

# Current Gynecologic Oncology

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

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

## W numerze:

strona 190

Hipofrakcjonowanie w radioterapii hemostatycznej w zaawansowanym raku pochwy i szyjki macicy. Doświadczenia własne i przegląd piśmiennictwa

strona 197

Preparaty siRNA w terapii genowej raka jajnika

strona 225

Częściowa resekcja szóstego segmentu wątroby u młodej kobiety ze wznową pierwotnie zaawansowanego raka jajnika – opis przypadku

## In this issue:

page 190

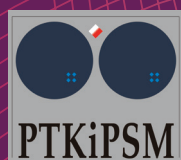
Hypofractionation in hemostatic radiotherapy in advanced vaginal and cervical cancer. Our experience and review of literature

page 197

siRNA preparations in gene therapy of ovarian cancer

page 225

Partial resection of the sixth segment of the liver in a young woman with recurrent ovarian cancer – case report



# Current Gynecologic Oncology

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

## 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.com.pl

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 Medycznych

„Meddea” (to English and Russian)

Proofreading:

Marta Durczyńska,

Marcin Mruwczynski

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

Editor-in-Chief

*Redaktor Naczelny*

**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**

Jerozolima

**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.  
Beata Śpiewankiewicz

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

Zasady  
prenumeraty  
na stronie 224

Copyright 2014  
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* ..... 184

### PROCEDURA RECENZOWANIA

*PEER-REVIEW PROCEDURE* ..... 186

### REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

*INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS* ..... 188

### ARTYKUŁ REDAKCYJNY

*EDITORIAL* ..... 190

#### **Ryszard Krynicki, Agnieszka Nalewczyńska, Bogusław Lindner, Beata Śpiewankiewicz**

Hipofrakcjonowanie w radioterapii hemostatycznej  
w zaawansowanym raku pochwy i szyjki macicy.  
Doświadczenia własne i przegląd piśmiennictwa  
*Hypofractionation in hemostatic radiotherapy  
in advanced vaginal and cervical cancer.  
Our experience and review of literature* ..... 190

### PRACE ORYGINALNE I POGLĄDOWE

*ORIGINAL CONTRIBUTIONS* ..... 197

#### **Magdalena Pankowska, Anna Stachurska, Małgorzata Woźniak, Maciej Małecki**

Preparaty siRNA w terapii genowej raka jajnika  
*siRNA preparations in gene therapy of ovarian cancer* ..... 197

#### **Krystyna Kurowska, Emilia Kierzenkowska**

Poczucie koherencji a zachowania zdrowotne  
wśród kobiet w okresie menopauzalnym  
*Sense of coherence in relation to health behaviors  
among women in menopausal period* ..... 206

#### **Barbara Kozakiewicz, Piotr Artur Wincianas**

Lekarska odpowiedzialność zawodowa  
*Professional liability of physicians* ..... 216

### PRACE KAZUISTYCZNE

*CASE REPORTS* ..... 225

#### **Paweł Knapp, Piotr Bernaczyk, Alicja Szytejk**

Częściowa resekcja szóstego segmentu wątroby  
u młodej kobiety ze wznową pierwotnie zaawansowanego  
raka jajnika – opis przypadku  
*Partial resection of the sixth segment of the liver  
in a young woman with recurrent ovarian cancer –  
case report* ..... 225

#### **Rafał Moszyński, Tomasz Kościński, Bartosz Burchardt, Sebastian Szubert, Stefan Sajdak**

Łaskonabłonkowy rak pochwy u pacjentki z całkowitym  
wypadaniem narządów płciowych – opis przypadku  
*Squamous cell vaginal cancer in a patient with complete  
pelvic organ prolapse – case report* ..... 233

#### **Maria Szubert, Paulina Kwiatkowska-Wypych, Martyna Sikora, Jarosław Szwałski, Jacek Suzin, Katarzyna Kowalczyk-Amico**

Gruczolowy rak szyjki macicy czy rak endometrium –  
trudności w diagnostyce  
*Glandular cancer of the cervix or endometrial cancer –  
difficulties in diagnostics* ..... 239

#### **Janina Markowska, Radosław Mądry, Karolina Jaszczyńska-Nowinka, Bartosz Kasprzak, Paweł Kurzawa, Jan Bręborowicz**

Ziarnina olbrzymich rozmiarów w pochwie  
po operacji manchesterskiej  
*Granulation tissue of large size in the vagina  
after Manchester operation* ..... 245

# Sposób na drogi moczowe

## URIVAC®

Suplement diety

to suplement diety zalecany do stosowania w profilaktyce nawracających stanów zapalnych dróg moczowych. Działanie preparatu opiera się na immunomodulacji, czyli wzmacnianiu układu odpornościowego organizmu poprzez podanie lizatów – wysoko oczyszczonych, nieszkodliwych części inaktywowanych mikroorganizmów – sześciu opatentowanych szczepów bakteryjnych, które stanowią najczęstszą przyczynę stanów zapalnych dróg moczowych.

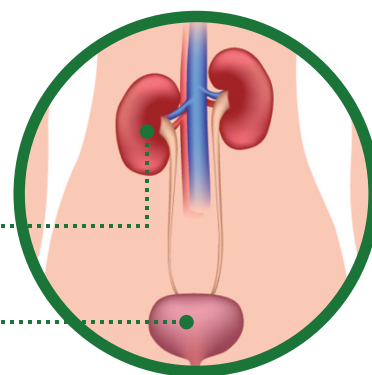


### Zakażenia układu moczowego (ZUM)

to druga co do częstości infekcja, po grypie i objawach grypopodobnych, z którą chorzy zwracają się do lekarza pierwszego kontaktu.





Lekarze rozróżniają zakażenia **dolnego** i **górnego** odcinka dróg moczowych. Zakażenia **górných** dróg moczowych to **ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek** i jego powikłania.

Do zakażeń **dolnych** dróg moczowych należą **zapalenie pęcherza** oraz **zapalenie pęcherza wraz z zapaleniem cewki moczowej**.



Za około **80%** przypadków odpowiedzialna jest bakteria *Escherichia coli*.

### ZUM rozpoznaje się zazwyczaj po objawach, takich jak:

-  częste oddawanie moczu małymi porcjami
-  pieczenie w okolicy cewki moczowej
-  skurczowy ból w podbrzuszu
-  uczucie parcia na pęcherz i konieczność oddawania moczu również w nocy.

**Niekiedy mogą pojawić się gorączka, dreszcze, nudności, a także krew w moczu.**

**URIVAC®** zawiera liofilizat następujących mikroorganizmów:

***Klebsiella pneumoniae*** – pateczka zapalenia płuc o dużej zjadliwości, stanowi przyczynę zakażeń układu pokarmowego, kości, stawów i dróg moczowych, niekiedy doprowadzając również do wystąpienia sepsy.

***Pseudomonas aeruginosa*** – stanowi przyczynę infekcji w obrębie ucha środkowego i zewnętrznego u dzieci, zakażeń ran, zakażeń układu oddechowego, zakażeń wsierdza, zapalenia opon mózgowych, zakażeń układu moczowego, a także kości i stawów.

***Enterococcus faecalis*** – groźny paciorkowiec katowy, powoduje najczęściej zapalenie wsierdza, zakażenia układu moczowego, zakażenia prostaty i najądrzy.

***Escherichia coli*** – pateczka okrężnicy, jest najczęstszą przyczyną zakażeń dróg moczowych (60–80%).

***Proteus mirabilis*** – stanowi przyczynę około 30% infekcji dróg moczowych u chłopców i młodych mężczyzn.

***Propionibacterium acnes*** – stanowi florę fizjologiczną skóry, układu pokarmowego, oddechowego oraz dróg moczowo-płciowych. U pacjentów z osłabioną odpornością może powodować zakażenia, a u młodziży stanowi przyczynę 80% przypadków trądziku.



## 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.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl). 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.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl). 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 exclusively copyrights to submitted manuscripts. Copyright issues are also referred to in the section of “Copyright” of Notice to “Instructions to Contributors” published in each copy of *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* and in the Internet.

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

# PROCEDURA RECENZOWANIA

## PEER-REVIEW PROCEDURE

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

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

Prace zgłoszone do publikacji są najpierw oceniane przez Redaktora Naczelnego i/lub redaktorów pomocniczych. Prace niepełne albo niespełniające wymogów są odsyłane do autorów bez szczegółowego wyjaśnienia. Prace spełniające wymogi formalne podlegają dalszej ocenie. Każda praca jest rejestrowana pod konkretnym numerem, a następnie przesyłana do oceny dwóm niezależnym recenzentom – uznanym specjalistom w dziedzinie, której dotyczy artykuł, spoza jednostki, w której afiliowani są autorzy artykułu, niepozostającym z nimi w konflikcie interesów (podległość zawodowa, pokrewieństwo, bezpośrednia współpraca naukowa w ciągu ostatnich dwóch lat poprzedzających przygotowanie recenzji). Redakcja *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* stosuje model recenzji typu *double-blind review*, tzn. autorom nie są ujawniane nazwiska recenzentów i odwrotnie – recenzenci nie znają tożsamości autorów i pozostałych recenzentów (niemniej w trosce o jawność i transparentność procedury redakcja w ostatnim numerze w danym roku kalendarzowym, a także na stronie internetowej czasopisma publikuje listę wszystkich recenzentów oceniających prace w tym czasie). Proces recenzowania trwa zwykle od 3 do 5 tygodni. Recenzenci przedstawiają merytoryczne uzasadnienie oceny pracy i wyrażają 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. The process of peer-review usually extends over 3–5 weeks. Reviewers are expected to provide a content-oriented justification of their opinion and to express an unambiguous rating of the manuscript choosing one of the following options:

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

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

**Rzetelność naukowa**

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

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

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

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

**Scientific honesty**

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

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

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

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



# REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

## INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS

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

**Prace prosimy przesyłać na adres:**

**Medical Communications**

**ul. Powsińska 34**

**02-903 Warszawa**

### **Wymaganie etyczne**

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

### **Maszynopis**

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

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

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

**Manuscripts should be addressed to:**

**Medical Communications**

**ul. Powsińska 34**

**02-903 Warszawa, Poland**

### **Ethical requirements**

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

### **Manuscript**

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

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

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

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

#### **Piśmiennictwo**

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

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

#### **Tabele**

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

#### **Ryciny**

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

#### **Nośniki komputerowe**

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

#### **Prawa autorskie**

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

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

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

#### **References**

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

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

#### **Tables**

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

#### **Figures**

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

#### **Electronic media**

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

#### **Copyright**

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

Ryszard Krynicki<sup>1</sup>, Agnieszka Nalewczyńska<sup>1</sup>, Bogusław Lindner<sup>2</sup>, Beata Śpiewankiewicz<sup>1</sup>

## Hipofrakcjonowanie w radioterapii hemostatycznej w zaawansowanym raku pochwy i szyjki macicy. Doświadczenia własne i przegląd piśmiennictwa

Hypofractionation in hemostatic radiotherapy in advanced vaginal and cervical cancer.

Our experience and review of literature

Гипофракционирование в гемостатической радиотерапии в продвинутой стадии рака влагалища и шейки матери. Личные наблюдения и обзор литературы

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Beata Śpiewankiewicz

<sup>2</sup> Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Szutkowski

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

<sup>1</sup> Department of Gynecologic Oncology, Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Beata Śpiewankiewicz, MD, PhD

<sup>2</sup> Department of Teleradiotherapy, Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Zbigniew Szutkowski, MD, PhD

Correspondence to: Department of Gynecologic Oncology, Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw, W.K. Roentgena 5, 02-781 Warsaw, Poland

### Streszczenie

W ginekologii onkologicznej – mimo istnienia sprawdzonych metod profilaktyki – ponad 60% pacjentek zgłasza się do lekarza dopiero w późnym stopniu klinicznego zaawansowania choroby. Pierwszymi symptomami zaawansowanego raka szyjki macicy i pochwy są często obfite krwawienia, spowodowane znaczną kruchością guza. Celem pracy była ocena wpływu sposobu frakcjonowania dawki na efekt paliatywnego hemostatycznego napromieniania. W latach 2001–2012 w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie leczono w ten sposób 67 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka szyjki macicy i pochwy. Z powodu masywnego krwawienia osiem pacjentek z rakiem szyjki macicy wymagało podwiązania naczyń podbrzusznym drogą laparotomii bądź laparoskopii. Analizowaną grupę tworzyły 63 chore z rakiem szyjki macicy i cztery z rakiem pochwy. Bezpośredni efekt hemostatyczny, mierzony całkowitym ustąpieniem krwawienia z narządu rodowego po zakończeniu napromieniania, uzyskano w 57 przypadkach (85%). W wyniku nawrotów krwawienia 16 pacjentek wymagało wdrożenia drugiego etapu radioterapii, po którym omawiany objaw ustąpił. W analizowanym materiale nie stwierdzono wpływu sposobu frakcjonowania dawki na efekt hemostatyczny. Częściowe ustąpienie krwawienia po pierwszym etapie napromieniania stwierdzono głównie u pacjentek z niskimi parametrami hemoglobiny (poniżej 9 g/dl) i naciekającym typem wzrostu nowotworu. W przypadku ośmiu chorych – z uwagi na wyraźną regresję nowotworu – zdecydowano o wdrożeniu leczenia radykalnego. U wszystkich pacjentek tolerancja terapii była dobra. U żadnej z nich nie stwierdzono wczesnego ostrego odzynu popromiennego ze strony jelit i pęcherza moczowego.

**Słowa kluczowe:** rak szyjki macicy, rak pochwy, radioterapia, efekt hemostatyczny, hipofrakcjonowanie

### Abstract

In gynecologic oncology – despite the existence of proven methods of prevention – more than 60% of patients consult the doctor only at the advanced clinical stage of the disease. The first symptom of advanced cervical and vaginal cancer is often heavy bleeding, due to the considerable fragility of the tumor. The aim of the study was to evaluate the impact of dose fractionation method on the effect of palliative hemostatic radiotherapy. In the years 2001–2012, 67 patients with a diagnosis of advanced cervical and vaginal cancer were treated using this method in the Department of Gynecologic Oncology, Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw. Because of the massive bleeding, eight patients with cervical cancer required ligation of the iliac vessels by means of laparotomy or laparoscopy. The study group consisted of 63 patients with cervical cancer and four patients with vaginal cancer. A direct hemostatic effect, as measured by complete cessation of vaginal bleeding after radiotherapy, was obtained in 57 (85%) cases.

As a result of recurrent bleeding, 16 patients required the second stage of radiotherapy, which was followed by resolution of the above-mentioned symptom. In the analyzed material, no impact of dose fractionation method on the hemostatic effect was observed. A partial response (cessation of bleeding) after the first stage of radiotherapy was mainly achieved in patients with low hemoglobin levels (less than 9 g/dL) and invasive type of tumor growth. In the case of eight patients – due to a marked regression of tumors – it was decided to implement a radical treatment. In all patients, the treatment was well tolerated. None of them had early acute radiation reactions in the bladder or intestines.

**Key words:** cervical cancer, vaginal cancer, radiotherapy, hemostatic effect, hypofractionation

## Содержание

В онкологической гинекологии, несмотря на существование проверенных методов профилактики, более 60% пациенток обращается к врачу лишь в поздней стадии клинического развития болезни. Первыми симптомами продвинутой стадии рака шейки матки и влагалища являются частые обильные кровотечения, вызванные значительной ломкостью опухоли. Целью работы была оценка влияния способа фракционирования дозы на эффект палиативного гемостатического облучения. В 2001–2012 годах в Клинике онкологической гинекологии Центра онкологии – Института им. Марии Склодовской-Кюри в Варшаве таким образом лечилось 67 больных с диагнозом продвинутой стадии рака шейки матки и влагалища. Из-за массивного кровотечения восьми пациенткам с раком шейки матки необходимо было перевязка подчревных сосудов путем лапаротомии либо лапароскопии. В анализируемую группу входило 63 больные с раком шейки матки и четыре с раком влагалища. Прямой гемостатический эффект, измеряемый полным прекращением кровотечения из детородного органа после окончания облучения, был получен в 57 случаях (85%). В результате повторения кровотечений у 16 пациенток требовалось ввести второй этап радиотерапии, после которого упомянутый симптом исчез. В анализируемом материале не обнаружено влияния способа фракционирования дозы на гемостатический эффект. Частичное прекращение кровотечения после первого этапа облучения обнаружено в основном у пациенток с низкими параметрами гемоглобина (ниже 9 г/дл) и инфильтративным типом роста новообразования. В случае восьми больных – принимая во внимание регрессию новообразования – было решено внедрить радикальное лечение. У всех пациенток переносимость терапии была положительной. Ни у одной из них не обнаружено ранней острой пострадикационной реакции со стороны кишечника и мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, рак влагалища, радиотерапия, гемостатический эффект, гипофракционирование

## WSTĘP

W ginekologii onkologicznej – mimo istnienia sprawdzonych metod profilaktyki – ponad 60% chorych zgłasza się do lekarza dopiero w późnym stopniu klinicznego zaawansowania choroby. Pierwszymi symptomami zaawansowanego raka szyjki macicy i pochwy są często obfite krwawienia, spowodowane znaczną kruchością guza<sup>(1)</sup>. Guzy naciekające szyjkę macicy lub rozwijające się w jej kanale i nowotwory pochwy powodują krwawienia na skutek naciekania ścian naczyń krwionośnych. Naciekający typ guza jest mniej promienioczuły niż guzy egzofityczne. Wynika to z inwazji do naczyń krwionośnych i większej hipoksji w obrębie guza<sup>(2)</sup>. Według Światowej Organizacji Zdrowia niedokrwistość zagrażającą życiu stwierdza się, gdy stężenie hemoglobiny nie przekracza 6,5 g/dl. Najczęściej taki stan towarzyszy znacznemu zaawansowaniu nowotworu. Szacuje się, że u około 6–10% pacjentek z rozpoznaniem rozrostem złośliwym wystąpi krwawienie z dróg rodnych<sup>(3)</sup>. Chore hospitalizowane w ośrodkach nieonkologicznych leczone są zazwyczaj przetaczaniem koncentratu krwinek czerwonych. Leczenie krwią może jednak wywołać liczne objawy niepożądane, zarówno immunizacyjne, jak i niezwiązane z immunizacją<sup>(4,5)</sup>. Istnieje wiele sposobów hamowania krwawienia z dróg rodnych: rozwiązania miejscowe, takie jak tamponowanie,

## BACKGROUND

In gynecologic oncology – despite the existence of proven methods of prevention – more than 60% of patients consult the doctor only at the advanced clinical stage of the disease. The first symptom of advanced cervical and vaginal cancer is often heavy bleeding, due to the considerable fragility of the tumor<sup>(1)</sup>. Tumors infiltrating the cervix or developing in the cervical canal as well as vaginal tumors cause bleeding due to invasion of blood vessel walls. The invasive type of tumor is less radiosensitive than exophytic tumors. This is due to the invasion of blood vessels and increased hypoxia within the tumor<sup>(2)</sup>.

According to the World Health Organization, life-threatening anemia is when hemoglobin levels do not exceed 6.5 g/dL. This condition is usually related to a significantly advanced cancer. It is estimated that approximately 6–10% of patients diagnosed with a malignant tumor will experience vaginal bleeding<sup>(3)</sup>. Patients hospitalized in non-oncological centers are usually treated with red blood cell transfusion. Transfusion therapy, however, may cause numerous undesirable effects both related and unrelated to immunization<sup>(4,5)</sup>.

There are many methods to stop vaginal bleeding: local solutions, such as tampons or application of synthetic



założenie materiału syntetycznego (np. Spongostanu) bezpośrednio na tkanki krwawiące, oraz stosowanie leków obkurczających naczynia krwionośne. Masywne krwawienia często wymagają działań natychmiastowych – w postaci embolizacji naczyń biodrowych<sup>(6)</sup> albo interwencji chirurgicznych, polegających na wycięciu narządu czy podwiązaniu tętnic biodrowych<sup>(7-9)</sup>. Należy pamiętać, że w przypadku rozległych nacieków w przymaciczach zabieg chirurgiczny niekiedy okazuje się niemożliwy do przeprowadzenia. Alternatywną metodą leczenia jest napromienianie. Jak podają Kapp i wsp.<sup>(10)</sup>, wcześniejsza embolizacja naczyń nie wpływa na następną radioterapię.

Celem pracy była ocena wpływu sposobu frakcjonowania dawki na efekt paliatywnego hemostatycznego napromieniania.

## MATERIAŁ I METODA

W latach 2001–2012 w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie napromieniano paliatywnie z założeniem hemostatycznym 67 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka szyjki macicy i pochwy. Osiem pacjentek z rakiem szyjki macicy – z powodu masywnego krwawienia – wymagało podwiązania naczyń biodrowych drogą laparotomii lub laparoskopii. Analizowaną grupę tworzyły 63 chore z rakiem szyjki macicy i cztery z rakiem pochwy. Wiek pacjentek wahał się od 35 do 86 lat (średnia: 61 lat).

Podstawą rozpoznania raka szyjki macicy i pochwy było badanie histopatologiczne. Raka płaskonabłonkowego pochwy i szyjki macicy stwierdzono u 61, a raka gruczołowego szyjki macicy – u sześciu pacjentek. Stopień klinicznego zaawansowania ustalano według klasyfikacji FIGO, na podstawie obowiązujących standardów postępowania. Stopień II raka szyjki macicy ustalono u ośmiu, III – u 50, a IV – u pięciu chorych. Rak pochwy w III stopniu zaawansowania wystąpił u trzech pacjentek, a w stopniu IV – u jednej. Z powodu znacznego wodonercza i podwyższonych parametrów nerkowych u 10 chorych wykonano nefrostomię, w tym u trzech obustronną.

Poziom hemoglobiny poniżej 6 g/dl stwierdzono w 6% przypadków, w przedziale 6–9 g/dl – w 52%. U pozostałych chorych (42%) wartość ta wynosiła powyżej 9 g/dl. U pacjentek z poziomem hemoglobiny niższym od 9 g/dl przetoczono 1–6 jednostek masy erytrocytarnej. Naciekający typ wzrostu raka szyjki macicy wystąpił u 27 (40%) chorych, u pozostałych 40 (60%) kobiet oceniono nowotwór jako kalafiorowaty, egzofityczny rozrost.

U wszystkich chorych wykonano napromienianie z pól zewnętrznych fotonami X 6 lub 15 MeV bądź wiązkami gamma Co-60, techniką czteropolową (*box*) albo dwóch pól przeciwnych, a także technikę konformalną 3D na obszar miednicy mniejszej. U 40 pacjentek stosowano dawki 4 Gy w pięciu frakcjach lub 5 Gy w czterech frakcjach, do dawki całkowitej 20 Gy. W 23 przypadkach zdecydowano się na 10 frakcji po 3 Gy, do dawki całkowitej 30 Gy, a w czterech – na dawkę

materials (e.g. Spongostan) directly on the bleeding tissues, as well as the use of vasoconstrictive agents. Massive bleeding often requires immediate action in the form of embolization of the iliac vessels<sup>(6)</sup> or surgical interventions involving resection of the organ or ligation of the iliac arteries<sup>(7-9)</sup>. One should bear in mind that in the case of extensive infiltration of the parametrium, surgery is sometimes impossible. An alternative method of treatment is radiotherapy. According to Kapp *et al.*<sup>(10)</sup>, a previous embolization of vessels does not affect the following radiotherapy.

The aim of the study was to evaluate the impact of dose fractionation method on the effect of palliative hemostatic radiotherapy.

## MATERIAL AND METHOD

In the years 2001–2012, 67 patients with a diagnosis of advanced cervical and vaginal cancer underwent palliative hemostatic radiotherapy in the Department of Gynecologic Oncology, Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw. Because of the massive bleeding, eight patients with cervical cancer required ligation of the iliac vessels by means of laparotomy or laparoscopy. The study group consisted of 63 patients with cervical cancer and four patients with vaginal cancer. The age of study subjects ranged from 35 to 86 years (mean: 61 years).

The diagnosis of cervical and vaginal cancer was based on histopathological assessment. Squamous cell carcinoma of the vagina and cervix was observed in 61 patients, whereas cervical adenocarcinoma – in six patients. The clinical stage was determined according to the FIGO classification, based on the applicable standards. Stage II cervical cancer was diagnosed in eight, stage III – in 50, and stage IV – in five patients. Stage III vaginal cancer occurred in three patients, and stage IV – in one subject. Because of a significant hydronephrosis and elevated renal parameters, 10 patients underwent nephrostomy, including bilateral nephrostomy in three cases.

Hemoglobin levels of less than 6 g/dL were found in 6% of the cases, and in the range of 6–9 g/dL – in 52%. In the remaining patients (42%) these values were greater than 9 g/dL. Patients with hemoglobin levels lower than 9 g/dL were transfused 1–6 RBC units. The infiltrative growth pattern of cervical cancer was observed in 27 (40%) patients, whereas in the remaining 40 (60%) women, the tumor was described as cauliflower-like, exophytic growth.

All patients underwent external beam radiation with photons X 6 or 15 MeV or gamma beam Co-60, by means of four-field technique (*box*) or two opposing fields, as well as 3D conformal technique in the pelvic area. In 40 patients, doses of 4 Gy in five fractions or 5 Gy in four fractions were used, to a total dose of 20 Gy. In 23 cases, it was decided to use 10 fractions of 3 Gy, to the total dose of 30 Gy, and in four cases – a single dose of 10 Gy. The fractionation scheme depended mainly on the age and general condition of patients.

jednorazową 10 Gy. Schematy frakcjonowania zależały głównie od wieku i sprawności ogólnej pacjentek.

Bezpośredni efekt hemostatyczny oceniano tuż po zakończeniu napromieniania. W przypadku nawrotu krwawień w różnym przedziale czasowym powtarzano terapię według schematu jak poprzednio, z reguły 5 × 4 Gy lub 1 × 10 Gy. Za pomocą skali RTOG/EORTC oceniano odczyny popromienne jelit i pęcherza moczowego. Odczyny późne badano u chorych, które przeżyły ponad rok od zakończenia radioterapii.

## WYNIKI

Bezpośredni efekt hemostatyczny, mierzony całkowitym ustąpieniem krwawienia (*complete response*, CR) z narządu rodniczego po zakończeniu leczenia napromienianiem, uzyskano u 57 (85%) chorych. W tej grupie znalazły się wszystkie pacjentki z rozrostem egzofitycznym i 17 z endofitycznym, naciekającym typem rozrostu oraz 35 z 67 chorych z hemoglobina poniżej 9 g/dl. W 15% przypadków uzyskano częściowe ustąpienie krwawień (*partial response*, PR). Z powodu nawrotów krwawienia (w różnym przedziale czasowym) 16 chorych wymagało wdrożenia drugiego etapu radioterapii, po którym omawiany objaw ustąpił.

W analizowanym materiale nie stwierdzono wpływu sposobu frakcjonowania dawki na hemostatyczny efekt napromieniania. Częściowe ustąpienie krwawienia po pierwszym etapie leczenia stwierdzono głównie u pacjentek z niskimi parametrami hemoglobiny (poniżej 9 g/dl) i naciekającym typem wzrostu nowotworu. W ośmiu przypadkach – z uwagi na wyraźną regresję nowotworu – postanowiono wdrożyć leczenie radykalne.

W trakcie obserwacji zmarło 46 chorych. Wśród tych, u których w drugim etapie leczenia wdrożono leczenie radykalne, w trakcie badań kontrolnych nie stwierdzono cech czynnego procesu nowotworowego.

U wszystkich chorych tolerancja leczenia była dobra. U żadnej pacjentki nie stwierdzono wczesnego ostrego odczynu popromiennego ze strony jelit i pęcherza moczowego. U chorych obserwowanych dłużej niż rok nie obserwowano ciężkich (III i IV stopień) powikłań popromiennych.

## OMÓWIENIE

Zastosowanie radioterapii o charakterze leczenia paliatywnego to zarówno napromienianie wiązkami z zewnątrz, jak i brachyterapia<sup>(11,12)</sup>. Radioterapia zmniejsza krwawienie na skutek zmniejszenia objętości guza i jego obkurczenia oraz przez uszczelnianie naczyń, co prowadzi do ich zwłóknienia.

Uszkodzenie naczyń krwionośnych przypisywano zmianom w śródbłonku naczyniowym. Niektórzy autorzy<sup>(13)</sup> przypuszczali, że bujanie śródbłonka powoduje niedrożność naczyń włosowatych, a nawet dużych żył i tętnic, podczas gdy zdaniem innych komórki śródbłonka większych naczyń są promieniooporne<sup>(14)</sup>.

A direct hemostatic effect was evaluated immediately after radiotherapy. In the case of recurrent bleeding, at different time intervals, the therapy was repeated according to the scheme as before, usually 5 × 4 Gy or 1 × 10 Gy. The scale RTOG/EORTC was used to evaluate radiation reactions in the bladder and intestines. Late reactions were assessed in patients who survived more than a year after the termination of radiotherapy.

## RESULTS

A direct hemostatic effect, as measured by complete response (CR) of the reproductive organ after termination of radiotherapy, was achieved in 57 (85%) patients. This group included all patients with exophytic growth, 17 patients with endophytic, invasive type of growth, and 35 of 67 patients with hemoglobin levels lower than 9 g/dL. In 15% of cases, a partial response (PR) was achieved. Due to recurrent bleeding (at different time intervals), 16 patients required the second stage of radiotherapy, which resulted in the resolution of the above-mentioned symptom.

In the analyzed material, no impact of dose fractionation method on hemostatic effect of radiotherapy was observed. A partial response after the first stage of treatment was mainly achieved in patients with low hemoglobin levels (lower than 9 g/dL) and invasive type of tumor growth. In eight cases – due to a marked regression of tumors – a radical treatment was implemented.

During the follow-up, 46 patients died. Among those who received radical treatment in the second stage of treatment, control examinations showed no signs of active neoplastic process.

In all patients, the treatment was well tolerated. None of them had early acute radiation reactions in the bladder or intestines. In patients followed up for more than a year, there were no severe (grade III and IV) radiation complications.

## DISCUSSION

The use of radiotherapy as palliative treatment includes both external beam radiation and brachytherapy<sup>(11,12)</sup>. Radiotherapy reduces bleeding due to a decrease in tumor volume and its shrinking, and by sealing the vessels leading to fibrosis.

Vascular damage was attributed to changes in the endothelium. Some authors<sup>(13)</sup> speculated that endothelial proliferation could result in the occlusion of capillaries, and even larger veins and arteries; however, according to other authors, endothelial cells of larger vessels are radiation-resistant<sup>(14)</sup>.

Modern radiotherapy, including brachytherapy and tele-radiotherapy, allows for various forms of radiation dose fractionation. The hemostatic effect of treatment is seen very quickly, after only a few fractions, usually within 12–48 hours. The palliative radiotherapy is based on simple

Współczesna radioterapia, w tym teleradioterapia i brachyterapia, pozwala na różne formy frakcjonowania dawki promieniowania. Hemostatyczny efekt leczenia jest widoczny bardzo szybko, po zaledwie kilku frakcjach, zazwyczaj w ciągu 12–48 godzin. Zasady radioterapii paliatywnej opierają się na prostych technikach i krótkim czasie leczenia przez zastosowanie wysokich dawek frakcyjnych (hipofrakcjonowanie) w celu uzyskania prawidłowej hemostazy, a tym samym – szybkiej poprawy komfortu pacjentki.

Napromienianie działa hemostatycznie w wyniku zwiększenia przylegania płytek krwi do unaczynionego śródbłonka oraz przez endogenne wydzielanie czynnika von Willebranda<sup>(15)</sup>. Długotrwały efekt tej terapii wiąże się natomiast z powstawaniem zwłóknień w naczyniach i zmniejszeniem masy guza<sup>(16,17)</sup>.

Nie ma ustalonych standardów dotyczących optymalnych dawek frakcyjnych czy całkowitych w przypadku paliatywnego hemostatycznego napromieniania. Schematy postępowania zależą od tradycji i doświadczeń poszczególnych ośrodków onkologicznych. Od ponad 20 lat stosuje się jednorazowe dawki 1000 cGy, w 60–71% przypadków przynoszące ustąpienie krwawień<sup>(18–21)</sup>. W razie nawrotu dolegliwości leczenie powtarzano w odstępach dwutygodniowych albo miesięcznych. Napromienianie narządu rodnego w dawce całkowitej 15 Gy, frakcjonowane po 3 Gy w pięciu frakcjach, i w dawce całkowitej 20 Gy, również w pięciu frakcjach, pozwala uzyskać efekt hemostatyczny u 88% chorych<sup>(22)</sup>. Wyższy odsetek ustąpienia krwawień z narządu rodnego (93,8% pacjentek) uzyskali Kim i wsp.<sup>(23)</sup>, stosujący podobne frakcjonowanie: 5 × 4 Gy i 5 × 5 Gy, do dawki całkowitej odpowiednio 20 i 25 Gy.

Według danych z piśmiennictwa napromienianie paliatywne w zaawansowanej chorobie nowotworowej narządu rodnego dawką całkowitą 3000 cGy w 10 frakcjach po 3 Gy techniką konformalną (3D) lub konwencjonalną (2D) bądź stosowanie brachyterapii HDR w dawkach 2 × 7 Gy pozwala na istotnie statycznie zmniejszenie krwawienia ( $p < 0,001$ )<sup>(24)</sup>. W materiale własnym w trakcie obserwacji po leczeniu tego typu nie stwierdzono znamiennej toksyczności i powikłań powyżej 2 w skali RTOG/EORTC.

Od 93 do 100% skuteczności w hamowaniu krwawienia u pacjentek z nasilonym krwawieniem z dróg rodných można uzyskać dzięki brachyterapii LDR w dawce 30 Gy lub HDR z kołowymi aplikatorami w dawce 10 Gy w dwóch frakcjach<sup>(25)</sup>.

Stosowanie jednorazowo wysokich dawek frakcyjnych zwiększa jednak ryzyko późnych powikłań popromiennych, oceniane na 16%. Te niestandardowe schematy frakcjonowania, a zwłaszcza wysokie dawki podawane w jednej frakcji, mogą zostać zastosowane u chorych obficie krwawiących, u których prognozowana długość życia nie przekracza roku. W takich przypadkach ryzyko wystąpienia późnych powikłań wolno pominąć<sup>(26,27)</sup>.

Nie wypracowano zatem jednolitych standardów postępowania w leczeniu ostrych krwawień z narządu rodnego. Optymalne dawkowanie i frakcjonowanie pozostaje nadal kontrowersyjne<sup>(28)</sup>. Van Lonkhuijzen i Thomas<sup>(29)</sup> uważają, że brakuje w literaturze standardów optymalnego,

techniques and short-time treatment, using high fractionated doses (hypofractionation) to obtain hemostasis and thus – a rapid improvement of patient's comfort.

Radiotherapy exerts a hemostatic effect by increasing the adhesion of platelets to the vascularized endothelium, and by endogenous secretion of von Willebrand factor<sup>(15)</sup>. Long-term effects of such treatment are associated with the development of vascular fibrosis and decrease in the tumor mass<sup>(16,17)</sup>.

There are no fixed standards regarding the optimal fractionated doses or total doses for palliative hemostatic radiotherapy. The procedures depend on the tradition and experience of cancer centers. For over 20 years, single doses of 1000 cGy have been used, which in 60–71% of cases have resulted in cessation of bleeding<sup>(18–21)</sup>. In the case of symptom recurrence, the treatment was repeated biweekly or monthly.

Reproductive organ irradiation at the total dose of 15 Gy, in five fractions 3 Gy each, and the total dose of 20 Gy, also in five fractions, provides a hemostatic effect in 88% of patients<sup>(22)</sup>. A higher percentage of response (93.8% of patients) was received by Kim *et al.*<sup>(23)</sup>, who used a similar fractionation: 5 × 4 Gy and 5 × 5 Gy, up to the total dose of 20 and 25 Gy, respectively.

According to the literature, palliative radiotherapy in advanced cancer of the reproductive organs, at the total dose of 3000 cGy in 10 fractions of 3 Gy, using the conformal (3D) or conventional (2D) technique, or using HDR brachytherapy in doses of 2 × 7 Gy, results in a statically significant reduction of bleeding ( $p < 0.001$ )<sup>(24)</sup>. In our material, during the follow-up after such treatment, there was no significant toxicity or complications above grade 2 in the RTOG/EORTC scale.

Effectiveness of 93–100% in cessation of bleeding in patients with severe vaginal bleeding can be obtained using LDR brachytherapy at a dose of 30 Gy, or HDR with circular applicators at a dose of 10 Gy in two fractions<sup>(25)</sup>.

A single use of high fractionated doses increases the risk of late radiation complications, estimated at 16%. These non-standard schemes of fractionation, and in particular high doses administered in one fraction, can be used in severely bleeding patients, in whom life expectancy does not exceed one year. In such cases, the risk of late complications can be skipped<sup>(26,27)</sup>.

Thus, no uniform standards for the treatment of acute vaginal bleeding have been developed. Optimal dosage and fractionation remains controversial<sup>(28)</sup>. Van Lonkhuijzen and Thomas<sup>(29)</sup> pointed out the lack of optimal, harmonized procedures in literature, which would allow for the development of standards for palliative radiotherapy. In most cases, the choice of treatment depends on the age of the patient, degree of patient's overall efficiency, tumor stage, comorbidities and life expectancy. In our material, the same factors determined the eligibility of patients for the appropriate

ujednoliconego postępowania, które z kolei pozwalałyby na wypracowanie standardów paliatywnego napromieniania. W większości przypadków dobór leczenia zależy od wieku chorej, stopnia sprawności ogólnej, zaawansowania nowotworu, chorób współistniejących i przewidywanej długości życia. W naszym materiale te same czynniki decydowały o kwalifikowaniu pacjentek do odpowiedniego schematu frakcjonowania dawki. Radioterapia paliatywna pozostaje jednak pierwszą linią leczenia zmierzającego do miejscowej kontroli krwawień<sup>(30,31)</sup>.

Trzeba pamiętać, że obfite krwawienia mogą towarzyszyć także mniej zaawansowanym nowotworom narządu rodowego. Wówczas rozważyć należy napromienianie wysokimi frakcjami w celu uzyskania efektu hemostatycznego, a następnie – po ustąpieniu krwawienia – dążyć do radykalizacji leczenia na podstawie obowiązujących standardów, z wykorzystaniem współczesnych zdobyczy radioterapii. Dawki całkowite stosowane w leczeniu radykalnym muszą uwzględniać pierwszy etap leczenia.

W materiale własnym pacjentki – zarówno te we wczesnym stopniu zaawansowania choroby, jak i te, u których stwierdzono wyraźną regresję nowotworu po pierwszym etapie napromieniania – w drugim etapie leczono z założeniem radykalnym. Przed podjęciem ostatecznej decyzji należy kierować się zasadą, że objawy niepożądane nie mogą przeważać nad oczekiwanymi efektami leczenia i pogorszyć jakości życia.

## WNIOSKI

1. Sposób frakcjonowania dawki i dawka całkowita nie wpływają na efekt hemostatycznego paliatywnego napromieniania.
2. Hemostatyczny efekt radioterapii zależy od wyjściowego poziomu hemoglobiny i typu wzrostu nowotworu.
3. Wysokie dawki frakcyjne podawane w skróconym czasie leczenia są dobrze tolerowane przez pacjentki.
4. Nie stwierdzono późnych ciężkich powikłań po leczeniu.

## Piśmiennictwo/Bibliography

1. DiSaia P.J., Creasman W.T.: *Gynecologic Oncology*. Mosby, St. Louis 1993; 58–125.
2. Biswal B.M., Lal P., Rath G.K., Mohanti B.K.: Hemostatic radiotherapy in carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1995; 50: 281–285.
3. Pereira J., Phan T.: Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist* 2004; 9: 561–570.
4. Blohmer J.U., Dunst J., Harrison L. i wsp.: Cancer-related anemia: biological findings, clinical implications and impact on quality of life. *Oncology* 2005; 68 supl. 1: 12–21.
5. Podolak-Dawidziak M., Dwilewicz-Trojaczek J.: Kliniczne znaczenie niedokrwistości towarzyszącej chorobie nowotworowej. *Onkol. Prakt. Klin.* 2005; 1: 211–216.
6. Higgins C.B., Bookstein J.J., Davis G.B. i wsp.: Therapeutic embolization for intractable chronic bleeding. *Radiology* 1977; 122: 473–478.
7. Gassibe E.F., Gassibe E.: Laparoscopic ligation of hypogastric arteries using the Hulka clip to arrest massive vaginal bleeding

dose fractionation scheme. Palliative radiotherapy remains the first-line treatment aimed at the local control of bleeding<sup>(30,31)</sup>.

One should bear in mind that heavy bleeding may also be related to less advanced tumors of the reproductive organs. In such cases, consideration should be given to high fractions of radiation in order to obtain hemostatic effect, and then – after cessation of bleeding – to radicalization of treatment on the basis of existing standards, using modern achievements of radiotherapy. Total doses used in the radical treatment must involve the first stage of treatment.

In our study, patients in the early stage of the disease as well as those who had a marked tumor regression after the first stage of radiotherapy, were treated radically in the second stage of therapy. Prior to making the final decision, we should take into account that undesirable effects cannot outweigh the expected effects of treatment or worsen the quality of life.

## CONCLUSION

1. The method of dose fractionation and the total dose do not affect the hemostatic effect of palliative radiotherapy.
2. A hemostatic effect of radiotherapy depends on the initial hemoglobin level and the type of tumor growth.
3. High fractionated doses administered in a shortened period of treatment are well tolerated by patients.
4. There were no severe late complications after treatment.

due to stage IIb cervical carcinoma. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 1997; 4: 259–261.

8. Skreń A., Obrzut S., Stachurski J.: [Laparoscopic ligation of the internal iliac artery in bleeding cervix carcinoma]. *Zentralbl. Gynakol.* 1995; 117: 486–490.
9. Dubuc-Lissoir J.: Use of a new energy-based vessel ligation device during laparoscopic gynecologic oncologic surgery. *Surg. Endosc.* 2003; 17: 466–468.
10. Kapp K.S., Poschauko J., Tauss J. i wsp.: Analysis of the prognostic impact of tumor embolization before definitive radiotherapy for cervical carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62: 1399–1404.
11. Biswal B.M., Lal P., Rath G.K., Mohanti B.K.: Hemostatic radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1995; 50: 281–285.
12. Caulk R.M.: Review of seventeen years' experience with transvaginal roentgen therapy in cervical cancer. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 1956; 76: 965–971.
13. Wolbach S.B.: The pathological history of chronic x-ray dermatitis and early x-ray carcinoma. *J. Med. Res.* 1909; 21: 415–449.
14. Efskind D.: Vaskuläre Veränderungen nach intravenösen Injektion von Thoriumdioxid. *Acta Chir. Scand.* 1940; 84: 177–186.
15. Kraiphil P., Srisupundit S., Kiatgumjakajorn S., Pairachet V.: The experience in using whole pelvic irradiation in management of massive bleeding from carcinoma of the uterine cervix. *J. Med. Assoc. Thai.* 1993; 76 supl. 1: 78–81.
16. Verheij M., Dewit L.G., Boomgaard M.N. i wsp.: Ionizing radiation enhances platelet adhesion to the extracellular matrix of human endothelial cells by an increase in the release of von Willebrand factor. *Radiat. Res.* 1994; 137: 202–207.



17. Yarnold J., Brotons M.C.: Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother. Oncol.* 2010; 97: 149–161.
18. Halle J.S., Rosenman J.G., Varia M.A. i wsp.: 1000 cGy single dose palliation for advanced carcinoma of the cervix or endometrium. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986; 12: 1947–1950.
19. Onsrud M., Hagen B., Strickert T.: 10-Gy single-fraction pelvic irradiation for palliation and life prolongation in patients with cancer of the cervix and corpus uteri. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82: 167–171.
20. Boulware R.J., Cadera J.B., Delclos L. i wsp.: Whole pelvis megavoltage irradiation with single doses of 1000 rad to palliate advanced gynecologic cancers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1979; 5: 333–338.
21. Chafe W., Fowler W.C., Currie J.L. i wsp.: Single-fraction palliative pelvic radiation therapy in gynecologic oncology: 1,000 rads. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984; 148: 701–705.
22. Rasool M.T., Manzoor N.A., Mustafa S.A. i wsp.: Hypofractionated radiotherapy as local hemostatic agent in advanced cancer. *Indian J. Palliat. Care* 2011; 17: 219–221.
23. Kim D.H., Lee J.H., Ki Y.K. i wsp.: Short-course palliative radiotherapy for uterine cervical cancer. *Radiat. Oncol. J.* 2013; 31: 216–221.
24. Cihoric N., Crowe S., Eychmüller S. i wsp.: Clinically significant bleeding in incurable cancer patients: effectiveness of hemostatic radiotherapy. *Radiat. Oncol.* 2012; 7: 132.
25. Grigsby P.W., Portelance L., Williamson J.F.: High dose rate (HDR) cervical ring applicator to control bleeding from cervical carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2002; 12: 18–21.
26. Halle J.S., Rosenman J.G., Varia M.A. i wsp.: 1000 cGy single dose palliation for advanced carcinoma of the cervix or endometrium. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986; 12: 1947–1950.
27. Patrício M.B., Tavares M.A., Guimarães M.F. i wsp.: Haemostatic and antialgic effects of the 25 MV photon beam concentrated dose in the treatment of carcinoma of the cervix. *J. Surg. Oncol.* 1987; 34: 133–135.
28. Pereira J., Phan T.: Management of bleeding in patient with advanced cancer. *Oncologist* 2004; 9: 561–570.
29. van Lonkhuijzen L., Thomas G.: Palliative radiotherapy for cervical carcinoma, a systematic review. *Radiother. Oncol.* 2011; 98: 287–291.
30. Kojs Z., Maciejewski B., Urbański K., Skołyśzewski J.: Wstępna ocena tolerancji i wczesnych wyników paliatywnego napromieniania wysokimi dawkami frakcyjnymi chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. *Nowotwory* 1986; 36: 46–51.
31. Kojs Z., Maciejewski B., Skołyśzewski J. i wsp.: Ocena skuteczności paliatywnego napromieniania wysokimi dawkami frakcyjnymi (hipofrakcjonowanie) chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. *Nowotwory* 1990; 40 supl.: 70–77.

## 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**.

Magdalena Pankowska, Anna Stachurska, Małgorzata Woźniak, Maciej Małecki

## Preparaty siRNA w terapii genowej raka jajnika

### siRNA preparations in gene therapy of ovarian cancer

### Препараты миРНК в генотерапии рака яичника

Katedra Farmacji Stosowanej i Bioinżynierii, Warszawski Uniwersytet Medyczny. Kierownik: prof. dr hab. n. farm. Maciej Małecki

Correspondence to: Mgr Magdalena Pankowska, Katedra Farmacji Stosowanej i Bioinżynierii, Wydział Farmaceutyczny WUM, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, www.farmacjamolekularna.edu.pl

Praca powstała w ramach realizacji projektu finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (DEC-2011/03/N/NZ1/00141).

Department of Applied Pharmacy and Bioengineering, Medical University of Warsaw. Head: Professor Maciej Małecki, MD, PhD

Correspondence: Magdalena Pankowska, Department of Applied Pharmacy and Bioengineering, Medical University of Warsaw, Banacha 1, 02-097 Warsaw, www.farmacjamolekularna.edu.pl

The study was carried out within the frame of a project financed by the National Science Centre (DEC-2011/03/N/NZ1/00141).

#### Streszczenie

Rak jajnika według statystyk zajmuje czwarte miejsce wśród zgonów z powodu nowotworów ginekologicznych. Wynika to zarówno z późnego rozpoznania choroby, spowodowanego brakiem charakterystycznych objawów, jak i stale niezadowolających efektów leczenia, m.in. ze względu na oporność komórek na chemioterapię. Poszukiwanie nowych metod terapii jest więc nadal aktualne. Uważa się, że obiecującą grupą potencjalnych leków przeciwnowotworowych mogą być preparaty, których aktywność opiera się na zjawisku interferencji RNA, czyli wyciszaniu genów za pomocą siRNA. Za odkrycie tego zjawiska Fire i wsp. zostali uhonorowani Nagrodą Nobla. Zjawisko interferencji siRNA w prawidłowych komórkach jest naturalnym mechanizmem obronnym. Do wyciszenia genów dochodzi w cytoplazmie przy udziale enzymu Dicer. Preparaty genowe siRNA wprowadza się do komórek, wykorzystując metody wirusowe, takie jak AAV czy adenowirusy, a także za pomocą metod niewirusowych, np. z zastosowaniem liposomów. Badania kliniczne preparatów genowych siRNA znajdują się obecnie w pierwszej fazie. Prowadzone są na dwóch preparatach genowych CALAA-01 oraz na nanocząsteczce siRNA skierowanej przeciw *PLK1*. W niniejszej pracy skupiono uwagę na terapeutycznym znaczeniu sekwencji siRNA w stosunku do genów: *MDR1*, *VEGF*, *MMP*, *CD44*, *HER2*, *SHH*, *STAT*. Zarówno badania eksperymentalne, jak i kliniczne niosą nadzieję na wykorzystanie w przyszłości omawianego mechanizmu do walki z rakiem jajnika.

**Słowa kluczowe:** siRNA, rak jajnika, terapia genowa, badania kliniczne, chemiooporność

#### Abstract

According to statistics, ovarian cancer is the fourth cause of death due to gynecologic cancer. It results from late diagnosis of the disease, caused by the lack of characteristic symptoms, as well as from unsatisfactory treatment methods due to e.g. cell resistance to chemotherapy. The search for new therapies is still in progress. It is believed that preparations whose activity is based on RNA interference, i.e. gene silencing with the use of siRNA, are a promising group of new antineoplastic medications. Fire *et al.* were awarded the Nobel Prize for discovering this phenomenon. The phenomenon of siRNA interference in healthy cells is a natural protective mechanism. Genes are silenced in the cytoplasm with the use of the Dicer enzyme. siRNA gene preparations are delivered into cells with the use of viral methods such as AAV or adenoviruses, as well as non-viral methods e.g. with the use of liposomes. Clinical trials concerning siRNA preparations are now in the first phase. They are conducted on two gene preparations: CALAA-01 and siRNA nanomolecule directed against *PLK1*. In this paper attention was drawn to the therapeutic meaning of siRNA sequences in relation to the following genes: *MDR1*, *VEGF*, *MMP*, *CD44*, *HER2*, *SHH*, *STAT*. Both experimental and clinical studies give hope for the use of the described mechanisms in fight with ovarian cancer in the future.

**Key words:** siRNA, ovarian cancer, gene therapy, clinical research, chemoresistance

#### Содержание

Рак яичника по статистике занимает четвертое место по смертности из-за гинекологических онкологических заболеваний. Это следует как из позднего диагноза заболевания, обусловленного отсутствием характерных симптомов, так и все еще неудовлетворительных эффектов лечения, в том числе из-за неподдающихся химиотерапии клеток.

Поиск новых методов терапии все еще актуален. Считается, что многообещающей группой потенциальных лекарств от онкологических заболеваний могут быть препараты, активность которых основывается на явлении интерференции РНК, т.е. выключении генов с помощью миРНК. За открытие этого явления Файер и коллеги были удостоены Нобелевской премии. Явление интерференции РНК в нормальных клетках – это естественный защитный механизм. Выключение генов происходит в цитоплазме при участии энзима Dicer. Генные препараты миРНК вводятся в клетки, используя вирусные методы, такие как адено-ассоциированный вирус AAV, а также с помощью невирусных методов, например, с применением липосом. Клинические исследования генных препаратов миРНК находятся в настоящее время в первой фазе. Ведутся на двух генных аппаратах CALAA-01 и на наночастице миРНК, направленной против *PLK1*. В настоящей работе сосредоточено внимание на терапевтическом значении последовательности миРНК в отношении генов: *MDR1*, *VEGF*, *MMP*, *CD44*, *HER2*, *SHH*, *STAT*. Как экспериментальные, так и клинические исследования несут надежду на использование в будущем упоминаемого механизма для борьбы с раком яичника.

**Ключевые слова:** миРНК, рак яичника, генная терапия, клинические исследования, устойчивость к химиотерапии

## WPROWADZENIE

Rak jajnika jest jedną z głównych przyczyn zgonów u kobiet hospitalizowanych na oddziałach ginekologicznych z powodu nowotworów<sup>(1)</sup>. Statystyki wykazują stały wzrost zachorowalności na ten rodzaj raka<sup>(2)</sup> i sugerują, że istnieje potrzeba poszukiwania coraz nowocześniejszych metod leczenia. Poznanie mechanizmów molekularnych kancerogenezy pozwala na projektowanie nowych leków przeciwnowotworowych i prowadzenie badań klinicznych. Coraz częściej notuje się próby stosowania nowoczesnej terapii genowej<sup>(3)</sup>. Dużym zainteresowaniem cieszą się również eksperymentalne preparaty przeciwnowotworowe zawierające sekwencje siRNA. W pierwszej fazie badań klinicznych znajduje się obecnie np. preparat siRNA określany jako CALAA-01<sup>(3)</sup>. Jego zadaniem jest zahamowanie wzrostu nowotworu poprzez ograniczenie ekspresji genu podjednostki M2 reduktazy rybonukleotydowej. W pierwszej fazie badań klinicznych jest również nanocząsteczka siRNA, skierowana przeciwko *PLK1*. Badania te dają nadzieję na pojawienie się nowych możliwości skutecznego leczenia pacjentek z nowotworem jajnika.

### MECHANIZM INTERFERENCJI siRNA

Jedną ze strategii terapii genowej jest postępowanie oparte na zjawisku interferencji RNA (*RNA interference*), wykorzystującej preparaty genowe do potranskrypcyjnego wyłączenia genów. Fire i wsp. za wykazanie mechanizmu interferencji zostali uhonorowani Nagrodą Nobla. W prawidłowych komórkach zjawisko interferencji jest naturalnym mechanizmem obronnym komórek. Zostało odkryte u roślin, a następnie dokładnie zbadane u nicieni<sup>(4)</sup>. Mechanizm interferencji jest inicjowany w cytoplazmie, gdzie egzogenny dwuniciowy RNA (dsRNA) ulega enzymatycznej hydrolizie. Za przebieg reakcji odpowiada enzym Dicer, który strukturalnie należy do RNazy III. Powstają produkty o długości od 19 do 25 nukleotydów – małe interferujące siRNA. Powstałe siRNA jest włączane do enzymatycznego kompleksu RISC (*RNA-induced silencing complex*).

## INTRODUCTION

Ovarian cancer is one of the main causes of death in women hospitalized at gynecologic wards due to cancer<sup>(1)</sup>. Statistics show a constant increase in the incidence of this kind of cancer<sup>(2)</sup> and suggest that there is a need to search for modern treatment methods. The discovery of molecular mechanisms of carcinogenesis enables the development of new anticancer drugs and conduction of clinical research. Attempts to provide a modern gene therapy are more and more frequently observed<sup>(3)</sup>. Also, experimental antineoplastic preparations containing siRNA sequences are also attracting much attention. For example, an siRNA preparation known as CALAA-01 is currently in the first phase of clinical trials<sup>(3)</sup>. It is supposed to inhibit the growth of the cancer by limiting the expression of the M2 subunit of ribonucleotide reductase. Also the siRNA nanomolecule directed against *PLK1* is in the first phase of clinical trials. These studies give hope for the emergence of new possibilities for treating female patients with ovarian cancer more effectively.

### siRNA INTERFERENCE MECHANISM

One of gene therapy strategies is treatment based on RNA interference which uses gene preparations to post-transcription gene knockout. Fire *et al.* were awarded the Nobel Prize because they documented the mechanism of interference. Interference is a natural protective mechanism in healthy cells. It was discovered in plants, and later on studied in nematodes<sup>(4)</sup>. The mechanism of interference is initiated in the cytoplasm, where exogenous double-stranded RNA (dsRNA) undergoes enzymatic hydrolysis. The Dicer enzyme, which is structurally an RNase III, is responsible for the reaction. Products containing 19–25 nucleotides are produced – small interfering siRNA. siRNA formed in this way is included in the enzymatic RISC complex (RNA-induced silencing complex). It is composed of, inter alia, Argonaute proteins, dsRNA-binding proteins, and proteins exhibiting helicase and nuclease activity. The RISC leads to the

Składa się on m.in. z białek Argonaute, białek, które wiąże dsRNA, oraz białek o aktywności helikaz i nukleaz. Działaniem kompleksu RISC jest ułożenie jednostek katalitycznych Ago-2 i wiązania docelowego mRNA obok siebie. Wykazano, że w procesie interferencji kluczową rolę odgrywa białko Ago-2 – komórki go pozbawione nie wykazują mechanizmu działania siRNA<sup>(5)</sup>. Białko to w kompleksie RISC zbudowane jest z dwóch domen: PAZ i Piwi. Znaczącą funkcję domeny PAZ stanowi zdolność do wiązania siRNA, natomiast z domeną Piwi wiąże się aktywność katalityczna kompleksu.

Wprowadzanie siRNA do komórki opiera się na metodach wykorzystujących wektory wirusowe i niewirusowe. Do grupy wektorów wirusowych zalicza się: retrowirusy, lentiwirusy, adenowirusy, parwowirusy oraz AAV, natomiast do niewirusowych wektorów należą: liposomy, polimery, peptydy<sup>(6-9)</sup>. Do interferencji RNA stosuje się również liposomy i kationowe polimery<sup>(8)</sup>.

### siRNA W TERAPII GENOWEJ RAKA JAJNIKA

Ocenia się, że w przypadku zdiagnozowania raka jajnika w stadium zaawansowanym 5-letnie przeżycie wynosi 30%<sup>(10)</sup>. A zatem czy zastosowanie mechanizmu siRNA w przyszłości może być powszechnie stosowaną alternatywną formą leczenia dla pacjentek z tym nowotworem? Ostatnio w badaniach związanych z projektowaniem nowych leków przeciwnowotworowych zwraca się uwagę na terapeutyczne znaczenie sekwencji siRNA w stosunku do genów *MDR1*, *VEGF*, *MMP*, *CD44*, *HER2*, *SHH*, *STAT*. Reprezentatywne informacje doświadczalne dotyczące tych genów scharakteryzowano w dalszych częściach publikacji. Gen *MDR1* koduje glikoproteinę P. Wpływa ona na powstawanie oporności wielolekowej w organizmie ludzkim<sup>(11)</sup>. Dla terapii onkologicznej istotny jest fakt, że bierze udział w eliminowaniu cytotatyków z komórek nowotworowych<sup>(12)</sup>. Gen *MDR1* jest ekspozowany na wysokim poziomie, zatem zahamowanie ekspresji/częściowe wyciszenie może mieć potencjalne znaczenie kliniczne. W celu wyciszenia genu Xu i wsp. przeprowadzili transfekcje siRNA *MDR1* na komórkach nowotworowych raka jajnika, wykorzystując w eksperymencie adenowirusy<sup>(13)</sup>. Wyniki tych badań potwierdzają, że istnieje możliwość szybkiego i trwałego zmniejszenia ekspresji genu *MDR1*.

W nowoczesnej, innowacyjnej terapii raka jajnika celem molekularnym jest również gen *VEGF* (naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu). W rozwoju guzów nowotworowych ograniczenie procesu angiogenezy/powstawania nowych naczyń stanowi jedną ze strategii terapeutycznych i co za tym idzie – może przyczynić się do zmniejszenia powstawania przerzutów<sup>(14)</sup>. Wykazano, że proces angiogenezy guza przebiega w sposób chaotyczny, co więcej, zaobserwowano występowanie różnych stref utleniania guza nowotworowego. Zhou i wsp. przeprowadzili transfekcję w celu zbadania możliwości wyciszenia genów *VEGF* siRNA na

arrangement of Ago-2 catalytic units and to the binding of the target mRNA nearby. It has been shown that the Ago-2 protein plays a crucial role in the process of interference – cells that lack it do not exhibit the siRNA activity mechanism<sup>(5)</sup>. The protein in the RISC complex is built of two domains: PAZ and Piwi. An important function of the PAZ domain is its ability to bind siRNA, whereas the Piwi domain is connected with the catalytic activity of the complex. Delivery of siRNA into the cell is based on methods using viral and non-viral vectors. The group of viral vectors includes retroviruses, lentiviruses, adenoviruses, parvoviruses, and AAV, whereas non-viral vectors include: liposomes, polymers and peptides<sup>(6-9)</sup>. Liposomes and cationic polymers are also used for RNA interference<sup>(8)</sup>.

### siRNA IN GENE THERAPY OF OVARIAN CANCER

It is established that in case of ovarian cancer of advanced stage, the 5-year survival is 30%<sup>(10)</sup>. Can the use of the siRNA interference mechanism in the future be a universally accepted alternative form of treatment of patients with this cancer then? Recently, attention has been paid to the therapeutic meaning of siRNA sequences in relation to *MDR1*, *VEGF*, *MMP*, *CD44*, *HER2*, *SHH*, *STAT* genes in the studies related to the development of new anticancer drugs. Representative experimental information concerning these genes was presented in further parts of the article.

The *MDR1* gene encodes P-glycoprotein. It influences the development of multidrug resistance in the human organism<sup>(11)</sup>. An important fact for cancer therapy is that it takes part in the elimination of cytostatics out of cancer cells<sup>(12)</sup>. The *MDR1* gene is highly expressed, and inhibition of its expression/partial silencing can have potential clinical significance. In order to silence the gene, Xu *et al.* conducted siRNA *MDR1* transfection on ovarian cancer cells, using adenoviruses in the experiment<sup>(13)</sup>. Outcomes of their studies confirm that there is a possibility of fast and constant inhibition of *MDR1* gene expression.

The *VEGF* (vascular endothelial growth factor) is also a molecular target in modern innovative ovarian cancer therapy. Limiting the process of angiogenesis/development of new vessels is one of many therapeutic strategies in inhibiting the growth of cancer tumors and, therefore, can lead to a decrease in metastasis formation<sup>(14)</sup>. It was shown that the process of angiogenesis is chaotic. Moreover, different areas of tumor oxygenation were observed. Zhou *et al.* conducted transfection in order to study the possibility of *VEGF* siRNA gene silencing using the Caov3 ovarian cancer cell line<sup>(15)</sup>. They demonstrated inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis after implementation of siRNA gene preparations.

Metalloproteinase (MMP) leads to degradation of the vessel base membrane, which results in tumor growth and is connected with formation of metastases<sup>(16)</sup>. Hu *et al.* conducted research using ovarian cancer cells that were transfected



linii komórkowej raka jajnika Caov3<sup>(15)</sup>. Po zastosowaniu preparatów genowych siRNA wykazali oni zahamowanie proliferacji komórek, indukcję apoptozy.

Metaloproteinazy (MMP) prowadzą do degradacji błony podstawnej naczyń, co skutkuje wzrostem guza i jest związane z przerzutowością<sup>(16)</sup>. Hu i wsp. przeprowadzili badania na komórkach raka jajnika, które transfekowali preparatem *MMP-9* siRNA. Dowiedli oni, że uzyskane komórki charakteryzowały się obniżoną inwazyjnością i adhezją<sup>(17)</sup>. Mechanizm z zastosowaniem siRNA jest testowany również dla genu *CD44*. Należy on do grupy receptorów adhezyjnych, bierze udział w migracji komórek nabłonka oraz wpływa na proces integralności tkankowej<sup>(18,19)</sup>. Białko błonowe *CD44* wpływa także na takie procesy, jak: adhezja, agregacja i proliferacja<sup>(20)</sup>. Gen kodujący *CD44* jest zlokalizowany na chromosomie 11<sup>(21)</sup>. Powstaje w wyniku potranslacyjnej regulacji, obejmującej alternatywny splicing i modyfikację białek.

W chorobach nowotworowych *CD44* odgrywa rolę w procesie transformacji, wpływa na oporność na chemioterapię. Znacząca jest też funkcja *CD44* w takich jednostkach chorobowych, jak: reumatoidalne zapalenie stawów, nowotwory układu krwiotwórczego, choroby autoimmunologiczne, oraz w progresji guza nowotworowego<sup>(22)</sup>.

Yeo i wsp. udowodnili, że wysoki poziom *CD44* stanowi ważny przerzutowy marker monitorujący występowanie progresji nowotworzenia, jak również wpływa na rokowanie<sup>(23)</sup>. Zespół badawczy pod kierownictwem Li zaobserwował, że komórki raka jajnika SKOV-3 po transfekcji siRNA *CD44* oraz po zastosowaniu cytostatyku – etopozydu wykazały brak oporności na apoptozę<sup>(24)</sup>. Działanie etopozydu polega na zerwaniu jedno- i dwuniciowych nici DNA oraz zahamowaniu syntezy DNA. Podobnie Ganesh i wsp., prowadząc swoje badania na komórkach raka płuc w kombinacji *CD44* siRNA z cisplatyną, wykazali zmniejszenie oporności, a także zatrzymanie rozwoju guzów<sup>(25)</sup>. Może to sugerować występowanie efektu wyciszenia w nowotworach o odmiennej etiologii. Cisplatyna należy do grupy leków alkilujących DNA; jej główny mechanizm działania to kowalencyjne wiązanie do kwasu deoksyrybonukleinowego, prowadzące do zahamowania jego syntezy i replikacji<sup>(26)</sup>.

U podłoża procesu nowotworzenia mogą leżeć zarówno zmiany genetyczne, jak i epigenetyczne. Metylacja w komórkach nowotworowych może spowodować rozwój nowotworu poprzez hiper- i hipometylację. W swoich badaniach Ross i wsp. wykazali, że w przypadku raka jajnika dochodzi do spadku ekspresji *CD44* spowodowanej hiper-metylacją<sup>(27)</sup>.

Cennym źródłem informacji są badania na zwierzętach. W jednym z nich wykorzystano myszy transfekowane siRNA *CD44*. Subramaniam i wsp. uzyskali zmniejszenie ekspresji *CD44*, które wywołało obniżenie masy nowotworu w stosunku do grupy kontrolnej<sup>(28)</sup>. W swoich badaniach transfekowali komórki plazmidem DNA siRNA *CD44*.

Gen *HER* (gen ludzkiego receptora-2 dla naskórkowego czynnika wzrostu) należy do rodziny receptorów dla

using the *MMP-9* siRNA preparation. They proved that gathered cells were characterized by lower invasiveness and adhesion<sup>(17)</sup>.

The mechanism with the use of siRNA is also tested for the *CD44* gene. This gene belongs to the group of adhesive receptors, it takes part in epithelial cell migration and affects tissue integrity processes<sup>(18,19)</sup>. Membrane protein *CD44* also affects such processes as: adhesion, aggregation, and proliferation<sup>(20)</sup>. The *CD44* encoding gene is located on chromosome 11<sup>(21)</sup>. It forms as a result of post-translation regulation that comprises alternative splicing and protein modification.

*CD44* plays a role in transformation in neoplastic diseases; it affects resistance to chemotherapy. The function of *CD44* is also important in such diseases as: rheumatoid arthritis, hematopoietic neoplasms, autoimmune diseases, and neoplastic tumor progression<sup>(22)</sup>.

Yeo *et al.* proved that high *CD44* level was an important metastatic marker in monitoring of the occurrence of metastasis progression, and also that it affected the prognosis<sup>(23)</sup>. The research team headed by Li observed that SKOV-3 ovarian cancer cells demonstrated lack of resistance to apoptosis after siRNA *CD44* transfection and after the use of a cytostatic – etoposide<sup>(24)</sup>. The mechanism of etoposide is based on the rupture of single- and double-stranded DNA and inhibition of DNA synthesis. Similarly, Ganesh *et al.*, when conducting their research on lung cancer cells combining *CD44* siRNA with cisplatin, demonstrated a decrease in resistance as well as inhibition of tumor development<sup>(25)</sup>. It may suggest that silencing effect occurs in cancer of different etiology. Cisplatin is a drug belonging to the group of medications that alkylate DNA; its main mechanism of action is the formation of a covalent bond to deoxyribonucleic acid, which leads to inhibition of its synthesis and replication<sup>(26)</sup>.

Both genetic and epigenetic changes can underlie neoplastic processes. Methylation in cells can lead to the development of a neoplasm due to hyper- and hypomethylation. Ross *et al.* demonstrated in their research that a decrease in *CD44* expression occurs in case of ovarian cancer due to hypermethylation<sup>(27)</sup>.

Research conducted on animals is also a valuable source of information. Mice transfected with *CD44* siRNA were used in one of such studies. Subramaniam *et al.* obtained a decrease in *CD44* expression that caused a decrease in the tumor mass in comparison with the control group<sup>(28)</sup>. In their studies they transfected cells with *CD44* siRNA DNA plasmid.

The *HER* gene (human epidermal growth factor receptor 2) belongs to the group of growth factor receptors. They are receptors with tyrosine kinase activity<sup>(29)</sup>. Pathological *HER2* receptor expression is observed in cancer cells<sup>(30)</sup>. *HER2* is needed in healthy cells for physiological cell development and division. The evaluation of *HER2* amount enables to choose optimal treatment methods in breast cancer. Lu *et al.* demonstrated that the use

czynników wzrostu. Są one receptorami o aktywności kinazy tyrozynowej<sup>(29)</sup>. W komórkach nowotworowych obserwuje się nieprawidłową ekspresję receptorów HER2<sup>(30)</sup>. W fizjologicznych komórkach receptor HER2 jest potrzebny do prawidłowego rozwoju i dzielenia się komórek. W raku piersi oznaczenie ilości *HER2* pozwala wybrać optymalne sposoby leczenia. Lu i wsp. wykazali, że zastosowanie interferencji siRNA z *HER2* prowadzi do ograniczenia proliferacji komórek oraz ich inwazji<sup>(31)</sup>. Transfekowano komórki raka jajnika SKOV-3.

Gen *EphA2* wykazuje wysoką ekspresję w raku jajnika. Shahzad i wsp. udowodnili jego wpływ na migrację, proliferację komórek oraz na angiogenezę<sup>(32)</sup>. W badaniach tych zostały użyte komórki HeyA8 oraz SKOV-3-ip1 – transfekowane komercyjnymi zestawami siRNA *EphA3* i wstrzykiwane myszom. Wykazano zmniejszenie wzrostu guzów jajnikowych w badaniach *in vivo* po zastosowaniu preparatu siRNA<sup>(33)</sup>. Zarówno Landen i wsp., jak Shahzad i wsp. wskazują na możliwość wykorzystania mechanizmu wyciszania *EphA2* w terapii raka jajnika. W badaniu preparatu siRNA *EphA2* zaobserwowano efekt wyciszający, a także zmniejszający wielkość guza<sup>(33,34)</sup>.

W terapii raka jajnika celem molekularnym stają się również enzymy polimerazy ADP-rybozy: PARP1. Enzym ten katalizuje rozszczepienie NAD<sup>+</sup> i włączenie cząsteczki ADP-rybozy<sup>(35)</sup>. PARP1 jest zaangażowany w takie procesy komórkowe, jak przeżywalność i śmierć komórek, ponadto bierze udział w regulacji procesu transkrypcji oraz w naprawie DNA<sup>(36)</sup>. Wyróżniamy następujące PARP: 1, 2, 3, 4, 5, 6, ale tylko PARP1 odgrywa zasadniczą rolę w procesach nowotworzenia, jak również w chorobach zapalnych i neurodegeneracyjnych<sup>(36)</sup>. Golberger i wsp. zastosowali mechanizm interferencji w modelu mysim raka jajnika siRNA *PARP1*. Wykazali oni zahamowanie wzrostu komórek poprzez indukcję apoptozy za pomocą mechanizmu interferencji<sup>(37)</sup>. Komórki raka jajnika transfekowano lipidoidem NC100.

Zaburzenia szlaków sygnałowych są przyczyną wielu chorób, w tym nowotworowych, dlatego w ostatnim pięcioleciu prowadzi się intensywne badania nad transdukcją sygnału indukowanego przez jeden ze szlaków sygnałowych – szlak SHH, z którym wiąże się nadzieje na wykorzystanie w terapii raka jajnika. Gen *hedgehog* (*SHH*) został odkryty u muszki owocowej (*Drosophila melanogaster*)<sup>(38)</sup>. SHH odgrywa rolę w wielu procesach, takich jak proliferacja, różnicowanie, czy w onkogenezie<sup>(39)</sup>. Receptorami dla szlaku SHH są dwa białka transbłonowe – PTCH (*patched*) i SMO (*smoothened*)<sup>(40)</sup>. Mechanizm aktywacji szlaku obejmuje następujące etapy: w początkowej fazie białko SHH łączy się z kompleksem receptorowym PTCH–SMO. Rolą PTCH jest hamowanie SMO, kiedy w pobliżu komórki efektorowej nie ma białka SHH, natomiast zadaniem receptora SMO jest aktywacja translokacji czynnika transkrypcyjnego GLI, a następnie przeniesienie go do jądra i związanie z DNA, zaś w końcowym etapie dochodzi do aktywacji genów zależnych od SHH, np. VEGF.

of interference of siRNA and *HER2* leads to a limitation of cell proliferation and invasion<sup>(31)</sup>. The SKOV-3 ovarian cancer cells were transfected.

The *EphA2* gene demonstrated high expression in ovarian cancer. Shahzad *et al.* proved its influence on cell migration and proliferation, and on angiogenesis<sup>(32)</sup>. The HeyA8 and SKOV-3-ip1 cells were used in those studies – they were transfected with commercial sets of *EphA3* siRNA and injected into mice. Growth limitation of ovarian tumors was demonstrated in *in vivo* studies after the use of the siRNA preparation<sup>(33)</sup>. Both Landen *et al.* and Shahzad *et al.* point that the *EphA2* silencing mechanism can possibly be used in ovarian cancer therapy. The effect of silencing and decreasing tumor growth was observed in studies on the *EphA2* siRNA preparation<sup>(33,34)</sup>.

Polymerase ADP-ribose: PARP1 enzymes are becoming a molecular target in ovarian cancer therapy. This enzyme is a catalyst of NAD<sup>+</sup> cleavage and ADP-ribose molecule inclusion<sup>(35)</sup>. PARP1 takes part in such cellular processes as cell survival and death; it is also involved in the regulation of transcription and DNA repair<sup>(36)</sup>. The following PARPs can be distinguished: 1, 2, 3, 4, 5, 6, but only PARP1 plays a crucial role in neoplastic processes as well as inflammatory and neurodegenerative diseases<sup>(36)</sup>. Golberger *et al.* used the interference mechanism of siRNA *PARP1* in the mouse model of ovarian cancer. They demonstrated inhibition of cell growth by inducing apoptosis on the basis of the interference mechanism<sup>(37)</sup>. Ovarian cancer cells were transfected with NC100 lipidoid.

Disorders of signaling pathways cause many diseases, also cancer ones, and that is why intensive studies have been conducted for the last 5 years on transduction of a signal induced by one the signal pathways – the SHH pathway, for which there are hopes in ovarian cancer therapy. The *hedgehog* (*SHH*) gene was discovered in a fruit fly (*Drosophila melanogaster*)<sup>(38)</sup>. SHH plays a role in many processes such as proliferation, differentiation, or oncogenesis<sup>(39)</sup>. SHH pathway receptors include two transmembrane proteins – PTCH (*patched*) and SMO (*smoothened*)<sup>(40)</sup>. The pathway activation mechanism comprises the following stages: in the initial phase, SHH protein binds to the PTCH–SMO receptor complex. The role of PTCH is to inhibit SMO if SHH protein cannot be found in the proximity of the effector cell, whereas the role of SMO is to activate transcription factor GLI translocation and to transfer it further to the nucleus and to bind it to DNA. In the final stage SHH-dependent genes are activated, e.g. VEGF.

Gli1, Gli2 are transcription factors that regulate target SHH gene expression<sup>(41)</sup>. Transcription factors are regulated by AKT and P53, affect cell proliferation and survival<sup>(42)</sup>. Many researchers proved that pathological Gli transcription factor signaling may lead to the development of a cancer, and may also correlate with tumor development and metastasis formation<sup>(43–45)</sup>. Chen *et al.* transfected ovarian cancer cells with lipofectamine 2000 using

<b>Gen</b> <i>Gene</i>	<b>Funkcja</b> <i>Function</i>	<b>Referencje</b> <i>References</i>
<i>MDR1</i>	Oporność wielolekowa <i>Multidrug resistance</i>	(11)
<i>VEGF</i>	Proces angiogenezy <i>Process of angiogenesis</i>	(14)
<i>MMP</i>	Progresja, tworzenie przerzutów <i>Progression, metastasis formation</i>	(16)
<i>CD44</i>	Adhezja, migracja komórek <i>Adhesion, cell migration</i>	(20)
<i>HER</i>	Proliferacja, podział komórek <i>Proliferation, cell division</i>	(29)
<i>EPHA2</i>	Migracja, proliferacja komórek <i>Migration, cell proliferation</i>	(32)
<i>PARP1</i>	Przeżywalność komórek, naprawa DNA <i>Cell survival, DNA repair</i>	(36)
<i>AKT</i>	Proliferacja, migracja, apoptoza komórek <i>Proliferation, migration, cell apoptosis</i>	(42)
<i>CDK</i>	Regulacja cyklu komórkowego <i>Cell cycle regulation</i>	(50)
Integryny <i>Integrins</i>	Komunikacja międzykomórkowa <i>Intercellular communication</i>	(55)
<i>SHH</i>	Onkogeneza <i>Oncogenesis</i>	(39)
<i>GLI1</i>	Proliferacja, przeżywalność komórek <i>Cell proliferation, cell survival</i>	(42)
Receptor estrogenowy <i>Estrogen receptor</i>	Mechanizm zależności hormonalnej <i>Mechanism of hormone dependence</i>	(60)
<i>P53</i>	Apoptoza komórek <i>Cell apoptosis</i>	(63)
<i>STAT3</i>	Chemooporność, angiogeneza <i>Chemoresistance, angiogenesis</i>	(58)

Tabela 1. Charakterystyka preparatów siRNA wykorzystywanych w terapii raka jajnika  
Table 1. Characteristics of siRNA preparations used in ovarian cancer therapy

Gli1, Gli2 to czynniki transkrypcyjne, które regulują ekspresję genu docelowego SHH<sup>(41)</sup>. Czynniki transkrypcyjne są regulowane przez AKT i P53, wpływają na proliferację oraz przeżywalność komórek<sup>(42)</sup>. Wielu naukowców wykazało, że nieprawidłowa sygnalizacja czynników transkrypcyjnych Gli może przyczynić się do powstania nowotworu, a ponadto korelować z rozwojem guza oraz przerzutowością<sup>(43–45)</sup>. Chen i wsp. w swoich badaniach transfekowali komórki raka jajnika ES2 i SKOV-3 z wykorzystaniem plazmidu, za pomocą lipofektaminy 2000. Wykazali zahamowanie ekspresji Gli w wyniku zastosowania mechanizmu interferencji siRNA<sup>(45)</sup>. W chorobach nowotworowych dochodzi również do zaburzenia aktywacji szlaku sygnałowego AKT. Prowadzone są intensywne badania nad możliwością zastosowania mechanizmu siRNA w kontekście wyciszenia tego szlaku<sup>(46)</sup>. Jest to serynowo-treoninowa kinaza, która pełni funkcję głównego efektora 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (PI3K). AKT odpowiada za fosforylację białek zaangażowanych w transkrypcję, proliferację, migrację oraz apoptozę<sup>(47)</sup>. Do aktywacji kinazy AKT dochodzi w wyniku stymulacji komórek insuliną, czynnikami wzrostu (np. VEGF) i cytokinami. W efekcie przyłączenia do receptorów o charakterze kinaz tyrozynowych, insuliny czy czynników wzrostu następuje aktywacja 3-kinazy fosfatydyloinozytolu.

plasmid in their studies. They demonstrated inhibition of Gli expression as a result of the implementation of the siRNA interference mechanism<sup>(45)</sup>.

Disturbance of AKT signaling pathway also occurs in cancer diseases. Intensive research is conducted concerning the possibility of siRNA use in the area of this pathway silencing<sup>(46)</sup>. This is serine/threonine kinase that functions as the main effector of the phosphoinositide 3-kinase (PI3K). AKT is responsible for the phosphorylation of proteins involved in transcription, proliferation, migration, and apoptosis<sup>(47)</sup>.

The AKT kinase becomes activated as a result of stimulating cells with insulin, growth factors (e.g. VEGF), and cytokines. Phosphoinositide 3-kinase activation occurs because insulin or growth factors are bound to receptors of the tyrosine kinase kind.

The phosphoinositide 3-kinase/AKT signaling pathway is of great importance in resistance to chemotherapy<sup>(48)</sup>. Jeong *et al.* demonstrated inhibition of cell resistance to paclitaxel using the siRNA AKT mechanism<sup>(49)</sup>. They used siRNA oligos with the application of lipofectamine 2000 on SKOV-3 and A2780 ovarian cancer cells.

Studies on CDK – a family of protein cyclin-dependent kinases that take part in cell cycle regulation – are conducted

Szlak sygnałowy 3-kinazy fosfatydylinozytolu/AKT ma ogromne znaczenie w oporności na chemioterapię<sup>(48)</sup>. Jeong i wsp. wykazali zahamowanie oporności komórek na paklitaksel za pomocą mechanizmu siRNA AKT<sup>(49)</sup>. Zastosowali siRNA oligos przy użyciu lipofektaminy 2000 na komórki raka jajnika SKOV-3 i A2780.

W nowoczesnej terapii genowej raka jajnika prowadzi się badania nad ekspresją CDK – rodziną białkowych kinaz zależnych od cyklin, które biorą udział w regulacji cyklu komórkowego. Rozregulowanie cyklu komórkowego jest cechą wielu nowotworów, w tym nowotworu jajnika<sup>(50)</sup>. Yin i wsp. wykazali, że zastosowanie mechanizmu siRNA CDK2 hamuje proliferację i wzrost komórek raka jajnika<sup>(51)</sup>.

Wiele zespołów naukowych w swoich badaniach pracuje nad możliwością wyciszenia integryn, jak również receptora estrogenowego<sup>(52-54)</sup>. Integryny regulują komunikację międzykomórkową oraz wpływają na migrację, adhezję, proliferację i przeżywalność komórek<sup>(55)</sup>. W raku jajnika dochodzi do zaburzeń w receptorze estrogenowym<sup>(56)</sup>. Thasni i wsp. zastosowali mechanizm siRNA z receptorem estrogenowym na komórkach BG1 – pochodzących od pacjentek w III stadium choroby, z gruczolakorakiem jajnika<sup>(57)</sup>.

Białka STAT, wśród których znajduje się STAT3, stanowią rodzinę czynników transkrypcyjnych. Kontrolują one ekspresję genów odpowiedzialnych za proliferację, przeżycie, chemiooporność czy angiogenezę<sup>(58)</sup>. STAT3 wpływa na oporność na cisplatinę<sup>(59)</sup>.

Białka STAT w formie nieaktywnej znajdują się w cytoplazmie po aktywacji przy udziale czynników wzrostu, cytokin czy hormonów. Przemieszczają się do jądra komórkowego w formie ufosforylowanej – w takiej postaci białko STAT3 występuje w nowotworach.

Obecnie prowadzi się liczne badania nad zastosowaniem mechanizmu STAT3 w terapii przeciwnowotworowej. Wykazują one, że zahamowanie/blokowanie ekspresji STAT3 hamuje proliferację komórek nowotworowych *in vitro* i progresję nowotworów *in vivo*.

Han i wsp. badali wpływ wyciszenia siRNA STAT3 na oporność na chemioterapię. Transfekowali oni komórki SKOV-3 i A2780 siRNA STAT3. Udowodnili zwiększenie wrażliwości komórek na cisplatinę<sup>(60)</sup>.

Jiang i wsp. zastosowali wyciszenie shRNA na komórki A2780CP i A2780s, wykazując, że shRNA STAT3 powoduje apoptozę oraz zahamowanie proliferacji komórkowej, jak również zahamowanie rozwoju guzów *in vivo*<sup>(61)</sup>. Podobnie w swoich badaniach Zhao i wsp. wykazali za pomocą mechanizmu siRNA STAT3 wzrost apoptozy komórek nowotworowych, transfekując komórki SKOV-3 plazmidem<sup>(62)</sup>.

W chorobach nowotworowych dochodzi do mutacji białka p53, którego kluczową funkcją jest hamowanie angiogenezy i apoptozy komórek z uszkodzonym materiałem genetycznym, co może odgrywać kluczową rolę w progresji nowotworu. Meijer i wsp. wykazali, że działanie siRNA p53 prowadzi do efektu apoptotycznego<sup>(63)</sup>.

in modern ovarian cancer gene therapy. Dysregulation of the cellular cycle is a characteristic feature of many cancers, including ovarian cancer<sup>(50)</sup>. Yin *et al.* demonstrated that the use of the CDK2 siRNA mechanism inhibits ovarian cancer cell proliferation and growth<sup>(51)</sup>.

Numerous study teams are working on the possibility of silencing integrins as well as the estrogen receptor<sup>(52-54)</sup>. Integrins regulate intercellular communication and affect cell migration, adhesion, proliferation, and survival<sup>(55)</sup>. Disorders of the estrogen receptor occur in ovarian cancer<sup>(56)</sup>. Thasni *et al.* used the siRNA mechanism with estrogen receptor on BG1 cells – derived from patients with stage III ovarian adenocarcinoma<sup>(57)</sup>.

STAT proteins, including STAT3, are a family of transcription factors. They regulate expression of genes responsible for proliferation, cell survival, chemoresistance, or angiogenesis<sup>(58)</sup>. STAT3 influences resistance to cisplatin<sup>(59)</sup>.

The inactive form of STAT proteins can be found in the cytoplasm after activation with the use of growth factors, cytokines, or hormones. They migrate to the nucleus in a phosphorylated form – in such a form STAT3 protein is found in neoplasms.

Currently, numerous studies concerning the STAT3 mechanism in antineoplastic therapy are being conducted. They demonstrate that inhibiting/blocking STAT3 inhibits *in vitro* neoplastic cell proliferation and *in vivo* progression of neoplasms.

Han *et al.* studied the influence of STAT3 siRNA silencing on chemotherapy. They transfected SKOV-3 and A2780 cells with STAT3 siRNA. They demonstrated an increase in cell sensitivity to cisplatin<sup>(60)</sup>.

Jiang *et al.* used shRNA silencing on A2780CP and A2780s, demonstrating that STAT3 shRNA leads to apoptosis and cell proliferation inhibition as well as inhibition of *in vivo* tumor development<sup>(61)</sup>. Similarly, Zhao *et al.* in their studies demonstrated an increase in cancer cell apoptosis using the STAT3 siRNA mechanism by transfecting SKOV-3 cells with plasmid<sup>(62)</sup>.

Mutation of the p53 protein whose main function is to inhibit angiogenesis and apoptosis of cells with damaged genetic material, occurs in neoplasms, which may play a key role in neoplasm progression. Meijer *et al.* demonstrated that p53 siRNA activity leads to apoptotic effect<sup>(63)</sup>.

## SUMMARY

Experimental studies and preliminary clinical trials demonstrated that preparations containing siRNA sequences may in future broaden the spectrum of conventional pharmacotherapy. Further basic studies are needed in order to plan the introduction of siRNA preparations into oncology clinics. The development of effective and selective methods of psiRNA delivery to cancer cells seems an incredible challenge. On the basis of own experiences we believe that recombinant AAV viral vectors may be a platform for a safe and effective method of delivering siRNA sequences to neoplasms.



## PODSUMOWANIE

Badania eksperymentalne i wstępne próby kliniczne wskazują, że preparaty zawierające sekwencje siRNA mogą w przyszłości rozszerzyć spektrum klasycznej farmakoterapii. Dalsze badania podstawowe są niezbędne do planowania wprowadzenia preparatów psiRNA do klinik onkologicznych. Niezwykłym wyzwaniem wydaje się opracowanie efektywnych i selektywnych metod dostarczania psiRNA do komórek nowotworowych. Autorzy pracy na podstawie własnych doświadczeń badawczych wyrażają przekonanie, że platformą do bezpiecznego i skutecznego prowadzenia sekwencji siRNA do nowotworów mogą być rekombinowane wektory wirusowe AAV.

## Piśmiennictwo/References

1. <http://globocan.iarc.fr>.
2. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce – wskaźniki 5-letnich przeżyć według województw. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2010: 31.
3. <http://clinicaltrials.gov>.
4. Fire A., Xu S., Montgomery M.K. i wsp.: Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature 1998; 391: 806–811.
5. Aronin N.: Target selectivity in mRNA silencing. Gene Ther. 2006; 13: 509–516.
6. Jeong J.H., Mok H., Oh Y.K., Park T.G.: siRNA conjugate delivery systems. Bioconjug. Chem. 2009; 20: 5–14.
7. Oh Y.K., Park T.G.: siRNA delivery systems for cancer treatment. Adv. Drug Deliv. Rev. 2009; 61: 850–862.
8. Stebelska K., Wyrozumska P., Grzybek M., Sikorski A.F.: Charakterystyka i medyczne zastosowania konstrukcji liposomowych. Adv. Clin. Exp. Med. 2002; 2: 229–242.
9. Numnum T.M., Makhija S., Lu B. i wsp.: Improved anti-tumor therapy based upon infectivity-enhanced adenoviral delivery of RNA interference in ovarian carcinoma cell lines. Gynecol. Oncol. 2008; 108: 34–41.
10. Miedzińska-Majewska M., Wcisło G., Bodnar L.: Modulacja oporności wielolekowej u chorych na raka jajnika. Współcz. Onkol. 2004; 9: 457–465.
11. Wilczyński J., Kufelnicka M., Smolarz B. i wsp.: Czy gen MDR1 jest kluczem do efektywnej chemioterapii? Ginekol. Pol. 2006; 77: 476–484.
12. Limtrakul P., Anuchapreeda S., Buddhasukh D.: Modulation of human multidrug-resistance MDR-1 gene by natural curcuminoids. BMC Cancer 2004; 4: 13.
13. Xu D., McCarty D., Fernandes A. i wsp.: Delivery of MDR1 small interfering RNA by self-complementary recombinant adeno-associated virus vector. Mol. Ther. 2005; 11: 523–530.
14. Małecki M., Jastrzębski Z., Przybyszewska M. i wsp.: Antyangiogenna terapia genowa – próby wykorzystania rozpuszczalnej formy receptora FLT-1. Adv. Clin. Exp. Med. 2004; 13: 227–233.
15. Zhou J., Gan N., Zhang W. i wsp.: Proliferation suppression and apoptosis of ovarian carcinoma cells induced by small interfering RNA against vascular endothelial growth factor. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2010; 36: 232–238.
16. Kołomecki K.: Hamowanie funkcji metaloproteinaz – możliwości zastosowania klinicznego. Onkol. Pol. 2000; 3: 163–167.
17. Hu X., Li D., Zhang W. i wsp.: Matrix metalloproteinase-9 expression correlates with prognosis and involved in ovarian cancer cell invasion. Arch. Gynecol. Obstet. 2012; 286: 1537–1543.
18. Louderbough J.M., Schroeder J.A.: Understanding the dual nature of CD44 in breast cancer progression. Mol. Cancer Res. 2011; 9: 1573–1586.
19. Olczyk P., Komosińska-Vashev K., Winsz-Szczotka K. i wsp.: Hialuronian – struktura, metabolizm, funkcje i rola w procesach gojenia ran. Postępy Hig. Med. Dośw. 2008; 62: 651–659.
20. Fujii T., Sun Y.L., An K.N., Luo Z.P.: Mechanical properties of single hyaluronan molecules. J. Biomech. 2002; 35: 527–531.
21. Lou W., Krill D., Dhir R. i wsp.: Methylation of the CD44 metastasis suppressor gene in human prostate cancer. Cancer Res. 1999; 59: 2329–2331.
22. Pongcharoen P., Jinawath A., Tohtong R.: Silencing of CD44 by siRNA suppressed invasion, migration and adhesion to matrix, but not secretion of MMPs, of cholangiocarcinoma cells. Clin. Exp. Metastasis 2011; 28: 827–839.
23. Yeo T.K., Nagy J.A., Yeo K.T.: Increased hyaluronan at sites of attachment to mesentery by CD44-positive mouse ovarian and breast tumor cells. Am. J. Pathol. 1996; 148: 1733–1740.
24. Li C.Z., Liu B., Wen Z.Q., Li H.Y.: Inhibition of CD44 expression by small interfering RNA to suppress the growth and metastasis of ovarian cancer cells *in vitro* and *in vivo*. Folia Biol. (Praha) 2008; 54: 180–186.
25. Ganesh S., Iyer A.K., Weiler J. i wsp.: Combination of siRNA-directed gene silencing with cisplatin reverses drug resistance in human non-small cell lung cancer. Mol. Ther. Nucleic Acids 2013; 2: e110.
26. Subocz M., Popławska B., Bielawska A., Bielawski K.: Pochodne platyny w chemioterapii chorób nowotworowych. Ann. Acad. Med. Siles. 2011; 65: 70–76.
27. Ross J.S., Sheehan C.E., Williams S.S. i wsp.: Decreased CD44 standard form expression correlates with prognostic variables in ovarian carcinomas. Am. J. Clin. Pathol. 2001; 116: 122–128.
28. Subramaniam V., Vincent I.R., Gilakjan M., Jothy S.: Suppression of human colon cancer tumors in nude mice by siRNA CD44 gene therapy. Exp. Mol. Pathol. 2007; 83: 332–340.
29. Krasieńska L., Jassem J.: Kliniczne znaczenie zaburzeń HER2 w raku piersi z uwzględnieniem metod ich oznaczenia. Nowotwory 2003; 53: 68–73.
30. Sedlaczek P., Sobańska E., Gryboś M., Harlozińska-Szmyrka A.: Ocena zależności między ekspresją HER2/NEU (C-ERBB-2) w tkance a stężeniem w surowicy i płynach nowotworowych u chorych na raka jajnika. Adv. Clin. Exp. Med. 2005; 14: 663–669.
31. Lu Y.M., Rong M.L., Shang C. i wsp.: Suppression of HER-2 via siRNA interference promotes apoptosis and decreases metastatic potential of SKOV-3 human ovarian carcinoma cells. Oncol. Rep. 2013; 29: 1133–1139.
32. Thanaprapasr D., Hu W., Sood A.K., Coleman R.L.: Moving beyond VEGF for anti-angiogenesis strategies in gynecologic cancer. Curr. Pharm. Des. 2012; 18: 2713–2719.
33. Shahzad M.M., Lu C., Lee J.W. i wsp.: Dual targeting of EphA2 and FAK in ovarian carcinoma. Cancer Biol. Ther. 2009; 8: 1027–1034.
34. Landen C.N., Kinch M.S., Sood A.K.: EphA2 as a target for ovarian cancer therapy. Expert Opin. Ther. Targets 2005; 9: 1179–1187.
35. Louderbough J.M., Schroeder J.A.: Understanding the dual nature of CD44 in breast cancer progression. Mol. Cancer Res. 2011; 9: 1573–1586.
36. Hassa P.O., Hottiger M.O.: The diverse biological roles of mammalian PARPs, a small but powerful family of poly-ADP-ribose polymerases. Front. Biosci. 2008; 13: 3046–3082.
37. Goldberg M.S., Xing D., Ren Y. i wsp.: Nanoparticle-mediated delivery of siRNA targeting Parp1 extends survival of mice bearing tumors derived from Brca1-deficient ovarian cancer cells. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2011; 108: 745–750.
38. Chen X., Horiuchi A., Kikuchi N. i wsp.: Hedgehog signal pathway is activated in ovarian carcinomas, correlating with cell proliferation: its inhibition leads to growth suppression and apoptosis. Cancer Sci. 2007; 98: 68–76.

39. Wan J., Zhou J., Zhao H. i wsp.: Sonic hedgehog pathway contributes to gastric cancer cell growth and proliferation. *Biores. Open Access* 2014; 3: 53–59.
40. Mazumdar T., DeVecchio J., Shi T. i wsp.: Hedgehog signaling drives cellular survival in human colon carcinoma cells. *Cancer Res.* 2011; 71: 1092–1102.
41. Milla L.A., González-Ramírez C.N., Palma V.: Sonic Hedgehog in cancer stem cells: a novel link with autophagy. *Biol. Res.* 2012; 45: 223–230.
42. Santoni M., Burattini L., Nabissi M. i wsp.: Essential role of Gli proteins in glioblastoma multiforme. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2013; 14: 133–140.
43. Sanchez P., Hernández A.M., Stecca B. i wsp.: Inhibition of prostate cancer proliferation by interference with SONIC HEDGEHOG-Gli1 signaling. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004; 101: 12561–12566.
44. Liao X., Siu M.K., Au C.W. i wsp.: Aberrant activation of hedgehog signaling pathway in ovarian cancers: effect on prognosis, cell invasion and differentiation. *Carcinogenesis* 2009; 30: 131–1140.
45. Chen Q., Xu R., Zeng C. i wsp.: Down-regulation of Gli transcription factor leads to the inhibition of migration and invasion of ovarian cancer cells via integrin  $\beta$ 4-mediated FAK signaling. *PLoS One* 2014; 9: e88386.
46. Khan K.H., Yap T.A., Yan L., Cunningham D.: Targeting the PI3K-AKT-mTOR signaling network in cancer. *Chin. J. Cancer* 2013; 32: 253–265.
47. Huang J., Zhang L., Greshock J. i wsp.: Frequent genetic abnormalities of the PI3K/AKT pathway in primary ovarian cancer predict patient outcome. *Genes Chromosomes Cancer* 2011; 50: 606–618.
48. Yu H.G., Ai Y.W., Yu L.L. i wsp.: Phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway plays an important role in chemoresistance of gastric cancer cells against etoposide and doxorubicin induced cell death. *Int. J. Cancer* 2008; 122: 433–443.
49. Jeong J.Y., Kim K.S., Moon J.S. i wsp.: Targeted inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase p110 $\beta$ , but not p110 $\alpha$ , enhances apoptosis and sensitivity to paclitaxel in chemoresistant ovarian cancers. *Apoptosis* 2013; 18: 509–520.
50. D'Andrilli G., Kumar C., Scambia G., Giordano A.: Cell cycle genes in ovarian cancer: steps toward earlier diagnosis and novel therapies. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 8132–8141.
51. Yin J.Q., Gao J., Shao R. i wsp.: siRNA agents inhibit oncogene expression and attenuate human tumor cell growth. *J. Exp. Ther. Oncol.* 2003; 3: 194–204.
52. Piekarski J.: Receptory estrogenowe i progesteronowe w raku piersi – współczesny stan wiedzy. *Współcz. Onkol.* 2005; 9: 371–379.
53. Chen J., Zhang J., Zhao Y. i wsp.: Integrin beta3 down-regulates invasive features of ovarian cancer cells in SKOV3 cell subclones. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2009; 135: 909–917.
54. Beaty B.T., Sharma V.P., Bravo-Cordero J.J. i wsp.:  $\beta$ 1 integrin regulates Arg to promote invadopodial maturation and matrix degradation. *Mol. Biol. Cell* 2013; 24: 1661–1675.
55. Choi Y.P., Kim B.G., Gao M.Q. i wsp.: Targeting ILK and  $\beta$ 4 integrin abrogates the invasive potential of ovarian cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 427: 642–648.
56. Docquier A., Garcia A., Savatier J. i wsp.: Negative regulation of estrogen signaling by ER $\beta$  and RIP140 in ovarian cancer cells. *Mol. Endocrinol.* 2013; 27: 1429–1441.
57. Thasni K.A., Rakesh S., Rojini G. i wsp.: Estrogen-dependent cell signaling and apoptosis in BRCA1-blocked BG1 ovarian cancer cells in response to plumbagin and other chemotherapeutic agents. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 696–705.
58. Jiang Q., Dai L., Cheng L. i wsp.: Efficient inhibition of intraperitoneal ovarian cancer growth in nude mice by liposomal delivery of short hairpin RNA against STAT3. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013; 39: 701–709.
59. Ji T., Gong D., Han Z. i wsp.: Abrogation of constitutive Stat3 activity circumvents cisplatin resistant ovarian cancer. *Cancer Lett.* 2013; 341: 231–239.
60. Han Z., Feng J., Hong Z. i wsp.: Silencing of the STAT3 signaling pathway reverses the inherent and induced chemoresistance of human ovarian cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 435: 188–194.
61. Jiang Q., Dai L., Cheng L. i wsp.: Efficient inhibition of intraperitoneal ovarian cancer growth in nude mice by liposomal delivery of short hairpin RNA against STAT3. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013; 39: 701–709.
62. Zhao S.H., Zhao F., Zheng J.Y. i wsp.: Knockdown of *stat3* expression by RNAi inhibits *in vitro* growth of human ovarian cancer. *Radiol. Oncol.* 2011; 45: 196–203.
63. Meijer A., Kruijt F.A., van der Zee A.G. i wsp.: Nutlin-3 preferentially sensitises wild-type p53-expressing cancer cells to DR5-selective TRAIL over rhTRAIL. *Br. J. Cancer* 2013; 109: 2685–2695.

Krystyna Kurowska, Emilia Kierzenkowska

## Poczucie koherencji a zachowania zdrowotne wśród kobiet w okresie menopauzalnym

Sense of coherence in relation to health behaviors among women in menopausal period

Чувство когерентности и оздоровительные действия среди женщин в период менопаузы

Katedra Pielęgniarstwa i Położnictwa – Zakład Teorii Pielęgniarstwa Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika. Kierownik: dr n med. Mirosława Felsmann  
Adres do korespondencji: Dr n. med. Krystyna Kurowska, Katedra Pielęgniarstwa i Położnictwa – Zakład Teorii Pielęgniarstwa Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. Techników 3, 85-801 Bydgoszcz, tel.: +48 52 585 21 94, e-mail: krystyna\_kurowska@op.pl

Chair of Nursing and Midwifery – Department of Nursing Theory of Nicolaus Copernicus University Collegium Medicum in Bydgoszcz. Head: Mirosława Felsmann, MD, PhD  
Correspondence: Krystyna Kurowska, MD, PhD, Chair of Nursing and Midwifery – Department of Nursing Theory of Nicolaus Copernicus University Collegium Medicum in Bydgoszcz, Techników 3, 85-801 Bydgoszcz, tel.: +48 52 585 21 94, e-mail: krystyna\_kurowska@op.pl

### Streszczenie

**Wstęp:** Menopauza znacząco wpływa na codzienne funkcjonowanie kobiet. Zaakceptowanie nowej sytuacji jest trudnym, wieloetapowym procesem. Predyktorem radzenia sobie z tym stanem może być poczucie koherencji wykształcone w ciągu życia. **Cel pracy:** Ocena zależności między poziomem poczucia koherencji a preferowanymi zachowaniami zdrowotnymi – jako wykładnika utrzymania optymalnego stanu zdrowia – wśród kobiet w okresie menopauzalnym. **Materiał i metody:** Badaniem objęto 100 kobiet w okresie menopauzalnym będących pod opieką Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Iławie (województwo warmińsko-mazurskie). Poziom poczucia koherencji określono za pomocą *Kwestionariusza orientacji życiowej (SOC-29)*, a zachowania zdrowotne – za pomocą *Inwentarza zachowań zdrowotnych (IZZ)*. **Wyniki:** Kobiety w okresie menopauzalnym charakteryzuje przeciętny poziom poczucia koherencji i stopień zachowań zdrowotnych. Wykazano związek między globalnym wynikiem poczucia koherencji a zachowaniami zdrowotnymi: kobiety cechujące się wysokim poziomem poczucia koherencji uzyskały wyższe wyniki dotyczące zachowań prozdrowotnych. Badane z większym poczuciem koherencji lepiej radzą sobie z objawami menopauzy. Stopień zachowań prozdrowotnych warunkują zmienne socjodemograficzne: wyższy wynik uzyskały respondentki w wieku do 50 lat, z wykształceniem wyższym. **Wnioski:** Poziom poczucia koherencji w znacznym stopniu wpływa na zachowania zdrowotne w okresie menopauzy. Osoby z silnym poczuciem koherencji cechuje wyższy stopień zachowań prozdrowotnych. W procesie profesjonalnej edukacji kobiet i sprawowania opieki nad nimi należy uwzględnić indywidualne uwarunkowania każdej pacjentki.

**Słowa kluczowe:** poczucie koherencji (SOC), zachowania zdrowotne, menopauza, radzenie sobie ze stresem, akceptacja stanu

### Abstract

**Introduction:** Menopause is a condition, which significantly affects woman's life in many aspects. Accepting this new situation is a complicated, multi-stage process. Sense of coherence developed over lifetime appears to be a predictor of dealing with menopause. **Aim:** The aim of the study is to assess the correlation between sense of coherence and healthy behaviors among women in menopausal period as a decisive factor for optimal health maintenance. **Material and methods:** The study was performed on one hundred women in menopausal period treated in the local Health Centre in Iława (Warmia and Mazury province). In order to assess the sense of coherence, respondents were questioned using the Life Orientation Questionnaire (SOC-29) and healthy behaviors were evaluated with Health Behavior Inventory (IZZ). **Results:** The study group of menopausal women is characterized by average level of sense of coherence as well as average level of healthy behaviors. Research shows a relationship between global SOC score and healthy behaviors. It was proven that women with high SOC level reached a higher preferred level of healthy behaviors and they overcome symptoms of menopause period with greater ease. Moreover, the extent of healthy behaviors is correlated with social and demographic variables.

Women under 50 years old and those who had received tertiary education also achieved higher scores on IZZ questionnaire. **Conclusions:** The level of sense of coherence significantly influences the extent of healthy behaviors in the menopausal period. Women with a strong sense of coherence are characterized by a greater level of healthy behaviors. Educating women in a professional way requires recognition of individual conditions of each patient.

**Key words:** sense of coherence (SOC), healthy behaviors, menopause, coping with stress, acceptance condition

## Содержание

**Вступление:** Менопауза значительным образом влияет на ежедневное функционирование женщин. Принятие новой ситуации является сложным, многоэтапным процессом. Советником в том, как справиться с этим состоянием может быть чувство когерентности, сформированное на протяжении всей жизни. **Цель работы:** Оценка зависимости между уровнем чувства когерентности и предпочитаемым оздоровительным поведением – в качестве показателя поддержания оптимального состояния здоровья среди женщин в период менопаузы. **Материал и методы:** В исследованиях приняло участие 100 женщин в период менопаузы, находящихся под опекой Непубличного медицинского учреждения в Илаве (Варминско-мазурское воеводство). Уровень чувства когерентности определен при помощи *Анкеты жизненной ориентации* (SOC-29), а оздоровительные действия – при помощи *Описи оздоровительных действий* (IZZ). **Результаты:** Для женщин в период менопаузы характерен средний уровень чувства когерентности и степень профилактических действий. Указана связь между глобальным результатом чувства когерентности и оздоровительных действий: женщины с высоким уровнем чувства когерентности получили высокие результаты, касающиеся оздоровительных действий. Обследуемые с большим чувством когерентности лучше справляются с симптомами менопаузы. Степень оздоровительных действий обуславливают социодемографические переменные: более высокий результат получили опрошенные в возрасте до 50 лет с высшим образованием. **Выводы:** Уровень чувства когерентности в значительной степени влияет на оздоровительные действия в период менопаузы. Людям с высоким чувством когерентности характерен более высокий уровень оздоровительных действий. В процессе профессионального обучения женщин и опеки над ними следует принимать во внимание индивидуальные обусловленности каждой пациентки.

**Ключевые слова:** чувство когерентности (SOC), оздоровительные действия, менопауза, как справиться со стрессом, принятие состояния

## WSTĘP

Większość kobiet w wieku okołomenopauzalnym uskarża się na takie dolegliwości, jak zimne poty, uderzenia gorąca, nadpotliwość, bezsenność, wahania nastrojów, stany lękowe i depresyjne. Zdarzają się również problemy z koncentracją i pamięcią<sup>(1)</sup>.

Okres przekwitania jest kolejnym etapem naturalnego cyklu życia. Strach związany z nadchodzącą menopauzą wynika z niewiedzy. Kobiety boją się utraty kobiecości, dolegliwości związanych z menopauzą; pragną za wszelką cenę zatrzymać czas. Zastanawiają się, jak sobie poradzić i jak będzie wyglądać ich codzienność. Pytania tego typu często spędzają im sen z powiek. Kobiety czują się rozdrażnione, zdekoncentrowane i zmęczone życiem.

Udowodniono, że na sposoby radzenia sobie z objawami menopauzy wpływa styl życia. Bardzo ważną rolę w kształtowaniu prawidłowych zachowań zdrowotnych odgrywa poziom poczucia koherencji (*sense of coherence*, SOC) wykształcony w ciągu życia<sup>(2)</sup>. Antonovsky, twórca koncepcji SOC, uważa, że oddziałuje ono na zdrowie somatyczne i psychiczne. Poczucie koherencji składa się z trzech komponentów: poczucia zrozumiałości, pozwalającego widzieć świat jako bardziej uporządkowany, jasny; poczucia zaradności, umożliwiającego radzenie sobie w sytuacjach trudnych; poczucia sensowności, wyrażającego wolę życia i przekonanie, że warto się angażować i kreować własne życie. Osoby o wysokim

## INTRODUCTION

The majority of women in perimenopausal period complain of various afflictions, such as cold sweats, hot flushes, irritability, sleeplessness, mood swings, anxiety and depression. There may also be problems with concentration and memory<sup>(1)</sup>.

Menopause is a stage of natural life cycle. Fear associated with imminent menopause ensues from lack of knowledge. Women are afraid of losing their womanhood, problems related to menopause and try to put time on hold at all costs. They are concerned with these difficulties and wonder how their everyday lives will look like. Such questions often loom large in their heads. Women become irritated, defocused and weary.

It was proven that lifestyle has an effect on methods of dealing with menopausal symptoms. Sense of coherence (SOC) developed over lifetime plays a very important role in shaping proper health habits<sup>(2)</sup>. Antonovsky, the creator of SOC concept, claims that it affects somatic as well as psychological wellbeing. Sense of coherence consists of three components: comprehensibility, which enables a more ordered, clear view of life; manageability, which enables dealing with difficult situations; and meaningfulness expressed as will to live and belief that engaging and shaping one's life is a task worth undertaking. People characterized by high SOC level are able to function through adaptation and to take better



poziomie SOC potrafią funkcjonować w sposób adaptacyjny i dbać o zachowania zdrowotne<sup>(3)</sup>, a te (szczególnie aktywność fizyczna, unikanie używek, prawidłowe nawyki żywieniowe i regularne korzystanie z porad medycznych) pozwalają kontrolować stan zdrowia.

Celem niniejszej pracy była ocena zależności między poziomem poczucia koherencji a preferowanymi zachowaniami zdrowotnymi – jako wykładnika utrzymania optymalnego stanu zdrowia – wśród kobiet w okresie menopauzalnym.

## MATERIAŁ I METODA

Zaprezentowane badania stanowią wycinek szerszego projektu analizy jakości życia kobiet. Prowadzono je od października do marca 2013 roku w grupie respondentek w okresie okołomenopauzalnym będących pod opieką Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Iławie (województwo warmińsko-mazurskie), za zgodą komisji bioetycznej Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy (KB/428/2013). W doborze osób do grupy badawczej kierowano się ogólnym stanem pacjentki; wykluczono te z zaburzeniami pamięci.

Wykorzystano *Kwestionariusz orientacji życiowej* (The Sense of Coherence Questionnaire, SOC-29) Antonovsky'ego, *Inwentarz zachowań zdrowotnych* (IZZ) Juczyńskiego oraz ankietę konstrukcji własnej, obejmującą dane demograficzne i wywiad ginekologiczny.

Kwestionariusz Antonovsky'ego z 1983 roku został 10 lat później zaadaptowany do warunków polskich przez Zakład Psychologii Klinicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Zakład Psychoprofilaktyki Instytutu Psychologii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu i Zakład Psychologii Pracy Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi. Pozwala określić ogólny poziom SOC, a także jego trzech wymiarów: poczucia zrozumiałości (PZR – 11 stwierdzeń), zaradności (PZ – 10 stwierdzeń) i sensowności (PS – 8 stwierdzeń). Na każde z 29 pytań można udzielić jednej z 7 odpowiedzi, punktowanych od 1 do 7 i określających reakcje osoby badanej na różne sytuacje. Wyniki oblicza się przez zsumowanie punktów z poszczególnych odpowiedzi, zgodnie z kluczem – pozwalającym określić globalne SOC i jego trzy składowe. Uzyskanie wysokiego wyniku oznacza silne poczucie koherencji<sup>(4)</sup>.

*Inwentarz zachowań zdrowotnych* (IZZ) zawiera 24 stwierdzenia, które dotyczą rozmaitych zachowań związanych ze zdrowiem. Uzyskane rezultaty wskazują na nasilenie zachowań sprzyjających zdrowiu, takich jak prawidłowe nawyki żywieniowe (rodzaj spożywanej żywności), zachowania profilaktyczne (przestrzeganie zaleceń zdrowotnych, uzyskiwanie informacji na temat zdrowia i choroby), praktyki zdrowotne (codzienne nawyki w zakresie snu, rekreacji, aktywności fizycznej) i pozytywne nastawienie psychiczne (unikanie zbyt silnych emocji, napięć, przygnębiających sytuacji). Wyniki mieszczą się w zakresie 24–120 pkt. Im wyższy wynik, tym większe nasilenie deklarowanych zachowań zdrowotnych. Wyniki oblicza się oddzielnie dla każdej

care of their health behaviors<sup>(3)</sup>, which contributes to health status (in particular, it relates to physical activity, avoiding substance abuse, proper eating habits and regular medical checkups).

The goal of this work was to assess the relationship between the level of SOC and preferred health behaviors, as an indicator of maintaining optimal health status, among women in perimenopausal period.

## MATERIAL AND METHODS

Presented study constitutes a fragment of a broader project involving analysis of quality of life among women. It was conducted with the consent of Bioethical Committee at the Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz (KB/428/2013) between October and March 2013 on a group of respondents in the perimenopausal period, who were under care of Non-Public Primary Health Care Facility in Iława (region of Warmia and Mazury). Patient's general condition was taken into consideration during selection to the study group. Patients with memory impairment were excluded from the study.

Antonovsky's Sense of Coherence Questionnaire (SOC-29) and Juczyński's Health Behavior Inventory (IZZ) as well as our own questionnaire that included demographic data and gynecologic history were used. Antonovsky's 1983 questionnaire was adapted to Polish conditions by the Department of Clinical Psychology of the Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw, the Department of Psychoprophylaxis of the Institute of Psychology at the Adam Mickiewicz University in Poznan and the Department of Occupational Psychology at the Institute of Occupational Medicine in Lodz 10 years later. It allows for assessing the overall level of SOC as well as its three dimensions: comprehensibility (11 statements), manageability (10 statements) and meaningfulness (8 sentences). For each of 29 questions one must choose one of 7 answers describing respondent's reactions to various situations on a scale from 1 to 7. Results are calculated by summing up the points from individual answers according to a key describing global SOC and its three components. High result corresponds to high sense of coherence<sup>(4)</sup>. Health Behavior Inventory contains 24 sentences related to various health-related behaviors. Acquired results indicate the degree of favorable behaviors, such as proper eating habits (type of food), prophylactic behaviors (adherence to healthcare recommendations, obtaining information regarding health and sickness), health practices (everyday habits with regard to sleeping, recreation and physical activity), and positive attitude (avoiding intense emotions, stress, or depressing situations). Results are obtained in the range from 24 to 120 points. The higher the score, the greater the intensity of declared health behaviors. Results are calculated for each of four mentioned categories separately – the indicator is defined as mean number of points in each section acquired by dividing the sum of all points by 6. A single category is scored in a range from 1 to 30<sup>(5)</sup>.

z czterech wymienionych kategorii – wskaźnikiem jest średnia liczba punktów w każdej z nich, otrzymana po podzieleniu sumy punktów przez 6. Punktacja w pojedynczej kategorii mieści się w przedziale 1–30<sup>(5)</sup>.

W niniejszym badaniu do opisu zmiennych wykorzystano statystyki opisowe (średnia arytmetyczna, minimum, maksimum, odchylenie standardowe) i rozkłady zmiennych. Badanie związków przeprowadzono za pomocą współczynnika korelacji Spearmana. Za istotne statystycznie uznano wartości testu spełniające warunek  $p < 0,05$ . Analizy wykonano przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA 10.

## WYNIKI

W badaniu wzięło udział 100 kobiet. Średnia wieku wyniosła niespełna 54 lata (zakres 44–65); większość uczestniczek miała wykształcenie zawodowe (32%) i średnie (30%), pozostawała w związkach małżeńskich (82%), posiadała potomstwo (98%) i mieszkała w mieście (72,8%) z rodziną (87,4%). Ponad połowa grupy (64%) nie przechodziła w przeszłości zabiegów ginekologicznych. Wiedzę na temat okresu menopauzalnego uczestniczki uzyskiwały od personelu medycznego (36%) i od rodziny, znajomych (27%). Kobiety oceniły swoją wiedzę na temat klimakterium jako dobrą (43%). Wskazały, że najczęstsze dolegliwości okresu przekwitania to uderzenia gorąca i drażliwość (po 21,1%). Przyjmowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) zadeklarowało 40% badanych. Tylko co piąta stwierdziła, że okres przekwitania skłonił ją do dbania o regularne wizyty u ginekologa.

Jak pokazuje tabela 1, uczestniczki to osoby o przeciętnym poziomie SOC: wynik 128,73 mieści się w środkowej strefie wyników przeciętnych. Odchylenie standardowe stanowi ponad 16% wartości średniej, co świadczy o przeciętnym zróżnicowaniu wyników. Najwięcej osób uzyskało wynik przeciętny (79%), najmniej – niski (6%).

Poczucie zrozumiałości również okazało się przeciętne: rezultat 46,72 należy do górnej strefy wyników przeciętnych. Odchylenie standardowe stanowi ponad 17% wartości średniej (przeciętne zróżnicowanie wyników). Najwięcej kobiet uzyskało wynik przeciętny (69%), najmniej – niski (6%). Badane to osoby o przeciętnym poziomie zaradności/sterowności: wynik 44,72 sytuuje się w środkowej strefie wyników przeciętnych. Odchylenie standardowe stanowi niewiele ponad 17% wartości średniej (przeciętne zróżnicowanie wyników). Najwięcej osób uzyskało wynik przeciętny (86%), najmniej – niski (5%).

Wynik badania poczucia sensowności, czyli 37,29, mieści się w środkowej strefie wyników przeciętnych. Odchylenie standardowe stanowi ponad 18% średniej (i tym razem przeciętne zróżnicowanie wyników). Najwięcej uczestniczek uzyskało wynik przeciętny (88%), najmniej – niski (5%).

Reasumując: spośród składowych SOC badane najwyżej oceniły swoje poczucie zrozumiałości, niżej – zaradność/sterowność, natomiast najniżej – poczucie sensowności.

In this study, descriptive statistics (arithmetic mean, minimum, maximum, standard deviation) and variable distributions were used to describe variables. Correlations were analyzed using Spearman's correlation coefficient. Value of  $p < 0.05$  indicated statistically significant test result. Analyses were conducted using STATISTICA 10 software.

## RESULTS

The study included 100 women. Mean age of subjects was 54 years (range: 44–65 years); the largest group of participants received vocational education (32%), followed by a group with secondary education (30%); the majority of subjects were married (82%), had children (98%) and lived in a city (72.8%) with their families (87.4%). More than a half of the group (64%) had no history of gynecologic procedures. Our subjects acquired information on menopause from medical personnel (36%), or family and friends (27%). Women considered their knowledge on menopause adequate (43%). They indicated hot flashes and irritability as the most common afflictions associated with menopause (21.1% each). As much as 40% of participants declared use of hormone replacement therapy (HRT). Only one in five subjects admitted that menopause prompted regular visits at gynecologist's office.

As presented in table 1, participants were characterized by unremarkable SOC result – score of 128.73 places in the middle of average results. Score dispersion was unexceptional, as evidenced by standard deviation constituting over 16% of mean value. The greatest number of subjects scored within average range for general population (79%), while the minority of participants received low scores (6%).

Level of comprehensibility was also unremarkable – the score of 46.72 remains in the upper range of typical results. Standard deviation constitutes over 17% of mean value (unexceptional score dispersion). The majority of women (69%) received an average score for general population, while the smallest number of participants (6%) scored low.

Study participants presented with unremarkable levels of resourcefulness/manageability – score of 44.72 locates in the midrange of typical results. Standard deviation constitutes little over 17% of mean value (typical dispersion). The greatest number of subjects (86%) acquired an average score for general population, while the smallest number received low scores (5%).

Examination of the sense of meaningfulness yielded a result of 37.29, which places within the range of average results acquired in general population. Standard deviation constitutes over 18% of mean value (unexceptional level of dispersion as well). Most participants obtained a typical result (88%), while the minority received a low score (5%).

Summarizing: among all SOC components subjects rated highest their sense of comprehensibility, followed by resourcefulness/manageability and sense of meaningfulness, which was rated lowest.

Wyniki Scores	SOC		Zrozumiałość Comprehensibility		Zaradność Manageability		Sensowność Meaningfulness	
	Liczba Number	%	Liczba Number	%	Liczba Number	%	Number	%
Niskie Low	6	6,0	6	6,0	5	5,0	5	5,0
Przeciętne Medium	79	79,0	69	69,0	86	86,0	88	88,0
Wysokie High	15	15,0	25	25,0	9	9,0	7	7,0
N ważnych N significant	100		100		100		100	
Średnia Mean	128,73		46,72		44,72		37,29	
SD	20,878		8,104		8,011		6,811	
Ufność -95% CI -95%	124,59		45,11		43,13		35,94	
Ufność +95% CI +95%	132,87		48,33		46,31		38,64	
Minimum	83,0		24,0		30,0		23,0	
Maksimum Maximum	179,0		67,0		66,0		55,0	
Dolny kwartył Lower quartile	116,0		43,0		39,0		32,0	
Mediana Median	124,0		46,5		43,0		35,0	
Górny kwartył Upper quartile	143,0		50,5		51,0		42,0	

Tabela 1. Poczucie koherencji (SOC) u kobiet w wieku menopauzalnym  
Table 1. Sense of coherence (SOC) among women of menopause age

Następnie podjęto próbę ustalenia, czy poczucie koherencji ma związek z wcześniej wytypowanymi zmiennymi socjodemograficznymi. Najwyższy wskaźnik SOC i jego komponentów odnotowano wśród kobiet w wieku do 50 lat i z wykształceniem wyższym oraz wśród badanych nieprzechodzących wcześniej zabiegów ginekologicznych i stosujących HTZ.

Dalsze analizy dotyczyły *Inwentarza zachowań zdrowotnych* (tabela 2). Jak się okazało, badane prezentują niski poziom prawidłowych nawyków żywieniowych: 18,63 pkt na 30 możliwych (62,1%) to wynik z górnej strefy wyników niskich, na granicy przeciętnych. Odchylenie standardowe wyniosło ponad 18% wartości średniej (przeciętne zróżnicowanie wyników).

Zachowania profilaktyczne utrzymują się w badanej grupie na poziomie przeciętnym. Średnia wartość punktowa to 20,5 (68,3%) – wynik ze środkowej strefy przeciętnych. Odchylenie standardowe wyniosło ponad 19% wartości średniej (przeciętne zróżnicowanie wyników).

Uczestniczki prezentują przeciętny poziom pozytywnego nastawienia psychicznego – średnia 19,67 pkt (65,6%) to wynik z dolnej strefy przeciętnych, na granicy niskich. Odchylenie standardowe wyniosło ponad 18% wartości średniej (przeciętne zróżnicowanie wyników).

Przeciętny okazał się również poziom praktyk zdrowotnych. Średnia wynosząca 20,07 pkt (66,9%) mieści się w dolnej strefie wyników przeciętnych. Odchylenie standardowe

Subsequently, we attempted to establish whether there is a relationship between sense of coherence and previously selected sociodemographic features. The highest score for SOC and its components was noted among women below 50 years old, who had completed tertiary education as well as among women without history of gynecologic procedures and those using HRT.

Further analyses concerned the Health Behavior Inventory (table 2). As it turned out, subjects presented low level of proper eating habits – score of 18.63 out of 30 points (62.1%) belongs to the upper range of low results, bordering on typical population score. Standard deviation amounted to over 18% of mean value (unexceptional score dispersion).

In our study population prophylactic behaviors are maintained at a level typical for general population. Mean point value equals 20.5 (68.3%) and is located in the midrange. Standard deviation was over 19% of mean value (unexceptional score dispersion).

Participants present positive attitude at an average level for general population – a mean of 19.67 points (65.6%) is a result from lower range of typical values, bordering on low. Standard deviation was over 18% of the mean (unexceptional score dispersion).

The average level of health habits also corresponded to that of general population. Mean value of 20.07 points (66.9%) is a result from lower zone of typical scores. Standard

stanowiące ponad 15% wartości średniej świadczy o przeciętnym zróżnicowaniu wyników.

Ze wszystkich kategorii zachowań zdrowotnych najwyższą oceniono zachowania profilaktyczne i praktyki zdrowotne, najniższą – prawidłowe nawyki żywieniowe. Badane jako grupa prezentują przeciętny poziom zachowań zdrowotnych, na granicy niskiego. Wskazuje na to wynik punktowy – 78,87 pkt (65,7%). Najwyższy wskaźnik zachowań zdrowotnych odnotowano w grupie kobiet do 50 lat, z wyższym wykształceniem, niemających wcześniej operacji ginekologicznych i stosujących HTZ.

Ze względu na poziom istotności (tabela 3) odnotowano istotną statystycznie, średnią korelację wyników zachowań zdrowotnych i zrozumiałości oraz niskie korelacje z wynikami poczucia koherencji i sensowności; korelacja z wynikiem zaradności znalazła się na granicy istotności. Najwyższy wskaźnik SOC oraz zrozumiałości i sensowności odnotowano w grupie osiągającej przeciętne wyniki zachowań zdrowotnych. Zaradność/sterowność była najwyższa w grupie z wysokimi wynikami IZZ.

deviation constituting over 15% of the mean reflects unexceptional dispersion of scores.

Among all categories of health habits prophylactic behaviors and health practices were most highly valued, while proper eating habits received lowest scores. Our study group presents an average, bordering on low level of health habits, as indicated by the point value of 78.87 points (65.7%). The highest index of health behaviors was noted in the group of women below 50 years old, who had completed tertiary education, without history of gynecologic procedures and receiving HRT. Considering the level of significance (table 3), we noted a statistically significant, medium-level correlation between results of health behaviors and comprehensibility as well as low-level correlation with sense of coherence and meaningfulness; correlation to the manageability score was at the border of statistical significance. The highest indices of SOC, comprehensibility and meaningfulness were noted in the group characterized by average results of health behaviors. Manageability was the highest in the group with high IZZ scores.

Pozycja Item	Zachowania zdrowotne Health behaviors	Prawidłowe nawyki żywieniowe (PN) Proper eating habits	Zachowania profilaktyczne (ZP) Prophylactic behaviors	Pozytywne nastawienie psychiczne (PN) Positive attitude	Praktyki zdrowotne (PZ) Health practices
N	100	100	100	100	100
Średnia Mean	78,87	18,63	20,50	19,67	20,07
SD	11,212	3,416	4,056	3,687	3,062
Ufność –95% CI –95%	76,65	17,95	19,70	18,94	19,46
Ufność +95% CI +95%	81,09	19,31	21,30	20,40	20,68
Minimum	44,0	11,0	7,0	10,0	12,0
Maksimum Maximum	99,0	27,0	28,0	27,0	26,0
Dolny kwartyl Lower quartile	73,0	16,0	18,0	17,0	18,0
Mediana Median	80,5	19,0	21,0	20,0	20,0
Górny kwartyl Upper quartile	88,5	21,0	23,0	23,0	22,0

Tabela 2. Zachowania zdrowotne kobiet w wieku menopauzalnym  
Table 2. Healthy behaviors among women of menopause age

Pozycja Item	N	R	t(N-2)	Poziom p p value
SOC	100	<b>0,287</b>	<b>2,965</b>	<b>0,004</b>
Zrozumiałość Comprehensibility	100	<b>0,306</b>	<b>3,187</b>	<b>0,002</b>
Zaradność Manageability	100	0,184	1,852	0,067
Sensowność Meaningfulness	100	<b>0,282</b>	<b>2,905</b>	<b>0,005</b>

Tabela 3. Korelacje wyników zachowań zdrowotnych i poczucia koherencji u kobiet w wieku menopauzalnym  
Table 3. Correlations between health behaviors and the sense of coherence among women of menopause age



## OMÓWIENIE

Wraz ze starzeniem się społeczeństw i coraz dłuższym życiem kobiet, szczególnie w krajach rozwiniętych, powstał trudny merytorycznie i kosztowny ekonomicznie problem opieki zdrowotnej nad pacjentkami w wieku menopauzalnym. Z medycznego punktu widzenia klimakterium to stan przejściowy między pełną dojrzałością płciową a starością, związany z prawidłowym, fizjologicznym procesem starzenia się jajników<sup>(1)</sup>.

Wśród dolegliwości najbardziej charakterystycznych dla tego okresu są: objawy naczynioruchowe – uderzenia gorąca (często z towarzyszącym zaczerwienieniem skóry, zlewami potami i dreszczami), nocna potliwość (związana z zaburzeniami układu wegetatywnego), kołatanie serca, bóle i zawroty głowy, bóle różnych okolic ciała, zaburzenia snu (trudności z zasypianiem, wczesne i częste budzenie się, uczucie niewyspania), chwiejność emocjonalna, płaczliwość, spadek libido. Czas wystąpienia ostatniej miesiączki zależy od standardu życia kobiety, charakteru jej pracy, sposobu odżywiania się i czynników genetycznych<sup>(6)</sup>.

Cel pracy stanowiło określenie wpływu poziomu SOC na zachowania zdrowotne osób w okresie menopauzalnym. Poziom poczucia koherencji respondentek okazał się zbliżony do tego notowanego w analogicznych grupach badanych przez innych autorów, np. Łepecką-Klusek – w jej pracy wynik również mieścił się w przedziale wartości średnich<sup>(7)</sup>.

W 1970 roku Antonovsky prowadził badania nad stanem zdrowia psychicznego kobiet przebywających przed laty w obozie koncentracyjnym: ich poziom SOC sytuował się w przedziale wartości niskich. Autor przedstawił także badania kobiet w okresie klimakterium, które nie doświadczyły obozowego koszmaru. Wskaźnik poczucia koherencji był w tej grupie znacząco wyższy niż w poprzedniej – wyniki na poziomie przeciętnym. Osoby po doświadczeniu obozu znacznie częściej i intensywniej niż te z drugiej grupy doznawały napięcia, konfrontacji stresowej. Antonovsky doszedł do wniosku, że badane o wyższym poziomie SOC lepiej radziły sobie w życiu – nawet mimo przeżytej traumy<sup>(4)</sup>.

Podobnie twierdził Bidzan, badający poczucie koherencji i stan zdrowia kobiet w okresie menopauzy. Jego zdaniem sytuacje stresowe i patologia obniżają poziom SOC<sup>(8)</sup>. Mimo obecności niewielkich różnic w uzyskanych wynikach można wnioskować, iż kobiety z wysokim poczuciem koherencji lepiej radzą sobie w codziennym życiu<sup>(9)</sup>.

Jak wynika z analizy rezultatów badań własnych, respondentki to osoby o przeciętnym poczuciu zrozumiałości, zaradności i sensowności. W przypadku każdej składowej SOC odchylenie standardowe wynosiło 17% lub więcej, a zatem nie wszystkie uczestniczki potrafią odbierać i rozumieć świat, pokonywać przeciwności losu i widzieć sens w każdym aspekcie swojego życia. Podobne wnioski wyciągnął Czubalski, badający kobiety w okresie menopauzalnym w Anglii i Niemczech. Grupa, którą się zajmował, uzyskała wyniki ze średniego przedziału wartości poczucia koherencji; wartości odchylenia standardowego świadczyły

## DISCUSSION

Aging of societies and increasingly longer female lifespan, particularly in the developed countries, led to development of a difficult and costly problem regarding health care over menopausal patients. From a medical point of view menopause is a transitional stage between full sexual maturity and senescence related to normal, physiological process of ovarian ageing<sup>(1)</sup>.

Most characteristic symptoms for this time period include: angioneurotic symptoms – hot flushes (often accompanied by skin erythema, cold sweats and shivers), night sweats (related to autonomic system dysfunction), palpitations, headache, dizziness, migrating body pain, sleep disorders (difficulty falling asleep, early and frequent waking, sleepiness), emotional lability, crying, loss of libido. Time of last menstrual period depends on woman's life standard, type of job, nutrition and genetic factors<sup>(6)</sup>.

The aim of this study was to determine the influence of SOC level on health behaviors in a group of menopausal women. Level of SOC among respondents turned out to be similar to that reported by other authors in analogous study groups, e.g. work by Łepecka-Klusek who also reported a result within the range of average values for general population<sup>(7)</sup>.

In 1970 Antonovsky conducted studies on mental health status among women, who had been held prisoners in concentration camps in the past: their SOC level placed in the lower range. He also presented studies on women without such experiences. In this group SOC index was significantly higher than in the former group – results were typical for general population. Concentration camp survivors experienced anxiety and stressful confrontation significantly more often and with greater intensity than women from the other group. Antonovsky concluded that respondents characterized by higher SOC score were better at handling life's problems, even despite experienced trauma<sup>(4)</sup>.

Bidzan, who was studying sense of coherence and health of menopausal women, corroborated these results. In his opinion, stressful situations and pathology decrease the SOC level<sup>(8)</sup>. Despite small differences between acquired results it may be concluded that women with high sense of coherence are better at dealing with everyday life<sup>(9)</sup>.

Analysis of our study results revealed that respondents are characterized by average sense of comprehensibility, manageability and meaningfulness. In case of each SOC component standard deviation amounted to 17% or more, indicating that not all participants are capable of accepting and understanding the world, overcoming difficulties and perceiving meaning in every aspect of their lives. Czubalski, who had been studying menopausal women in England and Germany, presented similar results. Results acquired by his study group belonged to the mid-range of coherence scale: values of standard deviation denoted typical group diversification. As emphasized by the author, menopausal women are characterized by worse self-esteem than those of reproductive age<sup>(10)</sup>.

o przeciętnym zróżnicowaniu grupy. Jak podkreśla autor, kobiety w okresie menopauzy mają gorszą samoocenę niż te w wieku reprodukcyjnym<sup>(10)</sup>.

Podstawowymi symptomami dysfunkcji psychicznych są: obniżony nastrój, wyższy lęk, fobie. Zdaniem Łapeckiej-Klusek do najczęstszych zmian w sferze psychicznej należą rozdrażnienie, znużenie i smutek, a najczęstsze objawy menopauzy to uderzenia gorąca i zmiany w wyglądzie<sup>(7)</sup>. Uczestniczki badania własnego również podkreśliły uderzenia gorąca jako główny objaw. Zarówno w badaniach wyżej cytowanych, jak i w badaniach własnych udowodniono, że kobiety z wysokim SOC lepiej radziły sobie z objawami klimakterium.

Przeanalizowano także wpływ wybranych zmiennych socjodemograficznych na poziom poczucia koherencji. Zmiennymi istotnie korelującymi z globalnym wynikiem SOC są: wiek, wykształcenie, przebycie w przeszłości zabiegów ginekologicznych i przyjmowanie hormonalnej terapii zastępczej. Kobiety przed 50. rokiem życia cechują się wyższym poczuciem koherencji. Może to wynikać z faktu, że osoby młodsze są zajęte pracą, rodziną i widzą w tym sens życia, więc mają silniejsze poczucie sensowności – a według teorii Antonovsky'ego wpływa ono na wzrost poziomu innych składowych SOC<sup>(4)</sup>. W badaniach własnych wykazano ponadto wpływ wykształcenia na styl życia. Kobiety z wyższym wykształceniem cechują się silnym poczuciem koherencji: bodźce towarzyszące zdobywaniu i pogłębianiu wiedzy oraz odpowiednie dociężenie pracą prawdopodobnie sprzyjają rozwijaniu poczucia sensowności, zaradności i zrozumiałości. Pacjentki, które nie przeżyły zabiegów ginekologicznych, i te przyjmujące HTZ cechują się wyższym poziomem SOC; do podobnych wniosków doszła Markwitz-Grzyb w pracy dotyczącej źródeł wsparcia w rozwiązywaniu problemów wywołanych klimakterium<sup>(11)</sup>.

Przeanalizowano zależność między zachowaniami zdrowotnymi a poczuciem koherencji. Włodarczyk wykazała, iż poczucie koherencji – a w szczególności poczucie sensowności, mające znaczenie emocjonalno-motywacyjne – wpływa na poziom tych zachowań. Jego zdaniem najsłabszy jest tu wpływ poczucia zaradności. Wymienione składniki poczucia koherencji pozostają ze sobą w określonych związkach. Za najważniejsze uważa się właśnie poczucie sensowności: jego siła przyczynia się do wzrostu lub spadku pozostałych komponentów. Gdy poczucie sensowności jest silne, również pozostałe elementy mają tendencję do wzrostu, jeśli zaś okazuje się słabe, mają one tendencję spadkową<sup>(12)</sup>. Uczestniczki badania własnego najwyższy wynik osiągnęły w zakresie poczucia zrozumiałości, a najniższy – w zakresie poczucia sensowności. Można więc uznać, że kobiety w okresie menopauzy spostrzegają napływające informacje jako uporządkowane, spójne i dające się zrozumieć, lecz niechętnie podejmują wyzwania i wysiłek ukierunkowany na rozwiązywanie problemów. Poczucie zaradności i zrozumiałości pozwalają im na lepsze radzenie sobie z trudnymi sytuacjami.

Primary symptoms of mental dysfunction include: low mood, elevated anxiety level, phobias. According to Łapecka-Klusek, the most common psychological changes are irritability, weariness and sadness, while most common symptoms of menopause include hot flushes and changes in appearance<sup>(7)</sup>. Participants of our study also emphasized hot flushes as the main symptom. Our study as well as cited publications demonstrated that females with high SOC were better at dealing with symptoms of menopause.

An analysis was also conducted to study the influence of selected sociodemographic variables on SOC level. Variables that significantly correlate with global SOC score are the following: age, level of education, history of gynecologic procedures and HRT. Women below 50 years are characterized by higher sense of coherence. It might ensue from the fact that younger people are occupied with work and family, perceiving it as a life's goal. Thus, their sense of meaningfulness is stronger, which according to Antonovsky's theory causes other components of SOC to increase<sup>(4)</sup>. Moreover, our own studies showed the association between education and lifestyle. Women who had completed tertiary education are characterized by stronger sense of coherence; stimuli that accompany the process of gaining and broadening knowledge as well as proper workload facilitate development of the sense of comprehensibility, manageability and meaningfulness. Patients without history of gynecologic procedures as well as those on HRT are characterized by higher level of SOC. Markwitz-Grzyb came to the same conclusions in her work on sources of support in solving menopause-related problems<sup>(11)</sup>.

Association between health behaviors and sense of coherence was analyzed. Włodarczyk demonstrated that sense of coherence – especially meaningfulness, which is of emotional and motivational significance – has an effect on these behaviors. In his opinion, sense of manageability is of weakest influence. Components of SOC remain in established relationships. Sense of meaningfulness is considered most important: its strength contributes to elevation or reduction of other components. When the sense of meaningfulness is strong the remaining elements tend to grow, but if it is weak – they show a downward trend<sup>(12)</sup>. Participants of our study achieved the highest score with regard to sense of comprehensibility and the lowest score in meaningfulness. It may be therefore concluded that menopausal women perceive acquired information as orderly, coherent and understandable, but are reluctant to undertake challenges and effort in order to solve problems. Sense of manageability and comprehensibility allow them to cope with difficult situations.

As shown by the results of IZZ questionnaire obtained in our material, health behaviors exhibited by the respondents are unremarkable, bordering on low, as evidenced by the result of 78.87 points. It might be the effect of social roles imposed on women, who are obliged to take care of their families, which often reflects on their own health. The highest

Jak wskazują wyniki kwestionariusza IZZ uzyskane w badaniach własnych, respondentki prezentują przeciętne wyniki zachowań zdrowotnych – na granicy poziomu niskiego, o czym świadczy wynik 78,87 pkt. Może to wynikać z ról społecznych narzucanych kobietom, które mają opiekować się rodzinami i dbać o nie, przez co często zapominają o własnym zdrowiu. Najwyższe wyniki zachowań zdrowotnych uzyskały badane w wieku do 50 lat, a niższe – te po 60. roku życia, być może dlatego, że kobiety starsze często cierpią już na jakieś choroby i zapominają o regularnych wizytach ginekologicznych. Wiele pacjentek boi się wizyt u ginekologa i pojawia się u niego dopiero wtedy, gdy dzieje się coś niepokojącego.

Jak dowiedziono, kobiety z wyższym wykształceniem częściej podejmują zachowania mające na celu wspieranie zdrowia, co prawdopodobnie da się wytłumaczyć większą wiedzą na temat sposobów dbania o zdrowie<sup>(13)</sup>.

Badane niemające w przeszłości zabiegów ginekologicznych i stosujące HTZ osiągają wyższy wynik IZZ, co może wynikać z ich świadomości, większej wiedzy na temat menopauzy. Nowicki, który przeprowadził badania dotyczące zachowań zdrowotnych, uzyskał rezultaty pod pewnymi względami zbliżone do prezentowanych w niniejszej pracy. Najwyższy wynik uzyskały kobiety w wieku do 50 lat – zdaniem autora osoby młodsze mają większą wiedzę i lepszy dostęp do informacji na temat zachowań sprzyjających zdrowiu<sup>(14)</sup>. Zbieżność wyników dotyczy również poziomu zachowań zdrowotnych. Z przytoczonych badań wynika, że ponad połowa kobiet podejmuje takie działania. Wynik ten można porównać do przedstawionego w pracy Przestrzelskiej, badającej zachowania zdrowotne kobiet w profilaktyce okresu menopauzy: uczestniczki prezentowały poziom przeciętny<sup>(15)</sup>. Także wyniki związane z zachowaniami profilaktycznymi wykazują pewną zbieżność. Jak wskazują badania Paździor, 52,4% kobiet stara się stosować profilaktykę – podobnie jak w niniejszej pracy, z której wynika, że 68,3% respondentek podejmuje zachowania profilaktyczne<sup>(16)</sup>. Można uznać, że wiele kobiet zna metody profilaktyczne i po nie sięga: bierze udział w kontrolnej mammografii i badaniach cytologicznych oraz wykonuje samobadanie piersi.

Głównym celem pracy było określenie wpływu poziomu SOC na zachowania zdrowotne u kobiet w okresie menopauzalnym. Analiza wyników wskazała na istnienie silnej korelacji między globalnym wynikiem poczucia koherencji i jego poszczególnymi składowymi a zachowaniami sprzyjającymi zdrowiu. Osoby z wysokim SOC cechują się też wyższym poziomem zachowań zdrowotnych, a żadna z badanych z wysokim poziomem zachowań zdrowotnych nie wykazywała niskiego poczucia koherencji. Oznacza to, że kobieta, która widzi sens w swoim życiu, podejmuje wszelkie wysiłki, aby walczyć z objawami menopauzy, a dodatkowo żywi silne przekonanie, iż pokona przeciwności losu.

Rezultaty badań własnych i prace innych autorów dowodzą, że duże znaczenie w procesie zdrowienia mają indywidualne uwarunkowania i poziom SOC wykształcony w ciągu życia.

scores for health behaviors were noted among participants below 50 years old, while the lowest scores were observed in subjects over 60 years – it might be due to the fact that older women frequently already suffer from various other diseases and simply forget about regular gynecologic appointments. Many patients are afraid of such visits and show up only when something alarming happens.

As demonstrated, women who had completed tertiary education exhibit health-oriented behaviors, which may be explained by broader knowledge on healthcare-related issues<sup>(13)</sup>.

Subjects without history of gynecological procedures and those using HRT obtained higher results on IZZ scale, which might be due to broader knowledge regarding menopause. Nowicki, in his studies on health behaviors, obtained results similar to ours in many respects. Women below 50 years old obtained the highest result – according to this author it was due to the fact, that younger people possess broader knowledge and have better access to information on health-related issues<sup>(14)</sup>. Results are also similar with regard to the level of health behaviors. It may be concluded from cited publications that over a half of women undertake such actions. We may compare this result to that presented in a study by Przestrzelska, who studied women's health-oriented behaviors with regard to menopausal prophylaxis: participants presented typical level of health behaviors<sup>(15)</sup>. Results of prophylactic behaviors are also somewhat similar. As shown by the works of Paździor, 52.4% of women try to implement prophylaxis, which is in concordance with our study, showing that 68.3% of respondents undertake prophylactic measures<sup>(16)</sup>. It may be concluded that many women are familiar with methods of prophylaxis and use them: they undergo control mammograms and cytology as well as perform breast self-examination.

The main aim of this study was to establish the influence of SOC level on health behaviors among women in menopausal period. Analysis of results demonstrated a strong correlation between global sense of coherence and its individual components and health-oriented behaviors. People with high SOC are also characterized by higher level of health behaviors and none of the respondents with high level of health behaviors exhibited low sense of coherence. It means that a woman who feels that her life is meaningful undertakes efforts aimed at reducing menopausal symptoms and is strongly convinced that she will overcome these difficulties.

Results of our studies and works of other authors demonstrate that individual characteristics and SOC level developed over lifetime are important in terms of health and healing.

## CONCLUSIONS

1. Menopausal women are characterized by average sense of coherence (128.73). Comprehensibility received the highest scores, while meaningfulness was rated the lowest.

## WNIOSKI

1. Kobiety w okresie menopauzalnym to osoby o przeciętnym poczuciu koherencji (128,73). Najwyższą ocenioną składową okazało się poczucie zrozumiałości, a ocenioną najniższą – poczucie sensowności.
2. Badane prezentują przeciętny poziom zachowań zdrowotnych. Najwyższe wyniki uzyskały w obszarze zachowań profilaktycznych i praktyk zdrowotnych, najniższe – w zakresie prawidłowych nawyków żywieniowych.
3. Wykazano związek między poczuciem koherencji a zachowaniami zdrowotnymi kobiet w okresie menopauzalnym: badane, które cechuje wysoki poziom SOC, uzyskały wyższe wyniki w IZZ.
4. W profesjonalnej edukacji kobiet i sprawowaniu nad nimi opieki należy uwzględnić indywidualne uwarunkowania każdej pacjentki.

## Piśmiennictwo/Bibliography

1. Borowska-Tokarska A.: Psychologiczny obraz kobiety w okresie menopauzy. *Zdr. Psych.* 1998; 39: 120–133.
2. Formański J.: *Psychologia środowiskowa*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004.
3. Kielar-Turska M.: *Rozwój człowieka w pełnym cyklu życia*. W: Strelau J. (red.): *Psychologia: podręcznik akademicki*. Tom 1: Podstawy psychologii. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2000: 285–332.
4. Antonovsky A.: *Rozwikłanie tajemnicy zdrowia – jak radzić sobie ze stresem i nie zachorować*. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2005.
5. Juczyński Z.: *Narzędzia pomiaru w promocji i psychologii zdrowia*. Pracownia Testów Psychologicznych PTP, Warszawa 2001.
6. Czarnecka-Iwańczuk M., Stanisławska-Kubiak M., Mojs E. i wsp.: *Objawy menopauzy a satysfakcja z życia i samoocena wśród kobiet*. *Prz. Menopauzalny* 2012; 11: 468–473.

2. Participants present average level of health behaviors. They received highest scores in the field of prophylactic behaviors and health practices, while proper eating habits received the lowest rating.
3. There is a correlation between sense of coherence and health behaviors among menopausal women: subjects with high SOC level received higher scores on IZZ scale.
4. Individual patient characteristics should be taken into consideration with respect to women's education and healthcare.

7. Łepecka-Klusek C., Fiuk B., Prusak E.: *Przewycięzanie trudności okresu klimakterium*. W: Gapik L. (red.): *Postępy psychoterapii: koncepcje i badania*. Tom 3, Wydawnictwo Uniwersytetu Adama Mickiewicza, Poznań 2000: 197–202.
8. Bidzan M., Smutek J., Zielonka A. i wsp.: *Strategie radzenia sobie ze stresem u kobiet leczonych operacyjnie z powodu nowotworu narządów rodnych*. *Psychoonkologia* 1998; 3: 41–47.
9. Antonovsky A.: *Poczucie koherencji jako determinanta zdrowia*. W: Heszen-Niejodek I., Sęk H. (red.): *Psychologia zdrowia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1997: 206–231.
10. Czubański K.: *Psychosomatyczny aspekt okresu okołomenopauzalnego*. *Ginekol. Pol.* 1995; 66: 692–696.
11. Markwitz-Grzyb N.: *Źródła wsparcia dla kobiety w rozwiązywaniu problemów wywołanych klimakterium*. *Nowiny Lek.* 2012; 81: 197–202.
12. Włodarczyk P.: *Poczucie koherencji a zachowania zdrowotne*. *Lider* 1998; 6: 13–18.
13. Jacennik B.: *Strategie dla zdrowia: kształtowanie zachowań zdrowotnych poprzez środowisko*. Vizja Press & IT, Warszawa 2008.
14. Nowicki A., Borowa I., Maruszak M.: *Zachowania zdrowotne kobiet w zakresie zapobiegania, wczesnego wykrywania stanów przedrakowych i raka szyjki macicy*. *Ginekol. Pol.* 2008; 79: 840–849.
15. Karpińska S., Przestrzelska M., Knihinicka-Mercik Z.: *Zachowania zdrowotne w aspekcie seksualności i życia płciowego kobiet z różnych środowisk*. *Współcz. Pielęg. Ochr. Zdr.* 2013; 2: 22–26.
16. Paździor A., Stachowska M., Zielińska A.: *Wiedza kobiet na temat profilaktyki raka piersi*. *Nowiny Lek.* 2011; 80: 419–422.

## 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 dentyków publikacja artykułu w czasopiśmie „**Current Gynecologic Oncology**” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.



Barbara Kozakiewicz<sup>1,2</sup>, Piotr Artur Winciunas<sup>3,4</sup>

## Lekarska odpowiedzialność zawodowa

### Professional liability of physicians

### Медицинская профессиональная ответственность

<sup>1</sup> Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>2</sup> Zastępca Rzecznika Odpowiedzialności Zawodowej Lekarzy, Okręgowa Izba Lekarska im. prof. Jana Nielubowicza w Warszawie

<sup>3</sup> Zakład Ubezpieczeń Społecznych, Warszawa

<sup>4</sup> Członek Naczelnego Sądu Lekarskiego, Okręgowa Izba Lekarska im. prof. Jana Nielubowicza w Warszawie

Adres do korespondencji: Barbara Kozakiewicz, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa, e-mail: onko11@wp.pl

<sup>1</sup> Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

<sup>2</sup> The Deputy Screener for Professional Liability, Professor Jan Nielubowicz Regional Chamber of Physicians and Dentists in Warsaw, Poland

<sup>3</sup> Social Insurance Company, Warsaw, Poland

<sup>4</sup> The Member of the Supreme Medical Court, Professor Jan Nielubowicz Regional Chamber of Physicians and Dentists in Warsaw, Poland

Correspondence to: Barbara Kozakiewicz, Medical University of Warsaw, Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warsaw, Poland, e-mail: onko11@wp.pl

#### Streszczenie

Opierając się na aktach prawnych, podjęto próbę opisanie odpowiedzialności lekarzy za popełniane przewinienia zawodowe. Zawód lekarza od czasów starożytnych podlegał ocenie, co przyczyniło się do stworzenia różnych praw, nakazów i norm. Dopiero Hipokrates, w swych pismach etycznych zawartych w *Corpus Hippocraticum*, przedstawił treści norm etycznych postępowania lekarza, które do dziś znane są jako przysięga Hipokratesa i wypowiedziane przez każdego kończącego naukę lekarza jako ślubowanie lekarskie. Najprawdopodobniej przyrzeczenie to powstało między 420 a 400 rokiem p.n.e. i zawiera zasady etyczne zawodu lekarza, nie zaś prawne. Współcześnie postępowanie lekarskie nie jest wolne od lekceważenia, szkodenia i wręcz wyrządzania krzywdy chorym. Dlatego powstał system postępowania dochodzeniowego – system ocen dokonywanych przez lekarzy-rzeczników wobec działań oskarżonych lekarzy, osądzanych przez lekarzy-sędziów. W niniejszej pracy przedstawiono zasady, którymi kierują się rzecznicy odpowiedzialności zawodowej i sędziowie na terenie całej Rzeczypospolitej Polskiej. Przytoczono również w całości tekst przysięgi Hipokratesa. Dziś, gdy dokonują się tak duże zmiany w sposobach leczenia, w pozyskiwaniu nowych leków, gdy wygoda życia zdrowych narzuca lekarzom przeprowadzanie eutanazji czy aborcji, warto odwołać się do etosu naszego zawodu, aby wykonywać go zgodnie z zasadami moralnymi, a więc w sposób godny.

**Słowa kluczowe:** przysięga Hipokratesa, etyka zawodu lekarza, orzekanie lekarskie, odpowiedzialność zawodowa lekarzy

#### Abstract

This paper discusses the responsibility of physicians for medical malpractice based on legislative acts. The profession of a physician has been subjected to evaluation since the ancient ages, which contributed to various laws, decrees and norms. It was Hippocrates who included the ethical norms of medical practice in his ethical works. They are well-known today as the Hippocratic Oath which is taken by each physician upon the conclusion of their education. This oath was probably created between 420 and 400 BC and includes ethical, not legal, principles concerning the profession of a physician. Contemporary conduct of physicians is not devoid of negligence, harming and even hurting patients. Therefore, a system of investigation proceedings has appeared – accused physicians are evaluated by physicians-screener and judged by physicians-judges. This paper presents principles on which the work of screeners for professional liability and judges is based on the territory of the Republic of Poland. Moreover, the entire Hippocratic Oath is quoted. At present, when we are observing such considerable changes in the manners of treatment, in creating new drugs or when comfort of the healthy is forcing physicians to perform euthanasia or abortion, it is worth referring to the ethos of our profession in order to perform our work in accordance with moral principles.

**Key words:** Hippocratic Oath, ethics of a physician, medical judgment, professional liability of physicians

## Содержание

На основании законодательства предпринята попытка описать ответственность врачей за совершенные профессиональные правонарушения. Профессия врача с древних времен подвергалась оценке, что способствовало созданию различных законов, распоряжений и норм. Гиппократ, в своих этических письмах в *Corpus Hippocraticum*, представил этические нормы поведения врача, которые до сегодняшнего дня известны как клятва Гиппократа и которые произносит каждый, кто получает медицинское образование как обет медика. Вероятнее всего эта клятва возникла между 420 и 400 годом до н.е. и включает этические принципы профессии врача, но не юридическое. В настоящее время медицинская практика не является свободной от пренебрежительного отношения, вредительства и даже причинения ущерба больным. Поэтому возникла система процедуры расследования – система оценок выдаваемых врачами-омбудсменами, по отношению к действиям обвиненных врачей, осуждаемых врачами-судьями. В данной работе представлены принципы, которыми руководствуются омбудсмены профессиональной ответственности и судьи на территории всей Республики Польша. Приводится также полный текст клятвы Гиппократа. Сегодня, когда совершаются настолько большие изменения в методах лечения, в поиске новых лекарственных препаратов, когда удобство жизни здоровых навязывает врачам проведение эвтаназии или аборта, стоит обратиться к этике нашей профессии, чтобы выполнять ее в соответствии с моральными принципами, и, следовательно, достойно.

**Ключевые слова:** клятва Гиппократа, этика профессии врача, врачебный приговор, профессиональная ответственность врачей

## WSTĘP

Trudno znaleźć drugą taką profesję jak zawód lekarza, który od najdawniejszych czasów jest silnie i nierozdzielnie związany z etyką – czyli refleksją nad godziwością ludzkiego działania i usytuowaniem człowieka w centrum jako najwyższego dobra. Etyka uczy rozpoznawania sytuacji moralnych, daje człowiekowi wolność wyboru, wypracowuje normy moralne i pozwala odróżnić dobro od zła<sup>(1)</sup>.

Każdy lekarz przed podjęciem pracy zawodowej wypowiada słowa przysięgi: „Przyrzekam służyć życiu i zdrowiu ludzkiemu”<sup>(2,3)</sup>. Jest to najdawniejszy tekst etyczny dotyczący medycyny, stworzony przez Hipokratesa – ojca medycyny i etyki medycznej – jako zbiór zasad etycznych, nie zaś prawnych. To kodeks Hammurabiego, króla Babilonu, zawierał spis kar, nagan i nagród dla lekarzy, ocenianych wedle zasady „oko za oko, ząb za ząb”<sup>(4)</sup>.

Przysięga Hipokratesa odwołuje się do etycznych źródeł moralności, do potrzeby doskonalenia siebie, do godności i szczególnego posłannictwa profesji medycznej. Na tej podstawie formułuje szereg zobowiązań moralnych w postaci nakazów i zakazów, które wobec bogów podejmuje lekarz w swoim sumieniu, w duchu odpowiedzialności za swoje postępowanie, za swoją sztukę medyczną. Rzeczywistość medyczna jest dziś dość skomplikowana, całkowicie inna niż w czasach Hipokratesa, lecz wskazania etyczne jego przysięgi nie tracą na aktualności – są przejawem geniuszu ludzkiego umysłu i serca<sup>(4)</sup>.

Mimo tak silnego wsparcia i wzorca w wykonywaniu zawodu lekarza często popełniane są wykroczenia zawodowe, które z mocy prawa są rozpoznawane przez lekarzy-rzeczników, a oceniane przez lekarzy-sędziów i gdy tego wymagają – karane.

## INTRODUCTION

It is difficult to find another profession similar to the one of a physician that has been so strongly and inseparably associated with ethics since the earliest times. Ethics means reflection on the decency of human actions with the human placed in the center of its utmost importance. Ethics teaches how to recognize moral situations, gives people the freedom to choose, helps work out moral standards and allows good and bad to be distinguished<sup>(1)</sup>.

Prior to the commencement of professional practice each physician speaks out the words of a vow: “I solemnly swear to serve for the benefit of life and health of people.”<sup>(2,3)</sup> This is the oldest ethical text concerning medicine written by Hippocrates – the father of medicine and medical ethics – included in the collection of ethical, not legal, principles. The list of punishments, reprimands and rewards for physicians evaluated based on the “eye for an eye, tooth for a tooth” principle was included in the Code of Hammurabi<sup>(4)</sup>.

The Hippocratic Oath refers to ethical sources of morality, to the need for perfecting oneself, to decency and to a special mission of the medical profession. Based on the foregoing basis, Hippocrates created a number of moral commitments in the form of orders and bans which were made by physicians in their conscience, in full responsibility of their conduct and their medical art. The medical reality today is quite complex and totally different than the one in the times of Hippocrates. Nevertheless, the ethical norms included in his oath are still valid – they are a representation of the genius of the human mind and heart<sup>(4)</sup>.

Despite such strong support and clear standard, cases of professional misconduct occur frequently and are recognized by virtue of the law by physicians-screensers, judged by physicians-judges and punished, if needed.

## TWORZENIE I DZIAŁANIA ORGANÓW OCENY ZAWODOWEJ

W artykule 17 Konstytucji Rzeczypospolitej Polskiej z 2 kwietnia 1997 roku czytamy m.in.: „W drodze ustawy można tworzyć samorzędy zawodowe, reprezentujące osoby wykonujące zawody zaufania publicznego i sprawujące pieczę nad należytym wykonywaniem tych zawodów w granicach interesu publicznego i dla jego ochrony”. Lekarski samorząd zawodowy to forma władzy publicznej zdecentralizowanej. Przynależność do lekarskiej korporacji zawodowej jest obowiązkowa. Korporacja lekarska jest szczególnym podmiotem, z uwagi na skupianie w swoich rękach władzy ustawodawczej, wykonawczej, jak i sędowniczej<sup>(5)</sup>.

W celu sprawowania należytej pieczy przez samorząd zawodowy nad prawidłowością wykonywania zawodu lekarza i lekarza dentystry, w wyniku powyższej delegacji konstytucyjnej, 1 stycznia 2010 roku weszła w życie nowa ustawa o izbach lekarskich (UoIL) z dnia 2 grudnia 2009 roku. Aby samorząd lekarski mógł sprawować taką pieczę, musi posiadać właściwe instrumenty w celu gwarantowania odpowiedniego poziomu zawodowego i moralnego członków korporacji. Ustawa o izbach lekarskich wprowadziła bardzo istotne zmiany w zakresie odpowiedzialności zawodowej. Zostały w niej zamieszczone również niektóre uregulowania dotychczas zawarte w rozporządzeniu Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 26 września 1990 roku w sprawie postępowania w przedmiocie odpowiedzialności zawodowej lekarzy, które przestały obowiązywać z chwilą wejścia ustawy w życie<sup>(6)</sup>.

## ZASADY WYKONYWANIA ZAWODU LEKARZA

Zgodnie z zapisami art. 2 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza wykonywanie zawodu lekarza polega na udzielaniu przez osobę posiadającą wymagane kwalifikacje, potwierdzone odpowiednimi dokumentami, świadczeń zdrowotnych, w szczególności: na badaniu stanu zdrowia, rozpoznawaniu chorób i zapobieganiu im, leczeniu chorych, udzielaniu porad lekarskich, a także wydawaniu opinii i orzeczeń lekarskich<sup>(7)</sup>. Artykuł 4 cytowanej ustawy zawiera najważniejszy, kardynalny nakaz lekarski określający nieprzekraczalne ramy postępowania każdego reprezentanta tegoż zawodu. Ustawodawca nakazuje lekarzowi wykonywać zawód: po pierwsze – zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej; po drugie – dostępnymi metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób; po trzecie – zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością. Niezastosowanie się do ustalonych reguł, jako naganne, będzie stanowiło podstawę do rozważenia ewentualnej odpowiedzialności prawnej lekarza<sup>(8)</sup>.

## ESTABLISHMENT AND OPERATION OF BODIES IN CHARGE OF PROFESSIONAL LIABILITY

Article 17 of the Constitution of the Republic of Poland of 2 April 1997 reads as follows: “By means of a statute, self-governments may be created within a profession in which the public repose confidence, and such self-governments shall concern themselves with the proper practice of such professions in accordance with, and for the purpose of protecting, the public interest.” A medical self-government is a form of a public decentralized government. The membership in the medical professional association (self-governing body) is mandatory. It is a rather specific entity due to the fact that it holds legislative, executive and judicial power<sup>(5)</sup>.

As a result of the aforementioned constitutional provision and for the purposes of exercising adequate custody and supervision over the proper practice of physicians and dentists by professional associations, the new Act on Medical Chambers of 2 December 2009 became effective on 1 January 2010. In order to be able to exercise such supervision, the medical association must possess adequate tools to guarantee a proper professional and moral level of the association members. The Act on Medical Chambers introduces significant changes concerning professional liability. It also contains certain regulations previously included in the Ordinance of the Minister of Health and Social Welfare of 26 September 1990 on the proceedings concerning professional liability of physicians which became invalid as of the effective date of the Act<sup>(6)</sup>.

## PRINCIPLES OF PRACTICING AS A PHYSICIAN

Pursuant to art. 2 section 1 of the Act on Medical Profession of 5 December 1996, practicing as a physician is based on rendering health services by a person with necessary qualifications confirmed with adequate certificates. The health services include in particular: examining patients, diagnosing and preventing diseases, treating patients, rendering medical advice as well as issuing medical decisions and certificates<sup>(7)</sup>. Article 4 of the Act mentioned above includes the most important, crucial medical order that specifies the limits of practice of each representative of this profession. The legislator orders physicians to practice their profession: first, in accordance with current medical knowledge; second, with the use of available methods and preventive measures as far as diagnosing and treating diseases are concerned; third, in accordance with the principles of professional ethics and with due diligence. The reprehensible failure to observe these principles is the cause to consider a possible legal liability of a physician<sup>(8)</sup>.

## LEKARSKA ODPOWIEDZIALNOŚĆ ZAWODOWA

Odpowiedzialność zawodowa jest szczególną formą odpowiedzialności, powszechnie rozróżnia się bowiem odpowiedzialność karną i cywilną. Lekarska odpowiedzialność zawodowa jest **odpowiedzialnością prawną** – regulują ją odpowiednie zapisy ustawowe zawarte w rozdz. 5 ustawy o izbach lekarskich. Jest odpowiedzialnością **represyjną, niezależną** od innych form odpowiedzialności, co oznacza, że postępowanie w jej przedmiocie toczy się niezależnie od postępowania karnego lub postępowania dyscyplinarnego dotyczącego tego samego czynu (art. 54 ust. 1 UOiL), co może skutkować nawarstwieniem się sankcji wynikających z przepisów prawa karnego i cywilnego. Zbliżona jest do odpowiedzialności karnej, ponieważ **opiera się na zasadzie winy**, a w sprawach nieuregulowanych w ustawie o izbach lekarskich stosuje się odpowiednio przepisy Kodeksu postępowania karnego (art. 112 UOiL). Od odpowiedzialności karnej różni się jednak tym, że zarówno rzecznicy odpowiedzialności zawodowej, jak i sądy lekarskie nie są organami wymiaru sprawiedliwości w rozumieniu Konstytucji.

### PRZEWINIENIE ZAWODOWE

Wystarczające do zaistnienia przewinienia zawodowego może być tylko naruszenie przez lekarza lub lekarza dentystę zasad etyczno-deontologicznych, a nie dodatkowo przepisów prawa. Artykuł 76 Kodeksu etyki lekarskiej (KEL), mówiący o tym, że „w wypadkach nie przewidzianych w Kodeksie Etyki Lekarskiej należy kierować się zasadami wyrażonymi w uchwałach władz samorządu lekarskiego, w orzecznictwie sądów lekarskich oraz dobrymi obyczajami przyjętymi przez środowisko lekarskie”, pozostawia nieokreślony z góry zakres i otwarty katalog przewinienia zawodowego. Artykuł 83 UOiL zawiera co prawda zamknięty katalog kar, o których mogą orzekać sądy lekarskie, jednak odmiennie niż w postępowaniu karnym brak jest określenia, jakie kary mogą być orzekane za poszczególne przewinienia zawodowe.

Definicja przewinienia zawodowego, zawarta w art. 53 UOiL, brzmi: „Członkowie izb lekarskich podlegają odpowiedzialności zawodowej za naruszenie zasad etyki lekarskiej oraz przepisów związanych z wykonywaniem zawodu lekarza, zwane dalej przewinieniem zawodowym”

### POSTĘPOWANIE W PRZEDMIOCIE ODPOWIEDZIALNOŚCI ZAWODOWEJ LEKARZY

Postępowanie w przedmiocie odpowiedzialności zawodowej lekarzy składa się z kilku etapów. Są to: czynności sprawdzające, postępowanie wyjaśniające, postępowanie przed sądem lekarskim oraz postępowanie wykonawcze (art. 55 UOiL).

## PROFESSIONAL LIABILITY OF PHYSICIANS

Professional liability is a specific form of liability. Commonly, we distinguish between civil and criminal liability. Professional liability of physicians is a form of **legal liability**. It is regulated by statutory provisions included in chapter 5 of the Act on Medical Chambers (AoMCh). This liability is **repressive** and **independent** of other forms of liability, which means that proceedings concerning professional liability are conducted independently of penal and disciplinary proceedings concerning the same act (art. 54 section 1 of the AoMCh). This may result in accumulation of sanctions resulting from the provisions of penal and civil law. It is similar to criminal liability since it is **based on the principle of guilt**. Moreover, in the matters not provided for in the Act on Medical Chambers, the respective provisions of the Code of Criminal Procedure are applied (art. 112 of the AoMCh). Nevertheless, the difference of professional liability from the penal one is that both professional liability screeners and medical courts are not judicial authorities as defined in the Constitution.

### PROFESSIONAL MISCONDUCT

Professional misconduct occurs not only when physicians or dentists break penal law regulations, but when they violate ethical and deontological principles. Article 76 of the Medical Code of Ethics (MCE) reads that “in cases not provided for in the Medical Code of Ethics, the principles included in resolutions of medical self-governments, decisions of medical courts and the principles of good practice acknowledged in the medical environments shall apply.” This leaves an unspecified limit and an open catalogue of professional misconduct. Article 83 of the Act on Medical Chambers, on the other hand, includes a closed catalogue of penalties, which might be imposed by medical courts. However, by contrast with penal procedure, it is not specified which punishments may be adjudged for particular cases of misconduct.

Professional misconduct is defined in article 53 of the AoMCh in the following way: “The members of Medical Chambers shall be subject to professional liability for infringement of medical ethics and principles associated with practicing the profession of a physician, hereinafter referred to as professional misconduct.

### PROCEEDINGS CONCERNING PROFESSIONAL LIABILITY OF PHYSICIANS

The procedure concerning professional liability of physicians consists of several stages. They are: verifying activities, investigation procedure, proceedings in the medical court and executive procedure (art. 55 of the AoMCh).



Postępowanie prowadzone jest przez okręgowych rzeczników przy okręgowych izbach lekarskich, a Naczelny Rzecznik Odpowiedzialności Zawodowej przy Naczelnej Izbie Lekarskiej sprawuje m.in. nadzór nad działalnością rzeczników okręgowych i rozstrzyga spory o właściwość między nimi. Naczelny Rzecznik rozpatruje zażalenia na przewlekłość postępowań prowadzonych przez okręgowych rzeczników, a także wyznacza okręgowego rzecznika do prowadzenia postępowania w sprawach odpowiedzialności zawodowej członków organów izb lekarskich: naczelnej i okręgowej rady lekarskiej, naczelnej i okręgowych komisji rewizyjnych, naczelnego i okręgowych sądów lekarskich, okręgowych rzeczników i ich zastępców. W sprawach odpowiedzialności naczelnego rzecznika i jego zastępców postępowanie prowadzi okręgowy rzecznik wyznaczony przez Naczelny Sąd Lekarski (art. 65 UOIL).

Celem **czynności sprawdzających** jest wstępne zbadanie okoliczności koniecznych do ustalenia, czy istnieją podstawy do wszczęcia postępowania wyjaśniającego. W trakcie czynności sprawdzających nie przeprowadza się dowodu z opinii biegłego ani czynności wymagających spisania protokołu, z wyjątkiem możliwości przesłuchania w charakterze świadka osoby składającej skargę na lekarza.

Celem **postępowania wyjaśniającego** jest ustalenie, czy został popełniony czyn mogący stanowić przewinienie zawodowe, wyjaśnienie okoliczności sprawy, a w przypadku stwierdzenia znamion przewinienia zawodowego ustalenie obwinionego oraz zebranie, zabezpieczenie i w niezbędnym zakresie utrwalenie dowodów dla sądu lekarskiego (art. 55 ust. 1 UOIL).

Stronami postępowania w przedmiocie odpowiedzialności zawodowej lekarzy są lekarz, którego dotyczy postępowanie, lub obwiniony oraz pokrzywdzony, co stanowi nowość w stosunku do poprzednich regulacji. Dotychczas przed sądem lekarskim pokrzywdzony miał tylko uprawnienia świadka.

W postępowaniu przed sądem lekarskim stroną jest również Rzecznik Odpowiedzialności Zawodowej (art. 56 UOIL).

## RZECZNIK ODPOWIEDZIALNOŚCI ZAWODOWEJ

Rzecznik Odpowiedzialności Zawodowej (ROZ) jest organem izby lekarskiej i może nim zostać lekarz wykonujący zawód przez co najmniej 10 lat. Rzecznik przeprowadza czynności sprawdzające i postępowanie wyjaśniające w sprawach odpowiedzialności zawodowej lekarzy będących członkami izby, której jest rzecznikiem. Rzecznik pełni również funkcję oskarżyciela przed sądami lekarskimi (art. 21 i 35 UOIL).

**Pokrzywdzonym** jest osoba fizyczna, osoba prawna albo jednostka organizacyjna nieposiadająca osobowości prawnej, której dobro prawne zostało bezpośrednio naruszone lub zagrożone przez przewinienie zawodowe (art. 57 UOIL). Pokrzywdzony może ustanowić nie więcej niż dwóch pełnomocników spośród lekarzy, adwokatów lub radców prawnych.

The procedure is conducted by regional screeners at regional chambers of physicians and dentists, and the Supreme Screener for Professional Liability at the Supreme Chamber of Physicians and Dentists supervises the operations of regional screeners and settles disputes concerning their competence. The Supreme Screener considers complaints concerning lengthiness of proceedings conducted by regional screeners and appoints the regional screener responsible for professional liability of the members of the bodies that belong to the chambers of physicians and dentists, i.e. the supreme and regional medical councils, the supreme and regional audit committees, the supreme and regional medical courts as well as regional screeners and their deputies. In cases concerning liability of the supreme screener and their deputies, the procedure is conducted by the regional screener appointed by the Supreme Medical Court (art. 65 of the AoMCh).

The aim of the **verifying activities** is an initial examination of circumstances needed to determine whether or not there are grounds for an initiation of the investigation procedure. At this stage, the expert evidence or activities that require drawing up minutes are not conducted. The exception is the hearing of the person that lodges a complaint about a physician as a witness.

The purpose of the **investigation procedure** is to determine whether the act committed is a case of professional misconduct and to explain the circumstances thereof. If features of professional misconduct are observed, the aim of this stage is also to specify the accused as well as to collect, secure and preserve, as needed, evidence for the medical court (art. 55 section 1 of the AoMCh).

The parties to the proceedings concerning professional misconduct of physicians are a physician, to whom the procedure refers, or the accused and injured parties, which is a new situation compared to the previous regulations. Previously, the injured party was treated as a witness.

In the medical court, a Screener for Professional Liability is also a party to the proceedings (art. 56 of the AoMCh).

## SCREENER FOR PROFESSIONAL LIABILITY

The Screener for Professional Liability (SPL) is a body of the medical chamber. It can be a physician that has performed the profession for at least 10 years. A screener performs verifying activities and investigation procedures concerning professional liability of physicians who are members of the chamber in which he or she is the screener. A screener also holds the function of a prosecutor in medical courts (art. 21 and 35 of the AoMCh).

The **injured** is a natural person, legal entity or organizational unit without legal personality whose legal interest was directly infringed or threatened by professional misconduct (art. 57 of the AoMCh). The injured may appoint no more than two attorneys from among physicians, lawyers or legal counsels.

Za **obwinionego** uważa się lekarza, wobec którego w toku postępowania wyjaśniającego rzecznik odpowiedzialności zawodowej wydał postanowienie o przedstawieniu zarzutów lub przeciwko któremu skierował do sądu lekarskiego wniosek o ukaranie. Obwiniony może ustanowić nie więcej niż dwóch obrońców spośród lekarzy, adwokatów lub radców prawnych. W czasie postępowania w przedmiocie odpowiedzialności zawodowej lekarzy, na uzasadniony wniosek obwinionego, właściwy sąd lekarski może ustanowić mu obrońcę z urzędu.

W przypadku, gdy zachodzi uzasadniona wątpliwość co do poczytalności obwinionego i nie ma on obrońcy z wyboru, właściwy sąd lekarski ustanawia mu obrońcę z urzędu. W postępowaniu wyjaśniającym okręgowy sąd lekarski ustanawia obrońcę na wniosek rzecznika odpowiedzialności zawodowej. Jeżeli organ prowadzący postępowanie uzna za niezbędne ustanowienie obrońcy ze względu na okoliczności utrudniające obronę, właściwy sąd lekarski ustanawia obwinionemu obrońcę z urzędu (art. 58 UOiL).

## POSTĘPOWANIE WYJAŚNIAJĄCE

Postępowanie wyjaśniające prowadzone przez Okręgowego Rzecznika Odpowiedzialności Zawodowej (OROZ) powinno być zakończone w ciągu 6 miesięcy od dnia uzyskania informacji o możliwości popełnienia przewinienia (art. 76 UOiL). Uległo ono dwukrotnemu wydłużeniu w stosunku do poprzednich zapisów. W uzasadnionym przypadku Naczelny Rzecznik Odpowiedzialności Zawodowej może przedłużyć okres postępowania wyjaśniającego na dalszy czas określony, nie dłuższy niż 6 miesięcy.

W przypadku niezakończenia postępowania wyjaśniającego w terminie jednego roku akta sprawy przekazuje się Naczelnemu Sądowi Lekarskiemu, który może przedłużyć postępowanie wyjaśniające na dalszy czas określony.

Stronom przysługuje prawo złożenia do Naczelnego Rzecznika Odpowiedzialności Zawodowej zażalenia na przewlekłość postępowania prowadzonego przez okręgowego rzecznika odpowiedzialności zawodowej.

W sytuacji, gdy zebrane dowody wskazują z dużym prawdopodobieństwem, że lekarz, którego dotyczy postępowanie, lub obwiniony popełnił ciężkie przewinienie zawodowe, a rodzaj tego przewinienia wskazuje, że wykonywanie przez obwinionego zawodu lekarza zagraża bezpieczeństwu pacjentów lub grozi popełnieniem kolejnego przewinienia zawodowego, sąd lekarski, na wniosek rzecznika odpowiedzialności zawodowej, wydaje postanowienie o tymczasowym zawieszeniu prawa wykonywania zawodu albo o ograniczeniu zakresu czynności w wykonywaniu zawodu lekarza przez obwinionego na okres do roku.

## POSTĘPOWANIE PRZED SĄDEM LEKARSKIM

Postępowanie przed sądem lekarskim odbywa się na rozprawie jawnej. Do chwili wejścia w życie nowej ustawy o izbach lekarskich rozprawa sądowa była jawna tylko dla

The **accused** is a physician in relation to whom the screener for professional liability issued a decision on presenting charges during the investigation procedure or against whom the SPL filed a motion for a penalty to the medical court. The accused may appoint no more than two attorneys from among physicians, lawyers or legal counsels. During the proceedings concerning professional liability of physicians, the medical court may appoint a public defender upon the defendant's justified request.

If there is a justified doubt concerning the sanity of the accused and he or she does not have a defense attorney, the competent medical court appoints a public defender. During the investigation procedure, the regional medical court appoints the defender upon the request of the screener for professional liability.

If the body that conducts the procedure decides that appointing a defender is essential due to the circumstances that render defense difficult, the competent medical court appoints a public defender for the accused (art. 58 of the AoMCh).

## INVESTIGATION PROCEDURE

The investigation procedure conducted by the Regional Screener for Professional Liability (RSPL) should be concluded within 6 months from the date of receiving information concerning the possibility that professional misconduct occurred (art. 76 of the AoMCh). This period was doubled compared to the previous provisions. In justified cases, the Supreme Screener for Professional Liability may extend the duration of the investigation procedure for a specified period of time that does not exceed 6 months.

If the investigation procedure is not completed before the lapse of one year, the records of the procedure are delivered to the Supreme Medical Court that may extend the duration of the procedure for a further specified period of time. The parties have the right to lodge a complaint to the Supreme Screener for Professional Liability about lengthiness of the investigation procedure conducted by the regional screener for professional liability.

In the situation when the evidence collected indicates with high probability that the physician in connection with whom the procedure is performed or the accused committed gross professional misconduct and the type of this misconduct indicates that further practice of the profession poses a threat for the safety of patients or carries a risk that another instance of professional misconduct may occur, the medical court, upon the motion lodged by the screener for professional liability, issues a decision concerning temporary suspension of the medical license or restricts the range of activities in the profession of a physician that may be performed by the accused for the period of up to one year.

## MEDICAL COURT PROCEEDINGS

The proceedings at the medical court are open to the public. Before the new Act on Medical Chambers became effective,

członków korporacji zawodowej. Sąd lekarski wyłącza jawność rozprawy, jeżeli mogłaby ona:

- naruszać tajemnicę lekarską;
- wywołać zakłócenie spokoju publicznego;
- obrażać dobre obyczaje;
- ujawnić okoliczności, które ze względu na ważny interes państwa powinny być zachowane w tajemnicy;
- naruszać ważny interes prywatny.

Sąd lekarski może orzekać następujące kary:

1. upomnienie;
2. nagana;
3. kara pieniężna;
4. zakaz pełnienia funkcji kierowniczych w jednostkach organizacyjnych ochrony zdrowia na okres od 1 roku do 5 lat;
5. ograniczenie zakresu czynności w wykonywaniu zawodu lekarza na okres od 6 miesięcy do 2 lat;
6. zawieszenie prawa wykonywania zawodu na okres od 1 roku do 5 lat;
7. pozbawienie prawa wykonywania zawodu.

Sąd lekarski, orzekając karę przewidzianą w pkt 5 lub 6, może dodatkowo orzec karę wymienioną w pkt 4.

Karę pieniężną orzeka się na cel społeczny związany z ochroną zdrowia w wysokości od jednej trzeciej do czterokrotnego przeciętnego miesięcznego wynagrodzenia w sektorze przedsiębiorstw bez wypłat nagród z zysku, ogłoszonego przez Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego.

Orzekając karę ograniczenia zakresu czynności w wykonywaniu zawodu lekarza, sąd lekarski określa szczegółowo czynności, których lekarz nie może wykonywać.

Karę pieniężną orzeka się samoistnie albo obok kar wymienionych w pkt 4–6. Katalog kar jest katalogiem zamkniętym.

**Naczelny Sąd Lekarski** utrzymuje w mocy, uchyla albo zmienia orzeczenie okręgowego sądu lekarskiego. Nie może uznać winnym lub wymierzyć kary obwinionemu, który został uniewinniony przez okręgowy sąd lekarski lub co do którego postępowanie umorzono (art. 92 UOiL).

Od prawomocnego orzeczenia sądu lekarskiego kończącego postępowanie w przedmiocie odpowiedzialności zawodowej lekarzy stronom, Ministrowi Zdrowia i Prezesowi Naczelnej Rady Lekarskiej przysługuje kasacja do Sądu Najwyższego w terminie 2 miesięcy od dnia doręczenia orzeczenia.

Strona, która nie zaskarżyła orzeczenia sądu lekarskiego pierwszej instancji, nie może wnieść kasacji od orzeczenia sądu odwoławczego, jeżeli orzeczenie sądu pierwszej instancji utrzymano w mocy lub zmieniono na jej korzyść (art. 95 UOiL).

Rzecznik Odpowiedzialności Zawodowej w czasie postępowania wyjaśniającego albo sąd lekarski w czasie postępowania przed sądem lekarskim może z inicjatywy lub za zgodą stron skierować sprawę do postępowania mediacyjnego (postępowanie polubowne) między pokrzywdzonym i obwinionym.

Rada lekarska wybiera na okres jednej kadencji godnego zaufania lekarza, który pełni w izbie lekarskiej funkcję mediatora.

the trial was open only to the members of medical chambers.

The medical court can close the trial if it could:

- breach physician-patient confidentiality;
- evoke disturbance in the public order;
- offend decency and moral standards;
- disclose the circumstances that due to important interest of the state should not be revealed;
- infringe upon important private interests.

The medical court may impose the following penalties:

1. admonition;
2. reprimand;
3. fine;
4. ban on performing managerial functions in health care organizational units for a period of 1 to 5 years;
5. limitation of the scope of activities performed as a physician for a period of 6 months to 2 years;
6. suspension of the medical license for a period of 1 to 5 years;
7. revoking the right to practice the profession.

While imposing the penalty specified in points 5 or 6, the medical court may additionally impose the penalty mentioned in point 4.

A fine should be ordered for a social purpose associated with health care. Its amount may range from one third of to four times the average monthly salary in the sector of enterprises without profit bonus, as announced by the President of the Polish Central Statistical Office.

As for the limitation of the scope of activities performed as a physician, the court specifies in detail which activities may not be performed.

A fine is imposed on its own or together with the penalties listed in points 4–6. The catalogue of penalties is a closed catalogue.

**The Supreme Medical Court** can uphold, revoke or alter the decision of the regional medical court. It cannot declare the accused guilty or impose penalty on the accused who was acquitted by the regional medical court or whose proceedings were discontinued (art. 92 of the AoMCh).

The parties, the Minister of Health and the President of the Supreme Medical Council have the right of the final appeal to the Supreme Court against the legally valid decision that ends the proceedings concerning professional liability of physicians in the period of 2 months from the date of receiving the judgment.

The party that did not appeal against the decision of the first instance medical court cannot file for the final appeal against the decision of the court of appeal if the decision that had been made by the first instance court was upheld or altered to the benefit of the party (art. 95 of the AoMCh). The Screener for Professional Liability during the investigation procedure or the medical court during the court proceedings can refer the case to mediation proceedings (for amicable resolution) upon the initiative or consent of the accused and injured parties.

The Medical Council appoints a trustworthy physician to hold the function of a mediator in the medical chamber

Mediatorem nie może być rzecznik odpowiedzialności zawodowej, jego zastępca ani członek sądu lekarskiego.

Postępowanie mediacyjne trwa 2 miesiące. Podobne regulacje obowiązywały od 1989 roku, jednak w praktyce pozostawały martwe, bo rzadko kiedy pacjenci byli o nich informowani. Każdy pacjent, który w związku z toczącym się postępowaniem będzie miał zastrzeżenia do pracy mediatora, może ubiegać się o przeniesienie sprawy do innej izby (art. 113 UOiL).

Wszyscy lekarze w swej codziennej pracy powinni realizować postulaty Kodeksu lekarskiego, stosując się do litery prawa i postępując zgodnie z zasadą: *Primum non nocere*. Tekst przysięgi Hipokratesa rozpoczyna słowo „przysięgam”, dalej znajduje się osiem krótkich części. W jej treści brak jest opisu kar oraz przyporządkowania im przewinień lekarza względem chorego. Hipokrates, twórca tej ponadczasowej normy moralnej postępowania lekarskiego, przywoływał bogów: Apollona, Hygieję i Panaceję; tak samo czyniono w wiekach późniejszych, wzywając Trójcę Świętą, która miała wspierać działania lekarzy. Lekarz żyjący w zgodzie z treścią przysięgi jest również dobrym człowiekiem. Być może gdyby dzisiaj lekarze ponownie sięgnęli do treści przysięgi, tworzenie skomplikowanych przepisów oraz eskalacja nagan i kar byłyby zbędne.

## PRZYSIĘGA HIPOKRATESA

„Przysięgam na Apollona lekarza, na Asklepiosa, Hygieję, i Panaceję oraz na wszystkich bogów i boginie, biorąc ich na świadków, że wedle mej możliwości i rozeznania będę dochowywał tej przysięgi i tych zobowiązań. Mistrza mego w tej sztuce będę szanował na równi z rodzicami, będę się dzielił z nim mieniem i na żądanie zaspokajał jego potrzeby: synów jego będę uważał za swoich braci i będę uczył ich swej sztuki, gdyby zapragnęli się w niej kształcić, bez wynagrodzenia i żadnego zobowiązania z ich strony; prawideł, wykładów i całej pozostałej nauki będę udzielał swym synom, synom swego mistrza oraz uczniom, wpisanym i związanym prawem lekarskim, poza tym nikomu innemu.

Będę stosował zabiegi lecznicze wedle mych możliwości i rozeznania ku pożytkowi chorych, broniąc ich od uszczerbku i krzywdy.

Nikomu, nawet na żądanie, nie dam śmiertelnej trucizny, ani nikomu nie będę jej doradzał, podobnie też nie dam nigdy niewieście środka poronnego.

W czystości i niewinności zachowam życie swoje i sztukę swoją.

Nie będę operował chorych na kamicę, pozostawiając to ludziom zawodowo stosującym ten zabieg.

Do jakiegokolwiek wejdę domu, wejdę doń dla pożytku chorych, nie po to, żeby świadomie wyrządzać krzywdę lub szkodzić w inny sposób, wolny od pożądań zmysłowych tak wobec niewiast, jak i mężczyzn, wobec wolnych i niewolników. Cokolwiek bym podczas leczenia, czy poza nim, z życia ludzkiego ujrzał czy usłyszał, czego nie należy na zewnątrz rozgłaszać, będę milczał, zachowując to w tajemnicy.

for one term. A screener for professional liability, his or her deputy or a member of the medical court cannot become mediators.

The mediation proceedings last for 2 months. Similar regulations have existed since 1989 but were dead in practice since patients were rarely informed about them. Each patient who has reservations about the mediator's work during the mediation proceedings can apply for transferring the case to another chamber (art. 113 of the AoMCh).

All physicians in their daily practice should follow the postulates of the Medical Code, observe the letter of law and act in accordance with the principle of: *Primum non nocere*. The Hippocratic Oath begins with the words “I swear” followed by eight short parts. It does not mention any penalties for given instances of misconduct of physicians in their practice with patients. Hippocrates, who was the creator of this timeless moral standard of medical practice, called upon gods: Apollo, Hygieia and Panacea. The same was done in later centuries – the Holy Trinity was called to support physicians' work. A physician who lives in accordance with the oath is also a good person. Perhaps if contemporary physicians referred to the content of the oath again, formation of complex regulations and escalation of reprimands and penalties would be needless.

## HIPPOCRATIC OATH

“I swear by Apollo Physician and Asclepius and Hygieia and Panacea and all the gods and goddesses, making them my witnesses, that I will fulfill according to my ability and judgment this oath and this covenant: To hold him who has taught me this art as equal to my parents and to live my life in partnership with him, and if he is in need of money to give him a share of mine, and to regard his offspring as equal to my brothers in male lineage and to teach them this art – if they desire to learn it – without fee and covenant; to give a share of precepts and oral instruction and all the other learning to my sons and to the sons of him who has instructed me and to pupils who have signed the covenant and have taken an oath according to the medical law, but no one else. I will apply dietetic measures for the benefit of the sick according to my ability and judgment; I will keep them from harm and injustice.

I will neither give a deadly drug to anybody who asked for it, nor will I make a suggestion to this effect. Similarly, I will not give to a woman an abortive remedy.

In purity and holiness I will guard my life and my art.

I will not use the knife, not even on sufferers from stone, but will withdraw in favor of such men as are engaged in this work.

Whatever houses I may visit, I will come for the benefit of the sick, remaining free of all intentional injustice, of all mischief and in particular of sexual relations with both female and male persons, be they free or slaves.

What I may see or hear in the course of the treatment or even outside of the treatment in regard to the life of men,



Jeżeli dochowam tej przysięgi, i nie złamię jej, obym osiągnął pomyślność w życiu i pełnieniu tej sztuki, ciesząc się uznaniem ludzi po wszystkie czasy; jeżeli ją przekroczyć i złamię, niech mnie los przeciwny dotknie<sup>(9)</sup>.

which on no account one must spread abroad, I will keep to myself, holding such things shameful to be spoken about. If I fulfill this oath and do not violate it, may it be granted to me to enjoy life and art, being honored with fame among all men for all time to come; if I transgress it and swear falsely, may the opposite of all this be my lot.”<sup>(9)</sup>

#### Piśmiennictwo/References

1. Szalata K.: Pierwszy kodeks etyczny. Niedziela Ogólnopolska 2008; 6: 16–17.
2. Przymierzenie lekarskie. W: Kodeks etyki lekarskiej.
3. Szary S.: Przysięga Hipokratesa, Modlitwa Majmonidesa [cytowany 4 kwietnia 2013 r.]. Adres: stefan-szary.pl.
4. Biegas T.: Przysięga Hipokratesa a etyka medyczna. Medycyna Praktyczna 2006; 7.
5. Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 kwietnia 1997 r.
6. Ustawa z dnia 2 grudnia 2009 r. o izbach lekarskich, art.: 21, 35, 54–58, 65, 76, 92, 95, 112, 113.
7. Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza, art.: 2, 4.

8. Malinowski T.: Odpowiedzialność zawodowa lekarza z tytułu wykonywanych czynności orzeczniczych oraz czynności biegłego sądowego [cytowany 20 marca 2013 r.]. Adres: www.prawoimedycyna.pl.
9. Przysięga Hipokratesa [cytowany: 4 kwietnia 2013 r.]. Za: e-biblioteka WUM. Adres: bibl.amwaw.edu.pl.

\* Translator's note: Translation from the Greek by Ludwig Edelstein. From The Hippocratic Oath: Text, Translation, and Interpretation, by Ludwig Edelstein. Johns Hopkins Press, Baltimore 1943. From: <http://guides.library.jhu.edu/content.php?pid=23699&sid=190555>.

### 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.
  - Droga mailową: redakcja@ginekologia.com.pl.
  - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl).
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.com.pl](mailto:redakcja@ginekologia.com.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.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl).
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.

Paweł Knapp<sup>1</sup>, Piotr Bernaczyk<sup>2</sup>, Alicja Szyłęjko<sup>3</sup>

## Częściowa resekcja szóstego segmentu wątroby u młodej kobiety ze wznową pierwotnie zaawansowanego raka jajnika – opis przypadku

Partial resection of the sixth segment of the liver in a young woman with recurrent ovarian cancer – case report

Частичная резекция шестого сегмента печени у молодой женщины с рецидивом первичного в продвинутой стадии рака яичника – описание конкретного случая

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek Szamatowicz

<sup>2</sup> Zakład Patomorfologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku. Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Lech Chyczewski

<sup>3</sup> Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku, Blok Operacyjny Ogólny. Kierownik Bloku: dr hab. n. med. Andrzej Siemiątkowski

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Paweł Knapp, Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, tel.: +48 85 746 83 47, faks: +48 85 746 86 82, e-mail: knapp@umb.edu.pl

<sup>1</sup> Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Medical University in Białystok. Head of Department: Professor Jacek Szamatowicz, MD, PhD

<sup>2</sup> Chair of Clinical Pathomorphology, Medical University in Białystok. Head of the Chair: Professor Lech Chyczewski, MD, PhD

<sup>3</sup> Clinical University Hospital in Białystok, General Operating Theater. Head of the Theater: Associate Professor Andrzej Siemiątkowski, MD, PhD

Correspondence: Associate Professor Paweł Knapp, MD, PhD, Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Medical University in Białystok, M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, tel.: +48 85 746 83 47, fax: +48 85 746 86 82, e-mail: knapp@umb.edu.pl

### Streszczenie

Rak jajnika, jego przebieg i dynamika rozwoju wciąż stanowią jeden z głównych problemów w ginekologii onkologicznej. Poznanie biologii tego schorzenia i możliwość zastosowania licznych elementów uzupełniających podstawowe leczenie chemioterapeutyczne sprawiły, że choroba ze śmiertelnej staje się przewlekłą. Do podstawowych kryteriów leczenia zaawansowanego raka jajnika (FIGO III/IV) bez wątpienia należy obecnie radykalny zabieg operacyjny – dotyczący nie tylko miednicy mniejszej, lecz także jamy brzusznej, w szczególności jej górnych pięter. Wspomniane nieustanne poznawanie biologii nowotworu i liczne wielośrodkowe badania naukowe doprowadziły do zmiany wielu protokołów operacyjnych, z koniecznością resekcji guza do niewidzialnych makroskopowo „resztek choroby” (T = 0 cm). Jednym z częściej obserwowanych miejsc nawrotu procesu nowotworowego u chorych z zaawansowaną postacią raka jajnika jest wątroba. Za sprawą obserwowanej w ostatnim dziesięcioleciu zmiany koncepcji resekcji wątroby, szczególnie w odniesieniu do guzów przerzutowych, lekarze licznych specjalności zajmujących się chirurgią onkologiczną, w tym ginekologdy onkologdy, wykonują tę procedurę zdecydowanie częściej. To element mający bezpośredni, istotny statystycznie wpływ na całkowite przeżycia. Niniejsza praca przedstawia przypadek 34-letniej pacjentki operowanej w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z powodu wznowy raka jajnika – u chorej wykonano częściową resekcję wątroby.

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, wznowa choroby nowotworowej, częściowa resekcja wątroby, radykalny zabieg operacyjny, chirurgia nadbrzusza

### Abstract

Ovarian cancer and its course are still one of the most important issues in gynecologic oncology. Understanding the biology of this disease and the possibility of using many adjuvant treatment options to the basic chemotherapy has transformed the disease from a previously lethal into a chronic condition. The mainstay of treatment of advanced stage (FIGO III/IV) ovarian cancer includes currently without a doubt a radical operative procedure involving not only the minor pelvis, but also the abdomen, especially upper abdominal surgery. The above mentioned new insight into the biology of this neoplasm and multicentered studies have led to the improvement of many operative protocols, with a requirement to excise the mass up to the point of macroscopically invisible “remnants of the disease” (T = 0 cm). One of the more common locations of recurrence

in patients with advanced ovarian cancer is the liver. Due to the recent development of the approach to liver resection, especially with regard to metaplastic tumors, doctors of various specialties dealing with oncological surgery, including gynecologic oncologists, have been performing this procedure more and more frequently. This is a component of therapy which has a statistically significant impact on patient survival rates. This study presented a case of a 34-year-old female patient, who was operated on at the Department of Gynecology and Gynecologic Oncology of the Medical University in Białystok for a recurrence of ovarian cancer – the patient underwent partial resection of the liver.

**Key words:** ovarian cancer, recurrence of neoplastic disease, partial resection of the liver, radical procedure, surgery of the upper abdomen

## Содержание

Рак яичника, его протекание и динамика развития являются одной из главных проблем в онкологической гинекологии. Познание биологии этого заболевания и возможность применения многочисленных элементов, дополняющих основное лечение химиотерапии привели к тому, что заболевание из смертельного стало затыжным. К основным критериям лечения продвинутой стадии рака яичника (FIGO III/IV) без сомнения относится в настоящий момент радикальная операция, касающаяся не только малого таза, но и брюшной полости, в особенности ее верхних частей. Упомянутое неустанное познание биологии рака и многочисленные научные исследования во многих центрах привели к изменению многих операционных протоколов – с необходимостью резекции опухоли для невидимых макроскопически «остатков болезни» (T = 0 см). Одним из наиболее частых наблюдаемых мест рецидива онкологического процесса у больных с продвинутой стадией рака яичника является печень. Благодаря наблюдаемому в последнее десятилетие изменению концепции резекции печени, в особенности по отношению к метастатическим опухолям, врачи многих специальностей, в том числе онкогинекологи, выполняют эту процедуру значительно чаще. Это элемент, который имеет непосредственное существенное в статистическом плане влияние на полное выживание. Настоящая работа представляет случай 34-летней пациентки, оперируемой в Клинике гинекологии и онкологической гинекологии Медицинского университета в Белостоке из-за рецидива рака яичника – у больной была произведена частичная резекция печени.

**Ключевые слова:** рак яичника, рецидив онкологического заболевания, частичная резекция печени, радикальное операционное вмешательство, хирургия эпигастрия

## WSTĘP

Rak jajnika to wciąż jeden z kluczowych problemów w ginekologii onkologicznej<sup>(1)</sup>. Duża dynamika rozwoju choroby, zwłaszcza w kontekście niepełnej radykalności postępowania operacyjnego, sprawia, że wznowa pojawia się w stosunkowo krótkim czasie. Jednym z częściej obserwowanych miejsc nawrotu procesu nowotworowego u pacjentek z zaawansowaną postacią choroby jest wątroba<sup>(2,3)</sup>. Za sprawą obserwowanej w ostatnim dziesięcioleciu zmiany koncepcji resekcji wątroby, szczególnie w odniesieniu do guzów przerzutowych, lekarze licznych specjalności zajmujących się chirurgią onkologiczną wykonują tę procedurę zdecydowanie częściej<sup>(3)</sup>.

Do podstawowych kryteriów leczenia zaawansowanego raka jajnika (FIGO III/IV) należy dziś bez wątpienia radykalny zabieg operacyjny – dotyczący nie tylko miednicy mniejszej, lecz także jamy brzusznej, a zwłaszcza jej górnych pięter (*upper abdominal surgery*)<sup>(4,5)</sup>. Ciągłe poznanie biologii tego nowotworu i liczne wielośrodkowe badania naukowe doprowadziły do zmiany wielu protokołów operacyjnych, z koniecznością resekcji guza do niewidzialnych makroskopowo „resztek choroby” (T = 0 cm). Ma to bezpośredni, potwierdzony wpływ na całkowity czas przeżycia pacjentek (*overall survival*, OS) i czas wolny do wznowy choroby (*progression free survival*, PFS). W tym kontekście nie bez znaczenia są umiejętności ginekologa onkologa

## INTRODUCTION

Ovarian cancer is still one of the key issues in gynecologic oncology<sup>(1)</sup>. Rapid development of the disease, especially in the context of a suboptimal radical procedure, causes recurrences in a relatively short time. One of the most common locations of recurrence of ovarian cancer in case of advanced disease is the liver<sup>(2,3)</sup>. Due to the developing approach to resection of the liver in the last decade, especially with regard to metastatic tumors, doctors of various specialties dealing with surgical oncology perform this procedure far more frequently<sup>(3)</sup>.

The mainstay of treatment of ovarian cancer in the advanced stage (FIGO III/IV) is currently without a doubt a radical operative procedure involving not only the minor pelvis, but also the abdomen, and especially the upper abdominal organs (*upper abdominal surgery*)<sup>(4,5)</sup>. The above mentioned new insight into the biology of this cancer and multicentered studies have led to the improvement of many operative protocols, with a requirement of excising the mass up to the point of macroscopically invisible “remnants of the disease” (T = 0 cm). It has a direct, confirmed impact on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). In this regard, the skills of the gynecologic oncologist performing the primary operative procedure influence the outcome, also in terms of effectiveness

wykonywającego pierwotny zabieg operacyjny, także w kontekście poprawy efektywności następnej chemioterapii (protokół GOG 158). Matematyczny model aktywnego wzrostu masy nowotworu, opracowany przez Gompertziana, oraz teoria frakcjonowanej śmierci komórek neoplastycznych poddanych chemioterapii, zaproponowana przez Skippera, prowadzą do stwierdzenia zasadności wykonywania ultraradykalnych zabiegów operacyjnych w zaawansowanych postaciach raka jajnika<sup>(6-9)</sup>.

Konieczność przeprowadzenia radykalnego zabiegu w pierwotnie zaawansowanym raku jajnika i dystrybucji następnej chemioterapii jako leczenia uzupełniającego wydaje się dziś bezdyskusyjna. Pojawia się jednak pytanie o to, jakie postępowanie powinno zostać wdrożone w przypadku wznowy. Procedurą z wyboru staje się zwykle kolejna linia chemioterapii, lecz – jak wskazują wielośrodkowe badania amerykańskie – w przypadku określonej grupy chorych ponowny radykalny zabieg chirurgiczny może przynieść zdecydowanie więcej korzyści terapeutycznych. Metaanaliza przeprowadzona przez Bristowa i wsp. wskazała na swoistą zależność: doszczętny zabieg operacyjny okazywał się możliwy zwłaszcza u tych pacjentek ze wznową raka jajnika, u których nawrót poprzedzony był długim okresem bez choroby<sup>(6,8,10,11)</sup>. Z kolei często rezygnowano z zabiegu, gdy czas wolny do wznowy był krótki, a pacjentki miały liczne ogniska nowotworowe i były w złym stanie ogólnym. Chi i wsp. wykazali, że całkowity OS pacjentek operowanych ultraradykalnie z powodu pierwotnie rozpoznanego raka jajnika i w tej samej grupie ze wznową choroby (obie procedury uzupełnione chemioterapią) wyniósł 104 miesiące<sup>(12,13)</sup>. Jak pokazują wnioski z licznych randomizowanych badań, mimo różnorodności wytycznych formułowanych przez towarzystwa naukowe wykonanie radykalnego wtórnego zabiegu w wybranej grupie chorych ma znamienny statystycznie wpływ na przeżycie.

W obu cytowanych analizach podkreślono, że lekarzem operującym musi być ginekolog onkolog, ewentualnie współpracujący z chirurgiem onkologiem. W tych pracach określono wątrobę jako miejsce najczęstszych przerzutów w nawrotowym raku jajnika<sup>(4,12-15)</sup>.

## OPIS PRZYPADKU

Trzydziestoczteroletnia pacjentka, w grudniu 2011 roku operowana radykalnie w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w związku z zaawansowanym surowiczym rakiem jajnika (pT3cN1M1, G3), trafiła do Kliniki z powodu niecharakterystycznych bólów w nadbrzuszu po stronie prawej, zgłoszonych podczas rutynowej kontroli w poradni ginekologii onkologicznej, oraz rosnących wartości markera CA-125.

Podczas pierwotnego zabiegu operacyjnego wykonano zmodyfikowane wytrzewienie tylne i całościowe usunięcie otrzewnej miednicy mniejszej. Usunięto wyrostek robaczkowy, sieć większą z krzywizny większej żołądka, śledzionę, węzły chłonne miednicy mniejszej i paraaortalne (69 sztuk),

of the subsequent chemotherapy (protocol GOG 158). The mathematical model of active growth of the neoplastic mass, developed by Gompertzian, and the theory of fractional death of neoplastic cells which were subjected to chemotherapy, introduced by Skipper, justify ultraradical operative procedures in advanced cases of ovarian cancer<sup>(6-9)</sup>.

The requirement of carrying out a radical procedure in cases of primary advanced ovarian cancer and administration of chemotherapy as an adjuvant treatment seems to be undisputable now. However, a question arises, what management should be implemented in case of recurrences. The procedure of choice is usually one more line of chemotherapy but – as indicated by a multi-centered American study – in case of a selected group of patients, a repeat radical surgical procedure can bring about far greater therapeutic benefit. A meta-analysis performed by Bristow *et al.* showed a particular correlation: a radical operative procedure was possible especially in those patients with recurrent ovarian cancer where the recurrence was preceded by the longest progression-free survival time<sup>(6,8,10,11)</sup>. On the other hand, very often a decision not to operate was made when the progression-free period was short, while the patients had multiple cancer lesions and were in a generally poor condition. Chi *et al.* demonstrated that the overall survival of patients operated ultraradically for diagnosed primary ovarian cancer as well as for a recurrence of the disease (both procedures complemented by chemotherapy) was 104 months<sup>(12,13)</sup>. As concluded in many randomized trials, despite the diversity of guidelines established by scientific societies, radical procedures in selected patients have a statistically significant impact on survival.

In both trials it was stressed that the operating clinician should be a gynecologic oncologist, or a gynecologist cooperating with a surgeon oncologist. In those studies the liver was indicated as the most common location of metastasis in recurrent ovarian cancer<sup>(4,12-15)</sup>.

## CASE REPORT

A 30-year-old female, who had previously undergone a radical procedure at the Department of Gynecology and Gynecologic Oncology of The Medical University in Białystok in December 2011 as a treatment for a serous cancer of the ovary (pT3cN1M1, G3), was admitted to the Department due to nonspecific pain in the right epigastric region, reported during a routine follow-up visit in the gynecologic oncology outpatient clinic, and also due to an elevated level of the CA-125 marker.

During the primary procedure, a modified posterior enteration and complete peritonectomy of the lesser pelvis were performed. Also, the greater omentum of the greater curvature of the stomach, the spleen, lymph nodes of the lesser pelvis and 69 periaortic lymph nodes, tumorous areas of the peritoneum and two nodules 2.5–3 cm in size



zmienione guzowato fragmenty otrzewnej ściennej oraz dwa guzki wielkości 2,5–3 cm z powierzchni drugiego i trzeciego segmentu wątroby – ogniska przerzutowe. Wykonano całościowe usunięcie otrzewnej zmienionej nowotworowo przepony (*stripping*). Uzyskano całkowitą makroskopową redukcję masy guza (T = 0 cm). Leczenie uzupełniono sześcioma cyklami chemioterapii dootrzewnej, zgodnie ze schematem podania.

Wszystkie poprzednie kontrolne badania ginekologiczne – prawidłowe, wywiad internistyczny – bez istotnych cech klinicznych (NYHA 1), genetyczny wywiad onkologiczny – nieobciążony, pooperacyjne badanie genów *BRCA1* i *BRCA2* – bez cech mutacji, kontrolne wartości CA-125 – od 7,2 do 9,1 U/ml. Podczas przyjęcia do szpitala w wywiadzie bóle po stronie prawej od około 1,5 miesiąca, zlokalizowane w nadbrzuszu, niecharakterystyczne. Badanie palpacyjne przez powłoki brzuszne, badanie ginekologiczne i *per rectum* – bez patologicznych oporów w obszarze jamy brzusznej i miednicy mniejszej oraz bez cech guza. Badania biochemiczne poza normą: AST – 96 IU/l, ALT – 75 IU/l, CA-125 – 108 U/ml, CEA – 3,1 ng/ml, CA-19-9 – 9,27 U/ml, AFP – 1,80 IU/ml. Istotne elementy badania ultrasonograficznego jamy brzusznej: „W segmencie 6. wątroby niecharakterystyczna zmiana około 2,7 cm, trudna do jednoznacznej weryfikacji ultrasonograficznej”. W badaniu PET-CT (poza normą): „Wątroba niepowiększona, hipermetaboliczne ognisko (25 × 16 mm, SUV max 9,7; hipodensyjne w CT) położone w segmencie 6. podtorebkowo przy powierzchni trzewnej wątroby. Poza tym wątroba bez patologicznego gromadzenia FDG. Wniosek: Aktywna hipermetabolicznie zmiana w wątrobie (SUV 9,7) – meta w przebiegu raka jajnika”.

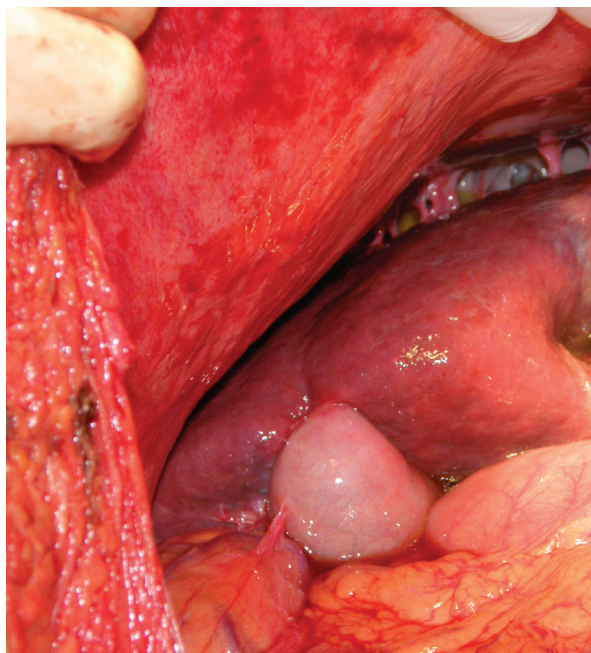
Dwanaście godzin przed zabiegiem operacyjnym pacjentka otrzymała leki: 0,3 ml Fraxiparine *s.c.*, 1 g Ceftriaxone *i.v.* Z cięcia pośrodkowego w nadbrzuszu, po usunięciu starej blizny powłok brzucha i uwolnieniu zrębów wewnątrztrzewnowych, wykonano częściową resekcję szóstego segmentu wątroby (rys. 1–3). Hemostazę miejsca operowanego uzyskano za pomocą szwów hemostatycznych typu chromic „0” (Johnson & Johnson), elektrody monopolarnej (40 W, typ koagulacji – spray) i proszku hemostatycznego PerClot (firma Techmedical). Podwątrobowo w miejsce operowane założono dren typu Pezzer nr 30. Dodatkowo wykonano staging chirurgiczny miejsc makroskopowo podejrzanych. W trakcie zabiegu pacjentce przetoczono trzy jednostki świeżo mrożonego osocza (*fresh frozen plasma*, FFP). Czas zabiegu operacyjnego – 3 godz., śródoperacyjna utrata krwi – 600 ml. Wynik badania histologicznego: „ognisko wznowy surowiczego raka jajnika w wątrobie”. W przebiegu postępowania pooperacyjnego chora otrzymała: 2 × 1 g Ceftriaxonu *i.v.*, 4 × 500 mg L-asparagianu ornityny.

W siódmej dobie po operacji pacjentka – w stanie ogólnym dobrym – została wypisana do domu z zaleceniem zgłoszenia się do Kliniki Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej w celu kontynuacji leczenia chemioterapeutycznego.

on the surface of the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> segment of the liver were removed – metastatic lesions. A full excision of the diaphragm peritoneum affected by the malignancy was performed (diaphragm stripping). A full macroscopic reduction of the tumor mass was achieved (T = 0 cm). Treatment was followed by six cycles of chemotherapy according to the protocol.

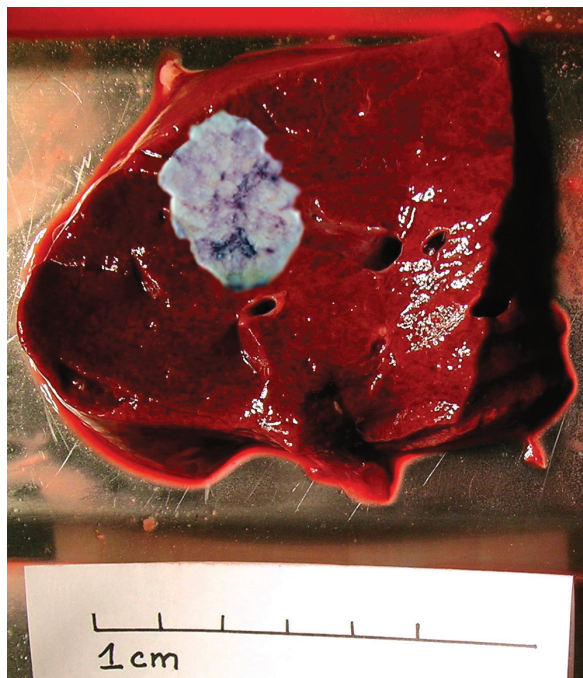
All previous gynecologic follow-up examinations showed no abnormalities, the medical history stated no significant clinical signs (NYHA 1), genetic history of cancer – no predisposing factors, postoperative examination for *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations – negative, follow-up CA-125 levels ranged from 7.2 to 9.1 U/mL. On admission to hospital, the patient complained of right-sided epigastric non-specific pain which started 1.5 months earlier. Palpation of the abdominal wall, gynecologic and per rectum examinations showed no palpable abnormal masses in the abdomen or minor pelvis and no features of tumor. Biochemical laboratory test results showed the following abnormalities: AST – 96 IU/L, ALT – 75 IU/L, CA-125 – 108 U/mL, CEA – 3.1 ng/mL, CA-19-9 – 9.27 U/mL, AFP – 1.80 IU/mL. Significant findings on abdominal ultrasound scan: “A 2.7-cm nonspecific lesion in the 6<sup>th</sup> segment of the liver, difficult to accurately verify. Abnormalities in PET-CT scan: “The liver is not enlarged, showing a hypermetabolic lesion (25 × 16 mm, SUV max 9.7; hypodense in CT) located in the 6<sup>th</sup> segment, subcapsularly, proximate to the peritoneal aspect of the liver. The liver showed no other pathological uptake of FDG. Conclusion: A hypermetabolically active lesion in the liver (SUV 9.7) – metastasis of ovarian cancer”. Twelve hours before the operative procedure, the patient was treated with: 0.3 mL of Fraxiparine *s.c.*, and 1 g of Ceftriaxone *i.v.* From a midline incision in the epigastric region, after the removal of the previously formed scar tissue and separation of intra-abdominal adhesions, a partial resection of the sixth segment of the liver was performed (figs. 1–3). Hemostasis of the operation site was achieved with hemostatic chromic-type sutures “0” (Johnson & Johnson), monopolar electrode (40 W, coagulation type – spray), and hemostatic powder PerClot (produced by Techmedical). A Pezzer-type drain size 30 was placed in the operated subhepatic region. Additionally, surgical staging of locations macroscopically suspected of disease was performed. During the procedure, the patient received 3 units of fresh frozen plasma. The operative time was 3 hours, the perioperative blood loss – 600 mL. The pathological result was “ovarian cancer recurrence in the liver.” In the postoperative period the patient received: 2 × 1 g of Ceftriaxone *i.v.*, and 4 × 500 mg of L-ornithine L-aspartate.

The patient was discharged home on postoperative day 7 in overall good condition, with a referral to the Clinic of Gynecology and Gynecologic Oncology for further chemotherapeutic treatment.



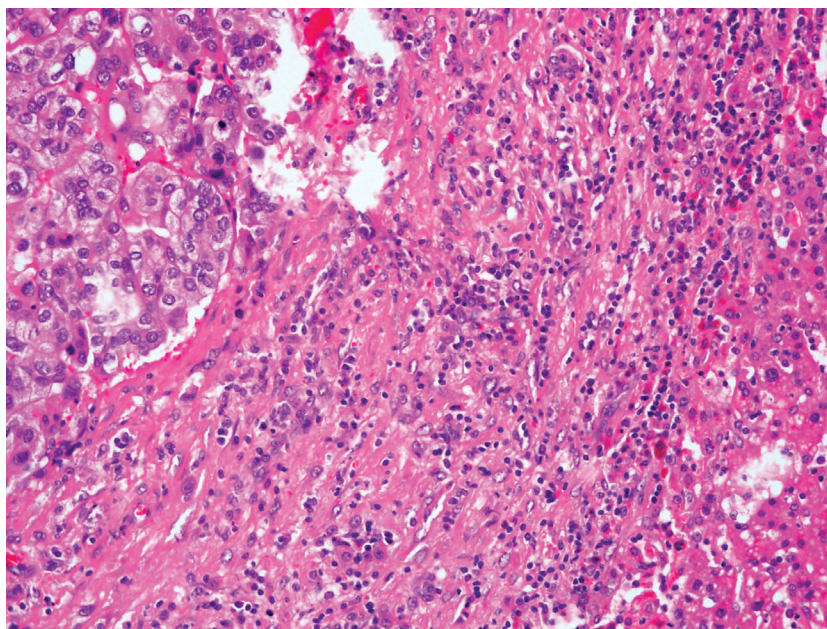
Rys. 1. Szósty segment wątroby przed zabiegiem jej częściowej resekcji

Fig. 1. The sixth segment of the liver before partial resection



Rys. 2. Wznowa raka jajnika w tkance wątroby

Fig 2. Recurrence of ovarian cancer in hepatic tissue



Rys. 3. Ognisko wznowy surowiczego raka jajnika. HE,  $\times 400$

Fig. 3. Serous adenocarcinoma – metastases to the liver. HE,  $\times 400$

## OMÓWIENIE

Rak jajnika pozostaje jednym z najpoważniejszych problemów w ginekologii onkologicznej. W Polsce w 2012 roku zarejestrowano 4460 nowych zachorowań (współczynnik standaryzowany – 18,1/100 000) i 2690 zgonów spowodowanych tym schorzeniem (współczynnik standaryzowany – 10,2/100 000). Rak ten zajmuje trzecie miejsce

## DISCUSSION

Ovarian cancer is one of the most pressing issues in gynecologic oncology. In Poland, 4460 new cases were registered in 2012 (age-adjusted rate – 18.1/100 000) and 2690 deaths were attributed to this disease (age-adjusted rate – 10.2/100 000). This malignancy ranks 3<sup>rd</sup> place in terms of frequency in the female reproductive system and is one of



w klasyfikacji częstości występowania nowotworów żeńskiego narządu płciowego i należy do najczęstszych przyczyn zgonów w populacji polskich kobiet (drugie miejsce). Wynika to z faktu, że w 65–70% przypadków chorobę rozpoznaje się już w zaawansowanej postaci (FIGO III, IV). Współczynnik pięcioletnich przeżyć w Polsce jest wciąż niski<sup>(16,17)</sup>.

Konieczność całkowitej resekcji guzów widocznych makroskopowo podczas zabiegu operacyjnego w pierwotnym zaawansowanym raku jajnika (T = 0) to w chwili obecnej główne kryterium leczenia. Rozwój technik chirurgicznych, w szczególności zabiegów wykonywanych pozaotrzewnowo w miednicy mniejszej (zmodyfikowane wytrzewienie tylne z jednoczasową peritonektomią tego regionu anatomicznego), zdaniem Bristowa, Eisenkopa, Chi i innych dyskwalifikuje istnienie rozpoznania „miednica zamurowana”<sup>(4,7,8,12–15,18)</sup>. Technika polegająca na jednoczasowym usunięciu narządu płciowego, częściowej resekcji esicy i fragmentu odbytnicy z otrzewną miednicy mniejszej oraz odtworzeniu ciągłości przewodu pokarmowego pozwala na całkowite usunięcie guza nowotworowego i zredukowanie jego objętości do T = 0 cm. Wspomniana obecność jednoznacznych wytycznych chirurgicznych dotyczących pierwszorazowego zabiegu, mających bezpośredni wpływ na wydłużenie czasu wolnego od choroby, powinna więc determinować proces terapeutyczny. Co oczywiste, w niektórych postaciach zaawansowanego raka jajnika niemożliwe jest osiągnięcie całkowitej redukcji widzialnych makroskopowo guzów w jamie brzusznej, co wynika z biologii szerzenia się tego nowotworu drogą wszczepów wewnątrzotrzewnowych – u pacjentek po pierwotnej remisji, związanej z chemioterapią uzupełniającą, następuje zatem nawrót choroby.

Zwraca uwagę fakt, że większość kobiet, u których stwierdzono progresję, jest leczona kolejnymi liniami chemioterapeutycznymi. Jednakże zdaniem licznych autorów amerykańskich powtórna cytoredukcja znamienne bardziej wydłuża czas wolny od wznowy i całkowite przeżycia w analizowanych grupach chorych z nawrotowym rakiem jajnika<sup>(1,4–6)</sup>. Badacze ci uważają powtórny zabieg operacyjny za postępowanie bezpieczne; metaanaliza 40 randomizowanych badań wykazała, że powikłania około- i pooperacyjne stwierdza się w 19,2% przypadków, z częstością zgonów szacowaną na 1,8%. Podobne wyniki przedstawili Eisenkop i wsp. oraz Chang i wsp. – według nich powtórny zabieg cytoredukcyjny okazuje się w wybranych przypadkach procedurą o wysokiej wartości terapeutycznej, przy jednoznacznie akceptowalnym ryzyku powikłań śród- i pooperacyjnych<sup>(2,3,7,9,12,18)</sup>.

Wznowa choroby nowotworowej to jedna z najczęstszych przyczyn zgonów chorych onkologicznych, a ponad połowa pacjentek zmarłych z powodu zaawansowanego raka jajnika miała w badaniu autopsyjnym stwierdzone przerzuty do wątroby<sup>(2)</sup>.

Za sprawą obserwowanej w ostatnim dziesięcioleciu zmiany koncepcji resekcji wątroby, szczególnie w odniesieniu

the most common causes of death in the Polish female population (2<sup>nd</sup> place). This follows from the fact that 65–70% of cases are diagnosed in the advanced stage (FIGO III, IV). The 5-year survival in Poland is still low<sup>(16,17)</sup>.

The necessity for complete resection of macroscopically visible metastatic deposits during an operative procedure for primary advanced ovarian cancer (T = 0) is currently the mainstay of treatment. The development of surgical techniques, especially extraperitoneal techniques in the lesser pelvis (modified posterior exenteration with concomitant peritonectomy of the anatomic region) is according to Bristow, Eisenkop, Chi *et al.* a proof that the diagnosis of “walled pelvis” does not exist<sup>(4,7,8,12–15,18)</sup>. The technique, involving concurrent excision of the reproductive system, partial excision of the sigmoid and a fragment of the rectum with the peritoneum of the pelvic floor, and creation of an anastomosis of the alimentary tract, allows for complete excision of the tumor and reduction of its volume to T = 0 cm. The above mentioned availability of precise surgical guidelines regarding the primary procedure, which have a direct impact on extending the progression-free survival, should therefore determine the therapeutic process. What seems obvious is that in some forms of advanced ovarian cancer it is impossible to achieve a complete reduction of macroscopically visible tumors in the abdomen, which follows from the biology of spreading of this cancer by means of intraperitoneal deposits – in patients with primary remission, following adjuvant chemotherapy, a recurrence therefore occurs.

It is worth noting that the majority of women who are diagnosed with progression of the disease, are treated with subsequent chemotherapeutic regimens. However, according to many American authors, repeated cytoreduction significantly increases the remission time and overall survival in the analyzed groups of patients with recurrent cancer of the ovary<sup>(1,4–6)</sup>. These researchers believe a repeat surgical procedure to be a safe choice of management; meta-analysis of 40 randomized trials showed that post- and perioperative complications are found in 19.2% of cases, with the mortality rate estimated at 1.8%. Similar results were presented by Eisenkop *et al.* and Chang *et al.* According to them, in selected cases a repeat cytoreduction procedure is a procedure of high therapeutic benefit, with an acceptable risk of peri- and postoperative complications<sup>(2,3,7,9,12,18)</sup>.

The recurrence of malignancy is one of the most common causes of death in oncology patients, and more than a half of patients who died of advanced ovarian cancer were discovered to have metastasis to the liver in the post-mortem examination<sup>(2)</sup>.

Due to the development of the approach to liver resection in the last decade, especially with regard to metastatic tumors, clinicians of various specialties dealing with surgical oncology perform this procedure far more frequently. The results of studies reported by centers specializing in surgery of the liver confirmed a 40-percent increase in

do guzów przerzutowych, lekarze licznych specjalności zajmujących się chirurgią onkologiczną wykonują tę procedurę zdecydowanie częściej. Wyniki badań zaprezentowane przez liczne ośrodki specjalizujące się w chirurgii wątroby potwierdziły ponad 40-procentowy wzrost pięcioletnich przeżyć, przy liczbie powikłań nieprzekraczającej 5%<sup>(2)</sup>. Dane dotyczyły wprawdzie pacjentów z rakiem jelita grubego, niemniej prace Chi, Bristowa i innych jednoznacznie wskazują na zasadność powtórnych zabiegów cytoredukcyjnych w nawrotowym raku jajnika w kontekście częściowej resekcji wątroby – ma to bezpośredni wpływ na wyniki leczenia. Autorzy ci przeanalizowali 89 przypadków wznowy raka jajnika, w których główne miejsce przerzutowania stanowiła wątroba oraz występowały pojedyncze ogniska w jamie brzusznej. Bristow i wsp. stwierdzili, że gdy możliwa była wtórna całkowita cytoredukcja masy wznowionych guzów – położonych zarówno w jamie brzusznej, jak i w wątrobie ( $n = 42$ ) – mediana przeżyć wyniosła 50,1 miesiąca. Gdy wykonano całkowitą resekcję zmian w jamie brzusznej, a zabieg dotyczący resekcji guza w wątrobie był suboptymalny, mediana przeżyć wyniosła 27 miesięcy ( $n = 29$ ). W grupie po niedoszczętnym zabiegu operacyjnym ( $T > 1$  cm;  $n = 18$ ), szczególnie w zakresie resekcji guza w wątrobie, mediana przeżyć wyniosła natomiast 7,6 miesiąca<sup>(1,7,8,13,15,19)</sup>. Podobne wyniki przedstawili Roh i wsp., analizujący 38 przypadków chorych leczonych z powodu wznowy raka jajnika do wątroby, u których wykonano częściową resekcję tego narządu. W grupie po całkowitej resekcji guza przeżycia były znamienne dłuższe niż w grupie, w której odstąpiono od tego zabiegu (18 vs 10 miesięcy,  $p = 0,0232$ ). Roh i wsp. dodatkowo stwierdzili, że całkowita optymalna wtórna cytoredukcja to najważniejszy czynnik mający bezpośredni wpływ na czas całkowitych przeżyć<sup>(2)</sup>. Zbliżone wnioski przedstawili Merideth i wsp.: pacjentki z czasem wolnym od choroby dłuższym niż 12 miesięcy i wielkością zmiany po wtórnym zabiegu operacyjnym  $\leq 1$  cm cechował znamienne dłuższy OS ( $p < 0,005$ )<sup>(20)</sup>. Jak podają Yoon i wsp., istotnym elementem wpływającym na OS w kontekście obserwowanych zmian przerzutowych z jajnika do wątroby jest także konieczność jednoczesnej resekcji widocznych makroskopowo wszczepów guzowatych<sup>(21)</sup>. Ponadto grupę o największym ilorazie szans związanych z wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia tworzyły chore, u których czas między pierwotnym rozpoznaniem choroby a częściową resekcją wątroby we wtórnym zabiegu operacyjnym był dłuższy niż 5 lat. Wszyscy cytowani autorzy są zgodni co do tego, iż częściową resekcją wątroby powinien się wykonać w trakcie wtórnego zabiegu operacyjnego jedynie wtedy, gdy optymalna cytoredukcja widocznych makroskopowo ognisk wznowy jest chirurgicznie możliwa<sup>(2,6,8,9,14,20,21)</sup>. Fakt ten niewątpliwie implikuje konieczność ciągłego doskonalenia technik chirurgicznych w ginekologii onkologicznej, szczególnie w zakresie wdrażania radykalnych procedur operacyjnych jako zabiegów wtórnych, przez renomowane ośrodki w Europie i na świecie. W tym kontekście oraz na

5-year survival, with the rate of complications below 5%<sup>(2)</sup>. Although that research regarded patients with cancer of the colon, the studies by Chi, Bristow *et al.* unequivocally indicated the rationale for repeat cytoreductive procedures in recurrent ovarian cancer in the context of partial resection of the liver – they have a direct impact on treatment outcomes. These authors analyzed 89 cases of recurrent ovarian cancer in which the main location of metastases was the liver, and which showed single foci of metastasis in the abdomen. Bristow *et al.* reported that in cases where a secondary complete cytoreduction of recurrent tumors – located in the abdomen as well as in the liver ( $n = 42$ ) – was possible, the median survival time was 50.1 months. When a complete resection of the lesions was carried out in the abdomen, and the resection of the tumor in the liver was suboptimal, the median of survival time was 27 months ( $n = 29$ ). In the group which underwent a non-radical procedure ( $T > 1$  cm;  $n = 18$ ), especially with regard to the resection of the tumor in the liver, the median survival time was 7.6 months<sup>(1,7,8,13,15,19)</sup>. Similar results were reported by Roh *et al.*, who analyzed 38 cases treated for a recurrence of ovarian cancer in the liver, in which a partial resection of the liver was performed. In the group which underwent a complete resection of the tumor, the survival time was significantly higher than in the group not operated on (18 vs. 10 months,  $p = 0.0232$ ). Furthermore, Roh *et al.* concluded that the complete optimal secondary cytoreduction is the most significant factor with a direct influence on the overall survival<sup>(2)</sup>. Similar conclusions were presented by Merideth *et al.*: progression-free survival longer than 12 months and the size of the lesion  $\leq 1$  cm after resection were associated with a significantly higher OS ( $p < 0.005$ )<sup>(20)</sup>. As reported by Yoon *et al.*, an important variable affecting OS rates, in the context of metastatic lesions from the ovary to the liver, was also the necessity of simultaneous resection of macroscopically visible metastatic deposits<sup>(21)</sup>. Furthermore, the group with the highest relative risk reduction included patients, whose time between the primary diagnosis and partial resection of the liver in the secondary operative procedure was longer than 5 years. All cited authors concluded that partial resection of the liver should be carried out during the secondary operative procedure only in cases when an optimal surgical cytoreduction of macroscopically visible recurrence lesions is surgically possible<sup>(2,6,8,9,14,20,21)</sup>. This fact undoubtedly implies the necessity of constant improvement of surgical techniques in gynecologic oncology, especially with regard to introduction of radical operative procedures as secondary procedures by renowned centers in Europe and worldwide. In the light of this and numerous scientific publications, it should be concluded that the increase in overall survival of patients with recurrent ovarian cancer is achievable only in specialized centers of gynecologic oncology which employ comprehensive surgical treatment methods and complementary treatment options of this disease.



podstawie licznych publikacji naukowych należy stwierdzić, że wydłużenie czasu całkowitych przeżyć pacjentek ze wznową pierwotnie zaawansowanego raka jajnika jest osiągalne jedynie w specjalistycznych ośrodkach ginekologii onkologicznej, zajmujących się kompleksową chirurgią i leczeniem uzupełniającym tego schorzenia.

### Piśmiennictwo/Bibliography

- Schmid B.C., Oehler M.K.: New perspectives in ovarian cancer treatment. *Maturitas* 2014; 77: 128–136.
- Roh H.J., Kim D.Y., Joo W.D. i wsp.: Hepatic resection as part of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer involving the liver. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 284: 1223–1229.
- Pekmezci S., Saribeyoglu K., Aytac E. i wsp.: Surgery for isolated liver metastasis of ovarian cancer. *Asian J. Surg.* 2010; 33: 83–88.
- Aletti G.D., Eisenhauer E.L., Santillan A. i wsp.: Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol. Oncol.* 2011; 120: 23–28.
- Bristow R.E., Palis B.E., Chi D.S., Cliby W.A.: The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gynecol. Oncol.* 2010; 118: 262–267.
- Hodeib M., Eskander R.N., Bristow R.E.: New paradigms in the surgical and adjuvant treatment of ovarian cancer. *Minerva Ginecol.* 2014; 66: 179–192.
- Bristow R.E., Chang J., Ziogas A. i wsp.: Spatial analysis of adherence to treatment guidelines for advanced-stage ovarian cancer and the impact of race and socioeconomic status. *Gynecol. Oncol.* 2014; 134: 60–67.
- Bristow R.E., Chang J., Ziogas A. i wsp.: High-volume ovarian cancer care: survival impact and disparities in access for advanced-stage disease. *Gynecol. Oncol.* 2014; 132: 403–410.
- Chang S.J., Hodeib M., Chang J., Bristow R.E.: Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2013; 130: 493–498.
- Bristow R.E., Powell M.A., Al-Hammadi N. i wsp.: Disparities in ovarian cancer care quality and survival according to race and socioeconomic status. *J. Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 823–832.
- Bristow R.E., Smith A., Zhang Z. i wsp.: Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay. *Gynecol. Oncol.* 2013; 128: 252–259.
- Chi D.S., Bristow R.E., Armstrong D.K. i wsp.: Is the easier way ever the better way? *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4073–4075.
- Chi D.S., Musa F., Zivanovic O. i wsp.: An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol. Oncol.* 2012; 124: 10–14.
- Cliby W., Aletti G., Chi D., Bristow R.: Defining the limits of radical cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2012; 125: 509–510.
- Chi D.S., Zivanovic O., Levinson K.L. i wsp.: The incidence of major complications after the performance of extensive upper abdominal surgical procedures during primary cytoreduction of advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinomas. *Gynecol. Oncol.* 2010; 119: 38–42.
- Hunn J., Rodriguez G.C.: Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2012; 55: 3–23.
- Farlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. i wsp.: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* 2013; 49: 1374–1403.
- Eisenkop S.M., Spirtos N.M., Lin W.C.: “Optimal” cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: a commentary. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 329–335.
- Burton E., Chase D., Yamamoto M. i wsp.: Surgical management of recurrent ovarian cancer: the advantage of collaborative surgical management and a multidisciplinary approach. *Gynecol. Oncol.* 2011; 120: 29–32.
- Merideth M.A., Cliby W.A., Keeney G.L. i wsp.: Hepatic resection for metachronous metastases from ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2003; 89: 16–21.
- Yoon S.S., Jarnagin W.R., Fong Y. i wsp.: Resection of recurrent ovarian or fallopian tube carcinoma involving the liver. *Gynecol. Oncol.* 2003; 91: 383–388.

Rafał Moszyński<sup>1</sup>, Tomasz Kościński<sup>2</sup>, Bartosz Burchardt<sup>1</sup>, Sebastian Szubert<sup>1</sup>, Stefan Sajdak<sup>1</sup>

## Płaskonabłonkowy rak pochwy u pacjentki z całkowitym wypadaniem narządów płciowych – opis przypadku

### Squamous cell vaginal cancer in a patient with complete pelvic organ prolapse – case report

### Плоскоклеточный рак влагалища у пациентки с полным выпадением половых органов – описание конкретного случая

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Stefan Sajdak

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Michał Drews  
Correspondence to: Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, tel.: +48 61 841 94 90, faks: +48 61 841 94 18, e-mail: kgo.ela@wp.pl

*Badania prowadzone w ramach działalności statutowej Kliniki, niefinansowane ze źródeł zewnętrznych.*

<sup>1</sup> Department of Surgical Gynecology, Karol Marcinkowski Medical University in Poznań, Head: Professor Stefan Sajdak, MD, PhD

<sup>2</sup> Department of General, Endocrine Surgery, and Gastroenterological Oncology, Karol Marcinkowski Medical University in Poznań. Head: Professor Michał Drews, MD, PhD

Correspondence to: Department of Surgical Gynecology, Karol Marcinkowski Medical University in Poznań, Polna 33, 60-535 Poznań, tel.: +48 61 841 94 90, fax: +48 61 841 94 18, e-mail: kgo.ela@wp.pl  
*Research was carried out within the scope of services provided by the Department and was not funded from external sources.*

#### Streszczenie

Rak pochwy to jeden z najrzadszych nowotworów kobiecych narządów płciowych; w Polsce stanowi jedynie 1–4% przypadków nowotworów z tej grupy. Dotyczy przede wszystkim pacjentek w wieku podeszłym: średnia wieku w chwili rozpoznania to około 70 lat. W początkowych stadiach choroba może być mylona z naciekającym pochwą rakiem szyki macicy – ze względu na podobną symptomatologię i wygląd histopatologiczny. W ostatnich latach zaobserwowano niepokojącą tendencję wzrostową występowania raka pochwy, co ma związek ze starzeniem się społeczeństwa. Praca porusza problem współwystępowania dwóch patologii w obrębie miednicy mniejszej: raka płaskonabłonkowego pochwy i całkowitego wypadania narządów płciowych. Aby umożliwić prawidłowe leczenie przeciwnowotworowe, przed rozpoczęciem brachyterapii należało przywrócić prawidłowe stosunki anatomiczne narządów płciowych. Po nieudanych próbach zachowawczego odprowadzenia wycinowanych narządów płciowych zdecydowano się na leczenie operacyjne, przeprowadzone dwuetapowo, co pozwoliło na wdrożenie brachyterapii. Po usunięciu – w pierwszym etapie – macicy z przydatkami oraz resekcji (w granicach zdrowych tkanek) guza zlokalizowanego w zatoce Douglasa we współpracy z zespołem chirurgicznym wykonano rekonstrukcję aparatu więzadłowego pochwy za pomocą U-kształtnej siatki polipropylenowej, ufiksowanej do kości krzyżowej, z jednoczesnym odtworzeniem przegrody odbytniczo-pochwowej. Na podstawie opisu przypadku przedstawiono i przeanalizowano współczesne metody zabiegowego i systemowego leczenia raka pochwy.

**Słowa kluczowe:** rak płaskonabłonkowy pochwy, enterocoele, U-kształtna siatka polipropylenowa, podwieszenie kikutu pochwy, wznowa

#### Abstract

Vaginal cancer is one of the least common reproductive tumors in women; in Poland it constitutes only 1–4% of them. It is found primarily in elderly patients with the mean age at diagnosis of approximately 70 years. Because of a similar clinical presentation and histological structure, vaginal cancer can be mistaken in its early stages for infiltrating cervical cancer. The incidence of vaginal cancer has been increasing at an alarming pace in recent years, due to the aging of the surveyed populations. In this article we analyzed the comorbidity of squamous cell vaginal cancer and complete pelvic organ prolapse. In order to employ proper cancer treatment, we had to restore the normal anatomy of the reproductive organs prior to brachytherapy. Following unsuccessful attempts to reduce the prolapse using a conservative approach,

a two-stage surgical treatment was performed to enable brachytherapy. Initially, we excised the uterus with its adnexa and removed (with a rim of healthy tissue) the tumor in the pouch of Douglas. Subsequently, in collaboration with a surgical team, we reconstructed the vaginal ligaments with the use of a U-shaped polypropylene mesh, which was fixed to the sacral bone. Simultaneously, we reconstructed the rectovaginal septum. In connection with this case report we reviewed the current methods of surgical and systemic treatment of vaginal cancer.

**Key words:** vaginal squamous-cell cancer, enterocele, U-shaped polypropylene mesh, vaginal stub suspension, cancer recurrence

## Содержание

Рак влагалища – это один из наиболее редких онкологических заболеваний женских половых органов; в Польше составляет лишь 1–4% случаев рака из этой группы. Касается, прежде всего, пациенток в пожилом возрасте: средний возраст в момент диагноза – это примерно 70 лет. В начальных стадиях болезнь может быть спутана с инфильтрирующим влагалище раком шейки матки – из-за похожих симптомов и гистопатологического вида. В последние годы наблюдается тревожная ростовая тенденция появления рака влагалища, что связано со старением общества. В работе затрагивается проблема наличия двух патологий в области малого таза: плоскоклеточного рака влагалища и полного выпадения половых органов. Чтобы сделать возможным правильное противоопухолевое лечение, перед началом брахитерапии следовало восстановить правильное анатомическое соотношение половых органов. После неудачных попыток предохраняющего отведения вывороченных половых органов было решено лечить операционным путем, в двух этапах, что позволило внедрить брахитерапию. После удаления на первом этапе матки с придатками и резекции (в границах здоровых тканей) опухоли, локализованной в дугласовом пространстве при сотрудничестве хирургической бригады, была произведена реконструкция связочного аппарата влагалища при помощи полипропиленовой сетки в форме латинской буквы U, зафиксированной на крестцовой кости с одновременным воссозданием влагалищно-прямокишечной перегородки. На основании описания случая представлены и проанализированы современные методы операционного и системного лечения рака влагалища.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак влагалища, enterocele, полипропиленовая сетка в виде буквы U, подвешивание культи влагалища, рецидив

## WSTĘP

Według najnowszych statystyk dotyczących występowania nowotworów narządów płciowych w Polsce rak pochwy należy do najrzadziej stawianych diagnoz: odpowiada za 1–4% przypadków nowotworów z tej grupy<sup>(1–3)</sup>. Pojawia się przede wszystkim u kobiet w wieku pomenopauzalnym: średnia wieku w chwili rozpoznania wynosi 70,3 roku ( $\pm 14,3$ )<sup>(4)</sup>.

Oprócz wieku istotnym czynnikiem ryzyka raka pochwy jest wypadanie pochwy – w tym przypadku do transformacji nowotworowej dochodzi wskutek powtarzających się urazów nabłonka pochwy<sup>(5)</sup>. Trzeba jednakże pamiętać o istotnej statystycznie grupie kobiet z rakiem gruczołowym jasnokomórkowym pochwy, wywołanym wewnątrzmaciczną ekspozycją na dietylstilbestrol (DES). W tej grupie nowotworzenie daje objawy już w drugiej dekadzie życia<sup>(6,7)</sup>.

Wśród pierwotnych nowotworów pochwy dominuje rak płaskonabłonkowy (80–90%), rzadziej występują inne, spośród których należy wymienić raka gruczołowego (5–10%); pozostałe typy histologiczne występują kazuistycznie<sup>(4,6,8)</sup>.

Dla raka pochwy zidentyfikowano czynniki ryzyka. Najważniejszy z nich to przewlekłe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego – HPV (*human papilloma virus*)<sup>(9,10)</sup>. Pozostałe czynniki, o mniejszym statystycznie znaczeniu, to: niski wiek inicjacji seksualnej, duża liczba partnerów seksualnych, palenie papierosów<sup>(4)</sup>. Co ważne, w większości przypadków

## INTRODUCTION

According to the recent data on female reproductive cancers, the vaginal cancer is among the least common tumors in Poland, accounting for 1–4% of female reproductive cancers<sup>(1–3)</sup>. It is diagnosed primarily in postmenopausal women, with the mean age at diagnosis of 70.3 years ( $\pm 14.3$ )<sup>(4)</sup>. Apart from age, vaginal prolapse is another significant risk factor for vaginal cancer. In this case, malignant transformation is the result of repeated trauma to the vaginal epithelium<sup>(5)</sup>. Moreover, one should keep in mind a group of women with clear-cell vaginal cancer, who were exposed to diethylstilbestrol (DES) *in utero* (statistically significant risk factor). In this group, vaginal cancer can occur even in patients in the second decade of life<sup>(6,7)</sup>.

Among the primary vaginal cancers, the squamous cell cancer is the most common (80–90%), followed by adenocarcinoma (5–15%). The remaining histological types of vaginal cancer are reported rarely<sup>(4,6,8)</sup>.

Several risk factors for vaginal cancer have been identified. The most important risk factor is the chronic infection with the human papilloma virus (HPV)<sup>(9,10)</sup>. Other risk factors, such as early sexual initiation, large number of sexual partners, and smoking, are of lesser significance<sup>(4)</sup>. Importantly, in most cases the vaginal cancer is accompanied by the cervical cancer. If the former is

rak pochwy współwystępuje z rakiem szyjki macicy, a rak zlokalizowany w górnej 1/3 części pochwy daje przerzuty do węzłów chłonny identycznie jak rak szyjki macicy. Może to skutkować pomyłkami diagnostycznymi w przypadku izolowanego powiększenia węzła lub grupy węzłów bez objawów ze strony narządów płciowych, co wynika z tej samej drogi odpływu chłonki z szyjki macicy i górnej 1/3 części pochwy (czyli do węzłów chłonnych zasłonowych, a następnie przez węzły chłonne biodrowe zewnętrzne do węzłów biodrowych wspólnych); pozostała część pochwy jest drenowana do węzłów chłonnych pachwinowych i udowych<sup>(4,11)</sup>.

Według zaleceń National Cancer Institute leczenie zaawansowanego raka pochwy powinno się opierać na chemioradioterapii, podobnie jak w raku szyjki macicy. Metodą dającą najdłuższe przeżycie u chorych na raka szyjki macicy z zajętejmi węzłami chłonnymi w obrębie miednicy mniejszej jest podawanie cisplatyny podczas kursów radioterapii tej okolicy<sup>(12,13)</sup>.

## OPIS PRZYPADKU

Sześćdziesięciopięcioletnia pacjentka została skierowana w trybie pilnym do Kliniki Ginekologii Operacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu ze szpitala rejonowego z powodu nowotworu złośliwego pochwy oraz całkowitego wypadania pochwy i narządów płciowych – w celu kontynuacji leczenia w ośrodku referencyjnym.

W szpitalu rejonowym pobrano wycinki z wycinowanej pochwy, a w badaniu USG-TV wykazano zmianę o charakterze litym, średnicy około 4 cm, znajdującą się w zatoce Douglasa. W wyniku badań histopatologicznych otrzymano rozpoznanie: *Carcinoma planoepitheliale keratodes* (G1).

W wywiadzie lekarskim chora podała następujące informacje: miesiączkowała regularnie do 50. roku życia, rodziła sześć razy siłami natury, od roku choruje na nadciśnienie tętnicze i na cukrzycę typu drugiego, leczoną doustnymi lekami przeciwhiperlipidemicznymi. Nie zgłaszała żadnych przebytych operacji, alergii ani innych dolegliwości.

W badaniu ginekologicznym w dniu przyjęcia stwierdzono: enterocoele, owrzodzenie i wysuszenie śluzówki pochwy; narządy płciowe były nieodprowadzalne. Podczas badania próbowano odprowadzić enterocoele w znieczuleniu miejscowym, próba ta zakończyła się jednak niepowodzeniem.

Na podstawie przeprowadzonych badań obrazowych – tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy (bez zmian w obrębie jamy brzusznej, w miednicy mniejszej uwidoczono zmianę o charakterze litym, prawdopodobnie w łączności z macicą, o średnicy około 3 cm) – zdecydowano o wykonaniu zabiegu operacyjnego. Zaplanowano odprowadzenie wypadniętej macicy w znieczuleniu ogólnym, z następową resekcją macicy, przydatków i fragmentu pochwy ze zmianą oraz podwieszeniem kikuta pochwy do więzadeł obłych. Z uwagi na niemożność odprowadzenia macicy wykonano histerektomię pochwową wraz z usunięciem zmienionego fragmentu pochwy; przydatki i guz w zatoce Douglasa usunięto drogą laparotomii. Końcowym etapem

located in the upper one-third of the vagina, it metastasizes to the lymph nodes similarly to the latter. This is due the fact that both the cervix and the upper one-third of the vagina are drained by the same lymphatics (obturator lymph nodes – external iliac lymph nodes – common iliac lymph nodes). This can lead to misdiagnosis in the case of isolated lymphadenopathy without localizing symptoms. The rest of the vagina is drained by the inguinal and femoral lymph nodes<sup>(4,11)</sup>.

According to the guidelines of the National Cancer Institute, chemotherapy is the mainstay of treatment for the advanced vaginal cancer as well as for the cervical cancer. The treatment regimen with the most favorable survival rate in cervical cancer with metastases in the pelvic lymph nodes is local radiotherapy with simultaneously administered cisplatin<sup>(12,13)</sup>.

## CASE REPORT

A 65-year-old woman with a malignant tumor of the vagina and complete uterine prolapse was urgently referred from a general hospital to the Department of Surgical Gynecology, Karol Marcinkowski Medical University in Poznan, to continue patient care in a tertiary referral center.

In the general hospital, tissue samples from the prolapsed vagina were taken, and a solid tumor with a diameter of approximately 4 cm was noted in the pouch of Douglas on transvaginal ultrasound. The histopathological diagnosis was: *Carcinoma planoepitheliale keratodes* (G1).

The patient reported regular menses up to the age of 50, six vaginal births, one-year history of hypertension, and type 2 diabetes treated with oral medication. The remaining history, including prior surgery and allergies, was unremarkable.

The gynecologic examination on admission revealed: enterocele, dry and ulcerated vaginal mucosa, irreducible reproductive organs. The attempt to reduce the enterocele was unsuccessful. Based on imaging studies – computerized tomography of the abdomen and pelvis (no abnormalities within the abdominal cavity; a 3-cm in diameter solid tumor, probably continuous with the uterus, in the pelvis) a decision to operate was made. The following procedure was planned: reduction of the prolapsed uterus under general anesthesia, with subsequent excision of the uterus, its adnexa, and the tumorous part of the vagina, followed by suspension of the vaginal vault on the round uterine ligaments. Because the reposition of the uterus was not possible, we performed vaginal hysterectomy with the excision of the tumorous part of the vagina. The adnexa and the tumor in the pouch of Douglas were removed by laparotomy. Finally, the vaginal vault was suspended on the round uterine ligaments. This procedure was performed in order to enable local radiotherapy – the mainstay of treatment for the vaginal cancer.

The pathological examination of the excised material provided the following report: “*Carcinoma planoepitheliale*



zabiegu było podwieszenie kikuta pochwy do więzadeł obłych. Zabieg ten miał na celu umożliwienie zastosowania radioterapii miejscowej – podstawowej terapii raka pochwy. Materiał uzyskany w trakcie operacji przekazano do badania histopatologicznego, które wykazało: „*Carcinoma planoepitheliale vaginae exulcerans* (G1) – zmiana nowotworowa w pochwie, wysoko dojrzała, z ogniskowym powierzchownym naciekaniem nieprzekraczającym 3 mm”. Zmiana opisana w tomografii komputerowej okazała się fragmentami tkanki łącznej i mięśniowej, które znajdowały się w torbieli pokrytej nabłonkiem płaskim z keratozą – nie stwierdzono elementów utkania nowotworowego.

Okres pooperacyjny przebiegł bez powikłań, chora została wypisana do domu w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem ponownego przyjęcia za cztery tygodnie w celu dalszego leczenia i kwalifikacji do radioterapii.

Podczas badania ginekologicznego przy ponownym przyjęciu do Kliniki stwierdzono całkowite wypadanie kikuta pochwy i trzy nowe owrzodzenia na śluzówce pochwy, o średnicy do 1,5 cm. Próba odprowadzenia kikuta pochwy znów zakończyła się niepowodzeniem. W trzeciej dobie pobytu na oddziale, po uprzednim przygotowaniu, pobrano wycinki z owrzodzeń oraz wykonano zabieg operacyjny polegający na zamknięciu wrót enterocele przez implantację U-kształtnej siatki polipropylenowej – podwieszającej kikut pochwy do kości krzyżowej. Ze względu na krótki okres od poprzedniej operacji zabieg wykonano we współpracy z chirurgiem gastroenterologicznym. Uwidocznienie kikuta pochwy i wypreparowanie miejsc przyczepu siatki wymagały uwolnienia zrostów otrzewnowo-jelitowych i pomiędzy pętlami jelit. Siatkę ufiksowano przez przyszycie do okostnej kości krzyżowej po obu stronach odbytnicy; jednocześnie odbudowano przegrodę odbytniczo-pochwową. Do siatki przszyto tylną ścianę i szczyt pochwy. Zabieg wykonano z dostępu brzuszego, w starej bliźnie. Całkowita śródoperacyjna utrata krwi wyniosła około 200 ml. Przebieg pooperacyjny bez powikłań, cewnik z pęcherza moczowego i dren usunięto w drugiej dobie po zabiegu.

Pacjentka została wypisana do domu po tygodniu od zabiegu z zaleceniem ponownej kontroli po 30 dniach. Ze wszystkich trzech zmian w pochwie, z których pobrano wycinki, uzyskano wynik histopatologiczny: „Zmiany nowotworowe w pochwie wysoko dojrzałe z ogniskowym, powierzchownym naciekaniem nieprzekraczającym 3 mm”.

Podczas trzeciej hospitalizacji stwierdzono prawidłowe wygojenie kikuta pochwy. W związku z bardzo wczesnym stadium choroby nowotworowej skierowano chorą na brachyterapię. Przeprowadzono brachyterapię HDR o parametrach 36 Gy/0,5 cm. Dawka została dobrana indywidualnie, z uwzględnieniem zaawansowania klinicznego nowotworu, ewentualnych działań niepożądanych i powikłań miejscowej radioterapii. Podczas leczenia chora nie zgłaszała dolegliwości związanych z brachyterapią. Obecnie pacjentka znajduje się pod opieką poradni ginekologicznej w mieście powiatowym. Jej stan ogólny jest dobry, przez trzy lata nie zaobserwowano nawrotu choroby nowotworowej.

*vaginae exulcerans* (G1) – a low-grade neoplasm in the vagina, with local infiltration of less than 3 mm.” The tumor seen on computerized tomography was found to be a fragment of connective and muscle tissue contained in a keratotic epithelium-covered cyst – no neoplasm was found.

The postoperational period was uncomplicated. The patient was discharged in good general condition with a follow-up visit planned in four weeks in order to continue the treatment and qualify her for radiotherapy.

On a follow-up gynecologic examination a complete prolapse of the vaginal vault as well as three new ulcerations of the vaginal mucosa (up to 1.5 cm in diameter) were noted. The attempt to reduce the prolapse was unsuccessful. On the third day since admission, following appropriate preparation, samples were taken from the ulcerations. Subsequently, the vaginal vault was suspended on a U-shaped polypropylene mesh fixed to the sacral bones. Thus, the hiatus for the enterocele was closed. Due to a short period since the previous surgery, the procedure was carried out together with a gastroenterological surgeon. To visualize the vaginal vault and prepare fixation points for the mesh, we had to release peritoneoileal and ileoileal adhesions. The mesh was sewn to the periosteum of both sacral bones. At the same time, the rectovaginal septum was reconstructed. The posterior wall and the top of the vagina was sewn to the mesh. The procedure was performed during laparotomy. The total intraoperative blood loss was approximately 200 mL. The postoperational period was uncomplicated. The urinary catheter and abdominal drains were removed on the second day after surgery.

The patient was discharged one week after the procedure with a follow-up visit scheduled in 30 days. The pathological examination of all the three vaginal ulcerations stated: “Low-grade neoplasms in the vagina, with local superficial infiltration of less than 3 mm.”

During the third hospitalization, the vaginal apex wound healed properly. Due to an early stage of the cancer, the patient was referred for brachytherapy. HDR brachytherapy (36 Gy/0.5 cm) was performed. The dose was calculated individually, taking into account clinical staging, possible adverse effects and local complications of radiotherapy. During treatment, the patient did not report any negative symptoms of brachytherapy. Currently, the patient is followed up by her local gynecologist. Her general condition is good, no recurrence was observed over three years.

## DISCUSSION

In recent years, an increased incidence of cancer in the Polish population has been noted in general. This applies to the primary vaginal cancer as well<sup>(4)</sup>. An unmodifiable risk factor is the aging of the population, which results in a greater number of cases characteristic for the postmenopausal age. Vaginal cancer is one of these pathologies.

## OMÓWIENIE

W ostatnich latach odnotowuje się ogólny wzrost liczby zachorowań na nowotwory złośliwe w polskiej populacji – dotyczy to również pierwotnego raka pochwy<sup>(4)</sup>. Czynnikiem niemodyfikowalnym jest starzenie się społeczeństwa, co przekłada się na większą liczbę przypadków chorób charakterystycznych dla wieku pomenopauzalnego. Do tych patologii należy pierwotny rak pochwy.

Kolejny powód obserwowanego wzrostu liczby zachorowań to wzrost wykrywalności stanów przedrakowych pochwy (*vaginal intraepithelial neoplasia*, VAIN), jak również szyjki macicy (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN) i sromu (*vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN), które współwystępują ze sobą u dużej grupy pacjentek<sup>(14)</sup>.

Wczesne rozpoznanie nowotworu pochwy istotnie zwiększa szanse na przeżycie. W badaniu populacyjnym na grupie ponad dwóch tysięcy kobiet z pierwotnym rakiem pochwy udowodniono, że mimo zastosowanej terapii przeciwnowotworowej śmiertelność wzrasta prawie dwukrotnie, gdy zmiana pierwotna ma więcej niż 4 cm<sup>(1)</sup>. Gdy pierwotny rak pochwy współwystępuje z rakiem kolczystokomórkowym okolicy krocza lub czerniakiem sromu, śmiertelność rośnie<sup>(1)</sup>.

Z uwagi na rzadkie występowanie raka pochwy brakuje badań klinicznych umożliwiających określenie właściwego postępowania. Uważa się, iż w bardzo wczesnym stadium zaawansowania (FIGO I) skuteczna jest brachyterapia jako jedyna metoda leczenia<sup>(15,16)</sup>. Można ją zastosować zarówno w formie śródtkankowej (polegającej na wszczepieniu w okolice szczytu pochwy wielu drobnych źródeł promieniowania, co prowadzi do przekazania energii na okolice tkanki), jak i w postaci dojamowej (w tym przypadku aplikatory umieszcza się w pochwie)<sup>(17)</sup>. Innym sposobem leczenia jest brachyterapia domowa: pacjentka używa specjalnego separatora, wsuwanego na zalecany czas do pochwy. Separator uwalnia promieniowanie i niszczy okoliczne tkanki<sup>(18)</sup>. Terapia ta może być z sukcesem stosowana u chorych, u których inwazja nie przekracza 5 mm<sup>(16)</sup>. W zaawansowanych stadiach raka pochwy konieczne okazuje się zastosowanie radiochemioterapii<sup>(19,20)</sup> z cisplatyną<sup>(12,13)</sup>.

Leczenie chirurgiczne zaleca się jedynie w I stopniu zaawansowania. Decyzja o zabiegu zależy od wielkości i lokalizacji zmiany, co ma wpływ na radykalność zabiegu, jednak w ostatnim czasie pojawiają się również doniesienia naukowe o wyższym 5-letnim przeżyciu pacjentek w przypadku zastosowania radioterapii dopiero po leczeniu operacyjnym<sup>(1)</sup>. Ze względu na niejednorodność grup pacjentek, które uczestniczą w badaniach dotyczących wpływu leczenia na 5-letnią przeżywalność, nie udało się dotychczas jednoznacznie określić, jakie istotne efekty przynosi konkretna terapia<sup>(4)</sup>.

## PODSUMOWANIE

W pracy opisano przypadek pacjentki z łuskonabłonkowym rakiem pochwy. U chorej wykluczono teleterapię z powodu całkowitego wypadania narządów płciowych.

Another reason for this observed incidence is a greater number of diagnosed precancerous conditions of the vagina (*vaginal intraepithelial neoplasia*, VAIN) as well as of the cervix (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN) and the vulva (*vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN), which coexist in a large group of patients<sup>(14)</sup>.

Early diagnosis of the vaginal cancer significantly increases the survival rate. In a population study of over two thousand women with primary vaginal cancer, it was shown that despite cancer therapy, the morbidity increases two-fold when the initial lesion is larger than 4 cm<sup>(1)</sup>. When the primary vaginal cancer coexists with acanthoma of the perineum, or vulvar melanoma, the morbidity increases as well<sup>(1)</sup>.

Due to a low incidence of the vaginal cancer, clinical trials addressing the problem of proper management are lacking. It is assumed that brachytherapy, as the sole treatment modality, is efficacious at very early stages (FIGO I) of the disease<sup>(15,16)</sup>. It can be applied interstitially (several small radiation needles are implanted near the top of the vagina, with energy spreading to the local tissues) as well as intracavitary (in this case applicators are inserted into the vagina)<sup>(17)</sup>. Another possibility is home brachytherapy, in which patients use special separator, inserted into the vagina for a specified time period<sup>(18)</sup>. This mode of therapy can be used in patients, in whom infiltration is smaller than 5 mm<sup>(16)</sup>. In advanced stage of the vaginal cancer radiochemotherapy<sup>(19,20)</sup> with cisplatin<sup>(12,13)</sup> is necessary.

Surgical treatment is recommended only at stage I. The decision to operate is dependent on the size and location of the lesion, which dictates the scope of the procedure. Recently, a higher 5-year survival rate was found in patients undergoing surgery prior to radiotherapy<sup>(1)</sup>.

Due to the heterogeneity of patients taking part in clinical trials with the 5-year survival rate as an outcome, it has not been possible to unambiguously assign specific therapeutic effects to individual therapies<sup>(4)</sup>.

## SUMMARY

In this article we present a patient with squamous cell vaginal cancer. In this patient, primary radiotherapy was excluded due to complete pelvic organ prolapse. We offered surgical treatment including restoration of the pelvis anatomy, which enabled local brachytherapy, and simultaneously restored normal urinary function and the function of the lower part of the gastrointestinal tract.

Zaproponowano leczenie operacyjne polegające na odtworzeniu anatomii miednicy mniejszej – umożliwiające zastosowanie leczenia miejscowego za pomocą brachyterapii, a jednocześnie przywracające prawidłową funkcję układu moczowego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego.

### Piśmiennictwo/Bibliography

- Shah C.A., Goff B.A., Lowe K. i wsp.: Factors affecting risk of mortality in women with vaginal cancer. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113: 1038–1045.
- Lilic V., Lilic G., Filipovic S. i wsp.: Primary carcinoma of the vagina. *J. BUON* 2010; 15: 241–247.
- Creasman W.T.: Vaginal cancers. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2005; 17: 71–76.
- Szubert M., Suzin J., Kowalczyk-Amico K.: [Therapeutic options of primary vaginal carcinoma: a case report]. *Przegl. Menopauz.* 2012; 1: 23–25.
- Wang Y., Li Q., Du H. i wsp.: Uterine prolapse complicated by vaginal cancer: a case report and literature review. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2014; 77: 141–144.
- Masanori K., Yoshito T., Masatsugu U., Minoru U.: A case report of primary vaginal cancer (clear cell adenocarcinoma) with uterine anomaly. *Adv. Obstet. Gynecol.* 2004; 56: 452–457.
- Lin L.M., Sciubba D.M., Gallia G.L. i wsp.: Diethylstilbestrol (DES)-induced clear cell adenocarcinoma of the vagina metastasizing to the brain. *Gynecol. Oncol.* 2007; 105: 273–276.
- Gökaslan H., Şişmanoğlu A., Pekin T. i wsp.: Primary malignant melanoma of the vagina: a case report and review of the current treatment options. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 121: 243–248.
- Daling J.R., Madeleine M.M., Schwartz S.M. i wsp.: A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84: 263–270.
- Hellman K., Lundell M., Silfverswärd C. i wsp.: Clinical and histopathologic factors related to prognosis in primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16: 1201–1211.
- Thoms J., Berendt R., Pearcey R.: A young woman with distant recurrent metastatic primary vaginal carcinoma salvaged with radical radiotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2008; 22: 1143–1145.
- National Cancer Institute: NCI Clinical Announcement. Bethesda 1999.
- Omura G.A.; Gynecologic Oncology Group: Progress in gynecologic cancer research: the Gynecologic Oncology Group experience. *Semin. Oncol.* 2008; 35: 507–521.
- Adamek K., Szczudrawa A., Basta A.: [Coexistence of VIN and vulvar invasive cancer with intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma of the cervix and/or vagina, and HPV infection of the low female genital tract]. *Ginekol. Pol.* 2003; 74: 657–661.
- Kucera H., Mock U., Knocke T.H. i wsp.: Radiotherapy alone for invasive vaginal cancer: outcome with intracavitary high dose rate brachytherapy versus conventional low dose rate brachytherapy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2001; 80: 355–360.
- Kushner D.M., Fleming P.A., Kennedy A.W. i wsp.: High dose rate <sup>192</sup>Ir afterloading brachytherapy for cancer of the vagina. *Br. J. Radiol.* 2003; 76: 719–725.
- Cardenes H.R., Schilder J.M. i wsp.: Vagina. W: Barakat R.R., Markman M., Randall M. (red.): Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009.
- Nashiro T., Yagi C., Hirakawa M. i wsp.: Concurrent chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the vagina: case series and literature review. *Int. J. Clin. Oncol.* 2008; 13: 335–339.
- Blecharz P., Karolewski K., Bieda T. i wsp.: Prognostic factors in patients with carcinoma of the vulva – our own experience and literature review. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2008; 29: 260–263.
- Roberts W.S., Hoffman M.S., Kavanagh J.J. i wsp.: Further experience with radiation therapy and concomitant intravenous chemotherapy in advanced carcinoma of the lower female genital tract. *Gynecol. Oncol.* 1991; 43: 233–236.

Maria Szubert<sup>1</sup>, Paulina Kwiatkowska-Wypych<sup>1</sup>, Martyna Sikora<sup>1</sup>,  
Jarosław Szwalwski<sup>2</sup>, Jacek Suzin<sup>1</sup>, Katarzyna Kowalczyk-Amico<sup>1</sup>

## Gruczołowy rak szyjki macicy czy rak endometrium – trudności w diagnostyce Glandular cancer of the cervix or endometrial cancer – difficulties in diagnostics

### Аденокарцинома шейки матки или рак эндометрия – сложности при диагностике

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi. Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek Suzin

<sup>2</sup> NZOZ Diagnostyka Consilio, Łódź

Correspondence to: Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. Pirogowa w Łodzi, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, tel.: +48 42 680 47 22, e-mail: maja.szubert@interia.pl

<sup>1</sup> Department of Operational Gynecology and Gynecologic Oncology, I Chair of Gynecology and Obstetrics, Medical University of Lodz. Head of the Department: Professor Jacek Suzin, MD, PhD

<sup>2</sup> Non-Public Health Care Centre "Diagnostyka Consilio" in Lodz

Correspondence: Department of Operational Gynecology and Gynecologic Oncology, I Chair of Gynecology and Obstetrics, Medical University of Lodz, Mikolaj Pirogow Regional Specialist Hospital, Wileńska 37, 94-029 Lodz, Poland, tel.: +48 42 680 47 22, e-mail: maja.szubert@interia.pl

#### Streszczenie

Jak wynika z danych epidemiologicznych, w ostatnim czasie obserwuje się wzrost częstości występowania raka gruczołowego szyjki macicy, szczególnie u młodych kobiet. Skuteczność rutynowo stosowanych metod przesiewowych w wykrywaniu zmian prekursorowych jest w przypadku *adenocarcinoma* zdecydowanie niższa niż w przypadku zmian płaskonabłonkowych. Wielu autorów zwraca uwagę na mniej korzystne przeżycia chorych na raka gruczołowego w porównaniu z chorymi na raka płaskonabłonkowego. Rak trzonu macicy jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce; dotyczy głównie pacjentek w wieku około- i pomenopauzalnym. Wczesne objawy tego nowotworu to nieprawidłowy schemat krwawień z dróg rodnych u kobiet w wieku reprodukcyjnym lub krwawienie po menopauzie. Skuteczność walki z rakiem endometrium zależy od wyboru rodzaju i sposobu leczenia. W pracy przedstawiono opis przypadku 31-letniej pacjentki, u której po konizacji szyjki macicy rozpoznano raka gruczołowego szyjki macicy. Ze względu na powyższy wynik histopatologiczny pacjentkę zakwalifikowano do operacji sposobem Wertheima. Zabieg i przebieg pooperacyjny bez powikłań. Ostateczny wynik histopatologiczny wskazywał na raka gruczołowego jasnokomórkowego trzonu macicy (*adenocarcinoma clarocellulare*). Na podstawie zaprezentowanego opisu przypadku omówiono trudności diagnostyczne dotyczące różnicowania raków gruczołowych szyjki i trzonu macicy oraz prawidłowe sposoby postępowania w obu typach nowotworów. Należy mieć na uwadze, że ostateczny wynik histopatologiczny wpływa na postępowanie pooperacyjne.

**Słowa kluczowe:** jasnokomórkowy rak endometrium, rak gruczołowy szyjki macicy, wirus HPV, dysplazja szyjki macicy, radykalna histerektomia

#### Abstract

According to the epidemiological data, a tendency for rising cervical adenocarcinoma morbidity, especially among young women, has recently been observed. The efficacy of routinely used screening methods in detecting glandular precancerous lesions is significantly lower than in planoepithelial lesions. Many authors emphasize a worse outcome in cervical adenocarcinoma patients when compared with the patients with squamous cell cancer. Endometrial cancer is one of the most common gynecologic malignancies in Poland – affecting menopausal women. An early symptom of this cancer is an abnormal bleeding pattern in women of childbearing age or bleeding after menopause. The selection of the type and methods of endometrial cancer treatment are crucial factors influencing the final effectiveness of treatment. The article presents a case report – patient (age 31) who after cervical conization was diagnosed with cervical adenocarcinoma. Based on the diagnosis, the patient was qualified to Wertheim's operation (radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy with paracervical tissue). There were no complications during or after surgery. The final histopathological report proved endometrial clear-cell adenocarcinoma. We discussed diagnostic difficulties and the recommended treatment for both types of cancer. We should also remember that the final pathology report determines postoperative treatment.

**Key words:** endometrial clear-cell carcinoma, adenocarcinoma of cervix, HPV virus, cervical intraepithelial neoplasia, radical hysterectomy



## Содержание

Как свидетельствуют эпидемиологические данные, в последнее время наблюдается рост частоты появления аденокарциномы шейки матки, в особенности у молодых женщин. Эффективность скрининга в выявлении предвещающих изменений в случае аденокарциномы значительно ниже, нежели в случае плоскоклеточных изменений. Многие авторы обращают внимание на менее благоприятные выживания больных аденокарциномой по сравнению с большими плоскоклеточным раком. Карцинома эндометрия является одним из наиболее частых злокачественных онкологий у женщин в Польше; это касается в основном пациенток в возрасте до и после менопаузы. Ранние симптомы этого рака – это несвоевременная схема кровотечений из детородных путей у женщин в репродукционном возрасте либо кровотечение после менопаузы. Эффективность борьбы с карциномой эндометрия зависит от выбора типа и способа лечения. В работе представлено описание случая 31-летней пациентки, у которой после конизации шейки матки была определена аденокарцинома матки. В связи с таким гистопатологическим результатом пациентка была квалифицирована на операцию Вертгейма. Операция и послеоперационный период прошли без осложнений. Окончательный гистопатологический результат указывал на светлоклеточную карциному тела матки (*adenocarcinoma clarocellulare*). На основании представленного описания случая были представлены диагностические сложности, связанные с различием аденокарциномы шейки и тела матки, а также соответствующие способы поведения в обоих типах онкологических заболеваний. Следует принять во внимание, что окончательный гистопатологический результат влияет на послеоперационные действия.

**Ключевые слова:** светлоклеточный рак эндометрия, аденокарцинома шейки матки, вирус HPV, дисплазия шейки матки, радикальная гистерэктомия

## WSTĘP

Rak trzonu macicy to jeden z najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet na świecie. Blisko 60% zachorowań na nowotwory złośliwe trzonu macicy odnotowuje się w krajach wysoko rozwiniętych gospodarczo, o tzw. zachodnim stylu życia. W Polsce częstość zachorowań na nowotwory trzonu macicy również stale rośnie. Zachorowalność dotyczy głównie kobiet w wieku pomenopauzalnym. Średnia wieku pacjentek w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, odnotowuje się jednak rosnącą liczbę młodych kobiet – w okresie reprodukcyjnym – zapadających na tę chorobę<sup>(1)</sup>.

Czynnikami ryzyka są: cukrzyca, nadciśnienie, otyłość, niepłodność, małodzieństwo, wczesna menarche, późny wiek wystąpienia menopauzy, napromieniowanie miednicy mniejszej i czynniki genetyczne. Podstawowy objaw stanowi nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych. Do metod diagnostycznych zalicza się głównie techniki pozwalające na uzyskanie materiału tkankowego do badania histopatologicznego, wśród nich – biopsję aspiracyjną i frakcjonowane wyłuszczenie jamy macicy<sup>(2)</sup>. Materiał do badania histopatologicznego można również pobrać w trakcie histeroskopii; dodatkowa korzyść z tego badania to wizualna ocena endometrium<sup>(3)</sup>. Przed podjęciem leczenia należy ponadto wykonać badanie ultrasonograficzne przezpochwowe macicy i przydatków (ocena rozmiarów zmiany i głębokości naciekania mięśnia macicy), tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny miednicy mniejszej, jamy brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej oraz badanie radiologiczne klatki piersiowej.

Mimo coraz lepszej znajomości mechanizmów prowadzących do powstania raka endometrium nie wyodrębniono dotychczas markerów specyficznych dla tego nowotworu, które umożliwiłyby wczesne diagnozowanie, konieczne do

## BACKGROUND

Endometrial cancer is one of the most common malignancies in women worldwide. Nearly 60% of cases of endometrial cancer are recorded in economically developed countries, characterized by the western lifestyle. In Poland, the incidence of uterine corpus tumors is also growing steadily. The incidence refers mainly to postmenopausal women. The average age of patients at diagnosis is approx. 60 years. However, the number of cases among young women of childbearing age seems to be growing<sup>(1)</sup>.

The risk factors are: diabetes, hypertension, obesity, infertility, low fertility, early menarche, late age of menopause, pelvic irradiation and genetic factors. The basic symptom is abnormal vaginal bleeding. Diagnostic methods include mainly techniques to obtain tissue material for histopathological examination, and among them – fine needle aspiration and fractionated curettage of the uterus<sup>(2)</sup>. The material for histopathological examination can also be obtained during hysteroscopy; an additional benefit of this examination is a visual assessment of the endometrium<sup>(3)</sup>. Prior to treatment it is necessary to perform transvaginal ultrasound examination of the uterus and appendages (evaluation of the size of tumor and depth of uterine infiltration), computed tomography or magnetic resonance imaging of the lesser pelvis, abdominal cavity and retroperitoneal space, and chest X-ray.

Despite increasing knowledge on the mechanisms leading to the development of endometrial cancer, markers specific for this neoplasm and enabling early diagnosis, necessary to achieve healing or significantly prolonged survival, have not been identified.

Determination of tumor staging is crucial for the selection of the optimal therapeutic approach for each patient.

osiągnięcia wyleczenia lub znaczącego wydłużenia czasu przeżycia chorych.

Określenie zaawansowania nowotworu ma kluczowe znaczenie dla wyboru postępowania terapeutycznego optymalnego dla danej pacjentki. Leczenie raka endometrium opiera się przede wszystkim na chirurgii. W leczeniu uzupełniającym zastosowanie znajduje radioterapia (teleterapia i brachyterapia), a u części chorych dodatkowo hormonoterapia<sup>(4,5)</sup>.

Zapadalność na raka inwazyjnego szyjki macicy, w przeciwieństwie do raka trzonu macicy, stopniowo maleje. Epidemiologia tego nowotworu wiąże się z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego, głównie typami o wysokim potencjale onkogennym: HPV 16, 18. Bardzo często są one przyczyną powstawania stanów przedrakowych (*cervical intraepithelial neoplasia*) – CIN 2 i 3. Nielezione zmiany tego typu obecne w nabłonku płaskim paraepidermoidalnym przekształcają się w raka płaskonabłonkowego, a CGIN (*cervical glandular intraepithelial neoplasia – low grade i high grade*) przechodzą w raka gruczołowego.

Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania należą również: wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego, częsta zmiana partnerów seksualnych, długoletnie stosowanie doustnych hormonalnych tabletek antykoncepcyjnych, palenie papierosów, dieta z niedoborem witaminy A, karotenoidów i witaminy C, niski status socjoekonomiczny, liczne ciążę i porody – szczególnie w młodym wieku. Aż 80% zachorowań odnotowuje się w krajach Trzeciego Świata.

Histologiczna klasyfikacja zmian szyjki macicy opracowana przez Światową Organizację Zdrowia wyróżnia m.in. rozmaite typy raków płaskonabłonkowych i raków gruczołowych, nowotwory mieszane nabłonkowo-nienabłonkowe, nowotwory nienabłonkowe i nowotwory różne. Najczęściej rozpoznawane są raki płaskonabłonkowe, lecz ich udział procentowy systematycznie spada. Naciekający rak gruczołowy jest drugim co do częstości występowania rakiem szyjki macicy: stanowi 10–25% przypadków i w ostatnich latach obserwuje się relatywny wzrost liczby zachorowań na gruczolakoraka w porównaniu z rakiem płaskonabłonkowym. W porównywalnym stopniu zaawansowania klinicznego ten typ raka rokuje zdecydowanie gorzej.

Najistotniejszym czynnikiem prognostycznym jest stopień klinicznego zaawansowania choroby, określany według klasyfikacji FIGO lub TNM. U kobiet, u których stwierdza się niski stopień zaawansowania raka szyjki macicy, przeżywalność sięga niemal 100%; wraz z zaawansowaniem nowotworu maleje do około 20%.

Wykonanie operacji raka szyjki macicy wymaga dużych umiejętności w zakresie ginekologii onkologicznej. Leczenie obejmuje zarówno metody chirurgiczne (tj. konizację szyjki macicy, ale również radykalną histerektomię), jak i radioterapię, chemioterapię, leczenie skojarzone.

## OPIS PRZYPADKU

Do Oddziału Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej zgłosiła się 31-letnia nieródka z rozpoznaniem wstępnym

Treatment of endometrial cancer is based primarily on surgery. The adjuvant treatment includes radiotherapy (teletherapy and brachytherapy), and in some patients, additional hormonal therapy<sup>(4,5)</sup>.

The incidence of invasive cervical cancer, as opposed to endometrial cancer, gradually decreases. Epidemiology of this disease is associated with human papilloma virus infection, particularly the types with a high oncogenic potential: HPV 16, 18. They frequently cause cervical intraepithelial neoplasia – CIN 2 and 3. Untreated lesions of this type present in the squamous paraepidermoidal epithelium transform into squamous cell carcinoma, and CGIN (cervical glandular intraepithelial neoplasia – low grade and high grade) transform into adenocarcinoma.

Factors increasing the risk of disease also include: early sexual initiation, frequent changes of sexual partners, long-term use of oral hormonal contraception, smoking, diet deficient in vitamin A, carotenoids and vitamin C, low socioeconomic status, numerous pregnancies and births – particularly in young age. Up to 80% of the cases are recorded in the Third World countries.

The histological classification of cervical lesions developed by the World Health Organization distinguishes various types of squamous cell carcinomas and adenocarcinomas, mixed epithelial-nonepithelial cancers, nonepithelial tumors and various neoplasms. Squamous cell cancers are most often diagnosed, but their percentage is steadily declining. Invasive adenocarcinoma is the second most common cancer of the cervix, which constitutes 10–25% of cases. In recent years there has been a relative increase in the incidence of adenocarcinoma compared with squamous cell carcinoma. At the comparable clinical staging, this type of cancer has a much worse prognosis.

The most important prognostic factor is the clinical stage of the disease, defined according to the TNM or FIGO classification. In women diagnosed with cervical cancer of low stage, the survival rate reaches almost 100%, which decreases to approximately 20% with a growing tumor stage.

Implementation of cervical cancer surgery requires great skills in the field of gynecologic oncology. Treatment includes surgical techniques (i.e. conization of the uterine cervix, and also radical hysterectomy) as well as radiation therapy, chemotherapy, and combination therapy.

## CASE REPORT

A 31-year-old nullipara was admitted to the Department of Operational Gynecology and Gynecologic Oncology with a preliminary diagnosis of *ca glandulare colli uteri*, established on the basis of the sections from the vaginal portion of the cervix. The aim of hospitalization was further diagnostics and cervical conization. The anamnesis revealed that in 2009 the patient was diagnosed with a benign tumor of the pituitary gland, which did not require surgical treatment.

„nowotwór złośliwy błony zewnętrznej szyjki macicy” (*ca glandulare colli uteri*), uzyskany na podstawie wycinków z tarczy szyjki macicy. Celami hospitalizacji były przeprowadzenie dalszej diagnostyki i wykonanie konizacji szyjki macicy. W wywiadzie pacjentka zgłaszała, że w 2009 roku rozpoznano u niej niezłośliwego guza przysadki, niewymagającego zabiegu operacyjnego.

W chwili przyjęcia do szpitala ogólny stan pacjentki był dobry. Masa ciała wynosiła 61 kg, wzrost – 158 cm, RR – 120/80, HR – 86/min, temp. – 36,7°C; przedmiotowo bez odchyżeń od stanu prawidłowego. W badaniu ultrasonograficznym narządu rodnego stwierdzono: trzon macicy w przodozgięciu, o wymiarach 53 × 37 × 48 mm, endometrium o grubości 8,1 mm, jajnik prawy o wymiarach 41 × 20 mm, jajnik lewy o wymiarach 33 × 19 mm; zatoka Douglasa bez płynu. Podjęto również próbę wykonania tomografii komputerowej miednicy mniejszej z kontrastem. U pacjentki pojawiły się jednak objawy nietolerancji kontrastu, więc odstąpiono od tego badania.

Chora została zakwalifikowana do chirurgicznej konizacji szyjki macicy w celu pogłębienia diagnostyki i dokonania oceny stopnia naciekania raka. Zabieg i okres pooperacyjny przebiegły bez komplikacji i powikłań. Po tygodniu otrzymano następujący wynik badania histopatologicznego: „Stożek szyjki macicy o długości 2,5 cm z podstawą średnicy 2,5 cm. Mikroskopowo: rak gruczolowy typu szyjkowego G2. Drobne ogniska nacieku raka stwierdzono w marginesie operacyjnym kanałowym badanego stożka. W nabłonku gruczolowym pozostałej części kanału obecne mikroskopowe ognisko raka śródnałonkowego (HGCGIN/AIN). Nabłonek tarczy szyjki bez zmian histoonkologicznych. Konieczne poszerzenie zakresu operacyjnego. Prawdopodobnie główna masa guza zlokalizowana jest na poziomie ujścia wewnętrznego”.

Ze względu na powyższy wynik pacjentkę zakwalifikowano do zabiegu laparotomii z cięcia podłużnego z usunięciem macicy, obustronnym usunięciem przydatków, usunięciem wyrostka robaczkowego oraz obustronnym usunięciem węzłów chłonnych biodrowych zewnętrznych i zasłonowych. Przed zabiegiem przeprowadzono konsultację neurologiczną – ze względu na historię choroby. Neurolog nie zgłosił przeciwwskazań do wykonania zabiegu, który przebiegł bez komplikacji; okres pooperacyjny niepowikłany.

Po 14 dniach otrzymano wynik badania histopatologicznego: „1. Płyn z jamy otrzewnej bez komórek atypowych, liczne limfocyty i makrofagi. 2. Węzły chłonne obustronnie typowej budowy. 3. Wyrostek robaczkowy typowej budowy. 4. Macica z szyjką 10 × 5,5 × 4 cm, tarcza szyjki 5 × 3,5 cm. W kanale szyjki nacieki nowotworowy zajmujący przez ciągłość 1/3 dolną jamy macicy. Tarcza szyjki z obecnością owrzodzenia, u podstawy którego widoczna jest ropiejąca ziarnina zapalna. W kanale szyjki i w 1/3 dolnej jamy macicy *adenocarcinoma probabiliter endocervicale* G2. Ostateczne potwierdzenie, że rak rozwinął się z nabłonka błony śluzowej kanału szyjki, wymaga wykonania odczynów immunohistochemicznych. Wycięcie doszczętne, marginesy

On admission, the patient's general condition was good; body weight was 61 kg, height – 158 cm, BP – 120/80, HR – 86/min, body temperature – 36.7°C. The physical examination did not reveal any abnormalities. The ultrasound examination of the reproductive organ demonstrated: uterine ante flexion, dimensions 53 × 37 × 48 mm, endometrium with a thickness of 8.1 mm, the right ovary with dimensions of 41 × 20 mm, the left ovary with dimensions of 33 × 19 mm; no free fluid in the pouch of Douglas. An attempt was made to perform pelvic computed tomography with contrast. The patient, however, developed intolerance reactions to contrast media and the examination was abandoned.

The patient was qualified for surgical conization of the cervix in order to extend diagnostics and assess the degree of cancer invasion. The surgery and postoperative period were uneventful. After a week, the following results of the histopathological examination were received: “Cervical cone length of 2.5 cm and base diameter of 2.5 cm. Microscopically: cervical adenocarcinoma type G2. Small foci of cancer infiltration were found in the operative canal margin of the examined cone. The glandular epithelium of the rest of the cervical canal contains a microscopic focus of intraepithelial carcinoma (HGCGIN/AIN). The epithelium of the vaginal portion of the cervix has no histo-oncologic changes. Expanding the range of operation is necessary. The main mass of the tumor is probably located at the level of the internal orifice of the cervix uteri”.

In view of the above results, the patient was qualified for laparotomic hysterectomy (longitudinal incision) with bilateral salpingo-oophorectomy, appendectomy and bilateral resection of external iliac and obturator lymph nodes. Prior to surgery, the patient was consulted neurologically because of the medical history. The neurologist did not raise any objections to the operation, which was uncomplicated; the postoperative period was uneventful.

After 14 days, the results of histopathological examination were received: “1. Fluid from the peritoneal cavity without atypical cells; numerous lymphocytes and macrophages. 2. Lymph nodes of a typical structure bilaterally. 3. The appendix of a typical structure. 4. The uterus and cervix – 10 × 5.5 × 4 cm, the vaginal portion of the cervix – 5 × 3.5 cm. The cervical canal contains neoplastic infiltration involving by continuity the lower 1/3 of the uterine cavity. Ulceration of the vaginal portion of the cervix, at the base of which a purulent inflammatory granulation tissue is visible. In the cervical canal and in the lower 1/3 of the uterine cavity – *adenocarcinoma probabiliter endocervicale* G2. The final confirmation that the cancer originates from the mucosal epithelium of the cervical canal requires immunohistochemical assays. Radical resection; operating margins without the evidence of neoplastic infiltration. Ovaries and fallopian tubes without pathological changes.”

The consultative results demonstrated that the tumor originated from the endometrium, and immunohistochemical staining confirmed that it was a clear-cell endometrial adenocarcinoma G2 stage pT2.

operacyjne bez cech nacieku nowotworowego. Jajniki i jajowody bez zmian patologicznych”.

Wynik konsultacyjny wykazał, że pierwotnym punktem wyjścia nowotworu było endometrium, a barwienia immunohistochemiczne potwierdziły, iż jest to gruczolakorak endometrialny jasnokomórkowy G2 w stopniu zaawansowania pT2.

## OMÓWIENIE

Pomyłki diagnostyczne na etapie rozpoznania histopatologicznego zdarzają się w każdym ośrodku. Często wynikają z niedostatecznego bądź niedokładnego pobrania materiału do badania histopatologicznego, jak również z morfologicznego podobieństwa nowotworów o odmiennej histogenezie.

Występowanie raka gruczołowego szyjki macicy w górnej części szyjki lub gruczolakoraka w endometrium w dolnym segmencie macicy wpływa na obecność komórek nowotworowych zarówno w materiale z żyłczkowania kanału szyjki, jak i w materiale z jamy macicy. Trudności diagnostyczne można napotkać również wtedy, gdy w analizowanym materiale nie ma ognisk przedrakowych typu CIN (dysplazji płaskonabłonkowej), CGIN (dysplazji w nabłonku gruczołowym) czy hiperplazji endometrium<sup>(6)</sup>. Diagnoza ze szkiełka mikroskopowego, stawiana na etapie badania histopatologicznego, w przypadkach wątpliwych powinna być uzupełniana o współcześnie dostępne techniki: immunohistochemię lub mikromacierze tkankowe<sup>(7)</sup>.

Esheba opublikował pracę, w której oceniał przydatność następujących markerów w różnicowaniu między gruczołowym rakiem szyjki macicy a gruczolakorakiem endometrium: ProExC, wimentyna, białko p16, receptory estrogenowe i progesteronowe<sup>(8)</sup>. Wykazał, że w raku gruczołowym szyjki w 80% występuje ekspresja białka ProExC ( $p = 0,003$ ) i białka p16, nie ma natomiast ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych. Han, wykorzystująca technikę mikromacierzy, udowodniła natomiast, że dodanie markera p16 do standardowych trzech markerów – ER, wimentyny i CEA (białka karcynoembrionalnego) – nie daje dodatkowych korzyści w różnicowaniu między tymi dwoma typami nowotworów<sup>(9)</sup>. Innym markerem, którego przydatność jest badana w różnicowaniu immunohistochemicznym między nowotworami szyjki i trzonu, jest MUC 1<sup>(6)</sup>, glikoproteina znajdująca się na powierzchni większości komórek gruczołowych.

Z analizy rozpoznania histopatologicznych w prezentowanym opisie przypadku dokonanej *post factum* można wnioskować, że niepełna diagnostyka – będąca wynikiem mało dokładnych opisów histopatologicznych spoza ośrodka – wpłynęła na błędne rozpoznanie. Ostateczny wynik uzyskano dopiero po barwieniach immunochemicznych. Wskazywał on na raka gruczołowego jasnokomórkowego endometrium.

Jasnokomórkowy rak gruczołowy macicy należy do nowotworów endometrium II typu, tj. niezależnych od produkcji

## DISCUSSION

Diagnostic mistakes at the stage of histopathological diagnosis are made in each diagnostic center. They often result from insufficient or inaccurate collection of the material for histopathological examination as well as from morphological similarities of tumors with different histogenesis.

The occurrence of cervical adenocarcinoma in the upper part of the cervix or endometrial adenocarcinoma in the lower uterine segment influences the presence of neoplastic cells in the curettage material from the cervical canal as well as in the material from the uterine cavity. Diagnostic difficulties may be encountered even if the examined material does not contain CIN precancerous lesions (squamous dysplasia), CGIN (glandular epithelial dysplasia) and endometrial hyperplasia<sup>(6)</sup>. In doubtful cases, diagnosis based on a microscopic slide and made at the stage of histopathological examination should be supported with modern techniques: immunohistochemistry or tissue microarrays<sup>(7)</sup>.

Esheba published a study in which he evaluated the usefulness of the following markers in differentiating between glandular cervical cancer and endometrial adenocarcinoma: ProExC, vimentin, p16 protein, and estrogen and progesterone receptors<sup>(8)</sup>. The author demonstrated that in glandular cervical carcinoma, ProExC ( $p = 0.003$ ) and p16 protein expression occurs in 80%, but there is no expression of estrogen and progesterone receptors. Han, using the microarray technique, demonstrated that adding p16 marker to standard three markers – ER, vimentin and CEA (cancer embryonic protein) – provided no additional benefit in distinguishing between these two types of neoplasms<sup>(9)</sup>. Another marker, the usefulness of which has been examined in the immunohistochemical differentiation between cervical and endometrial tumors is MUC 1<sup>(6)</sup>, a glycoprotein present on the surface of most glandular cells.

The *post factum* analysis of histopathological diagnosis in the presented case report suggests that incomplete diagnostics – which was the result of inaccurate histopathological descriptions from outside of the center – contributed to misdiagnosis. The final result was obtained only after immunochemical staining. It pointed to clear-cell adenocarcinoma of the endometrium.

Uterine clear-cell adenocarcinoma belongs to type II endometrial tumors, i.e. independent of estrogen production. This group of tumours, called non-endometrioid adenocarcinomas, is characterized by a 5-year survival rate ca. 35%, which is much worse than the rate observed in type I carcinomas, i.e. endometrioid, estimated at about 80%.

Setiawan *et al.* questioned the division of endometrial tumors into estrogen-dependent and independent. The authors analyzed epidemiological studies involving 14 069 cases of endometrial cancer and a control group of over 35 thousand patients, showing that BMI was the only significant risk factor differentiating patients with type I and II cancer. Higher BMI values correlated with type I. No other risk factors potentially associated with estrogens



estrogenów. Ten typ nowotworów to grupa tzw. nieendometrioidalnych gruczolakoraków, charakteryzująca się 5-letnim przeżyciem oscylującym w granicach 35% – zdecydowanie gorszym od obserwowanego w rakach typu I, tzw. endometrioidalnych, szacowanego na około 80%.

Setiawan i wsp. podali jednak w wątpliwość podział nowotworów endometrium na estrogenozależne i niezależne. Przeprowadzona przez nich analiza badań epidemiologicznych, obejmujących 14 069 przypadków raka endometrium i grupę kontrolną złożoną z ponad 35 tys. pacjentek, wykazała, że jedynie BMI było czynnikiem ryzyka istotnie różnicującym grupy chorych z typem I i II tego nowotworu. Wyższe BMI korelowało z typem I. Żaden inny czynnik ryzyka potencjalnie związany z estrogenami (rodność, menarche, cukrzyca, palenie tytoniu, przyjmowanie tabletek hormonalnych) nie występował w istotnej przewadze w jednej z grup chorych<sup>(10)</sup>.

Młodym kobietom z pierwotnie rozpoznany rakiem gruczolakowym jasnokomórkowym narządów rodnych można zaproponować terapię oszczędzającą w postaci brachyterapii. Magné i wsp., analizując retrospektywnie przypadki zachorowań, stwierdzili 80-procentową przeżywalność w prawie 10-letnim okresie obserwacji; 10% obserwowanych kobiet urodziło zdrowe dzieci<sup>(11)</sup>.

Reasumując, prawidłowa diagnoza, stanowiąca efekt współpracy klinicysty z histopatologiem, jest kluczowa dla optymalizacji leczenia młodych kobiet z tak poważnym rozpoznaniem jak nowotwór złośliwy narządu rodowego.

#### Piśmiennictwo/Bibliography

1. Caserta D., Bordi G., Scarani S., Moscarini M.: Endometrial adenocarcinoma in a young woman. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2013; 34: 179–182.
2. Sierecki A.R., Gudipudi D.K., Montemarano N., Del Priore G.: Comparison of endometrial aspiration biopsy techniques: specimen adequacy. *J. Reprod. Med.* 2008; 53: 760–764.
3. Korkmaz E., Solak N., Üstünyurt E.: Hysteroscopic assessment of postmenopausal endometrial thickening. *Prz. Menopauzalny* 2014; 13: 330–333.

(parity, menarche, diabetes, smoking habit, taking hormonal pills) were significantly predominant in one group of patients<sup>(10)</sup>.

Young women initially diagnosed with genital clear-cell adenocarcinoma can be offered conserving therapy in the form of brachytherapy. Magné *et al.*, who analyzed retrospectively the cases of disease, demonstrated the 80% survival rate in the nearly 10-year period of observation; 10% of the observed women gave birth to healthy babies<sup>(11)</sup>.

To sum up, the correct diagnosis, which is a result of cooperation between clinicians and histopathologists, is crucial for optimizing the treatment of young women with a serious diagnosis such as a malignant tumor of the the reproductive organs.

4. Paszkowski T., Radomański T.: Rak gruczolowy szyjki macicy – rola profilaktyki pierwotnej. *Prz. Menopauzalny* 2008; 3: 144–147.
5. Sobczuk A.: Leczenie rozrostów endometrium – kiedy nie operować. *Prz. Menopauzalny* 2011; 4: 295–301.
6. Khoury T., Tan D., Wang J. i wsp.: Inclusion of MUC1 (Ma695) in a panel of immunohistochemical markers is useful for distinguishing between endocervical and endometrial mucinous adenocarcinoma. *BMC Clin. Pathol.* 2006; 6: 1.
7. Gottwald L., Sęk P., Kubiak R.: Efektywność zastosowania techniki mikromacierzy tkankowych do oceny ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych w gruczolakoraku endometrioidalnym endometrium – doniesienie wstępne. *Ginekol. Pol.* 2012; 83: 342–346.
8. Esheba G.E.: ProExC is a novel marker for distinguishing between primary endometrial and endocervical adenocarcinomas. *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.* 2013; 25: 87–93.
9. Han C.P., Lee M.Y., Kok L.F. i wsp.: Adding the p16(INK4a) marker to the traditional 3-marker (ER/Vim/CEA) panel engenders no supplemental benefit in distinguishing between primary endocervical and endometrial adenocarcinomas in a tissue microarray study. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2009; 28: 489–496.
10. Setiawan V.W., Yang H.P., Pike M.C. i wsp.: Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 2607–2618.
11. Magné N., Chargari C., Levy A. i wsp.: Clear cell adenocarcinoma of the female genital tract: long-term outcome and fertility aspects after brachytherapy aimed at a conservative treatment. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2012; 22: 1378–1382.

## Szanowni Prenumeratory!

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

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

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

Janina Markowska<sup>1,2</sup>, Radosław Mądry<sup>1,2</sup>, Karolina Jaszczyńska-Nowinka<sup>2</sup>,  
Bartosz Kasprzak<sup>2</sup>, Paweł Kurzawa<sup>3</sup>, Jan Bręborowicz<sup>4</sup>

## Ziarnina olbrzymich rozmiarów w pochwie po operacji manchesterskiej

### Granulation tissue of large size in the vagina after Manchester operation

### Грануляция огромных размеров во влагалище после манчестерской операции

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Onkologii, Oddział Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

<sup>2</sup> Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Poznań

<sup>3</sup> Pracownia Patomorfologii i Diagnostyki Paweł Kurzawa, Poznań

<sup>4</sup> Zakład Patologii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Marszałek

Adres do korespondencji: Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, tel.: +48 61 854 90 20, faks: +48 61 854 90 13, e-mail: bartosz.kasprzak@skpp.edu.pl

<sup>1</sup> Clinic of Oncology, Department of Gynecologic Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań. Head of the Department: Professor Rodryg Ramlau, MD, PhD

<sup>2</sup> University Hospital of Lord's Transfiguration, Poznań

<sup>3</sup> Laboratory of Pathomorphology and Diagnostics, Paweł Kurzawa, Poznań

<sup>4</sup> Department of Tumor Pathology, Poznan University of Medical Sciences. Head of the Department: Professor Andrzej Marszałek, MD, PhD

Correspondence: Department of Gynecologic Oncology, University Hospital of Lord's Transfiguration, Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznan, Poland, tel.: +48 61 854 90 20, fax: +48 61 854 90 13, e-mail: bartosz.kasprzak@skpp.edu.pl

#### Streszczenie

Opisano przypadek dużej ziarniny w pochwie po operacji manchesterskiej. Siedemdziesięcioletnia pacjentka została przyjęta z powodu 7-centymetrowego guza w pochwie. Chora przed rokiem przebyła operację manchesterską. Ziarnina w kikucie pochwy jest częstym powikłaniem po wycięciu macicy. Klinicznie przebiega z nieprawidłową wydzieliną z pochwy, niekiedy krwistą, krwawieniem przy współżyciu płciowym, choć może też nie powodować żadnych objawów. Ocenia się, że ziarnina w kikucie pochwy występuje u ponad 30% kobiet po operacjach wycięcia macicy. W ponad 60% ma ona rozmiary  $\leq 5$  mm i w takich przypadkach jej samoistna regresja jest częstszym zjawiskiem, niż kiedy ma wielkość  $>5$  mm (odpowiednio w 72% i 33%). Ziarnina o wielkości  $>10$  mm występuje rzadko. Dwukrotnie wykonane biopsje 7-centymetrowego guza nie wyjaśniły jednoznacznie jego pochodzenia. Metody postępowania z ziarniną są różne, w zależności od jej wielkości – od postawy wyczekującej po leczenie laserem i leczenie chirurgiczne. W sytuacji tak wielkiej ziarniny jedyną opcją wydaje się ostrożne chirurgiczne oddzielenie zmiany z przedniej ściany pochwy w celu uniknięcia okaleczenia pęcherza moczowego. Wycięto guz w całości – metody immunohistochemiczne potwierdziły rozpoznanie tkanki ziarninowej.

**Słowa kluczowe:** operacja manchesterska, operacja Fothergilla, tkanka ziarninowa, gojenie rany, operacja

#### Abstract

We reported on a case of granulation tissue of large size in the vagina after Manchester operation. A 71-year-old patient was admitted with a tumor of 7 cm in diameter in the vagina. The patient had undergone Manchester operation a year before. Granulation of tissues in the vagina are an often complication after hysterectomy. Clinical symptoms are mucous or blood secretion and mild coital bleeding. In some cases it might also be asymptomatic. It was found that in more than 30% of women after hysterectomy there is granulation tissue in the vagina. It was observed that in more than 60% it is  $\leq 5$  mm in size and that it regresses more often than in cases where it is of  $>5$  mm (72% and 33%, respectively). Granulation tissue of  $>10$  mm is very rare. Double biopsies of the 7-centimeter tumor did not provide sufficient information on the tumor origin. There are different therapeutic options for granulation tissue depending on its size – from observation to laser and surgical treatment. In the presented case the only possible option was according to us cautious removal of the tumor from the anterior wall of the vagina to prevent bladder damage. Tumor excision was performed – immunohistochemical staining methods revealed granulation tissue.

**Key words:** Manchester operation, Fothergill operation, granulation tissue, wound healing, surgery

## Содержание

Описан случай большой грануляции во влагалище после манчестерской операции. Семидесятилетняя пациентка была принята в связи с наличием 7-сантиметровой опухоли во влагалище. Больная годом ранее перенесла манчестерскую операцию. Грануляция в культе влагалища является частым осложнением после удаления матки. Клинически протекает с неправильным иногда кровавым выделением из влагалища, кровотечением при половых актах, хотя также может не быть никаких симптомов. Оценивает, что грануляция в культе влагалища встречается у более 30% женщин после операция по удалению матки. В более 60% ее размеры составляют  $\leq 5$  мм, и в таких случаях ее самопроизвольная регрессия является частым явлением, нежели когда ее размеры  $> 5$  мм (соответственно в 72% и 33%). Грануляция размером  $> 10$  мм встречается редко. Дважды выполненные биопсии 7-сантиметровой опухоли не выяснили однозначного ее происхождения. Методы действия, связанные с грануляцией, разные, в зависимости от ее размера – от выжидания до лечения лазером и хирургического лечения. В ситуации так большой грануляции единственным выходом может быть осторожное хирургическое отделение изменения влагалища с передней стенки влагалища во избежание повреждения мочевого пузыря. Опухоль вырезана целиком – иммуногистохимические методы подтвердили определение грануляционной ткани.

**Ключевые слова:** манчестерская операция, операция Фозергила, грануляционная ткань, заживание раны, операция

## WPROWADZENIE

**P**rzerwanie ciągłości tkanek w wyniku operacji w ciągu 24 godzin uruchamia mechanizmy gojenia rany. Fibroblasty proliferują i migrują do miejsca przecięcia, tworzą się nowe naczynia krwionośne, odkłada się macierz pozakomórkowa, w efekcie po 3–5 dniach w miejscu rany powstaje ziarnina – jest różowa, miękka i może ulegać włóknieniu<sup>(1)</sup>.

Ziarnina w kikucie pochwy jest częstym powikłaniem po wycięciu macicy. Klinicznie przebiega z nieprawidłową wydzieliną z pochwy, niekiedy krwistą, krwawieniem przy współżyciu płciowym, choć może też nie powodować żadnych objawów<sup>(2)</sup>. Ocenia się, że ziarnina w kikucie pochwy występuje u ponad 30% kobiet po operacjach wycięcia macicy. W ponad 60% ma ona rozmiary  $\leq 5$  mm i w takich przypadkach jej samoistna regresja jest częstszym zjawiskiem, niż kiedy ma wielkość  $> 5$  mm (odpowiednio w 72% i 33%). Ziarnina o wielkości  $> 10$  mm występuje rzadko – w analizie obejmującej 352 pacjentek po wycięciu macicy drogą brzuszną stwierdzono ją u 8 kobiet (7,6%)<sup>(2)</sup>. W badaniach obejmujących 471 kobiet po wycięciu macicy drogą przezbrzuszną i pochwową nie odnotowano różnic w częstości występowania ziarniny<sup>(3)</sup>. Nie znaleziono w dostępnej literaturze opisu ziarniny po operacji plastyki manchesterkiej (operacja Fothergilla).

Przedmiotem prezentowanego doniesienia jest obecność ogromnej ziarniny wychodzącej z rany wyciętej śluzówki przedniej ściany pochwy.

## OPIS PRZYPADKU

Siedemdziesięcioletnia pacjentka została przyjęta do Kliniki z powodu guza pochwy. W wywiadzie chora podała, że guz pojawił się cztery miesiące wcześniej. Od tamtej pory zgłaszała uczucie ucisku w podbrzuszu, problemy z oddawaniem moczu (częste parcie na mocz) oraz powiększanie się guza. Pacjentka rok temu została poddana

## INTRODUCTION

**S**urgical incision of tissues during surgery initiates the wound-healing process that begins in the first 24 hours. Fibroblasts proliferate and migrate towards the place of incision, tiny blood vessels are formed, extracellular matrix is produced, and after 3 to 5 days, the granulation tissue is made. It is soft, pink, and might undergo fibrosis<sup>(1)</sup>.

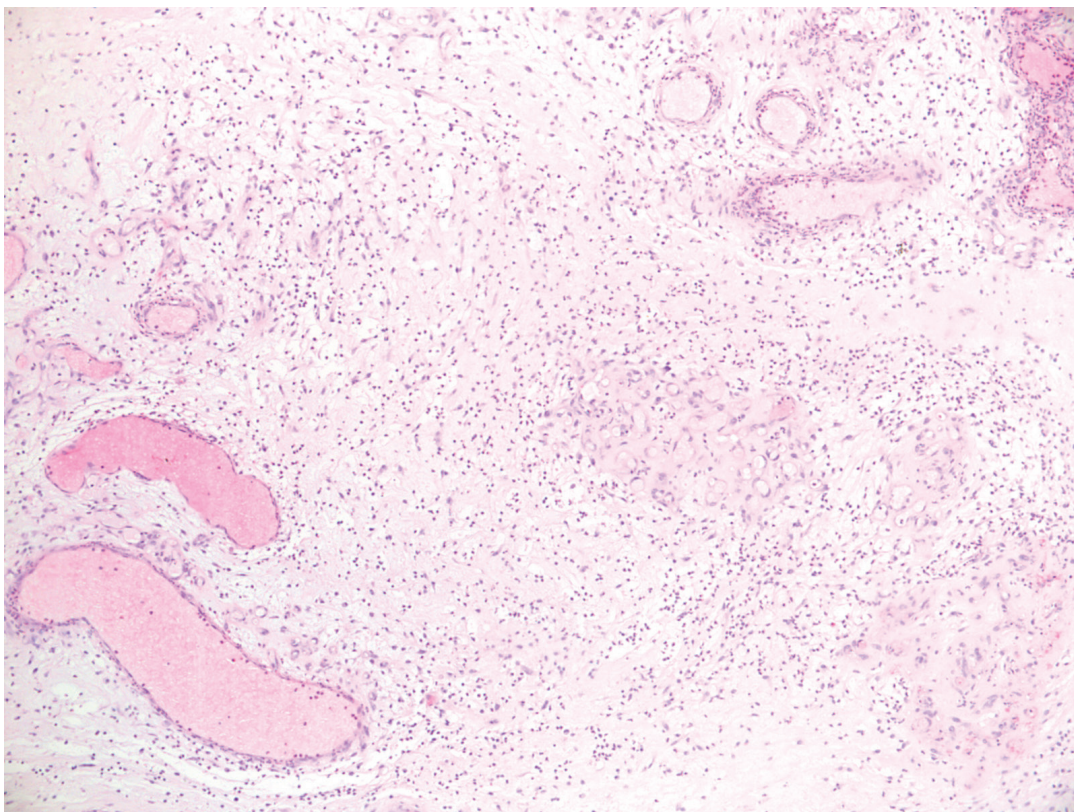
Granulation of tissues in the vagina is a common complication after hysterectomy. Clinical symptoms are mucous or blood secretion and mild coital bleeding. In some cases it might also be asymptomatic<sup>(2)</sup>. It was found that in more than 30% of women after hysterectomy there is granulation tissue in the vagina. In more than 60% it is  $\leq 5$  mm in size and that it regresses more often than in cases where it is of  $> 5$  mm (72% and 33%, respectively). Granulation tissue of  $> 10$  mm is very rare. In the analysis of 352 patients after abdominal hysterectomy it was found in 8 patients (7.6%)<sup>(2)</sup>. In another research of 471 abdominal and vaginal hysterectomy cases, no significant difference between the incidence of granulation tissue was found<sup>(3)</sup>. In the available literature, there was no description of granulation after Manchester operation (Fothergill operation).

In this article we described granulation tissue of very large size, originating from the wound of excised mucosa of the anterior wall of the vagina.

## CASE REPORT

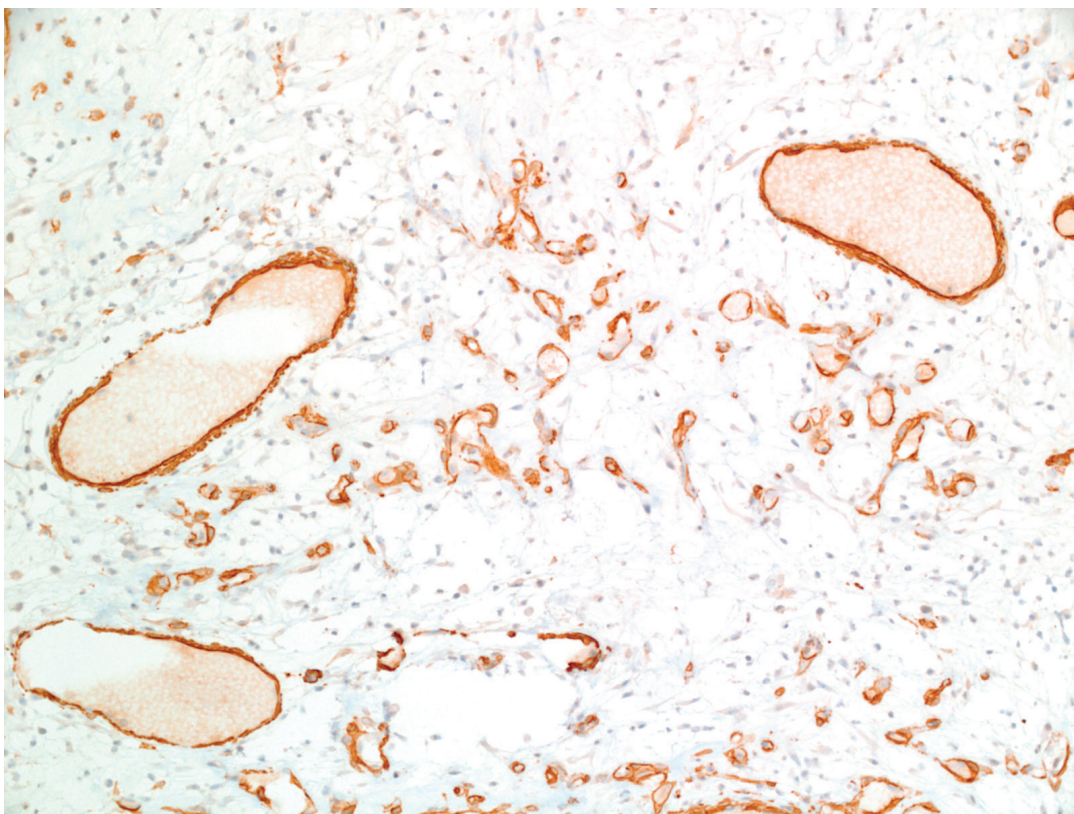
Patient, age 71, was administered to the Clinic because of a vaginal tumor. The patient reported that the tumor had emerged 4 months earlier. From that moment the patient felt pressure in the lower part of the abdomen, had problems with urination (polyuria) and observed tumor growth. The patient had undergone Manchester operation a year before (amputation of the uterine cervix with





Rys. 1. Tkanka ziarninowa z dużą ilością naczyń i licznymi komórkami zapalnymi, H&E  $\times 100$

Fig. 1. The granulation tissue shows many blood vessels intermingled with numerous inflammatory cells and edema, H&E  $\times 100$



Rys. 2. Badanie immunohistochemiczne wykazało alfa-aktynę (SMA) jedynie w ścianach naczyń,  $\times 200$

Fig. 2. Immunohistochemical stain shows expression of smooth muscle actin only in the walls of vessels, SMA,  $\times 200$



operacji manchesterskiej (amputacja szyjki macicy z plastyką przedniej ściany pochwy). Dwa tygodnie przed przyjęciem do szpitala podczas badania ginekologicznego pobrano wycinki ze zmiany do badania histopatologicznego. Wynik: „w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić ziarninę zapalną oraz zmianę nowotworową typu *angiomyxoma* (*aggressive?*)”. Po przygotowaniu do operacji, po uwidocznieniu pozostałej części szyjki macicy przecięto przednią ścianę pochwy, założono szew wgłabiający na pęcherz moczowy i usunięto guz. Stan pacjentki po zabiegu dobry. Rozpoznanie końcowe: „obraz histologiczny w oparciu o wyniki badań immunohistochemicznych przemawia za ziarniną zapalną” (rys. 1, 2).

## OMÓWIENIE

Przedstawiona ziarnina, uformowana w guz o średnicy 7 cm, nastręczała trudności diagnostyczne. Opisano przypadki błędnego rozpoznania ziarniny, która w istocie była wypadniętym jajowodem. W rozpoznaniu różnicowym pomocne okazały się badanie cytologiczne, w którym stwierdzono obecność typowych dla jajowodu komórek z rzęskami i komórek kolumnowych, oraz badanie immunohistochemiczne, wykazujące obecność cytokeratyn<sup>(4,5)</sup>.

W kazuistycznych przypadkach trudności diagnostyczne związane były z pobraniem wycinka – wykryto w kikucie pochwy VAIN III (*vaginal intraepithelial neoplasia III* – raka śródnabłonkowego pochwy)<sup>(6)</sup>. Również w ziarninie wykryto promienicę 3 miesiące po wycięciu macicy, co jest bardzo rzadkim zjawiskiem<sup>(7)</sup>.

W naszym przypadku dwukrotne biopsje nie dały odpowiedzi co do charakteru guza – ziarnina czy zmiana nowotworowa typu *angiomyxoma*.

Metody postępowania z ziarniną są różne, w zależności od jej wielkości – od postawy wyczekującej po leczenie laserem i leczenie chirurgiczne<sup>(8)</sup>. W sytuacji tak wielkiej ziarniny jedyną opcją wydaje się ostrożne chirurgiczne oddzielenie zmiany z przedniej ściany pochwy w celu uniknięcia okaleczenia pęcherza moczowego.

## Piśmiennictwo/References

1. Naprawa tkanek: regeneracja komórek i włóknienie. W: Kumar V, Cotran R., Robbins S.L.: Patologia Robbinsa. Urban & Partner, Wrocław 2005: 65–83.
2. Saropala N., Ingsirorat C.: Conservative treatment of vaginal vault granulation tissue following total abdominal hysterectomy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1998; 62: 55–58.
3. Hwang J.H., Lee J.K., Lee N.W., Lee K.W.: Vaginal cuff closure: a comparison between the vaginal route and laparoscopic suture in patients undergoing total laparoscopic hysterectomy. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2011; 71: 163–169.

anterior colporrhaphy). Two weeks before patient's admission to hospital, surgical specimens from the tumor were taken for a histopathological analysis. The result was: “the differential diagnosis needs to consider inflamed granulation tissues or neoplasm of *angiomyxoma* type (*aggressive?*)”. After preparation for surgery, the anterior wall of the vagina was cut, a suture for the bladder was applied, and the tumor was removed. Patient's condition after surgery was good. The final result after immunohistochemical staining: “histological result based on immunohistochemical staining might indicate granulation tissue” (figs. 1, 2).

## DISCUSSION

The presented granulation tissue, which formed a tumor of 7 cm in diameter, was diagnostically difficult. There were several cases of misdiagnosed granulation tissue, which were prolapsed fallopian tubes. The differential diagnosis relied on liquid-based cytology preparations and immunohistochemical staining methods showing the presence of cytokeratins<sup>(4,5)</sup>.

In some cases, the diagnostic problems were connected with specimen sampling and gave a result of VAIN III (*vaginal intraepithelial neoplasia III*)<sup>(6)</sup>. *Actinomyces* was also found three months after hysterectomy, which is very rare<sup>(7)</sup>.

In the presented case, double biopsies of the tumor did not provide us with an exact answer concerning the type of the tissue, whether it was granulation tissue or neoplasm of *angiomyxoma* type.

There are different therapeutic options for granulation tissue based on its size – from observation to laser and surgical treatment<sup>(8)</sup>. In the presented case, the only possible option according to us was cautious removal of the tumor from the anterior wall of the vagina to prevent bladder damage.

4. Song Y.S., Kang J.S., Park M.H.: Fallopian tube prolapse misdiagnosed as vault granulation tissue: a report of three cases. *Pathol. Res. Pract.* 2005; 201: 819–822.
5. Nasir N., Desai M., Marshall J., Gupta N.: Prolapsed fallopian tube: cytological findings in a ThinPrep liquid based cytology vaginal vault sample. *Diagn. Cytopathol.* 2013; 41: 146–149.
6. Ferris D.G., Messing M.J., Crosby J.H.: Vaginal intraepithelial neoplasia III detected after hysterectomy for benign conditions. *J. Fam. Pract.* 1995; 40: 81–85.
7. Wai C.Y., Nihira M.A., Drewes P.G. i wsp.: *Actinomyces* associated with persistent vaginal granulation tissue. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2005; 13: 53–55.
8. Steinberg B.J., Mapp T., Mama S., Echols K.T.: Surgical treatment of persistent vaginal granulation tissue using CO<sub>2</sub> laser vaporization under colposcopic and laparoscopic guidance. *JSLs* 2012; 16: 488–491.