie różnego stopnia) lub zaburzenia zachowania (tak zwane organiczne zaburzenia osobowości).

Wszystkie wspomniane zaburzenia psychiczne – niezależnie od stopnia zaawansowania (to znaczy nawet wtedy, gdy nasilenie objawów jest niewielkie) – powinno się w miarę szybko zdiagnozować i uwzględnić w ogólnym planie leczenia.

EPIDEMIOLOGIA ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH U CHORYCH ONKOLOGICZNYCH

Zaburzenia adaptacyjne dotyczą 16–42% chorych, w tym „zespoły depresyjne” – 25%. W okresie diagnostycznym 33% chorych zdradza objawy depresyjno-lękowe, w okresie remisji trwającej do 1 roku – 15%, w okresie wznowy (najbardziej traumatycznym) liczba osób z objawami zespołu depresyjnego wzrasta do 45%, by w okresie zaawansowania choroby zmaleć do 26%⁽²⁾. Dane dotyczące lęku są dość niepewne i wahają się w granicach 10–30%⁽³⁾. Spośród zaburzeń świadomości najczęstszym zaburzeniem psychicznym jest delirium, które występuje zwłaszcza u chorych w zaawansowanym stadium choroby (do 85%, we wcześniejszych fazach – 25%). Z kolei zaburzenia poznawcze różnego stopnia stwierdza się u około 44% pacjentów onkologicznych (w zaawansowanym stadium – do 62%)⁽⁴⁾. Nie ma dokładnych danych epidemiologicznych na temat zaburzeń zachowania uwarunkowanych organicznie.

ZABURZENIA ADAPTACYJNE – MECHANIZM POWSTAWANIA

Są to stany napięcia, niepokoju, przygnębienia i ogólnego rozstroju emocjonalnego (*emotional disturbance*), które powstają w okresie przystosowywania się do trudnej sytuacji i utrudniają społeczne przystosowanie oraz efektywne działanie.

Trzeba przy tym wyraźnie odróżnić „normalną” reakcję emocjonalną na trudności w formie lęku lub smutku od zespołów patologicznych, wymagających interwencji terapeutycznej. Uważa się, że zaburzenia adaptacyjne mieszczą się na *continuum* między biegunami normy i patologii, przy czym to rozgraniczenie bywa nieostry i trudne do zdiagnozowania. Załączony wykres ilustruje mechanizm powstawania zaburzeń adaptacyjnych (rys. 1).

ZABURZENIA ADAPTACYJNE – KLASYFIKACJA

Klasyfikacja zespołów depresyjnych i lękowych według obowiązującej w Polsce klasyfikacji ICD-10 nie jest w pełni klarowna.

its treatment or they may develop as coexisting disorders (with atherosclerosis, cerebral circulation insufficiency, etc.). These primarily include cognitive function impairment (various stages of dementia) or behavioral disorders (known as organic personality disorders). All of these mental conditions, regardless of their severity (i.e. even when symptom severity is low), require prompt diagnosis and inclusion in the treatment plan.

EPIDEMIOLOGY OF MENTAL DISORDERS IN CANCER PATIENTS

Adjustment disorders occur in 16–42% of patients, including “depressive syndromes” in 25% of patients. Anxiety and depressive symptoms may be observed in 33% of patients in the diagnostic period and in 15% of patients in the remission period lasting up to one year. The number of patients with the symptoms of depressive syndrome increases up to 45% in the recurrence period, and decreases to 26% in the advanced disease stages⁽²⁾. Data on anxiety is quite uncertain and ranges between 10 and 30%⁽³⁾. Delirium, which occurs particularly in patients with advanced disease (up to 85% vs. 25% in earlier stages), is the most common disorder of consciousness. Cognitive impairment of various stages is found in 44% of cancer patients (up to 62% in the advanced stage)⁽⁴⁾. There is no accurate epidemiological data regarding organic behavioral disorders.

ADJUSTMENT DISORDERS – THE MECHANISM OF DEVELOPMENT

These are characterized by tension, anxiety, depression and overall emotional disturbance, which occur in the period of patient’s adjustment to a difficult situation and hinder social adaptation as well as effective action. It is necessary to distinguish between “normal” emotional response to difficulties in the form of anxiety or sadness and pathological syndromes requiring therapeutic intervention. Adjustment disorders are believed to be on the *continuum* between the poles of “norm” and “pathology,” and the distinction between these two tends to be blurred and difficult to identify. The enclosed graph shows the mechanism of adjustment disorder development (fig. 1).

ADJUSTMENT DISORDERS – CLASSIFICATION

Anxiety and depressive disorder classification in accordance with Polish ICD-10 classification system is not completely clear. The clinical picture in a number of cancer patients allows to include these disorders in the category of “stress-related neurotic disorders.”

The group comprises both anxiety disorders and semi-depressive disorders, i.e. specific phobia (F.40.2), panic disorder (F.41.0), generalized anxiety disorders (F.41.1) and mixed anxiety and depressive disorders (F.41.2).

Obraz kliniczny występujący u wielu chorych onkologicznych upoważnia do umieszczenia ich w kategorii „zaburzenia nerwicowe związane ze stresem”. W tej grupie mieszczą się zarówno zaburzenia lękowe, jak i częściowo depresyjne. Dotyczy to lęku fobijnego (F.40.2), lęku panicznego (F.41.0), zaburzeń lękowych uogólnionych (F.41.1) oraz zaburzeń lękowo-depresyjnych mieszanych (F.41.2).

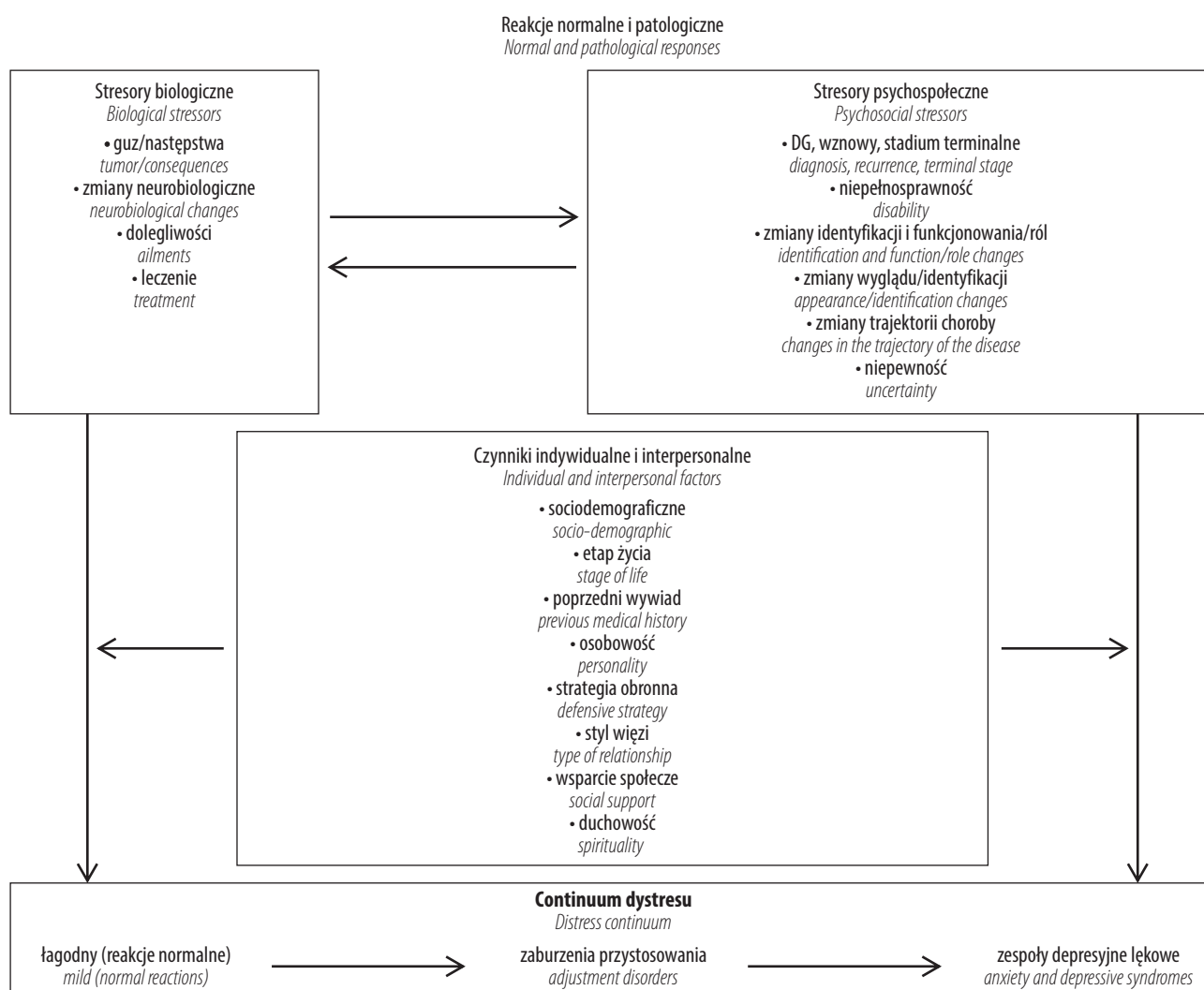
Natomiast zaburzenia depresyjne umieszczone są ponadto w grupie o ogólnej nazwie „zaburzenia adaptacyjne” (F.43.2), a także w grupie „zaburzenia nastroju jako epizod depresyjny” (F.32) i „epizod depresji maskowanej” (F.32.8).

O ile klasyfikacja zespołów lękowych jest w miarę precyzyjna, o tyle diagnostyka zespołów depresyjnych jest zupełnie niejasna, tym bardziej że opisy kliniczne poszczególnych zespołów pokrywają się ze sobą.

Depressive disorders are also included in groups generally known as “adjustment disorders” (F.43.2), “depressive episode in the form of mood disorders” (F.32) and “episodes of masked depression” (F.32.8).

Although anxiety disorder classification is quite accurate, the diagnostics of depressive syndromes is quite unclear, especially due to overlapping clinical descriptions of different syndromes. It is suggested by a number of psycho-oncologists to include emotional disorders affecting cancer patients in a separate category of “psychological responses to traumatic cancer-related distress”⁽⁵⁾.

This proposal is important from a practical point of view as it would significantly facilitate disability allowance procedures. Currently, the diagnosis within the category of “stress-related neurotic disorders,” regardless of the severity of symptoms, is frequently regarded by certifying



Rys. 1. Mechanizm powstawania zaburzeń adaptacyjnych. Opr. na podstawie: Li L.M., Hales S., Rodin G.: *Adjustment disorders*. W: Holland J.C., Breitbart W.S., Jacobsen P.B. i wsp. (red.): *Psycho-Oncology*. Oxford University Press, Oxford 2010: 307

Fig. 1. The mechanism of the development of adjustment disorders. Based on: Li L.M., Hales S., Rodin G.: *Adjustment disorders*. In: Holland J.C., Breitbart W.S., Jacobsen P.B. et al. (eds.): *Psycho-Oncology*. Oxford University Press, Oxford 2010: 307

Wielu psychoonkologów proponuje, aby zaburzenia emocjonalne występujące u pacjentów z chorobą nowotworową wyodrębnić jako osobną kategorię „reakcji psychicznych na traumatyczny dystres zależny od nowotworu”⁽⁵⁾. Propozycja ta ma znaczenie z praktycznego punktu widzenia, ponieważ znacznie uprościłaby procedurę orzeczniczno-rentową. Obecnie rozpoznanie mieszczące się w kategorii „zaburzenia nerwicowe związane ze stresem”, niezależnie od stopnia nasilenia objawów, bywa często traktowane przez lekarzy orzeczników jako mało poważne, czyli niekwalifikujące do orzeczenia niezdolności do pracy, co jest niesłuszne i krzywdzące.

OCENA KLINICZNA ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH CHORYCH ONKOLOGICZNYCH

Przeprowadzenie prawidłowej diagnostyki klinicznej jest bardzo trudne z wielu przyczyn. Stosunkowo łatwo przebiega tylko w przypadku nasilonych objawów (zwłaszcza zaburzeń świadomości lub zachowania). W innych sytuacjach trudność stanowi niechęć chorych do poddania się badaniom bądź to z powodu „podwójnej stygmatyzacji” („Nie dość, że mam raka, to jeszcze zrobią ze mnie wariata”), bądź to z racji dość częstej wśród tych chorych tendencji do samowystarczalności, niezależności (tak zwany *fighting spirit*).

Ponadto trudność stanowi fakt – zwłaszcza w przypadkach zaburzeń depresyjnych i lękowych – że niektóre objawy somatyczne (znużenie, apatia, utrata apetytu itp.) występują zarówno w depresji, jak i w chorobie nowotworowej, co wyklucza wiele testów i skal diagnostycznych. Bardzo często trudno ustalić ostateczną przyczynę zaburzeń także z tego powodu, że wiele z nich występuje łącznie (przyczyny psychologiczne, ogólnomedyczne, polekowe).

Warunkiem dobrej opieki psychoonkologicznej jest wprowadzenie do każdej jednostki onkologicznej przesiewowego badania dystresu jako procedury rutynowej. Zalecenie to zostało zresztą sformułowane już w 2005 roku w USA przez NCCN (National Comprehensive Cancer Network)⁽⁶⁾.

Optymalnym, bo zarówno szybkim, jak i łatwym do wykonania narzędziem służącym do przeprowadzenia tej oceny jest tak zwany termometr dystresu, który pozwala zbadać rodzaj (obszar) dystresu i jego nasilenie (rys. 2).

Praktycznie każdy zgłaszający się chory powinien zostać poproszony o zakreślenie na załączonym termometrze liczby, która najbardziej odpowiada jego własnej ocenie aktualnego odczuwania dystresu.

Jeśli chory zakreśli liczbę 5 lub większą – otrzymuje drugą kartkę, na której powinien zakreślić problemy, które go obecnie trapią i są powodem tak wysokiej oceny ogólnej dystresu.

Uzyskany w ten sposób wynik badania pozwala na uzupełnienie dotychczasowego sposobu sprawowania opieki o dodatkowy, bardzo ważny element.

physicians as minor, and thus not qualifying for work incapacity certificate, which seems unjust.

CLINICAL ASSESSMENT OF MENTAL DISORDERS IN CANCER PATIENTS

Conducting proper clinical diagnostics is very difficult for many reasons. It is only relatively uncomplicated in the case of severe symptoms (disorders of consciousness and behavioral disorders in particular). It may also be hindered by patient's reluctance to undergo evaluation or by "double stigmatization" ("It is bad enough that I have cancer, but they still make me insane"), or by patient's tendency toward self-sufficiency and independence (*fighting spirit*).

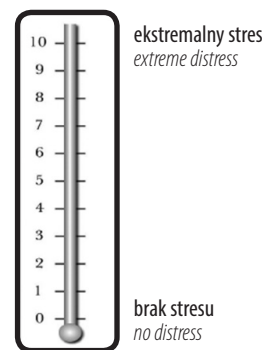
Furthermore, the fact that certain somatic symptoms (fatigue, apathy, loss of appetite, etc.) occur both in depression and cancer, thus excluding a number of diagnostic tests and scales, also poses some difficulty, especially in the case of anxiety and depressive disorders. Identification of the ultimate cause of disorders may be very difficult due to their frequently simultaneous occurrence (psychological, general medical, drug-induced reasons).

Implementation of screening for distress as a routine procedure in each Cancer Center is a precondition for good psycho-oncological care. This recommendation was already formulated by the NCCN (National Comprehensive Cancer Network) in the USA in 2005⁽⁶⁾.

Distress thermometer, which allows to evaluate distress type (area) and severity is an optimal (quick and easy to perform) tool for distress evaluation (fig. 2). Practically all admitted patients should be asked to mark numbers on the thermometer which best suit their self-assessment of their current feeling of distress.

If a patient marks a score of 5 or more – he/she is provided with a questionnaire and asked to indicate his/her current problems which have led to such a high distress rating. The obtained results allow to add an additional and very important aspect to currently used care methods.

The algorithm for the management of patients using distress thermometer is shown on the below diagram



Rys. 2. Termometr dystresu
Fig. 2. Distress thermometer

Algorytm postępowania z chorym za pomocą termometru dystresu ilustruje załączony wykres (rys. 3, 4).

Chorzy, którzy zostali skierowani do psychoonkologa w wyniku badania przesiewowego lub sami zgłosili się na wizytę, są badani w sposób typowy – według zaleceń ICD-10. W sytuacji szczególnej, gdy potrzebna jest dokładniejsza ocena ich stanu, używa się tak zwanej skali HAD (*Hospital Anxiety & Depression Scale*), która ocenia stopień zaburzeń emocjonalnych z wyłączeniem maskujących objawów somatycznych⁽⁷⁾. U ludzi starszych (a takich wśród chorych onkologicznych spotyka się wielu) dobrym narzędziem jest GDS (*Geriatric Depression Scale*)⁽⁸⁾. U osób, które zdradzają zaburzenia otepienne, stosuje się *Minimal State Examination*, test rysowania zegara lub *Global Deterioration Scale*.

Majaczenie na ogół nie wymaga osobnych narzędzi badawczych. W niektórych krajach zaleca się CAM (*Confusion Assessment Method*). U osób z zaburzeniami poznawczymi stan emocjonalny można oceniać za pomocą SOPL (skala obserwacyjna lęku i przygnębienia – opracowana na podstawie kilku skal i wykonywana przez przeszkolonych obserwatorów „zewnętrznych”)⁽⁹⁾.

Wymienione wyżej narzędzia diagnostyczne stosowane są na ogół do celów naukowo-badawczych, wyjątkowo znajdują zastosowanie w praktyce klinicznej.

OBRAZ KLINICZNY ZABURZEŃ ADAPTACYJNYCH

ZESPOŁY LĘKOWE

Lęk jest reakcją uczuciową na myśl lub wyobrażenie zagrożenia – możliwość utraty ważnej dla człowieka wartości.

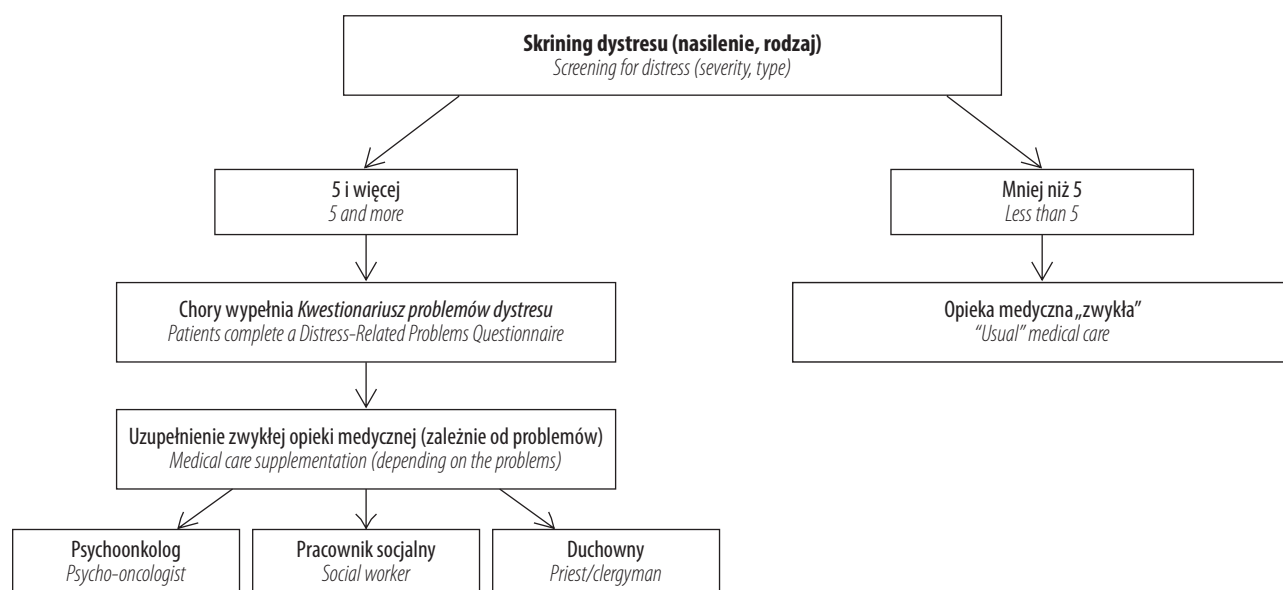
(figs. 3, 4). Patients referred to a psycho-oncologist following the screening as well as patients who volunteered for an appointment undergo a typical procedure in accordance with ICD10 recommendations.

In exceptional cases, when a more precise evaluation is necessary, Hospital Anxiety & Depression Scale (HAD Scale), which allows for an assessment of the degree of emotional disorders with the exclusion of masking somatic symptoms, is used⁽⁷⁾. Geriatric Depression Scale (GDS) is a good assessment tool for the elderly (a large group of cancer patients)⁽⁸⁾. Minimal State Examination, Clock Drawing Test or Global Deterioration Scale are used in patients with dementia disorders. Generally, the same tools may be used for delirium patients. Confusion Assessment Method (CAM) is recommended in some countries. Observational Scale of Depression and Anxiety (SOPL), which is based on several scales and performed by trained “external” observers, may be used to assess the emotional state in patients with cognitive impairment⁽⁹⁾. The above-mentioned diagnostic tools are usually employed for the purposes of scientific research, and are only exceptionally used in clinical practice.

CLINICAL PICTURE OF ADJUSTMENT DISORDERS

ANXIETY SYNDROMES

Fear is an emotional response to a thought or idea about danger – a possible loss of value which is important for an individual. This feeling plays an important role as a signal warning against danger and promoting, among other things, survival and health-oriented actions. Therefore, it



Rys. 3. Screening dystresu
Fig. 3. Screening for distress

Następnie wskaż, co z poniższej listy było dla Ciebie problemem w ubiegłym tygodniu włącznie z dniem dzisiejszym. Upewnij się, czy zaznaczyłaś/eś TAK lub NIE przy każdym punkcie listy.
 Second, please indicate if any of the following has been a problem for you in the past week including today. Be sure to check YES or NO for each.

TAK YES	NIE NO		TAK YES	NIE NO	
Problemy praktyczne <i>Practical problems</i>			Problemy fizyczne <i>Physical problems</i>		
		Wychowywanie dziecka <i>Childcare</i>			Wygląd <i>Appearance</i>
		Mieszkanie <i>Housing</i>			Mycie się/ubieranie <i>Bathing/dressing</i>
		Ubezpieczenie/finanse <i>Insurance/financial</i>			Oddychanie <i>Breathing</i>
		Transport/korzystanie ze środków lokomocji <i>Transportation</i>			Zmiany w oddawaniu moczu <i>Changes in urination</i>
		Praca/szkoła <i>Work/school</i>			Zaparcia <i>Constipation</i>
Problemy rodzinne <i>Family problems</i>					Biegunka <i>Diarrhea</i>
		Relacje z dziećmi <i>Dealing with children</i>			Spożywanie posiłków <i>Eating</i>
		Relacje z partnerem <i>Dealing with partner</i>			Zmęczenie <i>Fatigue</i>
Problemy emocjonalne <i>Emotional problems</i>					Wrażenie opuchnięcia <i>Feeling swollen</i>
		Depresja <i>Depression</i>			Gorączka <i>Fever</i>
		Lęki <i>Fears</i>			Przemieszczanie się <i>Getting around</i>
		Podenerwowanie <i>Nervousness</i>			Niestrawność <i>Indigestion</i>
		Smutek <i>Sadness</i>			Pamięć/koncentracja <i>Memory/concentration</i>
		Martwienie się <i>Worry</i>			Zmiany chorobowe w jamie ustnej <i>Mouth sores</i>
		Utrata zainteresowania codziennymi zajęciami <i>Loss of interest in usual activities</i>			Nudności <i>Nausea</i>
Kwestie religijne/duchowe <i>Religious/spiritual concerns</i>					Suchość w nosie lub nadmiar wydzieliny <i>Nose dry or congested</i>
					Ból <i>Pain</i>
					Seksualność <i>Sexuality</i>
					Suchość skóry/swędzenie <i>Dry skin/itching</i>
					Sen <i>Sleep</i>
					Mrowienie w dłoniach/stopach <i>Tingling in hands/feet</i>

Rys. 4. Kwestionariusz problemów dystresu
 Fig. 4. Distress-Related Problems Questionnaire

Uczucie to odgrywa ważną rolę jako sygnał ostrzegający przed niebezpieczeństwem i skłaniający między innymi do działań prożyciowych i prozdrowotnych. Nie należy go zwalczać. Czymś innym jest natomiast zespół chorobowy lękowy, w którym lęk wypełnia człowiekowi ponad 50% czasu nieprzeznaczonego na sen. Chory nie jest w stanie sprawować nad nim kontroli: nie może własnymi siłami wyprowadzić się z tego stanu, jego zachowanie odbiega wyraźnie od typowego dla niego wzorca, często też towarzyszą temu zaburzenia snu (trudności z zasypianiem, koszmarne sny), zaburzenia uwagi i pamięci, a czasem różne zaburzenia wegetatywne. Ten zespół objawów jest typowy dla tak zwanego lęku przewlekłego „wolno płynącego” (*general anxiety disorder*, GAD)⁽¹⁰⁾.

Poza tym w grupie zespołów lękowych występuje lęk napadowy (*panic disorder*), który cechuje się nagłym, krótkotrwałym, bardzo nasilonym stanem lękowym z mocno wyrażonymi objawami wegetatywnymi (skok ciśnienia, szybkie tętno i oddechy, wrażenie zaciskania w klatce piersiowej). Po ustąpieniu objawów chory jest bardzo słaby, oddaje dużo moczu⁽¹¹⁾.

Trzeci rodzaj lęku to lęk fobijny, nakierowany na określoną sytuację. U chorych onkologicznych może przejawiać się klaustrofobią, na przykład podczas badania MRI, naświetlań głowy lub brachyterapii. Lęk fobijny może dotyczyć także zastrzyków (na przykład chemioterapii).

Przyczyny zespołów lękowych są – jak wspomniano – wielorakie. Poza przyczyną czysto psychologiczną, wynikającą z zaburzenia adaptacji do choroby (przewidywana utrata wartości osobowych, społecznych, egzystencjalnych), lęk może współwystępować z depresją, bardzo często dominuje także w ostrych zaburzeniach psychicznych. Lęk – podobnie jak ból w sferze somatycznej – jest sygnałem ostrzegawczym, że w obszarze psychiki dzieje się „coś złego”. Ponadto lęk sprzężony jest z różnymi zaburzeniami somatycznymi. Obserwujemy go w zaburzeniach metabolicznych (stan niedotlenienia!), elektrolitowych (na przykład hiperkalcemia – występująca przy przerzutach do kości), w stanach silnej duszności, ostrego bólu lub nagłego ustania funkcji fizjologicznych (zatrzymanie moczu, stolca)⁽¹²⁾.

LECZENIE ZESPOŁÓW LĘKOWYCH

Przy dużym nasileniu objawów postępowaniem z wyboru jest farmakoterapia, uzupełniana w miarę możliwości wsparciem psychologicznym⁽¹³⁾. Często po uzyskaniu poprawy należy stopniowo wycofywać środki przeciwłękowe, wzmacniając uzyskaną poprawę różnymi formami psychoterapii.

W zespołach lęku przewlekłego najbardziej skuteczne okazują się niektóre benzodiazepiny. Są one szczególnie chętnie stosowane u chorych w zaawansowanym stadium choroby, natomiast w innych przypadkach, z przewidywanym długim okresem przeżycia, należy je stosować ostrożnie – tylko w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia.

should not be eliminated. Pathological anxiety disorder, when more than 50% of patient's sleeping time is filled with anxiety, is a different matter. Patients are unable to control this condition: they are unable to overcome this state by themselves, their behavior differs significantly from their usual behavioral patterns, and it is frequently accompanied by sleeping disorders (difficulty falling asleep, nightmares), attention and memory disturbances, and finally various vegetative disorders. This group of symptoms is typical of general anxiety disorder (GAD)⁽¹⁰⁾. Additionally, anxiety syndromes include panic disorder, which is characterized by a sudden, short-term and very severe state of anxiety with serious vegetative symptoms (sudden rise in blood pressure, increased heart rate, tightening sensation in the chest). Once these symptoms disappear, the patient is very weak and frequently urinates⁽¹¹⁾. Phobic anxiety, which is associated with a specific situation, is the third type of anxiety. In cancer patients, it may manifest itself through claustrophobia e.g. during MRI scanning, radiation of the head or brachytherapy. Phobic anxiety may also be associated with injections (e.g. chemotherapy).

As already mentioned, there are various causes underlying anxiety disorders. Apart from purely psychological causes, which result from impaired adjustment to the disease (expected loss of personal, social and existential values), anxiety may also coexist with depression and is also predominant in acute mental disorders.

Anxiety – similarly to pain in somatic areas – is a warning signal indicating that “something wrong” is happening in one's psyche. Furthermore, anxiety is associated with various somatic disorders. It occurs in metabolic (hypoxia!) and electrolyte (e.g. hypercalcemia during bone metastases) disorders, in the states of severe dyspnea, acute pain or sudden arrest of physiological functions (retention of urine, stool)⁽¹²⁾.

TREATMENT OF ANXIETY SYNDROMES

The management of severe symptoms requires pharmacotherapy supplemented with psychological support, if possible⁽¹³⁾. Once improvement is achieved, anxiolytics should be gradually withdrawn, and various forms of psychotherapy used in order to maintain the effects.

Some of benzodiazepines are the most effective agents in the treatment of chronic anxiety disorders. They are particularly appreciated by patients in advanced disease stages, but should be used with caution (only during the first two weeks of treatment) in those with expected long-term survival. Long-acting anxiolytic benzodiazepines such as sustained-release alprazolam 0.5–1 mg or lorazepam 1–2.5 mg or bromazepam 1.5–3 mg administered in divided doses twice daily are indicated in patients with chronic anxiety. Anxiolytics such as buspirone (20–30 mg/day) or doxepin (30–75 mg), opipramol (50–150 mg/day), which

W lęku przewlekłym wskazane są benzodiazepiny przeciwłękowe długo działające, na przykład alprazolam 0,5–1 mg o przedłużonym działaniu lub lorazepam 1–2,5 mg albo bromazepam 1,5–3 mg w dawkach podzielonych dwa razy dziennie. U chorych z dłuższym okresem przeżycia należy jednocześnie włączyć anksjolityki działające po okresie około 14 dni, które mają przejąć działania benzodiazepin: na przykład buspiron w dawce 20–30 mg na dobę lub doksepin – 30–75 mg, opipramol – 50–150 mg na dobę. Przy współistnieniu objawów wegetatywnych wskazane jest dołączenie propranololu – 10–20 mg na dobę⁽¹⁴⁾.

W lęku napadowym postępowanie ma charakter dwufazowy. W celu przerwania napadu lęku należy podać krótko działające benzodiazepiny, na przykład midazolam w iniekcji 1–2 mg lub 7,5–15 mg doustnie wraz z propranololem 10–20 mg. Natomiast profilaktycznie – w celu zapobieżenia kolejnym napadom – zaleca się podawanie małych dawek TLPD (trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych), na przykład klomipraminy 10 mg. Leki te ze względu na ich działanie antycholinergiczne stosuje się obecnie rzadko, częściej zaleca się inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), na przykład escitalopram, fluoksetynę 10–20 mg. U osób z uszkodzoną wątrobą lub nerkami polecane są leki z tej grupy o stosunkowo krótkim okresie półtrwania, na przykład paroksetyna lub sertralina.

W lęku fobijnym wskazane jest postępowanie doraźne, dostosowane do sytuacji. Zaleca się stosowanie krótko działającej benzodiazepiny, na przykład midazolamu lub lorazepamu na około pół godziny przed lękotwórczym zdarzeniem.

ZESPOŁY DEPRESYJNE

Zespół depresyjny cechuje długotrwałe utrzymywanie się obniżonego nastroju (powyżej 50% czasu nieprzeznaczonego na sen), przeżuwanie (ruminacja) pesymistycznych myśli, poczucie bezradności i beznadziejności, anhedonia (brak zdolności cieszenia się), utrata zainteresowań, a także izolowanie się od otoczenia, trudności ze skupieniem uwagi, pamięcią, ogólna dezorganizacja oraz wczesne budzenie się. Czasem sen jest przerywany i płytki.

Powstaniu dezadaptacyjnego zespołu depresyjnego sprzyjają brak wsparcia ze strony otoczenia, liczne świeże utraty, z którymi chory nie zdołał się w pełni uporać, trudna sytuacja finansowa, pogłębiająca poczucie niepewności i zagrożenia⁽¹⁵⁾. Ważnym czynnikiem destabilizującym są nierozwiązane problemy egzystencjalne, a także wyuczony model bezradności. Model ten wytwarza się w ciągu życia człowieka i powielany w obliczu różnych trudności życiowych staje się względnie trwałym sposobem reagowania. Wyraża się przeświadczeniem, że trudna sytuacja będzie trwała zawsze, że nie ma z niej dobrego wyjścia, że została wywołana przez własne winy i będzie się powtarzała, „bo jestem wiecznym pechowcem”. Postawa taka jest

take effect after 14 days and are expected to take over the action of benzodiazepines should be coadministered in patients with longer survival. Co-administration of propranolol (10–20 mg/day) is indicated in the case of coexisting vegetative symptoms⁽¹⁴⁾. The management of panic disorder comprises two stages. Short-acting benzodiazepines, e.g. midazolam (injection 1–2 mg or 7.5–15 mg orally) with propranolol 10–20 mg, should be administered in order to stop the panic attack, while low doses of tricyclic antidepressants (TCAs), such as clomipramine 10 mg, are recommended for prophylactic use – in order to prevent future panic attacks. Because of their anticholinergic properties, these drugs are currently used very rarely and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) such as escitalopram or fluoxetine (10–20 mg) are more commonly recommended. Drugs having a relatively short half-life such as paroxetine or sertraline are recommended in patients with liver or kidney impairment. Acute treatment adjusted to the circumstances is indicated in the case of phobic anxiety. Short-acting benzodiazepine, e.g. midazolam or lorazepam, administered approximately half an hour prior to anxiety-inducing event is recommended.

DEPRESSIVE SYNDROMES

Depressive syndrome is characterized by a prolonged period of depressive mood (more than 50% of sleeping time), negative thoughts rumination, feelings of helplessness and hopelessness, anhedonia (inability to experience pleasure), loss of interests as well as isolation, difficulty focusing and paying attention, problems with memory, general confusion and waking up early. The sleep may be interrupted and shallow. The lack of environmental support, numerous recent losses the patient had not been able to fully cope with, difficult financial situation escalating the feelings of uncertainty and danger promote the development of adjustment depressive disorder⁽¹⁵⁾. Unresolved existential problems as well as a learned helplessness model are important destabilizing factors. The helplessness model develops during one's life and if repeated when facing different life difficulties, it becomes a relatively permanent way of responding. It is based on conviction that a difficult situation will last forever, that no appropriate solution exists, that the situation was caused by one's own fault and it will happen again and again as "I am an eternal loser." Such an attitude is a considerable contradiction of the feeling of self-control over a given situation and needs to be corrected⁽¹⁶⁾.

The elderly, who are burdened with predisposing factors such as physical, psychological and social limitations (e.g. reduced mobility, impaired senses hindering communication with the outside world, social isolation as well as deterioration of the material and social status), are at highest risk of maladaptive depression. Psychological response of these individuals to all the above listed problems may involve the feelings of worthlessness and

głębokim zaprzeczeniem poczucia własnej kontroli nad sytuacją i wymaga korekty⁽¹⁶⁾.

Grupą szczególnie narażoną na depresję dezadaptacyjną są osoby w podeszłym wieku, u których czynnikiem sprzyjającym okazują się wszelkie ograniczenia fizyczne, psychiczne i społeczne (na przykład ograniczenie sprawności ruchowej, niesprawne zmysły utrudniające komunikację z otoczeniem, izolacja społeczna, a także pogorszenie statusu materialnego i społecznego). Reakcją psychiczną tych osób na wszelkie powyższe niedogodności może być poczucie małowartościowości i upokorzenia (na przykład w odpowiedzi na utratę niezależności), czasem gniew (tłumiony przeradza się w depresję), zwątpienie w sens życia i cierpienia, poczucie utraty wolności, pretensje do Boga, któremu „nie udała się starość”.

Dość często depresja towarzyszy początkowym stadiom otępienia – wówczas gdy chory zdaje sobie sprawę z pogarszającej się sprawności umysłowej, a do tego otoczenie wypomina mu jego niesprawność lub stawia wymagania przekraczające jego obecne możliwości.

Poza typowym zespołem dezadaptacyjnym u chorych onkologicznych możemy także obserwować objawy depresji uwarunkowanej lokalizacją nowotworu⁽¹⁷⁾. Dotyczy to przede wszystkim osób z nowotworem głowy i szyi (obciążonych ogromnymi dolegliwościami), nowotworami mózgu, a także nowotworem trzustki.

Kolejną pozapsychologiczną przyczyną depresji mogą być źle kontrolowany ból przewlekły, zaburzenia ważnych funkcji (na przykład zwieraczy, mowy itp.). Depresja może być spowodowana także przez odległe następstwa leczenia, na przykład chirurgicznego (ograniczenie sprawności ruchowej, amputacja kończyn), zmianę obrazu siebie (w wyniku mastektomii, stomii), zaburzenia kontaktu z ludźmi (laryngektomia), trwałe zmiany psychiczne (po operacji mózgu). Ograniczenie sprawności ruchowej i ból przewlekły mogą stać się przyczyną depresji w następstwie radioterapii. Zdarzają się także dysfunkcje seksualne, na przykład w następstwie przebytej brachyterapii i zmian w pochwie.

Klinicznie zespoły depresyjne występują zwykle w trzech formach:

- zespół depresyjno-lękowy – w którym oprócz typowej depresji dominują objawy ogólnego pobudzenia, drażliwości i lęku;
- zespół depresyjny – przebiegający z objawami ogólnego zmęczenia, osłabienia i trudnościami podjęcia wysiłku; wyjątkowo rzadko występują tak zwane duże depresje;
- trzeci zespół nie występuje zbyt często, ale należy go brać pod uwagę zwłaszcza wtedy, gdy chory skarży się na ból niereagujący na typowe leczenie przeciwbólowe, a jego nasilenie wydaje się niewspółmiernie duże do stanu przedmiotowego. Dzieje się tak w przypadku tak zwanej depresji maskowanej. Jej objawem dominującym jest ból, stanowiący „maskę” depresji, który łagodnieje lub ustępuje zupełnie po zastosowaniu leczenia przeciwdepresyjnego.

humiliation (e.g. when facing the loss of independence), sometimes anger (which when repressed turns into depression), doubts about the meaning of life and suffering, a sense of loss of freedom, grudges against the God, who “had failed in designing an old age.” Depression often accompanies the initial stages of dementia, when patients are aware of their deteriorating mental ability, and additionally reproached by the society for this disability or faced with tasks beyond their capacity. Apart from a typical maladaptive syndrome, symptoms of tumor-location-related depression may also occur in cancer patients⁽¹⁷⁾. Patients with head and neck cancer (with very severe ailments), brain or pancreatic cancer are at highest risk.

Poorly controlled chronic pain and disturbance of important functions (e.g. sphincter muscles, speech etc.) may be another physiological cause of depression. Depression may also result from long-term consequences of treatment such as surgical procedures (reduced mobility, limb amputation), a change in self-image (due to mastectomy or stoma), difficulties in human contact (laryngectomy), permanent mental changes (after brain surgeries). Reduced mobility and chronic pain may cause depression following radiation therapy. Patients may also experience sexual dysfunctions, e.g. as a result of brachytherapy or vaginal changes.

Clinical depressive syndromes typically occur in three forms:

- anxiety-depressive syndrome, where in addition to typical depression, symptoms of general agitation, irritability and anxiety are very distinct;
- depressive syndrome with the symptoms of an overall fatigue and difficulties in making an effort; severe depression is very uncommon;
- the third disorder is relatively uncommon, however, it should not be ignored, especially when a patient complains of pain unresponsive to standard analgesic treatment, and pain severity seems disproportionately high based on patient’s physical status. These are symptoms of the so-called “masked depression.” Its primary symptom, which “masks” depression is pain, which subsides or disappears completely following antidepressant treatment.

TREATMENT OF DEPRESSIVE SYNDROMES

The choice of an appropriate method of treatment should be preceded by proper diagnostics, which is often delayed due to an incorrect psychologization, i.e. an incorrect evaluation of the depressive disorder by considering it “usual sadness.” The use of antidepressant tranquilizers (psychostimulating agents may significantly deteriorate the state of a patient: their antidepressant effects occur after a long-term use, i.e. after 10–14 days, while their stimulating effects are almost immediate),

LECZENIE ZESPOŁÓW DEPRESYJNYCH

Wybór właściwego sposobu leczenia powinna poprzedzać dobra diagnostyka, która bywa często opóźniona wskutek błędnej psychologizacji, to znaczy błędnej oceny zespołu depresyjnego jako „zwykłego przygnębienia”. W zespole depresyjno-lękowym wskazane jest stosowanie leków przeciwdepresyjnych uspokajających (zastosowanie środków psychostymulujących może znacznie pogorszyć stan chorego: ich działanie przeciwdepresyjne zaznacza się po dłuższym okresie stosowania, czyli po około 10–14 dniach, podczas gdy działanie pobudzające jest niemal natychmiastowe). Zalecane leki przeciwdepresyjne w tej sytuacji to: mianseryna (10–20 mg + 10–20 mg + 30–60 mg), mirtazapina należąca do grupy NASSA (*noradrenalin selective serotonin antidepressants*) 15 mg na noc, trazodon 75 mg na noc oraz waldoksan (działający przez receptory melatoninowe) 25 mg na noc. Jeśli nasilenie pobudzenia jest duże, przez pierwsze dwa tygodnie leczenie uzupełnia się benzodiazepinami (lorazepam, bromazepam, alprazolam). Leczenie zespołu depresyjnego bez objawów lęku wymaga z kolei zastosowania środków psychostymulujących. Należą do nich leki z grupy SSRI (fluoksetyna, citalopram, escitalopram, paroksetyna, sertralina) w dawce 20 mg na dobę.

W sytuacji gdy nasilenie objawów depresyjnych nie jest duże, szczególnie u osób starszych, u których nie obserwuje się wyraźnych objawów pobudzenia lub spowolnienia, korzystne jest stosowanie moclobemidu (300 mg na dobę). Lek ten należy wprowadzić do grupy inhibitorów monoaminoksydazy IMAOR (*inhibitor monoamine oxidase reversible*), ale jest to inhibitor odwracalny, wskutek czego wszelkie zastrzeżenia (na przykład dietetyczne) odnoszące się do leków z tej grupy go nie dotyczą i można go bezpiecznie stosować.

Innymi lekami o łagodnym działaniu przeciwdepresyjnym są tianeptyna (37,5 mg na dobę) oraz opipramol (50–150 mg na dobę).

W zespołach mieszanych z dominującymi naprzemiennie objawami gniewu, rozdrażnienia i przygnębienia zalecane są leki normalizujące nastrój, na przykład kwas walproinowy (600 mg na dobę), lamotrygina (100 mg na dobę), a także, w początkowym okresie (10–14 dni), benzodiazepiny ogólnie uspokajające (medazepam 5–30 mg na dobę, oksazepam 5–30 mg na dobę). Ten ostatni poleca się szczególnie, ponieważ nie ulega metabolizowaniu przez wątrobę, a więc jest bezpieczniejszy u osób z zaburzeniami funkcji tego narządu.

Przy dużym nasileniu objawów pobudzenia i agresji należy rozważyć stosowanie małych dawek neuroleptyków: na przykład haloperidolu (1–2 mg), risperidonu (0,5–1 mg), olanzapiny (5–10 mg) lub kwetiapiny (80–200 mg). Trzeba przy tym pamiętać, że haloperidolu nie wolno stosować u pacjentów z chorobą Parkinsona.

is indicated in anxiety-depressive syndrome. In these circumstances, the recommended antidepressants include mianserin (10–20 mg + 10–20 mg + 30–60 mg), mirtazapine belonging to NaSSAs (noradrenalin selective serotonin antidepressants) (15 mg/night), trazodone (75 mg/night) and valdoxan (acting through melatonin receptors) (25 mg/night). In the case of very severe agitation, the treatment is supplemented with benzodiazepines for the first two weeks (lorazepam, bromazepam, alprazolam). Psychostimulating agents, on the other hand, are required in the treatment of depressive syndrome with no anxiety symptoms. These include SSRIs (fluoxetine, citalopram, escitalopram, paroxetine, sertraline) administered at a dose of 20 mg/day. In the case of mild depressive symptoms, especially in the elderly with no distinct symptoms of agitation or slowness, moclobemide (300 mg/day) is recommended. Although moclobemide belongs to the group of monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), it is a reversible inhibitor and therefore all reservations (e.g. dietary) regarding this group of drugs do not apply to this agent. Other drugs with mild antidepressant effects include tianeptine (37.5 mg/day) and opipramol (50–150 mg/day). In mixed disorders with alternate symptoms of anger, irritation and depression, mood-normalizing drugs such as valproic acid (600 mg/day), lamotrigine (100 mg/day) as well as, in the initial period (10–14 days), benzodiazepines with overall tranquilizing effects (medazepam 5–30 mg/day, oxazepam 5–30 mg/day) are recommended. The latter one is particularly recommended as it is not metabolized in the liver, and thus safe in patients with impaired hepatic function. In the case of high levels of agitation and aggression, it is necessary to consider the use of low doses of neuroleptics such as haloperidol (1–2 mg), risperidone (0.5–1 mg), olanzapine (5–10 mg) or quetiapine (80–200 mg). It should be noted that haloperidol must not be used in patients with Parkinson's disease.

ORGANIC MENTAL DISORDERS***DELIRIUM – CHARACTERISTICS***

This consciousness disorder is caused by permanent or, more commonly, transient impairment of central nervous system function. It is particularly common in the elderly as well as in patients with advanced stages of cancer (about 85%), whereas it occurs less frequently in younger individuals (about 25%). Postoperative period, especially in individuals with long-term abuse of alcohol or other psychoactive substances, is an additionally predisposing factor.

It is also very uncommon in the course of chemotherapy. In 88% of dying patients delirium occurs about 6 hours before death⁽¹⁸⁾.

Oxygen metabolism disorders in central nervous system cells are a common cause of consciousness disorders.

ORGANICZNE ZABURZENIA PSYCHICZNE

**DELIRIUM, MAJACZENIE –
CHARAKTERYSTYKA**

Jest to zespół zaburzeń świadomości spowodowany trwałym lub częściej okresowym zaburzeniem funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego. Zaburzenie to występuje szczególnie często u osób w podeszłym wieku i w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej (około 85%). U osób młodych występuje rzadziej (około 25%). Czynnikiem dodatkowo predestynującym jest okres pooperacyjny, zwłaszcza u osób przewlekłe nadużywających alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych. Wyjątkowo rzadko zdarza się także w przebiegu chemioterapii. U 88% chorych umierających delirium występuje około 6 godzin przed śmiercią⁽¹⁸⁾.

Częstą przyczyną zaburzeń świadomości są zaburzenia przemiany tlenowej w komórkach ośrodkowego układu nerwowego. Pojawiają się one:

- W przypadku niedostatecznej podaży tlenu do ustroju, na przykład w niewydolności oddechowej, przy niedokrwistości, w przypadku niedomagania nerek (obniżającej zawartość erytropoetyny).
- W sytuacjach wyzwalających wzrost zużycia tlenu, na przykład podczas ostrych infekcji. W tym ostatnim przypadku zaburzenia majaczeniowe występują szczególnie często w zapaleniu płuc oraz przy infekcji dróg moczowych. Zdarza się nawet, że zaburzenia psychiczne poprzedzają o kilka godzin somatyczne objawy kliniczne, stając się predyktorem infekcji.
- Zaburzenia funkcji narządów (zwłaszcza wątroby i nerek) prowadzące do intoksykacji ogólnoustrojowej (w tym do toksycznego uszkodzenia komórek nerwowych).
- „Mechaniczne” uszkodzenia neuronów, na przykład w sytuacji wzmożenia ciśnienia śródczaszkowego (guzy ośrodkowego układu nerwowego – pierwotne lub przerzutowe).
- Zaburzenia endokrynologiczne współwystępujące z chorobą nowotworową; do uszkodzenia neuronów dochodzi szczególnie często w przebiegu hipotyreozy, a przede wszystkim w przypadkach cukrzycy.
- Zaburzenia odżywiania (hipoalbuminemia!) lub stany odwodnienia (czynnikiem toksycznym dla ośrodkowego układu nerwowego stają się wówczas mocznik i kreatynina występujące w dużym stężeniu) lub zaburzenia równowagi elektrolitowej. Na szczególną uwagę zasługują przypadki hiperkalcemii pojawiające się w następstwie przerzutów do kości.
- Leki.

Osoby w podeszłym wieku, z niedomaganiem wątroby lub nerek, jak również ze współistniejącymi zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym (na przykład w przebiegu miażdżycy lub niedostateczności krążenia mózgowego) stanowią pod tym względem grupę szczególnego ryzyka. Praktycznie większość leków stosowanych w tej

These occur:

- In the case of an insufficient supply of oxygen to the organism, e.g. respiratory failure, anemia, renal insufficiency (decreasing erythropoietin levels).
- In situations that trigger increased oxygen consumption, e.g. in acute infections. Delirium disorders are particularly common in the latter case, especially in pneumonia and urinary tract infections. Mental disorders may even occur several hours before somatic clinical symptoms, and thus become a predictor of infection.
- Impaired organ function (liver and kidneys in particular) leading to systemic intoxication (including toxic nerve cell damage).
- Mechanical injury to nerve cells, e.g. in increased intracranial pressure (central nervous system tumors – primary or metastatic).
- Endocrine disorders coexisting with cancer; neuronal damage occurs particularly frequently in the course of hypothyreosis, especially in diabetes.
- Eating disorders (hypoalbuminemia!) or dehydration (urea and creatinine, which are present at high levels, become toxic to the central nervous system) or electrolyte imbalance. Particular attention should be paid to hypercalcemia due to bone metastases.
- Medications.

The elderly with hepatic or renal insufficiency as well as with coexisting central nervous system conditions (e.g. in the course of atherosclerosis or cerebral circulation insufficiency) are at particular risk in this respect. Practically most of the drugs used in this population may trigger delirium. These include e.g. analgesics (morphine, tramadol), psychotropic agents (amitriptyline, imipramine), glucocorticoids, etc.

As already mentioned, delirium is a relatively common disorder, and, considering the predisposing factors, its prevalence may be predicted with high probability.

Among the many predictors of delirium, four are most commonly mentioned and a score of one is assigned to each. These include: disease advancement, cognitive impairment, vision impairment, dehydration. Based on the above criteria, patients with 2 scores are at medium risk, whereas patients with 3–4 scores are at high risk of delirium. Other predictors, which additionally increase the risk of delirium, include advanced age and chronic abuse of alcohol or medications. The clinical picture of delirium varies and depends on the stage of the disease.

In the case of very advanced disease, i.e. mostly in the last few days of life, hypoactive delirium may be observed in a number of patients⁽¹⁹⁾. The affected individuals are very weak, half-asleep, partly or completely confused about time and place, they do not recognize the surroundings and are unable to communicate logically unless only for a short time. Weakness and drowsiness are gradually increasing and the patient often dies in a coma.

In these situations, the nursing team management is usually limited to physical symptom control (e.g. maintaining

grupie chorych może wyzwać zespół majaczeniowy. Należą do nich na przykład leki przeciwbólowe (morfina, tramadol), środki psychotropowe (amitryptylina, imipramina), glikokortykosteroidy i inne.

Zespół majaczeniowy – jak wspomniano – jest zaburzeniem dość częstym, przy czym częstość jego występowania można z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć, biorąc pod uwagę czynniki predysponujące. Spośród wielu predyktorów występowania zespołu majaczeniowego najczęściej wymienia się cztery, przypisując każdemu z nich „wartość” jednego punktu. Są to: zaawansowanie choroby, zaburzenia poznawcze, zaburzenia widzenia, odwodnienie. Przyjmując powyższe kryteria, określa się ryzyko występowania zespołu majaczeniowego jako średnie, gdy u pacjenta występują 2 punkty, natomiast jako ryzyko wysokie przy 3–4 punktach. Inne predyktory, zwiększające dodatkowo zagrożenie pojawiania się zespołu majaczeniowego, to zaawansowany wiek chorego oraz przewlekłe nadużywanie alkoholu lub leków.

Obraz kliniczny zespołu majaczeniowego jest różny i zależy od stopnia zaawansowania choroby.

W przypadkach bardzo znacznej progresji procesu chorobowego, to znaczy najczęściej podczas ostatnich kilku dni życia, u sporej części chorych obserwuje się zespół majaczeniowy hipoaktywny⁽¹⁹⁾.

Pacjent jest wówczas bardzo słaby, podsypiający, niedokładnie zorientowany lub całkowicie zdeorientowany co do czasu i miejsca, nie poznaje otoczenia, nie można nawiązać z nim logicznego kontaktu lub udaje się to zaledwie na krótką chwilę. Stopniowo osłabienie i senność narastają, chory często umiera w śpiączce. W tych sytuacjach postępowanie zespołu opiekującego się pacjentem ogranicza się zazwyczaj do troski o dobrą kontrolę objawów fizycznych (na przykład utrzymanie dotychczasowego leczenia przeciwbólowego, pielęgnacji przeciwolezionej, toalety drzewa oskrzelowego itp.).

Zupełnie inne zasady postępowania obowiązują w przypadkach zespołu majaczeniowego hiperaktywnego, który występuje u chorych we wcześniejszych fazach choroby i daje dużo możliwości efektywnej pomocy. Zespół ten rozwija się zazwyczaj powoli, a w jego przebiegu możemy zaobserwować kilka etapów:

Etap wczesny prodromalny. W tym okresie chory staje się dysforyczny, miewa zmienne nastroje, okresowo występują stany lękowe. Towarzyszą im często zaburzenia wegetatywne (skoki ciśnienia, szybkie bicie serca, wzmożona potliwość), odwrócenie rytmu snu i czuwania, a także – zwłaszcza gdy przyczyną zespołu majaczeniowego są leki – pojawiają się bardzo plastyczne, kolorowe sny (chory po obudzeniu nie jest pewien, czy były one rzeczywistością czy marzeniem sennym). Jeśli na tym etapie przyczyny wywołujące ten stan nie zostaną rozpoznane i usunięte, zespół chorobowy rozwija się dalej.

Występuje wówczas **etap późny prodromalny**. Kontakt z pacjentem jest nadal zachowany, natomiast zaczynają pojawiać się zaburzenia spostrzegania, szczególnie pod

analgesic treatment, pressure ulcer care, bronchial tree toilet, etc.).

Completely different rules are applied in the case of hyperactive delirium, which occurs in patients at earlier stages of disease, and which provides considerable possibilities in terms of effective treatment. Its development is usually slow and comprises several stages:

Early prodromal stage. During this period, patients become dysphoric, experience mood lability and periodic anxiety. These symptoms are often accompanied by vegetative disorders (sudden rise in blood pressure, increased heart rate and perspiration), a reversal in the sleep–wake cycle as well as, especially in drug-induced delirium, vivid dreams (upon waking, patients have difficulty distinguishing what is real and what only existed in their dream). Unless the causes underlying this condition are identified and eliminated, the disorder continues to develop into **late prodromal stage**. Although communication with the patient is still possible, perception disorders, especially in the form of visual hallucinations which are more pronounced in the evening and at night, begin to occur. They are accompanied by cognitive disorders, misinterpretations of incorrect observations, difficulties focusing. This stage requires, in addition to causative therapy, acute treatment involving the administration of low haloperidol doses (5–10 mg/day in divided doses). Unless these measures are taken, patients enter the **third, acute stage**. This full-blown psychotic disorder is characterized by confusion about time, place and one's own situation. Patients do not recognize familiar surroundings and are unable to establish logical contact. They experience visual hallucinations and in an attempt to adjust to their meaning, they interpret the situation in a paranoid manner. Their response to this situation is very emotional (anxiety or anger), which in turn triggers their unpredictable behavior (aggression, escape, etc.). The symptoms are usually very severe and significant motor hyperactivity is observed (patients may exhibit unexpected physical strength, which when combined with the fact that the symptoms are particularly severe at night, is a considerable burden for carers). Once improvement was achieved in terms of treatment results, another stage of disorder is observed in the majority of patients.

Stage four – regression. Visual hallucinations subside and eventually disappear, communication with patients is again possible, and the patients do not remember the experienced psychotic event. They still experience mood lability, sleep disorders, which gradually normalize, and if provided with effective treatment, the state of patients slowly normalizes.

The diagnosis of delirium, especially when considered its possible causes, usually poses no difficulty. However, it should be sometimes distinguished from other disorders, depression and dementia in particular. Although patients with severe depression may experience, similarly as those with delirium, difficulties establishing contact, cognitive

postacią omamów wzrokowych, nasilające się wieczorem i nocą. Towarzyszą im zaburzenia pojmowania, fałszywe interpretacje mylnych spostrzeżeń, trudności w skupianiu uwagi. Etap ten wymaga – poza leczeniem przyczynowym – postępowania doraźnego, które sprowadza się do zastosowania małych dawek haloperidolu (5–10 mg na dobę w dawkach podzielonych).

W razie braku postępowania zabezpieczającego chory wchodzi w **trzeci etap – ostry**. Jest to w pełni rozwinięty zespół psychotyczny, który cechuje się całkowitą dezorientacją w czasie, miejscu i własnej sytuacji. Chory nie rozpoznaje otoczenia i nie nawiązuje rzeczowego kontaktu. Ma halucynacje wzrokowe i w dostosowaniu do treści omamów interpretuje sytuację urojeniowo. Reaguje na nią zwykle bardzo emocjonalnie (lękiem lub złością), co z kolei wywala zachowania nieprzewidywalne dla otoczenia (agresja, ucieczka itp.). Nasilenie objawów jest zazwyczaj bardzo duże i przebiega ze znacznym pobudzeniem ruchowym (chory może wówczas okazywać niespodziewaną siłę fizyczną, co w połączeniu z faktem, że objawy są szczególnie nasilone nocą, stanowi duże obciążenie dla opiekunów). Po uzyskaniu poprawy w wyniku leczenia u większości chorych obserwuje się kolejny etap.

Czwarty etap – zejściowy. Omamy wzrokowe słabną i ostatecznie ustępują, z chorym ponownie można nawiązać kontakt, przy czym zazwyczaj miniony ostry okres psychotyczny jest pokryty niepamięcią. Chory miewa jeszcze zmienne nastroje, zaburzenia snu, które stopniowo wyrównują się, i przy pomyślnym przebiegu leczenia wraca powoli do stanu równowagi.

Rozpoznanie zespołu majaczeniowego, zwłaszcza w zestawieniu z możliwymi przyczynami, które go wywołują, nie następuje zwykle trudności. Czasem jednak trzeba różnicować go z innymi zaburzeniami, zwłaszcza z depresją i otępieniem.

W przypadku depresji znacznego stopnia możemy – podobnie jak w zespole majaczeniowym – obserwować u chorego trudności z nawiązywaniem kontaktu, zaburzenia funkcji poznawczych, lęk i pobudzenie, jednak nigdy nie dochodzi do dezorientacji w czasie, miejscu i własnej osobowości ani do utraty logicznego kontaktu.

Trudniejsze jest różnicowanie z demencją. Podstawę stanowi porównanie przebiegu obu schorzeń. Nagły początek, gwałtowny etapowy przebieg, duże fluktuacje zmian w ciągu dnia, znaczne zaburzenia uwagi są typowe dla zespołu majaczeniowego, natomiast w demencji przebieg zmian jest mało uchwytne i powolny, nie ma zmienności nastrojów w ciągu dnia, obserwuje się za to stopniowe pogarszanie się wszystkich funkcji poznawczych.

Trzeba też pamiętać, że zespół majaczeniowy i otępienie mogą współwystępować ze sobą. Ponadto pacjenci dotknięci demencją są szczególnie wrażliwi na czynniki, które mogą wywołać zespół majaczeniowy.

Chociaż różnicowanie obu tych zaburzeń niekiedy sprawia trudności, jest bardzo ważne z praktycznego punktu widzenia – właściwe rozpoznanie decyduje o skuteczności leczenia.

function disorders, anxiety and agitation, they are never confused about time, place or their own identity as well as they maintain logical contact.

Distinguishing it from dementia is more difficult and relies on a comparison between the course of both conditions. Rapid onset, fierce and stepwise course, significantly fluctuating intensity during the day and considerable attentional deficits are typical of delirium, whereas the course of changes in dementia is poorly identifiable, patients do not experience mood lability but their cognitive functions gradually deteriorate.

It should be noted that delirium and dementia may coexist. Furthermore, patients with dementia are particularly susceptible to risk factors for delirium.

Although it may be difficult to distinguish between these two disorders, it is very important from a practical point of view as treatment efficacy relies on an accurate diagnosis.

If possible, attempts are made to eliminate the direct causes of the disorder. If this cannot be done, neuroleptics, which eliminate psychotic symptoms, should be administered with an anxiety-alleviating anxiolytic. The treatment of choice involves the administration of haloperidol (1–5 mg up to 20 mg) or risperidone (2–10 mg) with the addition of midazolam (parenterally, 1–3 mg) or lorazepam (orally, 1–5 mg)⁽²⁰⁾.

It should be noted that patients with the symptoms of Parkinson's disease (in whom haloperidol is contraindicated) should receive risperidone at lower doses (0.25–1 mg; higher doses may exacerbate symptoms). Other effective antipsychotic drugs include olanzapine (5–20 mg/day) and, most of all, quetiapine (50–300 mg/day). In the elderly, quetiapine doses should be appropriately reduced, starting from 12.5 mg, and should not exceed 125 mg/day⁽²¹⁾.

If the above mentioned agents are ineffective, clorazepate dipotassium administered intramuscularly or intravenously at a dose of 25–50 mg is an effective and fast-acting formulation.

DEMENTIA

Dementia is caused by permanent damage to brain cells. It occurs in patients with advanced disease as a condition coexisting with cancer (e.g. in the course of atherosclerosis) or develops as a result of brain tumor (primary or metastatic).

Dementia is a progressive disorder characterized by an impairment of functions such as memory, thinking, orientation (time, place and one's own identity), cognition, counting, learning abilities and speech. Cognitive function impairment is accompanied, and sometimes preceded by, a reduced control over emotional and social responses, behavior and motivation. Dementia not only leads to decreased intellectual capacity, but its progress usually affects basic activities of daily living, such as

W miarę możliwości staramy się usunąć przyczyny bezpośrednio wywołujące ów stan. Jeżeli jest to niemożliwe, należy podać neuroleptyk usuwający objawy psychotyczne z dodatkiem anksjolityku łagodzącego lęk. Postępowaniem z wyboru jest podanie haloperidolu (w dawce 1–5 mg do 20 mg) lub risperidonu 2–10 mg, z dodatkiem midazolamu 1–3 mg parenteralnie lub 7,5–15 mg doustnie albo lorazepamu 1–5 mg⁽²⁰⁾.

Należy zaznaczyć, że u chorych z objawami parkinsonizmu (u których haloperidol jest przeciwwskazany) należy stosować risperidon w mniejszych dawkach (0,25–1 mg; większe dawki mogą zaostrzyć objawy). Inne skuteczne leki przeciwpsychotyczne to olanzapina w dawkach 5–20 mg na dobę, a przede wszystkim kwetiapina (50–300 mg na dobę). U osób w podeszłym wieku dawki kwetiapiny należy odpowiednio zmniejszyć, zaczynając od 12,5 mg, i nie przekraczać 125 mg na dobę⁽²¹⁾. W sytuacji gdy wyżej wymienione leki okazują się nieskuteczne, dobrym i szybko działającym preparatem jest klorazepat dwupotasowy, podawany domięśniowo lub dożylnie w dawce 25–50 mg.

OTĘPIENIE (DEMENCJA)

Otępienie jest zespołem spowodowanym przez trwałe uszkodzenie komórek nerwowych. Występuje ono u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby jako schorzenie współistniejące z chorobą nowotworową (na przykład w przebiegu mięziaków) lub pojawiające się w następstwie guza mózgu (jako zmiana pierwotna lub przerzut).

Otępienie jest zaburzeniem o charakterze postępującym, w którym dominują zaburzenia pamięci, myślenia, orientacji (w czasie, miejscu, własnej osobowości), rozumienia, liczenia, zdolności uczenia się, mowy. Uszkodzeniu funkcji poznawczych towarzyszy – a czasem je poprzedza – obniżenie kontroli nad reakcjami emocjonalnymi, społecznymi, zachowaniem i motywacją. Otępienie nie tylko powoduje spadek sprawności umysłowej, lecz także w miarę postępu schorzenia przeważnie wpływa na podstawowe aktywności życiowe, takie jak mycie się, ubieranie, jedzenie, higiena osobista, kontrola funkcji fizjologicznych itp.

Zaburzenia pamięci dotyczą, zwłaszcza na początku, funkcji zapamiętywania, przechowywania i przypominania nowych informacji. Wcześniej wyuczone wiadomości mogą przez pewien czas pozostawać niezmienione.

W otępieniu obserwuje się także zaburzenia zdolności kojarzenia, rozumowania i ogólne zmniejszenie liczby wątków myślowych. W sferze napędu występuje czasami jego obniżenie (demencja zwykła), rzadziej wzmożenie (demencja agitowana).

W rozpoznaniu różnicowym, poza omówionym wcześniej zespołem majaczeniowym, należy uwzględnić zaburzenia depresyjne, w których równocześnie mogą występować zaburzenia pamięci, spowolnienie myślenia i brak spontaniczności. Czynnikiem różnicującym jest w przypadku depresji mniej powolny przebieg, zachowanie zdolności

washing, dressing, eating, personal hygiene, self-control of physiological functions, etc.

Memory disorders involve, especially at the initial stage, an impaired process of memorizing, storing and recalling new information. Previously acquired information may remain unaltered for some time. Impaired ability of association, reasoning as well as an overall reduction in the number of thoughts are observed in dementia. In terms of psychomotor speed, patients may experience a reduction (typical dementia) or an increase (“agitated” dementia). A differential diagnosis should involve, in addition to the previously discussed delirium, depressive disorders, which may be accompanied by memory impairment, slowness of thinking, and lack of spontaneity. The differential factors in depression include a slow course of disease progression, a retained cognitive ability, dominant depressive mood and the feeling of hopelessness. Dementia, on the other hand, is characterized by indifference, and the cognitive function changes are very slow.

Differential diagnosis of both diseases is of great practical importance not only due to different therapeutic possibilities, but also because of the different responses to somatic symptoms. Depressive patients are known to have a poorer tolerance of pain (a decreased pain threshold) as opposed to dementia patients. Dementia patients, on the other hand, have difficulty specifying their ailments even despite their partial ability to maintain contact with their surroundings, therefore it is necessary to identify their status based on behavior observation.

Pharmacological treatment of depression stands a good chance of success, whereas dementia therapy is usually limited to the “agitated” dementia and involves the administration of e.g. either low haloperidol doses (1–2 mg 3 × a day) or valproic acid (150–300 mg 2 × a day). In the case of both dementia and depression, particular attention should be paid to the control of somatic symptoms.

ORGANIC PERSONALITY AND BEHAVIORAL DISORDERS

These disorders may occur as comorbidities (atherosclerosis, other chronic somatic diseases) or may be caused directly by cancer (brain tumors). The characteristic feature of these disorders involves changes in the previously established, premorbid behavioral patterns. This applies particularly to emotions and impulses. The clinical picture is dominated by emotional lability, an easy transition from undue cheerfulness (euphoria) to irritation and short, sometimes very severe outbursts of anger and aggression. Furthermore, patients often show their needs without paying attention to the consequences or social norms of behavior. This is characterized by the lack of criticism, despite the fact that other aspects of mental ability remain unaltered.

In a differentiating diagnosis, maladaptive neurotic syndromes with the feelings of anger, rebellion and

pojmowania i myślenia, dominujący nastrój przygnębienia i poczucia beznadziejności. W demencji natomiast przeważa na ogół nastrój obojętny, a zmiany funkcji poznawczych dokonują się bardzo powoli.

Rozpoznanie różnicowe obu schorzeń ma duże znaczenie praktyczne nie tylko ze względu na odmienne możliwości terapeutyczne, lecz także z racji odmiennego sposobu reagowania na dolegliwości somatyczne. Wiadomo, że pacjenci depresyjni – w przeciwieństwie do demencyjnych – gorzej znoszą ból (mają obniżony próg tolerancji dolegliwości). Z kolei chorzy otepiali – nawet z zachowanym częściowo kontaktem z otoczeniem – mają trudności ze sprecyzowaniem swoich dolegliwości, dlatego w tej grupie pacjentów konieczne jest określenie ich stanu przede wszystkim na podstawie obserwacji zachowania. Leczenie farmakologiczne depresji ma duże szanse powodzenia. Leczenie otępienia ogranicza się zazwyczaj jedynie do demencji agitowanej. Podaje się wówczas na przykład małe dawki haloperidolu (1–2 mg 3 × dziennie) lub kwas walproinowy (150–300 mg 2 × dziennie). W każdym przypadku – zarówno otępienia, jak i depresji – należy zwracać szczególną uwagę na opanowanie dolegliwości somatycznych.

ORGANICZNE ZABURZENIA OSOBOWOŚCI I ZACHOWANIA

Zaburzenia tego typu mogą być obecne jako schorzenie współistniejące (miażdżyca, inne przewlekłe choroby somatyczne) lub wywołane bezpośrednio chorobą nowotworową (guzy mózgu).

Cechą charakterystyczną powyższych zaburzeń są zmiany w zakresie utrwalonych wcześniej wzorców przedchorobowego zachowania. Dotyczy to zwłaszcza sfery emocji i popędów. W obrazie klinicznym dominuje chwiejność emocjonalna, łatwe przechodzenie od nieuzasadnionej wesołości (euforii) do stanu rozdrażnienia i krótkotrwałych, czasem bardzo silnych wybuchów gniewu i agresji. Poza tym chory często ujawnia swoje potrzeby, nie zwracając uwagi na następstwa i obowiązujące społecznie normy zachowania. Przejawia w tym zakresie bezkrytycyzm, mimo że inne rodzaje sprawności umysłowej mogą pozostać niezmienione.

W rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę przede wszystkim zespoły dezadaptacyjne nerwicowe przebiegające z uczuciami złości, buntu i agresji wobec otoczenia. Elementami różnicującymi w tym wypadku są: wyraźnie większe nasilenie drażliwości i gniewu, duża zmienność nastrojów, obniżony krytycyzm i słabo kontrolowana aktywność popędowa u chorych z organicznie uwarunkowanymi zmianami zachowania.

Leczenie tych zaburzeń sprowadza się zazwyczaj do prób zmniejszenia agresywności, okresowego pobudzenia oraz zmienności nastrojów. Trwały charakter zmian uniemożliwia w pełni skuteczne leczenie przyczynowe. Zazwyczaj zaleca się w tych wypadkach haloperidol 2–5 mg na dobę,

aggression against the surroundings should be primarily considered. In this regard, the differentiating factors include: significantly increased irritability and anger, significant mood lability, decreased criticism and poor impulse control in patients with organic behavioral changes.

The treatment of these disorders usually involves attempts to reduce aggressiveness, transient agitation and mood lability. However, their permanent nature prevents fully effective causative treatment. Typically, haloperidol (2–5 mg/day), carbamazepine (100–200 mg/day) or valproic acid (300–600 mg/day) are recommended in such cases. The therapy may be supplemented with benzodiazepine tranquilizers (e.g. medazepam, Signopam).

DRUG INTERACTIONS

Using certain medicinal preparations in patients who receive a number of different medications, it is necessary to select matching substances or, if possible, administer them with caution, paying attention to potential adverse reactions. SSRIs and venlafaxine should be administered with caution in patients receiving tramadol due to the risk of serotonin syndrome⁽²²⁾. SSRIs administered in combination with acetosalicylic acid or NSAIDs may cause bleeding⁽²³⁾. SSRIs, venlafaxine and mirtazapine combined with diuretics, Vinca alkaloids may cause hyponatremia (particularly common in patients with small-cell cancer)⁽²⁴⁾. TCAs, phenothiazines or haloperidol combined with metoclopramide may cause akathisia and anxiety. SSRIs, TCAs or haloperidol combined with codeine reduce analgesic effects, and SSRIs combined with tamoxifen reduce its effects (there are, however, reports on the possible combination of venlafaxine and tamoxifen)⁽²⁵⁾.

COEXISTENCE OF OTHER SOMATIC DISEASES

Antipsychotic agents should be used with caution in cancer patients with coexisting Parkinson's disease. Phenothiazines, sulpirides and haloperidol are contraindicated (they increase extrapyramidal symptoms). Risperidone and sulpiride should not be administered in diabetic patients, and it is necessary to calculate the doses of antidiabetic drugs when using SSRIs (they reduce glucose levels by 20%), MAOIs (by 35%) and TCAs (they increase glucose levels by 120%). TCAs, MAOIs, quetiapine, and in the case of hypertension, venlafaxine should be administered with caution in patients with cardiovascular disorders. TCAs, phenothiazines and reboxetine should be avoided in patients with prostatic hypertrophy. TCAs, phenothiazines, benzodiazepines, estazolam and venlafaxine should be avoided in glaucoma patients⁽²⁶⁾.

karbamazepinę 100–200 mg na dobę, kwas walproinowy 300–600 mg na dobę. Niekiedy uzupełnia się terapię pochodnymi benzodiazepiny o działaniu ogólnie uspokajającym (na przykład medazepam, Signopam).

INTERAKCJE LEKÓW

Stosując określone preparaty lecznicze u chorych, którzy przyjmują wiele różnych leków, trzeba dobierać pasujące do siebie substancje lub – jeśli to niemożliwe – wprowadzać je bardzo ostrożnie, zwracając uwagę na możliwość pojawienia się reakcji niepożądanych. U pacjentów leczonych tramadolem trzeba bardzo ostrożnie wprowadzać leki z grupy SSRI lub wenlafaksynę ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia zespołu serotoninowego⁽²²⁾. Z kolei połączenie leków z grupy SSRI z kwasem acetylosalicylowym lub lekami z grupy NLPZ może spowodować krwawienie⁽²³⁾. SSRI, wenlafaksyna i mirtazapina w połączeniu z diuretykami, alkaloidami z grupy Vinca mogą powodować hiponatremię (szczególnie częstą u osób z nowotworem drobnokomórkowym, *ca. microcellulare*)⁽²⁴⁾. Leki z grupy TLPD, fenotiazyny lub haloperidol w połączeniu z metoklopramidem mogą wywołać akatyzię i lęk.

SSRI, TLPD lub haloperidol w połączeniu z kodeiną zmniejszają efekt przeciwbólowy, a SSRI z tamoksyfenem zmniejszają siłę jego działania (istnieją natomiast doniesienia o możliwości stosowania wenlafaksyny z tamoksyfenem)⁽²⁵⁾.

WSPÓLISTNIENIE INNYCH CHOROÓB SOMATYCZNYCH

Ostrożnie należy stosować leki antypsychotyczne u chorych onkologicznych ze współistniejącą chorobą Parkinsona. Leki z grupy fenotiazyn, sulpirydu i haloperidol są przeciwwskazane (nasilają objawy pozapiramidowe).

U chorych z cukrzycą nie należy stosować risperidonu ani sulpirydu, trzeba natomiast przeliczać dawki leków przeciwcukrzycowych, stosując SSRI (obniżają poziom cukru o 20%), IMAO (o 35%), podczas gdy leki z grupy TLPD podnoszą poziom cukru o 120%.

Pacjentom z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi trzeba ostrożnie podawać leki z grupy TLPD, IMAO, kwetiapinę, a w przypadkach nadciśnienia – wenlafaksynę.

U chorych z przerostem gruczołu krokowego należy unikać leków z grupy TLPD, fenotiazyn, reboksetyny.

U chorych z jaskrą trzeba unikać leków z grupy TLPD, fenotiazyn, benzodiazepin, estazolamu i wenlafaksyny⁽²⁶⁾.

MOŻLIWOŚCI POMOCY PSYCHOLOGICZNEJ ŚWIADCZONEJ CHORYM PRZEZ ONKOLOGÓW

POSSIBILITIES OF PSYCHOLOGICAL SUPPORT PROVIDED TO PATIENTS BY ONCOLOGISTS

An oncologist is regarded in a special way by patients: as an authority, a person who in a sense decides about their future. Therefore, everything oncologists communicate (whether verbally or not), is of great importance to their patients. The patient-doctor contact is usually established during the first visit initiating the diagnostic process, when a patient informs about a noticed change and is referred to a specific evaluation (ultrasound, bronchoscopy, biopsy, etc.). It would be advisable if, during this appointment, patients acquired information concerning their medical evaluation, whether it will be painful, how to prepare for it and what result can be expected. If the probability of cancer is very high, it would be advisable to inform the patient in advance, which would help him/her to mentally prepare for bad news.

On the other hand, when it is evident that the patient is aware of such a possibility and shows signs of significant tension and anxiety, then it is worth mentioning about the possibilities of effective treatment whose effects are dependent on prompt initiation of therapy (patients sometimes delay the procedure as well as subsequent appointments and decide for a “milder” energy medicine or other forms of alternative medicine as they are simply afraid). During subsequent visits, i.e. after receiving the final results, the doctor is obliged to inform the patient about the diagnosis. It may seem simple from the doctor’s perspective: “The results indicate that you have cancer. Your therapy will involve...”. From the patient’s perspective, the provided information raises multiple questions, which he or she is not always able to formulate or is simply afraid to ask: “Is this diagnosis certain?”, “How serious is my disease?”, “How long will it last?”, “What is the cause of my disease?”, “Are my children at risk too?”, “How can it be treated?”, “What are the effects of treatment?”

Providing answers to the above questions in a calm and exhaustive manner reduces the feeling of uncertainty and makes it easier for patients to “pull themselves together” and take appropriate decisions regarding their treatment. Providing the information in a matter-of-fact way, which is appropriately adjusted so as to be comprehensible for the patient, is often referred to as informative support. It is of great importance for most patients. Emotional support, however, is no less important, although doctors are often unaware of this fact.

There is nothing surprising in the fact that patients experience stress once they have heard the diagnosis. Some of them react by crying and complaining. Others, those more self-possessed, do not show their emotions. In each case, doctors should in their own manner (without forcing themselves to show cordiality they have difficulty showing) show their understanding of patient’s experience. It is important, however, to at least mention that they

sensie decyduje o jego losie. Dlatego wszystko, co powie lub o czym poinformuje przekazem niewerbalnym, ma dla chorego ogromne znaczenie.

Kontakt lekarza z pacjentem nawiązuje się zwykle podczas wizyty rozpoczynającej proces diagnostyczny. Pacjent informuje o zauważonej zmianie i jest kierowany na określone badanie (USG, bronchoskopię, biopsję itd.). Byłoby wskazane, aby podczas wizyty chory dowiedział się dokładnie, na czym będzie polegało zalecane badanie, czy będzie uciążliwe (bolesne), jak ma się do niego przygotować i jakiego wyniku może oczekiwać.

Jeśli podejrzenie nowotworu jest bardzo prawdopodobne, dobrze byłoby zawczasu o tym wspomnieć – pomoże to choremu przygotować się psychicznie na złą wiadomość. Z drugiej strony gdy widzimy, że pacjent przewidując taką ewentualność, prezentuje objawy dużego napięcia i lęku, warto poruszyć temat możliwości skutecznej terapii pod warunkiem szybkiego podjęcia leczenia (zdarza się, że chorzy z lęku odwołują badania i kolejną wizytę, decydując się na „łagodniejszą” formę bioenergoterapii lub inne formy medycyny niekonwencjonalnej).

Podczas kolejnych wizyt – po otrzymaniu ostatecznego wyniku badania – lekarz ma obowiązek poinformować chorego o rozpoznaniu. Z punktu widzenia lekarza sprawa często wydaje się prosta: „Wyniki wskazują, że ma Pan/Pani raka. Rozpoczynamy następujące leczenie...”.

Z punktu widzenia chorego sens przekazanej informacji wywołuje lawinę pytań, które nie zawsze potrafi sformułować lub boi się je wypowiedzieć: „Czy to rozpoznanie jest pewne?”, „Jak poważna jest moja choroba?”, „Jak długo będzie trwała?”, „Jaka jest jej przyczyna?”, „Czy może wystąpić także u moich dzieci?”, „Jak można ją leczyć?”, „Jakie będą skutki leczenia?”.

Spokojne, rzeczowe i możliwie wyczerpujące udzielanie odpowiedzi na te niezadane pytania zmniejsza niepewność, ułatwia „pozbiernie się” i podjęcie właściwych decyzji w kwestii leczenia. Rzeczowe przekazanie informacji, dostosowanych oczywiście do możliwości zrozumienia ich przez pacjenta, nazywamy często wsparciem informacyjnym. Jest ono dla większości chorych niezwykle ważne. Nie mniej ważne – z czego lekarze rzadko zdają sobie sprawę – jest udzielenie wsparcia emocjonalnego.

Nie ma nic dziwnego w tym, że chory po usłyszeniu rozpoznania jest w stresie. Niektórzy wyrażają swój stan płaczem i narzekaniem. Inni, bardziej opanowani, nie uzewnętrzniają uczuć. W każdym wypadku lekarz powinien zasygnalizować swoje zrozumienie dla przeżyć chorego w sposób dla siebie właściwy (nie siląc się na przykład na objawy serdeczności, jeśli nie umie jej okazać). Ważne jest jednak, aby przynajmniej wspomniał, że rozumie, iż ta sytuacja jest dla pacjenta bardzo trudna. Warto zapytać także o możliwość wsparcia ze strony otoczenia, zaproponować ewentualnie leki na uspokojenie, sen itp. Po przekazaniu informacji o rozpoznaniu lekarz proponuje określone leczenie. Stosunkowo najlepiej chory reaguje na perspektywę zabiegu

understand how difficult this situation is for their patients. It is also advisable to ask patients about support from their family and friends or suggest the use of tranquilizers, sleeping pills, etc. After informing the patient about diagnosis, appropriate treatment is suggested by the doctor. Patients respond best to the prospect of surgery. This course of action is “understandable,” and is associated with cancer elimination, and thus “recovery.”

If surgical treatment is impossible or needs to be preceded by other form of therapy, it is necessary to inform the patient in detail (patients often believe that treatment other than surgical excision results from their “hopeless” condition). Any other cancer treatment, chemotherapy and radiation therapy in particular, is associated with fear, reluctance and “dreadful” side effects accompanying the therapy.

Although it is impossible to thoroughly discuss all the details concerning the proposed therapy, it seems necessary to deal with the following myths: “Chemotherapy is a poison that will also kill me,” “Hormones will make me look horrible,” “Exposure to radiation can cause severe burns.” It is necessary, however, to discuss the potential adverse effects that accompany the treatment and suggest effective methods to prevent these symptoms.

Patients also attach great importance to the possible “cooperation” with the therapeutic process, e.g. by following an appropriate diet, lifestyle, etc. Providing them with appropriate brochures or other sources of information will make it easier. During subsequent appointments, it is very advisable to pay attention to the mental health of patients. Radiation therapy is known to frequently induce the symptoms of fatigue, apathy and difficulty focusing, which are very disturbing for the patients. Depression, irritability, mood lability etc., which may occur during chemotherapy, are even more stressful, therefore it is necessary to explain their cause to the patient and, if possible, reduce these pharmacological symptoms.

Subsequent, follow-up visits in the period of remission are more emotionally neutral. However, it should be borne in mind that in this period symptoms associated with the so-called Sword of Damocles’ syndrome are frequently observed: any trivial ailment raises fear of recurrence or the anxiety occurs a few days before the planned visit to an oncologist. If this happens, it is worth to suggest anxiolytic administration for a few days prior to appointment.

However, informing a patient about disease progression is an enormous mental strain for both doctor and his patient. A detailed description of the process of informing patients about poor prognosis may be found in every psycho-oncology textbook, e.g.: de Walden-Gałaszko K.: *Psychoonkologia kliniczna*. PZWL, Warsaw 2011, p. 200–204; de Walden-Gałaszko K.: *U kresu*. MAKmed, Gdańsk 2000, p. 88–92; Doyle D., Holland G.W., MacDonald N. (eds.): *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press, Oxford 1998, p. 148–152.

operacyjnego. Jest to leczenie „rozumiałe”, a poza tym w wyobraźni łączy się z możliwością pozbycia się raka, czyli z „wyzdrowieniem”.

Jeśli leczenie chirurgiczne jest niemożliwe lub musi być poprzedzone inną formą leczenia, trzeba o tym bardzo dokładnie poinformować (chorzy często uważają, że leczenie inne niż operacyjne świadczy o ich „beznadziejnym” stanie). Każde inne leczenie onkologiczne, a zwłaszcza chemio- lub radioterapia, wiąże się z dużym lękiem, niechęcią i skoncentrowaniem się na „strasznych” objawach niepożądanych towarzyszących terapii.

Nie da się podczas krótkiej wizyty dokładnie omówić wszystkich szczegółów proponowanego leczenia, konieczne jednak należy rozprawić się z mitami: „Chemia to trucizna, która też mnie zabije”, „Po hormonach będę wyglądać jak straszdyło”, a „Naświetlania grożą ciężkimi poparzeniami”. Omówienie ewentualnych objawów niepożądanych towarzyszących leczeniu jest niemniej jednak konieczne – wraz ze wskazaniem możliwości skutecznego przeciwdziałania tym objawom.

Chorzy przywiązują także ogromną wagę do możliwości „współdziałania” z procesem leczenia, na przykład przez odpowiednią dietę, tryb życia itp. Warto im to ułatwić za pomocą odpowiednich broszurek lub innych źródeł informacji. Podczas kolejnych wizyt w trakcie leczenia bardzo wskazane jest z kolei zwrócenie uwagi na stan psychiczny chorych. Wiadomo, że radioterapia wywołuje często objawy zmęczenia, apatii i trudności ze skupieniem uwagi, które bardzo niepokoją pacjentów. Jeszcze bardziej stresujące są towarzyszące chemioterapii stany depresyjne, drażliwość, zmienność nastroju itp., których przyczynę trzeba choremu wytłumaczyć i ewentualnie skorygować te objawy farmakologicznie.

Kolejne wizyty kontrolne po leczeniu, to znaczy w okresie remisji, są bardziej „neutralne” emocjonalnie. Trzeba jednak pamiętać o często występujących wówczas objawach tak zwanego zespołu miecza Damoklesa: każda banalna dolegliwość budzi lęk przed wznową lub lęk wyraża się na kilka dni przed planowaną wizytą u onkologa. Warto wówczas zaproponować środek przeciwlękowy na okres kilku dni poprzedzających tę wizytę.

Najbardziej obciążające psychicznie (zarówno lekarza, jak i dla pacjenta) jest przekazanie informacji o postępie choroby. Dokładny opis procesu przekazywania informacji o złym rokowaniu zawierają wszystkie podręczniki psychoonkologii, na przykład: de Walden-Gałuszko K.: *Psychoonkologia kliniczna*. PZWL, Warszawa 2011, s. 200–204; de Walden-Gałuszko K.: *U kresu*. MAKmed, Gdańsk 2000, s. 88–92; Doyle D., Holland G.W., MacDonald N. (red.): *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press, Oxford 1998, s. 148–152.

Przeważnie onkolog zna już „swojego pacjenta” – leczy go przez dłuższy czas aż do momentu, gdy możliwości leczenia zostaną wyczerpane. Przekazując taką wiadomość, trzeba mieć zawsze na uwadze to, że tego rodzaju prawda jest jak lekarstwo: należy podawać ją

In most cases, oncologists already know their patients as they usually treat them for a long period of time, i.e. until all treatment options are exhausted. When breaking this kind of message, it should be always borne in mind that this type of truth is like medication: it should be administered at appropriate doses and in an appropriate manner, taking into account different reactions of patients (some of which are familiar from the previous visits). In any case, gradual informing should be the basic principle. The worst thing to do is to tell the patient, who is obviously hoping for an improvement (or unaware of his/her condition) that further cancer treatment is pointless.

It often reminds me of one of my patients, who commented on the information concerning his poor prognosis, which was provided by the doctor in such a direct manner, with the words “Well, you have shot me without a silencer.” There are many patients who do not wish to know the truth about their condition or who exhibit significant anxiety and depression. In this case, it is advisable to focus on symptomatic treatment of their ailments by attempting to eliminate them or referring patients to other specialists, e.g. a pain management clinic. In the case of calm patients who expect bad news, we usually inform them avoiding drastic expressions. It seems more appropriate to steer the conversation so that the patient asks e.g. about metastases or if the cancer became metastatic and confirm it (noting that there is always something that can be done e.g. by providing comfort-oriented care). In any case, statements such as “You have two months left” are unacceptable. I personally consider it a medical malpractice, the more that patient survival time depends on a number of variables and therefore cannot be calculated accurately.

Needless to say that showing emotional support, which not only involves emphatic reassurance that we understand the difficult experiences of the patient and offer our assistance, but it also involves allowing the patient to express his or her feelings, is of utmost importance in this situation. We should let the patient be angry, complain or cry without overreacting to these emotions (according to the principle that crying is not bleeding).

An attempt to implement another, very aggressive treatment regimen with the prospect of only a slight or short-term improvement is a very difficult decision. It seems that such a decision should always be thoroughly discussed with the patient by asking a question whether a significant deterioration in the quality of life is justified by prolonging it for a short time. Finally, a few remarks on the so-called non-verbal communication, which is known to be more important than words. Without going into details about different possibilities of using gestures and facial expressions I would like to draw attention to two most important issues: maintaining eye contact with the patient and smiling – if used appropriately and relatively often, they will definitely ensure high quality of mutual relations.

w odpowiednich dawkach i w odpowiedni sposób. Trzeba przy tym uwzględnić różnorodność sposobów reagowania chorych (których już trochę znamy z poprzednich wizyt). W każdym wypadku podstawową zasadą powinna być stopniowość informowania. Najgorsze, co można zrobić, to powiedzieć wprost choremu, który jest pełen nadziei na poprawę (lub nie zna swojego stanu), że dalsze leczenie onkologiczne jest bezcelowe. Często wspominam w związku z tym jednego z moich pacjentów, który po otrzymaniu informacji o złym rokowaniu, podanej przez lekarza w taki bezpośredni sposób, skomentował: „No cóż, pan doktor strzelił do mnie bez tłumika”. Jest wielu chorych, którzy nie chcą znać prawdy o swoim stanie, unikają rozmowy lub przejawiają duży lęk i przygnębienie. W ich przypadku warto skoncentrować się na leczeniu objawowym – na zgłoszonych przez nich dolegliwościach, które próbujemy usunąć sami lub kierujemy do innych lekarzy, na przykład w poradni leczenia bólu. Spokojnym pacjentom, którzy spodziewają się złej informacji, przekazujemy ją, unikając drastycznych sformułowań. Lepiej tak pokierować rozmową, aby chory sam zapytał na przykład, czy to przerzuty, czy rak się uogólnił, i wtedy to potwierdzić (zaznaczając, że zawsze jest coś do zrobienia, na przykład zapewnienie komfortu życia). W żadnym razie nie wolno ferować wyroku w rodzaju: „Zostały Panu dwa miesiące życia”. Uważam to za błąd w sztuce, tym bardziej że czas przeżycia chorych jest wypadkową wielu zmiennych i nigdy nie będziemy w stanie precyzyjnie go określić.

Nie trzeba dodawać, że w tej sytuacji szczególnie ważne jest okazanie wsparcia emocjonalnego, które wyraża się nie tylko w empatycznym zapewnieniu o zrozumieniu trudnych przeżyć pacjenta i gotowości udzielania mu pomocy, lecz także w daniu choremu prawa do wyrażenia swoich uczuć. Pozwólmy mu pozłoczyć się, pożałić lub popłakać, nie reagując nadmiernie na te emocje (w myśl zasady, że płacz to nie krwotok).

Bardzo trudną decyzją jest próba wdrożenia kolejnego bardzo agresywnego leczenia w perspektywie niewielkiej lub krótkotrwałej poprawy. Wydaje się, że taką decyzję należy zawsze poważnie przedyskutować z samym chorym, zadając sobie i jemu pytanie, czy znaczne pogorszenie jakości życia spowodowane terapią usprawiedliwia przedłużenie go na krótki czas.

Na koniec kilka uwag o tak zwanych przekazach niewerbalnych. Wiadomo, że są one ważniejsze niż słowa. Nie omawiając szczegółowo różnych możliwości wykorzystania gestów i mimiki, pragnę zwrócić uwagę na dwie najważniejsze kwestie: utrzymywanie kontaktu wzrokowego z pacjentem i posługiwanie się uśmiechem – zachowania te, stosowane umiejętnie i w miarę często, w dużej mierze zapewnią dobrą jakość wzajemnych kontaktów.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. International Classification of Diseases. Wyd. 10, WHO, Geneva, 1995.
2. Pirl W.F., Evidence report on the occurrence, assessment and treatment of depression in cancer patients. *J. Natl Cancer Inst. Monogr.* 2004; 32: 32–39.
3. Roy-Byrne P.P., Davidson K.W., Kessler R.L. i wsp.: Anxiety disorders and comorbid medical illness. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2008; 3: 208–225.
4. Pereira J., Hanson J., Bruera E.: The frequency and clinical course of cognitive impairment in patients with terminal cancer. *Cancer* 1997; 4: 835–842.
5. Ronson A.: Adjustment disorders in oncology: conceptually framework to be refined. *Encephale* 2005; 2: 118–126.
6. National Comprehensive Cancer Network, Guidelines. New York 2005.
7. Zigmond A.S., Snaith R.P.: The Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale. *Acta Psychiatr. Scand* 1983; 67: 361–370.
8. Parnowski T.: Geriatryczna Skala Oceny Depresji. Wyd. Firmy Servier Polska, Warszawa 1998.
9. Pużyński S., Wciórka J.: Narzędzia oceny stanu psychicznego. W: Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. (red.): *Psychiatria. Tom I, Urban & Partner, Wrocław* 2002: 453–538.
10. Somers J.M., Goldner E.M., Waraich P., Hsu L.: Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systemic review of literature. *Can. J. Psychiatry* 2006: 100–113.
11. Slaughter J.R., Jain H., Holmes S. i wsp.: Panic disorder in hospitalized cancer patients. *Psychooncology* 2000; 9: 253–258.
12. Tomer T.L., Yesne A.: Anxiety disorders. W: Holland J., Breitbart W., Jacobsen P. i wsp. (red.): *Psycho-Oncology*. Oxford University Press, Oxford 2010: 324–331.
13. Triazzi P.L., Goldstein D., Laszlo J.: Contribution of benzodiazepines to cancer therapy. *Cancer Invest.* 1988; 6: 103–111.
14. Gorman J.M.: Treatment of generalized anxiety disorders. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63 suppl. 2: 17–23.
15. Miller K., Massie M.J.: Depressive disorders. W: Holland J., Breitbart W., Jacobsen P. i wsp. (red.): *Psycho-Oncology*. Oxford University Press, Oxford 2010: 311–318.
16. Seligman M.E.: Uczenie się bezradności. W: *Optymizmu można się nauczyć. Media Rodzina, Poznań* 1993: 34–53.
17. Fernandez E.: Depression and pain. W: *Anxiety, Depression and Anger in Pain. Advanced Psychological Resources*. Dallas 2002: 187–182.
18. Breitbart W.S., Alici Y.: Delirium. W: Holland J., Breitbart W., Jacobsen P. i wsp. (red.): *Psycho-Oncology*. Oxford University Press, Oxford 2010: 332–339.
19. Breitbart W.S., Alici Y.: Agitation and delirium at the end of life. *JAMA* 2008; 300: 2898–2910.
20. Meagher D.J.: Delirium optimising management. *BMJ* 2001; 322: 144–149.
21. Brodaty H., Snowden A.M.H.: Randomized placebo controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation and psychosis of dementia. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 134–143.
22. Dayer P., Desmeules J., Collart L.: Pharmacology of tramadol. *Drugs* 1997; 53 suppl. 2: 18–24.
23. Looper K.: Potential medical and surgical complications of serotonergic antidepressant medications. *Psychosomatics* 2007; 48: 1–9.
24. Jacobs S., Spinler S.A.: Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors in older adults. *Ann. Pharmacother.* 2006; 40: 1618–1622.
25. Jin Y., Desta Z., Stearns V. i wsp.: CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J. Natl Cancer Inst.* 2005, 97: 30–39.
26. Bazire S.: Psychotropics in problem areas. *Psychotropic Drug Directory, Fivepin* 2005: 207–251.

INDEKS

INDEX

Vol. 11, 2013

Indeks autorów/Index of authors

Edyta Balas.....	191	Christian Marth.....	166
Edyta Barnaś.....	183	Agnieszka Maździarz.....	24
Antoni Basta.....	9	Radosław Mądry.....	9, 97
Mariusz Bidziński.....	9	Bogdan Michalski.....	9
Tomasz Bieda.....	210	Jerzy Mituś.....	55
Elżbieta Borowiec-Domka.....	183	Aleksandra Myszewska.....	82
Małgorzata Chądzyńska.....	103	Maciej Niewada.....	137
David Cibula.....	166	Rafał Nowak.....	238
Adam Cieminski.....	217	Anita Olejek.....	9
Izabela Ciepela.....	183	Marcin Oplawski.....	151, 210
Ewa Cikowska-Woźniak.....	97	Beata Osuch.....	24, 33, 255
Krzysztof Czajkowski.....	202	Grzegorz Panek.....	9
Ewa Dmoch-Gajzlerska.....	103	Adam Paplicki.....	238
Mirosław Dudziak.....	82, 229	Dominika Pasierb.....	183
Janusz Emerich.....	9, 217	Maciej Pawłowski.....	229
Sławomir Falkowski.....	24	Stanisław Radowski.....	137
Marta Fortuna.....	255	Renata Raś.....	183
Katarzyna Graczyk.....	137	Nicholas Reed.....	166
Marian Gryboś.....	9	Alexandros Rodolakis.....	166
Katarzyna Grzeszkowiak-Fischbach.....	295	Andrzej Roszak.....	9
Natalia Iżycka.....	97	Krzysztof Rożnowski.....	295
Michał Jakubczyk.....	137	Piotr Rutkowski.....	24
Bogdan Kadyłak.....	82, 229	Stefan Sajdak.....	9, 62
Hanna Kaławska.....	115	Wacław Sikora.....	74, 264
Kazimierz Karolewski.....	9	Dobrosława L. Sikora-Szczeniak.....	74, 264
Vesna Kesic.....	166	Andrzej Skręt.....	9, 183
Rainer Kimmig.....	166	Joanna Skręt-Magierło.....	183
Rudolf Klimek.....	202	Magdalena Smoczyńska.....	151
Zbigniew Kojs.....	55, 62, 151, 202, 210	Malwina Smorczevska.....	33
Jan Kornafel.....	9	Piotr Sobiczewski.....	238
Hanna Kosela.....	24	Andrzej Stelmach.....	55
Radosław Kosobucki.....	151	Maciej Stukan.....	229
Magdalena Kowalska.....	238, 255	Małgorzata Symonides.....	33, 255
Barbara Kozakiewicz.....	103	Grzegorz Szczeniak.....	74, 264
Izabela Krzyszkowska.....	238	Jacek Jan Sznurkowski.....	82, 229
Krystyna Kurowska.....	42, 115, 191, 274	Wiesław Szymański.....	202
Jerzy Kuśnierz.....	33, 125, 255	Beata Śpiewankiewicz.....	24, 33, 125, 202, 255
Joanna Lasocka.....	137	Tomasz Świtaj.....	24
Aleksandra Jenczewska.....	274	Joanna Trawińska.....	183
Jan Lewandowski.....	217	Krzysztof Urbański.....	9
Alberto Lopes.....	166	Daiva Vaitkiene.....	166
Jolanta Lubin.....	286	Rene Verheijen.....	166
Marta Łuniewska.....	255	Krystyna de Walden-Galuszko.....	302
Tomasz Macioch.....	137	Katarzyna Wiater.....	24
Anna Markowska.....	159, 286, 295	Łukasz Wicherek.....	125
Janina Markowska.....	9, 97, 286	Waldemar Wierzba.....	137
		Kamila Witczak.....	62
		Wojciech M. Wysocki.....	55
		Elżbieta Zachulska.....	42
		Paolo Zola.....	166

Słowa kluczowe/Key words

- 24 **mięśniaki macicy** • czynniki rokownicze • leczenie pierwotne • leczenie nawrotów • obserwacja po leczeniu
25 **uterine sarcoma** • prognostic factors • primary treatment • treatment of recurrences • follow-up
- 33 **chemioterapia perfuzyjna dootrzewnowa w warunkach hipertermii (HIPEC)** • rak jajnika • rak otrzewnej •
rozszew śródotrzewnowy
34 **hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)** • ovarian cancer • peritoneal cancer • intraperitoneal tumor spread
- 42 **operacja usunięcia macicy** • poczucie koherencji (SOC) • style radzenia sobie • stres • akceptacja choroby
42 **hysterectomy** • sense of coherence • coping styles • stress • acceptance of disease
- 55 **rak jelita grubego** • przerzut w jajniku • częstość • rokowanie • profilaktyczne wycięcie jajników
55 **colorectal cancer** • ovarian metastasis • incidence • prognosis • prophylactic ovariectomy
- 62 **hormonalna terapia zastępcza** • ginekologia onkologiczna • rak piersi • rak endometrium • rak jajnika • rak szyjki macicy •
rak sromu • guzy łagodne
63 **hormone replacement therapy** • gynecologic oncology • breast cancer • endometrial cancer • ovarian cancer •
cervical cancer • vulvar cancer • benign tumors
- 75 **mięśniaki macicy** • *angioleiomyoma* macicy • *angioleiomyoma* więzadła szerokiego macicy • mięśniak komórkowy •
mięśniaki przymacicza
75 **uterine leiomyoma** • uterine *angioleiomyoma* • *angioleiomyoma* in the broad ligament of the uterus • cellular myoma •
parametrial myoma
- 82 **endometriozia** • rak • rak jajnika • rak jasnokomórkowy • transformacja nowotworowa
83 **endometriosis** • cancer • ovarian cancer • clear cell carcinoma • malignant transformation
- 97 **Cicatridina®** • rak szyjki macicy • rak trzonu macicy • dyskomfort w pochwie • zarastanie pochwy
98 **Cicatridina®** • cervical cancer • endometrial cancer • discomfort in the vagina • occlusion of the vagina
- 104 **markery nowotworowe** • markery raka trzonu macicy • TATI • PSTI • negatywne czynniki rokownicze raka trzonu macicy
104 **tumor markers** • markers of endometrial cancer • TATI • PSTI • negative predictors of endometrial cancer
- 115 **rak piersi** • mastektomia • zachowania zdrowotne • umiejscowienie kontroli zdrowia • akceptacja choroby
115 **breast cancer** • mastectomy • health behaviors • health locus of control • acceptance of illness
- 125 **rak jajnika** • leczenie chirurgiczne • zmodyfikowane wytrzewienie tylne • usunięcie odbytnicy i esicy •
powikłania okołoperacyjne
126 **ovarian carcinoma** • surgical treatment • modified posterior exenteration • rectosigmoid resection •
perioperative complications
- 137 **zakażenia** • HPV • szczepionki • opłacalność • rak szyjki macicy
138 **infections** • HPV • vaccines • cost-effectiveness • cervical cancer
- 151 **rak endometrium** • leczenie chirurgiczne • usunięcie węzłów chłonnych • powikłania okołoperacyjne • radioterapia
152 **endometrial cancer** • surgery • lymphadenectomy • postoperative complications • radiotherapy

- 159 **guzy jajnika** • rak jajnika • ciąża • chemioterapia • laparotomia
 159 **ovarian tumors** • ovarian carcinoma • pregnancy • chemotherapy • laparotomy
- 183 **rak szyjki macicy** • jakość życia • stan emocjonalny • funkcjonowanie fizyczne • obraz ciała
 184 **cervical cancer** • quality of life • emotional function • physical functioning • body image
- 191 **rak piersi** • mastektomia • poczucie koherencji (SOC) • akceptacja choroby • radzenie sobie z chorobą
 192 **breast cancer** • mastectomy • sense of coherence (SOC) • disease acceptance • coping with an illness
- 202 **etiopatogeneza nowotworów** • samoorganizacja struktur dysypatywnych • termodynamika medyczna • terapia nowotworów
 • informatonoz • entropia genetyczna • rak
 203 **cancer etiopathogenesis** • self-organization of dissipative structures • medical thermodynamics • cancer therapy •
 informatonosis • genetic entropy • cancer
- 210 **rak jajnika** • leczenie chirurgiczne • usunięcie śledziony • powikłania okołoperacyjne • całkowita cytoredukcja
 210 **ovarian cancer** • surgery • splenectomy • perioperative complications • complete cytoreduction
- 218 **rak jajowodu** • rozpoznanie • eczenie • czynniki prognostyczne • rokowanie
 218 **fallopian tube carcinoma** • diagnosis • treatment • prognostic factors • prognosis
- 229 **gruczolakorak** • rak jasnokomórkowy • rozmaz cytologiczny • komórki endocerykalne • HPV-18
 230 **cervical adenocarcinoma** • clear cell carcinoma • Pap smear • endocervical cells • HPV-18
- 238 **promienica** • guz miednicy mniejszej • antykoncepcyjna wkładka wewnątrzmaciczna • podejrzenie procesu złośliwego •
 leczenie nadmierne
 239 **actinomycosis** • pelvic tumor • contraceptive intrauterine device (IUD) • suspicion of malignancy • overtreatment
- 255 **chemioterapia perfuzyjna dootrzewnowa w warunkach hipertermii (HIPEC)** • znieczulenie ogólne •
 postępowanie okołoperacyjne • rak jajnika • rozsiew śródtrzewnowy
 256 **hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)** • general anesthesia • perioperative management • ovarian cancer •
 intraperitoneal cancer dissemination
- 264 **nowotwory germinalne i gonadalne jajnika** • współwystępowanie nowotworów germinalnych i gonadalnych •
 wole tarczycowe jajnika • leczenie chirurgiczne
 265 **ovarian germ cell and gonadal tumors** • coexistence of germ cell and gonadal tumors • struma ovarii • surgical treatment
- 274 **poczucie koherencji (SOC)** • sytuacja trudna • style radzenia sobie ze stresem • nowotwór narządów rodnych •
 akceptacja choroby
 275 **sense of coherence (SOC)** • difficult situation • ways of coping with stress • genital organ cancer • disease acceptance
- 286 **rak jajnika** • angiogeneza • bewacizumab • badania kliniczne
 286 **ovarian cancer** • angiogenesis • bevacizumab • clinical trials
- 295 **zespół paranowotworowy** • rak jajnika • rak endometrium • rak piersi • rak szyjki macicy
 295 **paraneoplastic syndromes** • ovarian cancer • endometrial cancer • breast cancer • cervical cancer
- 302 **nowotwór** • zaburzenia przystosowania • delirium • demencja • zaburzenia zachowania • leczenie
 302 **cancer** • adjustment disorders • delirium • dementia • behavioral disorders • treatment