

# 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 5

Rak endometrium typu I i II – nowe spojrzenie na etiologię i przebieg kliniczny

strona 11

Aktualne problemy dotyczące postępowania diagnostycznego oraz leczenia operacyjnego chorych na raka piersi – przegląd wybranych zagadnień klinicznych

strona 20

Choroby przenoszone drogą płciową u nastolatków

## In this issue:

page 5

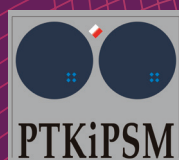
Type I and II endometrial cancer – a new look at the etiology and clinical course

page 11

Current problems in diagnostic management and surgical treatment of breast cancer patients – a review of selected clinical issues

page 20

Sexually transmitted diseases in adolescents



POLSKIE TOWARZYSTWO  
HIPERTERMII  
ONKOLOGICZNEJ







# CANDIVAC®

Suplement diety

## BĄDŹ ZE MNĄ INTYMNIEMIE



CANDIVAC® zawiera  
**lioofilizat grzybów:**

- *Candida albicans*
- *Candida crusei*
- *Candida glabrata*

występujących w naturalnym  
środowisku pochwy

**oraz lioofilizat bakterii:**

- *Propionibacterium acnes*.

CANDIVAC® jest preparatem zawierającym kombinację wybranych szczepów mikroorganizmów, które mogą korzystnie wpływać na funkcjonowanie układu moczowo-płciowego. Liofilizaty *Candida* zawarte w preparacie mogą sprzyjać ochronie organizmu przed wtargnięciem szkodliwych drobnoustrojów, wzmacniać układ odpornościowy i pomóc w przywróceniu naturalnej równowagi mikrobiologicznej pochwy.

**Skład:** 1 kapsułka zawiera liofilizat 5 mg substancji czynnych: *Candida albicans lysatum cryodesiccatum*, *Candida crusei lysatum cryodesiccatum*, *Candida glabrata lysatum cryodesiccatum*, *Propionibacterium acnes lysatum cryodesiccatum*. **Substancje pomocnicze – 195 mg:** Aerosilum, Saccharum lactis, Amylum solani. **Sposób użycia:** 1 kapsułka dziennie, na czczo przez okres 10 dni, przerwać na okres 20 dni i ponownie wznowić, podając 1 kapsułek dziennie przez okres 10 dni. Po ukończeniu wyżej wymienionego cyklu podstawowego można po 20-dniowej przerwie kontynuować stosowanie preparatu CANDIVAC®. **Zawartość opakowania:** 30 kapsulek. **Uwaga:** Preparat przeznaczony dla osób dorosłych. Podawanie preparatu dzieciom oraz kobietom w ciąży po uprzedniej konsultacji z lekarzem. Nie przekraczać zalecanej dawki do spożycia w ciągu dnia. Preparat nie może być stosowany jako substytut zróżnicowanej diety. **Przechowywać:** W suchym, ciemnym miejscu, w temperaturze 15–25°C, w miejscu niedostępnym dla dzieci. **Dystrybutor:** Magre SC, ul. Zgoda 11/38, 05-800 Pruszków. **Producent:** Bioveta, a.s., Medical Department, Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic.

# 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

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

marcin.mruwczynski@medical.pl

## Subscription:

Irena Pachecka

501 235 588

## Advertising:

Elżbieta Tkaczyk-Iwanicka

501 507 044

## Composition and setting:

Renata Sufczyńska

## Translation:

Biuro Tłumaczeń Lingua Line

(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

## Vice Editor-in-Chief

*Zastępca Redaktora Naczelnego*

**Jerzy Stelmachów**

Warszawa

## Associate Editor

*Redaktor Tematyczny*

**Agnieszka Nalewczyńska**

Warszawa

## Editorial Board

*Komitet Naukowy*

**Jörg Baltzer**

Niemcy

**Antoni Basta**

Kraków

**Tengiz Charkviani**

Tbilisi

**Janusz Emerich**

Gdańsk

**Gerald Gitsch**

Fryburg

**Robert Jach**

Kraków

**Vesna Kesić**

Belgrad

**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 Stencl**

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

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

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

Zasady  
prenumeraty  
na stronie 10

Copyright 2015  
by Medical  
Communications

„Current Gynecologic Oncology”  
jest czasopismem otwartym (*open journal*),  
dostępnym w postaci elektronicznej  
bez opłat i innych barier na licencji  
Creative Commons Uznanie autorstwa  
– Użycie niekomercyjne  
– Bez utworów zależnych  
– CC BY-NC-ND  
(pewne prawa zastrzeżone  
na rzecz wydawcy i autorów).

### ARTYKUŁ REDAKCYJNY

EDITORIAL ..... 5

**Anna Markowska, Monika Pawałowska,  
Małgorzata Korcyl, Janina Markowska**

Rak endometrium typu I i II – nowe spojrzenie  
na etiologię i przebieg kliniczny  
*Type I and II endometrial cancer – a new look  
at the etiology and clinical course* ..... 5

### PRACE POGLĄDOWE

REVIEWS ..... 11

**Tomasz Nowikiewicz, Ewa Śrutek, Wojciech Zegarski**

Aktualne problemy dotyczące postępowania  
diagnostycznego oraz leczenia operacyjnego chorych  
na raka piersi – przegląd wybranych zagadnień klinicznych  
*Current problems in diagnostic management  
and surgical treatment of breast cancer patients –  
a review of selected clinical issues* ..... 11

**Grażyna Jarząbek-Bielecka, Michał Pawlaczyk,  
Magdalena Pisarska-Krawczyk, Witold Kędzia,  
Małgorzata Mizgier**

Choroby przenoszone drogą płciową u nastolatków  
*Sexually transmitted diseases in adolescents* ..... 20

**Joanna Kozaka**

Kliniczny przebieg choroby nowotworowej  
a przystosowanie psychiczne  
*The clinical course of cancer and mental adjustment* ..... 27

### PRACE KAZUISTYCZNE

CASE REPORTS ..... 44

**Aneta Świątlik, Piotr Sobiczewski,  
Magdalena Kowalska, Beata Śpiewankiewicz**

Leczenie systemowe guzów jajnika o granicznej  
złośliwości – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa  
*Systemic treatment of borderline ovarian tumors –  
case report and literature review* ..... 44

**Zbigniew Kojs, Michał Jankiewicz,  
Ewelina Kojs-Pasińska, Janusz Jaszczynski**

Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy  
o typie pęcherzykowym okolicy okołocewkowej –  
opis przypadku i przegląd literatury  
*Rhabdomyosarcoma alveolare in the urogenital region –  
a case report and literature review* ..... 51

**Adam Cieminski, Agnieszka Januszkiewicz,  
Janusz Emerich**

Guz miejsca łożyskowego – opis przypadku  
*Placental site trophoblastic tumor – case report* ..... 59

SPRAWOZDANIE ..... 66

**Jerzy Stelmachów, Beata Śpiewankiewicz**

45<sup>th</sup> Annual Meeting on Women's Cancer –  
Tampa, USA ..... 66

### REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS ..... 69



Anna Markowska<sup>1</sup>, Monika Pawałowska<sup>2</sup>, Małgorzata Korcyl<sup>1</sup>, Janina Markowska<sup>2</sup>

## Rak endometrium typu I i II – nowe spojrzenie na etiologię i przebieg kliniczny

### Type I and II endometrial cancer – a new look at the etiology and clinical course

### Рак эндометрия I и II типа – новые идеи в этиологии и клиническом течении

<sup>1</sup> Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews

<sup>2</sup> Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Anna Markowska, Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

<sup>1</sup> Department of Perinatology and Women's Diseases, Karol Marcinkowski Medical University in Poznan, Poland. Head: Professor Krzysztof Drews, MD, PhD

<sup>2</sup> Department of Oncology, Karol Marcinkowski Medical University in Poznan, Poland. Head: Professor Rodryg Ramlau, MD, PhD

Correspondence: Associate Professor Anna Markowska, MD, PhD, Department of Perinatology and Women's Diseases, Karol Marcinkowski Medical University in Poznan, Polna 33, 60-535 Poznań, Poland

#### Streszczenie

Rak endometrium jest najczęstszym nowotworem złośliwym żeńskich narządów płciowych w krajach wysoko rozwiniętych. To heterogenny nowotwór o zróżnicowanych czynnikach ryzyka, stanach przedrakowych, przebiegu klinicznym i rokowaniu. Większość przypadków ma charakter sporadyczny, jednak kobiety z zespołem Lyncha mają rodzinne predyspozycje do powstania tego nowotworu, rozwijającego się u 8–12% z nich. Mutacje w *MLH1*, *MSH2* i *MSH6* występują z równą częstością. Najnowsze badania molekularne raka endometrium wskazują, że klasyczny podział według Bokhmana – na dwa typy – jest niewystarczający, zwłaszcza w obrębie rzadszego typu II, w którym stwierdzone są zarówno raki surowicze, jak i jasnokomórkowe. Za zmianę prekursorową raka surowiczego endometrium (*uterine serous carcinoma*) uznaje się śródnaślankowego raka surowiczego (*endometrial intraepithelial carcinoma*). W badaniach immunohistochemicznych (p53, Ki67, ER i PR) wykazuje on podobieństwo do zmiany prekursorowej surowiczego raka jajnika (*serous ovarian carcinoma*), co może świadczyć o klonalnym pochodzeniu obu raków. Istnieje możliwość, że komórki z ognisk śródnaślankowego raka surowiczego migrują do jajowodu i prowadzą do śródotrzewowego rozsiewu choroby. Rozróżnienie raka surowiczego endometrium i surowiczego raka jajnika jest trudne; pomocne są badania profilu ER, PR i ocena ekspresji WT1. W ostatnich latach stwierdzono, iż rak surowiczy endometrium może mieć związek z nosicielstwem zmutowanego *BRCA1*. Badania te są istotne, gdyż u nosicieli zmutowanego *BRCA1* oprócz profilaktycznej adneksktomii powinno się rozważyć również histerektomię. Innym ważnym aspektem byłaby w tych przypadkach terapia przy pomocy inhibitorów PARP.

**Słowa kluczowe:** rak endometrium, ścieżki sygnałowe, podłoże molekularne

#### Abstract

Endometrial cancer is the most frequent malignancy of female genital organs in more developed countries. It is a heterogeneous tumor with variable risk factors, precancerous conditions, clinical course and prognosis. The majority of cases are sporadic, however endometrial cancer develops in around 8–12% of women with Lynch syndrome, who are at increased risk of this disease. *MLH1*, *MSH2* and *MSH6* mutations are observed with equal frequency. Recent molecular studies on endometrial cancer indicate that the classic division into two types according to Bokhman is insufficient, particularly with respect to type II which is less common, and which includes both serous carcinomas and clear-cell carcinomas. Endometrial intraepithelial carcinoma is considered a precursor lesion for uterine serous carcinoma. In immunohistochemical tests (p53, Ki67, ER and PR) it resembles a precursor lesion for ovarian serous carcinoma, possibly indicating the clonal origin of both carcinomas. It is possible that cells from the foci of endometrial intraepithelial carcinoma migrate to the fallopian tube and lead to the peritoneal spread of the disease. Differential diagnosis of uterine serous carcinoma and ovarian serous carcinoma is difficult; testing ER and PR profiles and evaluation of WT1 expression can prove



helpful. In recent years, it has been found that uterine serous carcinoma can be associated with the carrier state of mutated *BRCA1*. These studies are significant since in carriers of mutated *BRCA1*, apart from prophylactic adnexectomy, hysterectomy should be considered as well. Another important aspect in such cases is therapy with PARP inhibitors.

**Key words:** endometrial cancer, molecular background, signaling pathways

## Содержание

Рак эндометрия – это наиболее распространенная злокачественная опухоль женских половых органов в высокоразвитых странах. Это гетерогенная опухоль с различными факторами риска, предраковыми состояниями, клиническим течением и прогнозом. Большинство случаев являются спорадическими, но женщины с синдромом Линча имеют наследственную склонность к образованию такого рода рака, развивающегося в 8–12% из них. Мутации в *MLH1*, *MSH2* и *MSH6* встречаются с одинаковой частотой. Последние молекулярные исследования рака эндометрия показывают, что классическая классификация по Бокхману – на два типа – недостаточна, особенно в области типа II, в котором диагностируются как серозные карциномы так и почечно-клеточный рак. Прекурсорным изменением серозной карциномы эндометрия (*uterine serous carcinoma*) считается эндотелиальный серозный рак (*endometrial intraepithelial carcinoma*). В иммуногистохимических исследованиях (p53, Ki67, ER и PR) он проявляет сходство с прекурсорным изменением серозной карциномы яичника (*serous ovarian carcinoma*), что может свидетельствовать о клональном происхождении обоих видов рака. Вполне возможно, что эндотелиальные клетки из очагов эндотелиального рака мигрируют в фаллопиевы трубы, что приводит к внутрибрюшному распространению заболевания. Разграничить серозный рак эндометрия и серозный рак яичников довольно сложно; помочь в этом могут исследования профиля ER, PR и оценка экспрессии WT1. В последние годы обнаружено, что серозный рак эндометрия может быть связан с носительством мутированного *BRCA1*. Эти исследования необходимы, поскольку у носителей мутированного *BRCA1* кроме профилактической аднексэктомии необходимо также рассмотреть гистерэктомию. Еще одним важным аспектом была бы в этих случаях терапия с использованием ингибиторов PARP

**Ключевые слова:** рак эндометрия, сигнальные пути, молекулярное основание

**R**ak endometrium to inwazyjny rak narządu rodnego, diagnozowany u 5% ogólnej populacji kobiet; w krajach rozwiniętych występuje 10 razy częściej niż w pozostałych. Każdego roku w Unii Europejskiej rejestruje się ponad 88 000 zachorowań<sup>(1-3)</sup>. Istnieją dwa typy raka endometrium: typ I i typ II.

**Typ I** jest częstszy (około 80% wszystkich raków endometrium) i histologicznie związany z dobrze poznanymi czynnikami ryzyka, takimi jak otyłość, nadciśnienie, cukrzyca, hiperestrogenizm (egzo- lub endogeny) oraz czynniki reprodukcyjne (wczesna menarche, brak owulacji i ciąż, późna menopauza)<sup>(1,3,4)</sup>.

Większość raków tego typu ma charakter sporadyczny (bez predyspozycji genetycznych), ale według szacunków przynajmniej 3% kobiet ma mutacje autosomalne genów naprawczych DNA-MMR (*mismatch repair*), stanowiące podstawę do rozpoznania zespołu Lyncha<sup>(5,6)</sup>. Ryzyko życiowe rozwoju raka endometrium w tym zespole wynosi 33–60%. Podczas 10-letniego skriningu wśród 197 kobiet z zespołem Lyncha i rakiem endometrium stwierdzono mutację w genach *MLH1*, *MSH2* i *MSH6* (z porównywalną częstością)<sup>(6,7)</sup>. W tym typie raka endometrium niestabilność mikrosatelitarną (*microsatellite instability*, MSI), mutacje w genach *KRAS*, *PTEN*, *PIK3CA* oraz mutacje β-kateniny, biorącej udział w adhezji komórkowej, spotyka się równie często jak w raku jelita grubego<sup>(2,3)</sup>.

Ring i wsp.<sup>(8)</sup> badali u 111 kobiet z zespołem Lyncha chorych na raka endometrium ekspresję statminy (STMN1) – białka

**E**ndometrial cancer is an invasive malignancy of female reproductive organs. It is diagnosed in 5% of the general female population and its prevalence is 10 times higher in developed countries. Each year, over 88,000 new cases are diagnosed in the European Union<sup>(1-3)</sup>. There are two types of endometrial cancer: type I and type II.

**Type I** is more common (approximately 80% of all endometrial cancers) and histologically associated with well-known risk factors such as obesity, hypertension, diabetes, hyperestrogenism (both exo- and endogenous) and reproduction-related factors (late menarche, lack of ovulation and gestation, late menopause)<sup>(1,3,4)</sup>.

Most cancers of this type are sporadic (with no genetic predisposition), but it is estimated that at least 3% of women have autosomal mutations of DNA-MMR (*mismatch repair*) genes, the basis for the diagnosis of Lynch syndrome<sup>(5,6)</sup>. The risk of endometrial cancer in patients with this syndrome ranges from 33% to 60%. During a 10-year screening conducted among 197 women with Lynch syndrome and endometrial cancer, mutations in *MLH1*, *MSH2* and *MSH6* genes were detected (with comparable frequency)<sup>(6,7)</sup>.

In this type of endometrial cancer, microsatellite instability, *KRAS*, *PTEN* and *PIK3CA* gene mutations and a mutation of β-catenin, involved in cell adhesion, are encountered as frequently as in colorectal cancer<sup>(2,3)</sup>.

In the group of 111 women with Lynch syndrome and endometrial cancer, Ring *et al.*<sup>(8)</sup> tested the expression



regulującego mikrotubule i uczestniczącego w szlaku kinazy fosfoinozytolu-3 (PI3K), odgrywającego rolę w procesach proliferacji, migracji komórek i przerzutowaniu. Wysoka ekspresja tego białka związana była z rakiem mniej zróżnicowanym i z bardziej zaawansowanym stadium choroby oraz inwazją naczyń limfatycznych. Autorzy sugerują, że STMN1 może być celem terapii docelowej w omawianym typie raka.

Z kolei badania Zhu i wsp.<sup>(9)</sup> nad ekspresją tubuliny III, członka nadrodziny tubulin biorących udział w tworzeniu struktur mikrotubularnych cytoszkieletu komórki, nie wykazały związku z ekspresją innych czynników prognostycznych, takich jak ekspresja receptorów PR i ER (progesteronowych i estrogenowych), czy też stopniem klinicznym i dojrzałością histologiczną raka.

Uważa się, iż stosowanie tamoksyfenu, wybiórczego modulatora receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulators*, SERM), u kobiet z rakiem piersi zwiększa ryzyko raka endometrium, zwłaszcza w przypadku pacjentek przyjmujących uprzednio estrogeny. Wykazano stymulujący wpływ leku na zrąb macicy i komórki nabłonka, prowadzący do zmian hiperplastycznych, a nawet do raka. Chociaż w rakach endometrium związanych z tamoksyfenem częściej stwierdzano mutacje p53, są to histologicznie raki endometrioidalne<sup>(3,10,11)</sup>.

W endometrium istnieje złożona współzależność na poziomie receptorów estrogenowych i progesteronowych. W raku typu I we wczesnych stadiach i postaciach wysoko zróżnicowanych obecne są oba typy receptorów – w przeciwieństwie do nowotworów o wysokim stopniu zaawansowania z niskim zróżnicowaniem, gdzie tych receptorów brak<sup>(12)</sup>. Wykazano, że ekspresja izoformy receptora estrogenowego ERβ2 znamienne obniża się w raku endometrioidalnym (w porównaniu z endometrium proliferującym), zwłaszcza w rakach nisko zróżnicowanych, co może dowodzić jej udziału w progresji raka<sup>(13)</sup>.

Badania stężenia surwiwiny w grupie raków endometrioidalnych wykazały jego wzrost wraz ze spadkiem zróżnicowania nowotworu (G). Surwiwina może być ważną tarczą w terapii celowanej<sup>(14)</sup>.

W typie I raka endometrium zostały ustalone i dobrze zdefiniowane stany przedrakowe. Opracowano również zasady postępowania profilaktycznego.

Rozrosty endometrium mogą wykazywać progresję do raka – dotyczy to mniej niż 2% hiperplazji bez atypii i 23% hiperplazji z atypią<sup>(13)</sup>.

Sądzi się, że kobiety z zespołem Lyncha powinny rozważyć propozycję histerektomii z przydatkami po urodzeniu zaplanowanej liczby dzieci, ponieważ w zespole Lyncha również istnieje ryzyko rozwoju raka jajnika; jest ono niższe niż dla raka endometrium i wynosi 8–12%<sup>(6,7)</sup>.

Wyniki przeglądu 45 artykułów wskazują, iż w profilaktyce raka endometrium ważne są obniżenie stężenia IGF-1, związanego z proliferacją komórek, oraz walka z otyłością<sup>(15,16)</sup>.

**Typ II** raka endometrium występuje rzadziej, u około 20% pacjentek. Jest niezależny od hormonów, wykrywany

of stathmin (STMN1) – a protein that regulates microtubules and participates in the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway, which plays a role in cell proliferation, migration and metastatic processes. Its high expression was associated with less differentiated cancer, a more advanced stage of the disease and lymphatic vessel invasion. The authors suggest that STMN1 can be the target in targeted therapy for this type of cancer.

Moreover, Zhu *et al.*<sup>(9)</sup> conducted studies on tubulin III, a member of the superfamily of tubulins that participates in the formation of microtubular structures of the cell cytoskeleton. The studies did not reveal any relationship with the expression of other prognostic factors, such as PR (progesterone) and ER (estrogen) receptors, or with the clinical stage and histological maturity of cancer.

It is believed that tamoxifen, a selective estrogen receptor modulator (SERM), used in the treatment of breast cancer increases the risk of endometrial cancer, particularly in patients who had taken estrogens in the past. It has been demonstrated that the drug has a stimulatory effect on the uterine stroma and epithelial cells, leading to hyperplastic lesions and even to cancer. Although in tamoxifen-associated endometrial cancers p53 mutations are more frequently detected, these are histologically endometrioid cancers<sup>(3,10,11)</sup>.

In the endometrium, a complex interrelation exists at the level of estrogen and progesterone receptors. By contrast with high-grade poorly differentiated cancers, in which these receptors are not observed, both of these receptors are present in type I cancers with early stages and highly differentiated forms<sup>(12)</sup>. It has been demonstrated that the expression of ERβ2 isoform significantly declines in endometrioid cancer (as compared to proliferative endometrium), particularly in poorly differentiated cancers, which might prove that it is involved in their progression<sup>(13)</sup>.

Studies on survivin levels in the group of endometrioid cancers have demonstrated it increases as the grade of tumor differentiation decreases (G). Survivin can be an important target in targeted therapy<sup>(14)</sup>.

In type I endometrial cancer, the precancerous conditions are well-established and defined. Moreover, the principles of prevention have been determined.

Endometrial hyperplasia can be associated with cancer progression. This concerns less than 2% of hyperplasia without atypia and 23% of hyperplasia with atypia<sup>(13)</sup>.

It is believed that patients with Lynch syndrome should consider hysterectomy with salpingo-oophorectomy when they have delivered the planned number of children since the risk of ovarian cancer is also observed in such patients (the risk is lower than that of endometrial cancer and ranges from 8 to 12%)<sup>(6,7)</sup>.

The results of a review of 45 articles indicate that a decrease of IGF-1 levels (associated with cell proliferation) and anti-obesity programs are important features of endometrial cancer prevention<sup>(15,16)</sup>.

**Type II** endometrial cancer is diagnosed more rarely. It is found in approximately 20% of patients. It is non-hormone

w zaawansowanych stadiach, bardziej agresywny. Charakteryzuje się wysoką śmiertelnością i niezwykle heterogennością. Do tej grupy należą raki surowicze (*uterine serous carcinoma*, USC) i jasnokomórkowe (*clear cell carcinoma*)<sup>(1,4,17)</sup>.

Jak wykazały badania immunohistochemiczne, w typie II ekspresja p53 jest wysoka, a zatem supresorowy gen, który uległ mutacji, nie może pełnić funkcji kontroli naprawczej DNA; mutacje stwierdzane są już we wczesnych etapach rozwoju raka<sup>(18-21)</sup>.

Za zmianę prekursorową USC uznaje się śródbłonkowego raka surowiczego (*endometrial intraepithelial carcinoma*, EIC), powstającego na podłożu atroficznego endometrium<sup>(1,2,20,21)</sup>.

Roelofsen i wsp.<sup>(22)</sup> wykryli – na podstawie badania immunohistochemicznego p53, Ki67 oraz ER i PR – że EIC ma identyczny schemat ekspresji jak zmiana prekursorowa w raku jajnika (*serous ovarian carcinoma*, SOC), co wskazywałoby na ich klonalne pochodzenie. Zdaniem autorów z ognisk EIC komórki migrują wzdłuż jajowodu, co może doprowadzić do śródtrzewnowego raka surowiczego. Hipotezę tę wspiera fakt, iż histerektomia i usunięcie jajowodów redukuje ryzyko rozwoju raka jajnika<sup>(23)</sup>. Podaje to w wątpliwość pogląd, że miejscem rozwoju surowiczego raka jajnika są strzępki jajowodu; ponadto stwierdzono ogniska raka surowiczego poza macicą u kobiet z śródbłonkowym rakiem endometrium<sup>(24,25)</sup>.

Zgodnie z wynikami analizy pacjentek z USC dokonanej przez Sho i wsp.<sup>(26)</sup> ekspresja receptora estrogenowego  $\alpha$  (ER  $\alpha$ ) i nadekspresja p53 stwierdzane w zaawansowanych stadiach raka są złymi czynnikami prognostycznymi i sugerują rozsiew nowotworowy poza macicą. Rozróżnienie raków jajnika (OSC) i endometrium (USC) jest trudne. Według wymienionych autorów w rozpoznaniu różnicowym ważne są trzy markery: receptory ER, PR i ekspresja białka WT1 – produktu genu Wilms, obecnego w 93% przypadków raka surowiczego jajnika.

Hedley i wsp.<sup>(27)</sup> dowiedli, iż ekspresja WT1 jest stwierdzana aż w 44% USC i związana z krótszym czasem wolnym od choroby (*disease-free survival*, DFS) niż USC bez tej ekspresji (odpowiednio: 15 i 38 miesięcy). W innych badaniach wskazano, że nadekspresja HER2 koreluje z niskim przeżyciem w omawianej grupie pacjentek<sup>(28)</sup>. W ostatnich latach pojawiły się sugestie, iż rak surowiczy endometrium może mieć związek z nosicielstwem zmutowanego genu *BRCA1*<sup>(29,30)</sup>.

W badaniach Bruchima i wsp.<sup>(29)</sup> ponad 25% kobiet żydowskich, u których stwierdzono USC, było nosicielkami mutacji w tym genie. Podobne opracowanie zaprezentowano na ASCO 2013. Następnie opublikowano informację, że istnieje podgrupa pacjentek w młodym wieku, u których rozwinęły się rak piersi i surowiczy rak endometrium (chore nieleczone tamoksyfenem), mogąca prezentować zespół rak piersi – rak jajnika<sup>(30)</sup>. Badania te są klinicznie istotne ze względu na profilaktykę. U nosicielek takiego wrodzonego zespołu należałoby rozważyć nie tylko

dependent, more aggressive and diagnosed in advanced stages. It is characterized by high mortality rates and unusual heterogeneity. This group includes uterine serous carcinoma (USC) and clear-cell carcinoma<sup>(1,4,17)</sup>.

Immunohistochemical studies have revealed that the p53 expression in type II is high, and the suppressed, mutated gene cannot fulfil the DNA repair control function. Mutations can be detected in early stages of cancer development<sup>(18-21)</sup>.

It is thought that the precursor lesion in USC is endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) which arises from atrophic endometrium<sup>(1,2,20,21)</sup>.

Based on immunohistochemical testing of p53, Ki67 as well as ER and PR, Roelofsen *et al.*<sup>(22)</sup> observed that the expression pattern of EIC is identical to that of the precursor lesion in serous ovarian carcinoma (SOC), indicating their clonal origin. According to the authors, cells migrate from EIC foci along the fallopian tube, leading to peritoneal serous carcinoma. This hypothesis is supported by the fact that hysterectomy and bilateral salpingectomy reduce the risk of developing ovarian carcinoma<sup>(23)</sup>. This questions the hypothesis that serous ovarian carcinoma develops from the fimbriae of the fallopian tube. Moreover, foci of serous carcinoma beyond the uterus have been detected in women with intraepithelial endometrial carcinoma<sup>(24,25)</sup>.

According to the analysis of patients with USC conducted by Sho *et al.*<sup>(26)</sup>, the estrogen receptor  $\alpha$  (ER  $\alpha$ ) expression and p53 overexpression, observed in advanced stadia of cancer, are unfavorable prognostic factors and suggest neoplastic spread beyond the uterus. Differentiation between ovarian carcinoma (OSC) and endometrial cancer (USC) is difficult. According to the authors mentioned above, three markers are important in a differential diagnosis: ER and PR receptors and the expression of WT1 (Wilms tumor gene product, which is present in 93% of ovarian serous carcinoma cases).

Hedley *et al.*<sup>(27)</sup> have demonstrated that WT1 expression is detected in 44% of USC and associated with shorter disease-free survival as compared to USC without the expression of WT1 (15 and 38 months, respectively). Other studies have revealed that HER2 overexpression correlates with short survival in such a group of patients<sup>(28)</sup>. In recent years, it has been suggested that uterine serous carcinoma can be associated with the carrier state of mutated *BRCA1*<sup>(29,30)</sup>.

Bruchim *et al.*<sup>(29)</sup> report that over 25% of Jewish women with USC were carriers of a mutation in this gene. A similar review was presented during ASCO 2013. Subsequently, a notification was published stating that there is a subgroup of patients at a young age with breast cancer and uterine serous carcinoma (patients with no history of tamoxifen therapy) that can manifest a breast-ovarian cancer syndrome<sup>(30)</sup>. These studies are clinically significant in the view of prophylaxis. The carriers of this congenital syndrome should consider not only preventive



profilaktyczne wycięcie przydatków, lecz także histerektomię. Ponadto można by rozważyć leczenie inhibitorami PARP<sup>(30)</sup>.

Przedstawione wyniki badań nie stanowią jednak ustalonego standardu postępowania. Setiawan i wsp.<sup>(31)</sup> zaprezentowali 10 badań kohortowych i 14 typu *case-control* opracowanych przez Konsorcjum Epidemiologii Raka Endometriumu (7246 raków endometrioidalnych, 508 raków surowiczych i 35 312 kobiet w grupie kontrolnej), z których wynika, że profile czynników ryzyka raków endometriumu typu I i II są pod wieloma względami dość podobne, co sugeruje wspólne szlaki etiologiczne. Podobną teorię przedstawiła Grupa Robocza Ginekologów Onkologów<sup>(3)</sup> – według niej część raków endometriumu typu II może wywodzić się drogą mutacji i progresji z typu I.

Podsumowując: typ II raka endometriumu USC wymaga dalszych badań. Ze względu na rzadkie występowanie choroby i jej heterogenność histologiczną musiałyby to być badania wieloośrodkowe.

#### Konflikt interesów

*Autorki nie zgłaszają finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

salpingo-oophorectomy, but also hysterectomy. Moreover, treatment with PARP inhibitors may be taken under consideration<sup>(30)</sup>.

The results of studies presented do not constitute a specific management standard. Setiawan *et al.*<sup>(31)</sup> presented 10 cohort studies and 14 case-control studies prepared by the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (7,246 endometrial cancers, 508 serous cancers and 35,312 controls). The studies reveal that risk factor profiles for type I and II endometrial cancers are similar in many aspects, which suggests common etiological pathways. A similar hypothesis has been presented by the Endometrial Cancer Working Group<sup>(3)</sup>. It says that some type II endometrial cancers can develop from type I by mutation and progression.

To conclude, type II endometrial cancer (USC) requires further investigation. Due to rare occurrence and histological heterogeneity, it would have to be a multicenter undertaking.

#### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.*

#### Piśmiennictwo/References

1. Ali AT: Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 384–393.
2. Colombo N, Preti E, Landoni F *et al.*: ESMO Guidelines Working Group: Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi33–vi38.
3. Kitchener HC, Trimble EL; Endometrial Cancer Working Group of the Gynecologic Cancer Intergroup: Endometrial cancer state of the science meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 134–140.
4. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS *et al.*: Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 277–284.
5. Huang M, Djordjevic B, Yates MS *et al.*: Molecular pathogenesis of endometrial cancers in patients with Lynch syndrome. *Cancer* 2013; 119: 3027–3033.
6. Lindor NM: Lynch syndrome 101 (years, that is). *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014: 27–32.
7. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH *et al.*: Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 74–80.
8. Ring KL, Connor EV, Atkins KA *et al.*: Women 50 years or younger with endometrial cancer: the argument for universal mismatch repair screening and potential for targeted therapeutics. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 853–860.
9. Zhu C, Luo J, Shi H *et al.*: Expression of tubulin, p53, Ki67, receptors for estrogen, and progesterone in endometrial cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2009; 30: 514–517.
10. Zarbo G, Caruso G, Zammitti S *et al.*: The effects of tamoxifen therapy on the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 86–88.
11. Wolfman W, Leyland N, Heywood M *et al.*; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: Asymptomatic endometrial thickening. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32: 990–999.
12. Kreizman-Shefer H, Pricop J, Goldman S *et al.*: Distribution of estrogen and progesterone receptors isoforms in endometrial cancer. *Diagn Pathol* 2014; 9: 77.
13. Chakravarty D, Srinivasan R, Ghosh S *et al.*: Estrogen receptor  $\beta$ 1 and the  $\beta$ 2/ $\beta$ cx isoforms in nonneoplastic endometrium and in endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 905–913.
14. Lehner R, Enomoto T, McGregor JA *et al.*: Correlation of survivin mRNA detection with histologic diagnosis in normal endometrium and endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 162–167.
15. Lin LL, Brown JC, Segal S *et al.*: Quality of life, body mass index, and physical activity among uterine cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 1027–1032.
16. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS *et al.*: Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 815–840.
17. Reid-Nicholson M, Iyengar P, Hummer AJ *et al.*: Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis. *Mod Pathol* 2006; 19: 1091–1100.
18. Sherman ME: Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000; 13: 295–308.
19. Tashiro H, Isacson C, Levine R *et al.*: p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am J Pathol* 1997; 150: 177–185.
20. Zheng W, Liang SX, Yi X *et al.*: Occurrence of endometrial glandular dysplasia precedes uterine papillary serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26: 38–52.
21. Zheng W, Liang SX, Yu H *et al.*: Endometrial glandular dysplasia: a newly defined precursor lesion of uterine papillary serous carcinoma. Part I: morphologic features. *Int J Surg Pathol* 2004; 12: 207–223.

22. Roelofsens T, van Kempen LC, van der Laak JA *et al.*: Concurrent endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) and serous ovarian cancer: can EIC be seen as the precursor lesion? *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 457–464.
23. Chiaffarino F, Parazzini F, Decarli A *et al.*: Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 318–322.
24. Crum CP, McKeon FD, Xian W: *BRCA*, the oviduct, and the space and time continuum of pelvic serous carcinogenesis. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22 Suppl 1: S29–S34.
25. Soslow RA, Pirog E, Isacson C: Endometrial intraepithelial carcinoma with associated peritoneal carcinomatosis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 726–732.
26. Sho T, Hachisuga T, Nguyen TT *et al.*: Expression of estrogen receptor- $\alpha$  as a prognostic factor in patients with uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 102–106.
27. Hedley C, Sriraksa R, Showeil R *et al.*: The frequency and significance of WT-1 expression in serous endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2014; 45: 1879–1884.
28. Togami S, Sasajima Y, Oi T *et al.*: Clinicopathological and prognostic impact of human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) and hormone receptor expression in uterine papillary serous carcinoma. *Cancer Sci* 2012; 103: 926–932.
29. Bruchim I, Amichay K, Kidron D *et al.*: *BRCA1/2* germline mutations in Jewish patients with uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 1148–1153.
30. Rafii S, Davson P, Williams S *et al.*: Is uterine serous carcinoma a part of hereditary breast cancer syndrome? *J Clin Oncol* 2013; 31 Suppl: abstr 5587.
31. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC *et al.*: Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013; 31: 2607–2618.

## 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 poczcie.
  - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
  - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.com.pl.
  - Telefonicznie: 22 651 97 83.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie 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.
  - By phone: +48 22 651 97 83.
  - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.com.pl.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.



Tomasz Nowikiewicz<sup>1</sup>, Ewa Śrutek<sup>2</sup>, Wojciech Zegarski<sup>2</sup>

## Aktualne problemy dotyczące postępowania diagnostycznego oraz leczenia operacyjnego chorych na raka piersi – przegląd wybranych zagadnień klinicznych

Current problems in diagnostic management and surgical treatment of breast cancer patients – a review of selected clinical issues

Современные диагностические проблемы хирургического лечения рака молочной железы – обзор отдельных клинических вопросов

<sup>1</sup> Oddział Kliniczny Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy. Koordynator: dr n. med. Piotr Rhone

<sup>2</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy, Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Zegarski

Adres do korespondencji: Tomasz Nowikiewicz, Oddział Kliniczny Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. Dr I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, e-mail: tomasz.nowikiewicz@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Clinical Breast Cancer and Reconstructive Surgery, Prof. Franciszek Łukaszczyk Oncology Center, Bydgoszcz, Poland. Head of the Department: Piotr Rhone, MD, PhD

<sup>2</sup> Surgical Oncology Clinic, Collegium Medicum Nicolaus Copernicus University Oncology Center, Bydgoszcz, Poland. Head of the Department: Professor Wojciech Zegarski, MD, PhD

Correspondence: Tomasz Nowikiewicz, Department of Clinical Breast Cancer and Reconstructive Surgery, Prof. Franciszek Łukaszczyk Oncology Center, Bydgoszcz, Dr I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, Poland, e-mail: tomasz.nowikiewicz@gmail.com

### Streszczenie

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet żyjących w Polsce i innych krajach rozwiniętych; dotyczy to zwłaszcza chorych w wieku około- i pomenopauzalnym. W polskiej populacji dynamicznie rośnie liczba nowych przypadków raka piersi: w 2010 roku stwierdzono ponad 30% więcej zachorowań niż 10 lat wcześniej. Według prognoz epidemiologicznych należy spodziewać się utrzymania tej tendencji w naszym kraju. Podstawowy warunek mogący pozwolić na uzyskanie trwałego wyleczenia to zastosowanie leczenia operacyjnego. Odsetek jego wykorzystania w Polsce wyraźnie wzrósł w ostatnich kilkunastu latach – z 77% w roku 2004 do 90% w roku 2010. Najważniejszym czynnikiem mającym wpływ na odległe wyniki leczenia pacjentów z nowotworami złośliwymi jest stopień zaawansowania klinicznego choroby. Wczesne wykrycie raka piersi, optymalnie w stadium bezobjawowym, może w decydujący sposób wpłynąć zarówno na wybór dostępnych metod leczenia, jak i na jego wynik. W pracy omówiono najistotniejsze aktualne problemy diagnostyki przedoperacyjnej i leczenia operacyjnego chorych na raka piersi. Analizie poddano zagadnienia związane z programem wczesnego wykrywania choroby. W części poświęconej leczeniu chirurgicznemu przedstawiono nowe trendy związane z procedurami leczenia oszczędzającego. Podkreślono konieczność wykorzystania w codziennej praktyce klinicznej wniosków z badania Z0011 i technik chirurgii onkoplastycznej.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, diagnostyka i leczenie, biopsja węzła wartowniczego, metody obrazowania układu chłonnego, leczenie operacyjne

### Abstract

Breast cancer is the most common malignancy in women in Poland and other developed countries. It refers especially to those in peri- and postmenopausal age. Poland is characterized by a dynamic increase in the number of new cases of breast cancer. Namely, in 2010, the number of new diagnosed cases was more than 30% higher than 10 years before. As suggested by epidemiological forecasts for Poland, the trend is expected to be maintained. Surgical treatment is the main prerequisite for a permanent and positive outcome of breast cancer treatment. The percentage of surgeries performed in Poland has increased significantly in recent years from 77% in 2004 to 90% in 2010. The most important prognostic factor affecting long-term treatment outcomes in cancer patients is the clinical grading of the disease. Early detection of breast cancer, preferably at the asymptomatic stage, may significantly determine both the selection of available treatment options and the final

treatment outcome. The objective of this study was to discuss current problems related to preoperative diagnostics and surgical treatment of breast cancer patients. Issues concerning mammography screening program were subjected to analysis. The part concerning surgical treatment features new trends regarding procedures of conservative treatment of breast cancer. It is also important to emphasize the necessity of the use of conclusions from the Z0011 trial and personalized oncoplastic surgery techniques in everyday clinical practice.

**Key words:** breast cancer, diagnosis and treatment, sentinel lymph node biopsy, lymphatic system imaging methods, surgical treatment

## Содержание

Рак молочной железы – это наиболее распространенная форма рака у женщин, живущих в Польше и других развитых стран; это касается прежде всего пациентов в возрасте пери- и постменопаузы. Среди польского населения быстро растет число новых случаев рака молочной железы: в 2010 году обнаружено более чем на 30% больше случаев заболевания, чем 10 лет назад. По эпидемиологическим прогнозам следует ожидать продолжения этой тенденции в Польше. Главным условием достижения длительного эффекта является использование хирургического лечения. Процент его использования в Польше значительно увеличился в последние годы – с 77% в 2004 году до 90% в 2010 году. Важнейшим фактором, влияющим на длительность результатов лечения пациентов с раком является клиническая стадия заболевания. Раннее обнаружение рака молочной железы, оптимально на бессимптомной стадии, может кардинально повлиять как на выбор лечения, так и на его результаты. В статье анализируются важнейшие текущие проблемы предоперационной диагностики и хирургического лечения рака молочной железы. Проанализированы проблемы, связанные с ранней диагностикой заболевания. В разделе о хирургическом лечении представлены новые тенденции, связанные с процедурами консервативного лечения. Подчеркивается необходимость использования в повседневной клинической практике результатов исследования Z0011 и техник онкопластической хирургии.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, диагностика и лечение, биопсия сторожевого лимфоузла, методы визуализации лимфатической системы, хирургическое лечение

## WSTĘP

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet żyjących w Polsce i innych krajach rozwiniętych<sup>(1)</sup>. W roku 2010 odnotowano w naszym kraju 15 981 nowych zachorowań (z czego 15 784 dotyczyły kobiet, u których zachorowalność na nowotwory złośliwe piersi kształtuje się na poziomie około 50 nowych przypadków rocznie na 100 000 osób). Stanowiło to 22,4% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory u kobiet, a jednocześnie było w tej grupie przyczyną 12,8% zgonów z przyczyn onkologicznych (umieralność chorych z wymienionej przyczyny wynosi nieco ponad 14/100 000). Wartość wskaźnika przeżyć 5-letnich (77,4) była jedną z niższych w Europie<sup>(1)</sup>.

W polskiej populacji dynamicznie rośnie liczba nowych przypadków raka piersi. W 2010 roku stwierdzono ponad 30% więcej zachorowań niż 10 lat wcześniej<sup>(2)</sup>. Według prognoz epidemiologicznych dotyczących naszego kraju należy spodziewać się utrzymania tej tendencji, do około 19 500–20 500 przypadków w roku 2019<sup>(3)</sup>.

Podstawowym warunkiem mogącym pozwolić na uzyskanie trwałego wyleczenia jest w raku piersi zastosowanie leczenia operacyjnego. Odsetek jego wykorzystania w Polsce wyraźnie wzrósł w ostatnich kilkunastu latach – z 77% w roku 2004 do 90% w roku 2010<sup>(4)</sup>.

Z danych przedstawionych przez krajowego konsultanta w dziedzinie chirurgii onkologicznej wynika, iż – w przeciwieństwie do pacjentów z nowotworami przewodu

## INTRODUCTION

Breast cancer is the most common malignancy in women in Poland as well as in other developed countries<sup>(1)</sup>. In 2010, a total of 15,981 new cases were diagnosed in our country (including 15,784 in women, corresponding to a breast cancer morbidity rate of about 50/100,000 new cases per year). The number accounted for 22.4% of the overall incidence of cancer in women, the disease being the cause of 12.8% of oncological deaths (the mortality rate of slightly above 14/100,000). The 5-year overall survival rate was 77.4% and was one of the lowest in Europe<sup>(1)</sup>.

Poland is characterized by a dynamic increase in the number of new cases of breast cancer. In 2010, the number of new cases was more than 30% higher than 10 years before<sup>(2)</sup>. As suggested by epidemiological forecasts for Poland, the trend is expected to be maintained, with the number of new cases to reach about 19,500–20,500 by 2019<sup>(3)</sup>.

Surgical treatment is the main prerequisite for permanent curative outcome of breast cancer therapy. The percentage of surgeries performed in Poland has increased significantly in recent years from 77% in 2004 to 90% in 2010<sup>(4)</sup>.

As suggested by the data presented by the National Consultant in oncologic surgery, in contrast to gastrointestinal cancers, a vast majority of patients with breast malignancies were submitted to surgical treatment (consisting in elective resection procedures) performed in oncologic surgery departments in 2010 (40% vs. 90%). However,



pokarmowego – zdecydowana większość chorych na nowotwory złośliwe piersi (40% vs 90%) przeżyła w 2010 roku leczenie operacyjne (w postaci planowych zabiegów resekcyjnych) na oddziałach chirurgii onkologicznej. Jednak, jak podkreśla autor, „szanse na wyleczenie polskich chorych onkologicznych różnią się w zależności od ich miejsca zamieszkania, od ośrodka, w którym chory jest leczony, i od specjalizacji lekarza”<sup>(5)</sup>. Istotność wpływu doświadczenia chirurga na odległe wyniki leczenia przeciwnowotworowego potwierdzają również obserwacje pochodzące z innych opracowań<sup>(6)</sup>.

## PROBLEMY ZWIĄZANE Z DIAGNOSTYKĄ PRZEDOPERACYJNĄ CHORYCH

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest u pacjentów z nowotworami złośliwymi stopień zaawansowania klinicznego choroby<sup>(7)</sup> – a zatem wczesne wykrycie raka piersi, optymalnie w stadium bezobjawowym, może w decydujący sposób wpłynąć zarówno na wybór dostępnych metod leczenia, jak i na jego wynik.

Rozpoznanie choroby nowotworowej znacząco ułatwiają populacyjne programy profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów, w tym program mammografii przesiewowej. Nierozwiązany pozostaje jednak w naszym kraju problem niskiej frekwencji kobiet z przedziału wiekowego, do którego program jest adresowany. Mimo zauważalnej akcji informacyjnej nieco ponad 40-procentowy udział Polek we wspomnianych badaniach znacznie odbiega od komplementarnych wskaźników skandynawskich (prawie 90-procentowe uczestnictwo w szwedzkim programie Two-County Study)<sup>(8)</sup>.

Głównym celem skriningu mammograficznego jest obniżenie umieralności chorych na raka piersi. Jak wykazały analizy przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych<sup>(9)</sup> i Australii<sup>(10)</sup>, wdrożenie badań przesiewowych w populacji kobiet po 50. roku życia zaowocowało zmniejszeniem ryzyka zgonu z powodu omawianej choroby o 30–32%. Znacznie późniejsze rozpoczęcie programu wczesnego wykrywania raka piersi w naszym kraju nie pozwoliło jak dotąd na wykazanie podobnej tendencji wśród chorych leczonych w Polsce.

Kolejną korzyścią uzyskaną dzięki wdrożeniu programów profilaktycznych jest możliwość zastosowania u większego odsetka pacjentek (wzrost istotny statystycznie, wykazany także w danych krajowych) procedur leczenia oszczędzającego gruczoł piersiowy (*breast conserving treatment*, BCT) i węzły chłonne dołu pachowego (biopsja węzła wartowniczego – *sentinel lymph node biopsy*, SLNB)<sup>(9–11)</sup>. Leczenie operacyjne chorych na raka piersi w początkowych stadiach zaawansowania może więc być postępowaniem mniej okaleczającym i wiązać się z mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań.

Po odpowiednio długim okresie wykorzystywania mammografii przesiewowej w Stanach Zjednoczonych możliwe stało się stwierdzenie braku dalszego spadku całkowitej liczby

as underscored by the author, “chances for curative outcomes in Polish cancer patients vary depending on their place of residence, treatment center as well as the specialization of the attending physician”<sup>(5)</sup>. The significance of the effect of the surgeon’s expertise on the long-term outcomes of anticancer treatment is also confirmed by observations from other studies<sup>(6)</sup>.

## PROBLEMS RELATED TO PREOPERATIVE DIAGNOSTICS OF PATIENTS

The most important prognostic factor affecting long-term treatment outcomes in cancer patients is the clinical grading of the disease<sup>(7)</sup>. Early detection of breast cancer, preferably at the asymptomatic stage, may significantly affect both the selection of available treatment options and the final treatment outcome.

Cancer diagnostics is largely facilitated by population-based cancer prevention and early detection programs including the mammographic screening program. However, low attendance of women from the target age group remains to be solved in Poland. Despite appreciable information campaigns, the attendance of Polish women, slightly exceeding 40%, is much lower than respective Scandinavian indices (nearly 90% attendance in the Two-County Study program in Sweden)<sup>(8)</sup>.

The main objective of mammographic screening is to reduce the breast cancer mortality. As shown by the results of analyses carried out in the US<sup>(9)</sup> and Australia<sup>(10)</sup>, the introduction of screening studies allowed to reduce the risk of breast cancer-related deaths in the population of females above the age of 50 by 30–32%. As the program for the early detection of breast cancer was introduced in Poland much later, no similar trend could be observed to date in Polish patients.

Another benefit of prevention programs is the possibility to use breast conserving treatment (BCT) and sentinel lymph node biopsy (SLNB) procedures in a much higher percentage of patients (the increase was statistically significant, also according to Polish data)<sup>(9–11)</sup>. Thus, the surgical treatment of early-stage breast cancer patients may be less mutilating or associated with smaller risk of treatment-emergent complications.

However, as the duration of the mammographic screening period increased in the US, no further reduction in the overall number of advanced stage cases could be observed. This correlation was reported by Esserman *et al.*<sup>(12)</sup> The authors analyzed the clinical effects of the early breast cancer detection program at their own center. Apart from the predicted increase in the percentage of early-stage lesions, stabilization of the total number of patients with an advanced stage disease was observed after a longer period of mammographic screening. Due to a widespread availability of screening and a simultaneous improvement in the quality of the acquired radiological images (digital mammography), a higher number of subclinical lesions could be detected.

wykrywanych zaawansowanych postaci choroby, co opisali Esserman i wsp.<sup>(12)</sup> Autorzy przeanalizowali efekty kliniczne zastosowania programu wczesnego wykrywania raka piersi we własnym ośrodku. Oprócz przewidywanego wzrostu odsetka zmian wczesnych po dłuższym czasie stosowania skriningu zaobserwowano stabilizację całkowitej liczby chorych w zaawansowanym stadium raka. Upowszechnienie badań przesiewowych i jednoczesna poprawa jakości uzyskiwanych obrazów radiologicznych (mammografia cyfrowa) pozwoliły na wykrycie większej liczby zmian subklinicznych. Badanie wskazało także na ograniczenia programu: część kobiet poddaje się łatwo dostępnej mammografii dopiero po wystąpieniu objawów choroby.

Problem nadwykrywalności guzów nowotworowych piersi o niskim ryzyku niepowodzenia leczenia, zwłaszcza przypadków DCIS o niskim stopniu złośliwości, opisali Welch i Back<sup>(13)</sup>. Zdaniem autorów pewna grupa pacjentek – pomimo zdiagnozowanych zmian złośliwych – niekoniecznie wymaga leczenia operacyjnego. Nie jest możliwe podjęcie decyzji terapeutycznej jedynie na podstawie wyniku mammografii; trzeba przeprowadzić dodatkowe badania genetyczne i molekularne. Nie da się zatem wykluczyć konieczności wprowadzenia w przyszłości zmian zasad (objęcie przesiewem przede wszystkim kobiet z grup zwiększonego ryzyka) i sposobu (użycie uzupełniających testów diagnostycznych) prowadzenia skriningu raka piersi<sup>(13)</sup>.

Jak wynika z danych dotyczących ośrodka, w którym pracują autorzy niniejszego opracowania, dzięki wprowadzeniu skriningu mammograficznego wśród chorych poddanych leczeniu operacyjnemu stwierdzono istotny statystycznie wzrost ogólnego odsetka przypadków w I stopniu zaawansowania klinicznego (z 30,8% w roku 2006 do 44,2% w latach 2011–2012). Jednocześnie zauważono znaczący spadek liczby pacjentek w wyższym stadium zaawansowania nowotworu (w stopniu II – 53,4% vs 45,7%, w III – 14,0% vs 9,7%)<sup>(11)</sup>. Wykazane różnice były jeszcze większe, gdy porównano dane dotyczące chorych, u których raka piersi wykryto w programie badań przesiewowych, oraz grupę diagnozowaną poza skriningiem.

Dzięki zastosowaniu programu mammografii skriningowej u większej liczby chorych na raka piersi (w ponad 60% przypadków) możliwe jest wykorzystanie procedur chirurgicznych leczenia oszczędzającego gruczoł piersiowy<sup>(14)</sup>. Jednakże zdaniem części autorów opisany wyżej problem nadwykrywalności zmian nowotworowych związany z wprowadzeniem badań przesiewowych może paradoksalnie stać się przyczyną wzrostu odsetka amputacji piersi<sup>(15)</sup>. Główne przyczyny konieczności wykonania mastektomii to wzrost wykrywalności guzów o typie raka wewnątrzprzewodowego *in situ* oraz – bezpośrednio z tym związane – zwiększenie odsetka zmian przekraczających 4 cm i guzów wieloogniskowych<sup>(9–11,15)</sup>.

Z powodu znacznych różnic dotyczących momentu rozpoczęcia populacyjnych programów wczesnego wykrywania nowotworów (w tym raka piersi) nie wszystkie z omówionych zagadnień opisują aktualną sytuację

However, some limitations of the screening program were also identified, as some women would undergo this easily available examination only when the disease became symptomatic.

The problem of overdetected breast tumors characterized by a low risk of treatment failure, particularly low-malignancy DCIS, was also described by Welch and Back<sup>(13)</sup>. According to the authors, some patients might not require surgical treatment despite malignant lesions being detected. However, relevant therapeutic decisions should not be made on the basis of mammographic examinations alone (additional genetic and molecular tests are required). Therefore, one may not rule out the future need for changes in both the principles (screening to be performed primarily in high-risk women) and the methodology (complementary diagnostic tests) of breast cancer screening<sup>(13)</sup>.

As suggested by the data from the authors' center, the introduction of mammographic screening led to a statistically significant increase in the overall percentage of clinical grade I cancers in patients undergoing surgery (from 30.8% in 2006 to 44.2% in 2011–2012). At the same time, a significant reduction in the number of patients with higher-grade tumors was observed (grade II: 53.4% vs. 45.7%, grade III: 14.0% vs. 9.7%)<sup>(11)</sup>. The observed differences were even larger when comparing data from patients in whom breast cancer was detected as part of the screening program and the group diagnosed outside screening.

As a result of the mammographic screening program, breast conserving procedures can be used in a higher percentage of patients (more than 60% of cases)<sup>(14)</sup>. However, according to some authors, the problem of lesions overdetected associated with the launch of screening procedures as discussed above might paradoxically contribute to an increased percentage of mastectomies<sup>(15)</sup>. The main reason for mastectomy procedures is the increased rate of detection of ductal carcinoma *in situ* and the resulting increase in the percentage of lesions larger than 4 cm and multifocal tumors<sup>(9–11,15)</sup>.

Due to significant differences in the times of introduction of the population-based programs for early detection of cancers (including breast cancer), not all of the presented aspects correspond to current situation in Poland. However, continuation of screening will make the aforementioned problems also pertinent to patients diagnosed and treated in Poland.

### SELECTED PROBLEMS RELATED TO SURGICAL TREATMENT OF CANCER PATIENTS

In contrast to a part of problems associated with possibilities of early detection of breast cancer, issues associated with treatment are more universal in nature.

Currently, the most analyzed question is the clinical significance of the results of the randomized ACOSOG Z0011 study<sup>(16)</sup>. As demonstrated, some breast cancer



w Polsce. Konieczność kontynuowania badań przesiewowych spowoduje jednak, że zasygnalizowane problemy zaczną dotyczyć także pacjentów diagnozowanych i leczonych w naszym kraju.

### WYBRANE PROBLEMY DOTYCZĄCE LECZENIA OPERACYJNEGO CHORYCH NA RAKA PIERSI

W przeciwieństwie do części problemów związanych z możliwością wczesnego zdiagnozowania raka piersi zagadnienia z zakresu leczenia tego nowotworu mają charakter dość uniwersalny.

Najczęściej obecnie analizowaną kwestią jest znaczenie kliniczne wyników randomizowanego badania ACOSOG Z0011<sup>(16)</sup>. Jak wykazano, u części chorych na raka piersi z makroprzerzutem w węzle wartowniczym (pacjentki bez podejrzanych klinicznie węzłów chłonnych w przedoperacyjnym badaniu palpacyjnym dołu pachowego – z cechą cN0, poddane leczeniu oszczędzającemu pierś, z guzem o wielkości nieprzekraczającej 5 cm – cT1–2 oraz ze zmianami przerzutowymi w maksymalnie dwóch węzłach wartowniczych) istnieje możliwość bezpiecznego zastosowania leczenia oszczędzającego, również w zakresie węzłów chłonnych dołu pachowego. Sugerowana przez autorów badania opcja terapeutyczna uzyskała akceptację międzynarodowego grona ekspertów konferencji w St. Gallen w 2011 roku<sup>(17)</sup>. Nie została jednak dotychczas uznana za postępowanie standardowe w leczeniu raka piersi. Trwa dyskusja o możliwości praktycznego wykorzystania wniosków ze wspomnianego badania.

Nierozwiązanym problemem pozostaje zasadność śródoperacyjnej weryfikacji węzłów chłonnych usuniętych podczas procedury biopsji węzła wartowniczego. W świetle wyników badania ACOSOG Z0011 rutynowe stosowanie doraźnej oceny patologicznej węzła wartowniczego u chorych leczonych operacyjnie z powodu miejscowo zaawansowanego raka piersi można ograniczyć do przypadków poddanych mastektomii (grupa pacjentek wyłączonych z tego badania). Natomiast u pozostałych chorych (po leczeniu oszczędzającym pierś) – w związku z brakiem konieczności wykonania uzupełniającej limfadenektomii pachowej – wydaje się, iż wykorzystanie badania śródoperacyjnego przestaje być zasadne. Odroczenie decyzji o ewentualnej radykalizacji leczenia operacyjnego do momentu uzyskania ostatecznego wyniku oceny histopatologicznej węzła wartowniczego może ułatwić wybór dalszej terapii. Należy jednak poddać szczegółowej analizie zarówno wysokość odsetka powtórnych zabiegów operacyjnych (uzupełniająca limfadenektomia dołu pachowego u chorej, która nie wyraża zgody na dalsze postępowanie zachowawcze, z przerzutem w węzle wartowniczym – bez jego weryfikacji śródoperacyjnej), jak i odległe wyniki leczenia.

Jednoznaczne określenie zasad kwalifikacji pacjentek do leczenia oszczędzającego układ limfatyczny dołu

patients with macrometastases to the sentinel node (patients without clinically suspicious lymph nodes in preoperative palpation of axillary fossa – grade cN0 subjected to breast conserving treatment, patients with tumors less than 5 cm in size – grade cT1–2, and patients with metastatic lesions in not more than two sentinel nodes) may safely undergo treatment involving conservation of axillary lymph nodes as well. The therapeutic option suggested by the authors was accepted by an international panel of experts at the St. Gallen conference in 2011<sup>(17)</sup>. However, it has not been established as a standard procedure in breast cancer management. The possibilities of practical implications of conclusions of the study are subject of an ongoing dispute.

The plausibility of intraoperative verification of lymph nodes resected in the sentinel lymph node biopsy procedure remains unsolved. In view of the results from the ACOSOG Z0011 study, routine acute pathological assessment of the sentinel node in patients undergoing surgical treatment for locally advanced breast cancer may be limited to cases subjected to mastectomy (group of patients excluded from that study). In the remaining patients (having undergone breast conserving surgery), intraoperative examination appears to be no longer plausible due to the complementary axillary lymphadenectomy not being required. Postponing the decision regarding the potential radicalization of surgical treatment until the receipt of the final result of the histopathological sentinel node assessment may make the choice of further treatment easier. However, both the percentage of repeated surgeries (complementary axillary lymphadenectomy in patients with sentinel node metastases not agreeing to further conservative treatment) and the long-term treatment outcomes should be subject to detailed analysis.

Unambiguous determination of principles for qualification of patients for the treatment conserving the lymph axillary node system ipsilateral to the primary lesion facilitates correct therapeutic decisions. Thus, it may increase the number of patients requiring sentinel lymph node biopsy by cases hitherto subjected to elective axillary lymphadenectomy. This pertains to patients with isolated, ambiguous or suspicious lymph nodes diagnosed in preoperative ultrasound scans without being verified by fine needle aspiration biopsy. A negative result of the biopsy of that lymph node makes the patient eligible for a sentinel node resection procedure. However, one should keep in mind the requirement of cytological assessment of each of the visualized pathological lymph nodes (the principle of cN0 grade cancer patients being eligible for the sentinel node procedure must be maintained).

The extension of sentinel node biopsy indications to patients with non-advanced breast cancer will increase the overall number of patients undergoing this type of treatment. The recommended method for identification of the lymph node of interest is the combined use of a radioisotope (technetium <sup>99m</sup>Tc) and a dye – methylene blue

pachowego po stronie zmiany pierwotnej ułatwia podjęcie właściwych decyzji terapeutycznych. Może zatem zwiększyć liczbę chorych wymagających wykonania procedury biopsji węzła wartowniczego o część przypadków poddawanych do tej pory elektywnej limfadenektomii pachowej. Dotyczy to pacjentek z pojedynczymi, niejednoznaczny- mi lub podejrzanymi węzłami chłonnymi stwierdzonymi w przedoperacyjnym badaniu ultrasonograficznym, bez weryfikacji na drodze biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Uzyskanie negatywnego wyniku biopsji wspomnianego węzła chłonnego umożliwia obecnie zakwalifikowanie chorych do wycięcia węzła wartowniczego. Trzeba jednak pamiętać o konieczności oceny cytologicznej każdego z uwidocznionych zmienionych węzłów chłonnych (zachowanie zasady kwalifikacji do wycięcia węzła wartowniczego chorych z cechą cN0).

Rozszerzenie wskazań do biopsji węzła wartowniczego u pacjentek z niezaawansowanym rakiem piersi zwiększy ogólną liczbę chorych leczonych w ten sposób. Zalecaną metodą identyfikacji węzła chłonnego jest łączne użycie roztworu radioizotopu (technet  $^{99m}\text{Tc}$ ) i barwnika – błękitu metylenowego (metoda skojarzona, izotopowo-barwnikowa)<sup>(18)</sup>. W tym celu niezbędna jest współpraca między ośrodkiem chirurgii onkologicznej a zakładem medycyny nuklearnej (konieczność wykonania przedoperacyjnej limfoscyntyigrafii, wskazującej położenie węzła wartowniczego). W przypadku mniejszych placówek medycznych zajmujących się leczeniem raka piersi wiąże się to niekiedy z szeregiem trudności, przede wszystkim o charakterze organizacyjnym.

Przynajmniej częściowym rozwiązaniem zasygnalizowanych problemów może się okazać wykorzystanie alternatywnych technik wizualizacji i detekcji węzłów wartowniczych<sup>(19)</sup>. Obiecującą metodą obrazowania regionalnego układu chłonnego u chorych na niezaawansowanego raka piersi, niewymagających wykonania elektywnej limfadenektomii pachowej, jest wykorzystanie znacznika z superparamagnetycznym tlenkiem żelaza (*superparamagnetic iron oxide*, SPIO) – Sienna+ i podręcznego magnetometru (SentiMag). Substancja znakująca to nietoksyczny, stosowany od wielu lat składnik środka kontrastowego w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego<sup>(20)</sup>. Po podskórnej iniekcji cząsteczki znacznika, wykorzystując spływ układem naczyń chłonnych, gromadzą się w węzłach chłonnych dołu pachowego. Powstałe depozyty substancji można zidentyfikować za pomocą urządzenia SentiMag. Brązowoczarne zabarwienie markera dodatkowo ułatwia wizualizację poszukiwanych węzłów chłonnych. Jak wykazały badania kliniczne, nieradioaktywna metoda identyfikacji węzłów wartowniczych opracowana przez firmę Endomagetics umożliwia ich uwidocznienie u porównywalnego z metodą klasyczną odsetka chorych<sup>(21)</sup>.

Inny znacznik z powodzeniem wykorzystywany podczas procedury biopsji węzła wartowniczego to zieleń indocyaninowa (związek chemiczny wykazujący właściwości fluorescencyjne, wzbudzane przez światło podczerwone).

(combined isotope-dye method)<sup>(18)</sup>. This, however, requires collaboration between the oncologic surgery center and a nuclear medicine facility (the requirement for preoperative lymphoscintigraphy to identify the sentinel node location). In case of smaller medical centers providing breast cancer treatment this may be associated with a number of difficulties, mainly organizational in nature.

A partial solution to the aforementioned problems may consist in the use of alternative techniques for detection and visualization of sentinel nodes<sup>(19)</sup>. A promising method for the imaging of the regional lymphatic system in patients with non-advanced breast cancer not requiring elective axillary lymphadenectomy consists in the use of superparamagnetic iron oxide (SPIO) tracer Sienna+ and a hand-held magnetometer (SentiMag). The tracer is a non-toxic component of the contrast agent which has been in use in magnetic resonance imaging for many years<sup>(20)</sup>. Following subcutaneous injection, the tracer molecules make use of the lymphatic flow to accumulate in the axillary lymph nodes. The deposits may be identified using the SentiMag device. The brown-black coloration of the tracer additionally facilitates visualization of the lymph nodes of interest during the procedure. As evidenced by clinical studies, the non-radioactive method for identification of sentinel nodes developed by Endomagetics allows for identification of sentinel nodes while providing visualization of these nodes in a percentage of patients similar to that obtained using the conventional method<sup>(21)</sup>.

Another marker successfully used in sentinel node biopsy procedures is indocyanine green (a chemical substance exerting fluorescent properties when excited by infrared radiation). The surgical procedure requires a lamp emitting a single wavelength (excitation of fluorescent marker) and a camera facilitating detection of radiation emitted by indocyanine green molecules. The use of this marker also allows to avoid the use of a radioactive isotope while demonstrating high clinical value in patients subjected to sentinel lymph node biopsy. This was confirmed by the findings of Murawa *et al.* as well as other authors<sup>(22)</sup>. However, the method requires its efficiency being confirmed in larger study groups.

No uniform indications have been established to date with regard to some aspects of treatment of ductal breast carcinoma patients. According to the recommendations of the experts from the Polish Oncology Union, Van Nuys prognostic index (VNPI) score should be taken into consideration upon qualification of cases of this type of cancer. The authors recommend sentinel node lymphadenectomy in case of VNPI values of more than 10 (group of patients requiring simple mastectomy as well). However, as demonstrated in the studies conducted by Yi *et al.*, there also other indications for verification of axillary lymph node status other than breast mastectomy<sup>(23)</sup>. They include the tumor size (above 5 cm) and the lesion being diagnosed on the basis of tissue material collected during the thick needle node biopsy (significant likelihood of conversion

Do zabiegu niezbędne jest użycie lampy emitującej światło jednej długości (wzbudzenie fluorescencji znacznika) i kamery umożliwiającej detekcję promieniowania emitowanego przez cząsteczki zieleni indocyjaninowej. Zastosowanie tego znacznika także pozwala uniknąć konieczności użycia izotopu promieniotwórczego, a jednocześnie wykazuje wysoką wartość kliniczną. Potwierdziły to obserwacje Murawy i wsp. oraz innych autorów<sup>(22)</sup>. Metoda wymaga jednak potwierdzenia skuteczności w większych niż do tej pory grupach badawczych.

Nadal nie określono jednolitych wskazań dotyczących niektórych aspektów leczenia chorych z rakiem wewnątrzprzewodowym piersi. Zgodnie z zaleceniami ekspertów Polskiej Unii Onkologii podczas kwalifikacji przypadków nowotworu tego typu do procedury biopsji węzła wartowniczego należy uwzględnić punktację obliczoną za pomocą indeksu prognostycznego Van Nuysa (*Van Nuys prognostic index*, VNPI). Autorzy rekomendują wycięcie węzła wartowniczego w przypadku wartości VNPI przekraczającej 10 pkt (grupa chorych wymagających jednocześnie mastektomii prostej). Jak jednak wykazały badania przeprowadzone przez Yi i wsp., istnieją też inne wskazania do zweryfikowania stanu węzłów chłonnych dołu pachowego<sup>(23)</sup>. Należą do nich wielkość guza powyżej 5 cm oraz zdiagnozowanie zmiany na podstawie badania materiału tkankowego pobranego podczas biopsji gruboigłowej (znaczące prawdopodobieństwo konwersji wyniku do postaci inwazyjnej po ocenie histopatologicznej preparatu pooperacyjnego). Podobne wnioski formułują również Kumar i Sacchini – na podstawie szczegółowej analizy przyczyn obecności mikroinwazji niewykrytej w rutynowym badaniu histopatologicznym usuniętych raków wewnątrzprzewodowych piersi<sup>(24)</sup>.

Jak wskazują badania Morrow i wsp., około 20–30% chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu gruczoł piersiowy wymaga radykalizacji leczenia miejscowego z powodu niewystarczającego marginesu wycięcia zmiany pierwotnej (a najczęściej – jego braku)<sup>(25)</sup>. Jednocześnie w około 30% przypadków wykonany zabieg prowadzi do trwałego zmniejszenia piersi, będącego wskazaniem do korekcyjnej chirurgicznej<sup>(26)</sup>.

Konieczność przeprowadzenia powtórnego zabiegu operacyjnego zwiększa zarówno ogólne koszty leczenia choroby, jak i odsetek związanych z nim powikłań. Nieradykalne wycięcie guza to najczęściej wynik chęci uzyskania zadowalającego wyniku estetycznego (uniknięcia zmniejszenia piersi). Przestrzeganie obu wspomnianych zasad – radykalności onkologicznej wycięcia guza i odpowiedniego efektu kosmetycznego – staje się możliwe dzięki wykorzystaniu podczas zabiegu technik onkoplastycznych. Ich użycie jest szczególnie ważne w przypadku konieczności usunięcia ponad 20% objętości gruczołu piersiowego<sup>(26)</sup>. Wśród innych czynników ryzyka pooperacyjnego zmniejszenia piersi wymienia się lokalizację zmiany pierwotnej (w obrębie kwadrantów dolnych lub przyśrodkowych bądź w okolicy zabrodawkowej), wykonanie

to invasive stage after histopathological assessment of a postoperative specimen). Similar conclusions were also formulated by Kumar and Sacchini on the basis of detailed analysis of the causes for microinvasions not detected during a routine histopathological examination of resected ductal breast tumors<sup>(24)</sup>.

As demonstrated by Morrow *et al.*, ca. 20–30% of patients subjected to breast conserving treatment require radicalization of local treatment due to insufficient primary lesion resection margin (most commonly, the absence of this margin)<sup>(25)</sup>. At the same time, in about 30% of cases the procedure leads to permanent breast reformation being an indication for corrective surgery<sup>(26)</sup>.

The requirement for repeated surgery leads to an increase in not only the overall disease treatment costs, but also the in the percentage of related complications. Non-radical tumor resection is usually due to the desire for a satisfactory aesthetic outcome of the surgery (avoidance of breast deformation). Appropriate oncologic techniques facilitate the adherence to both these principles (oncologic resection radicality and appropriate cosmetic effect). They are particularly important when more than 20% of the mammary gland is to be removed<sup>(26)</sup>. Other risk factors of postoperative breast deformation include the location of the tumor (within the lower or medial quadrants or within in the retromammary region), simultaneous axillary lymphadenectomy from the tumor resection wound access and lack of adequate mobilization of the residual nodular tissue<sup>(27)</sup>.

In line with current therapeutic guidelines, preoperative chemotherapy is indicated also in patients with primarily operable breast tumors (neoadjuvant therapy)<sup>(17,28)</sup>. This pertains mainly to cases when the necessity for this form of systemic treatment is expected before the surgical procedure. Neoadjuvant chemotherapy may also be considered in patients initially not qualified for breast conserving treatment.

In case of the absence of contraindications for sentinel lymph node procedures most authors believe that the procedure should be performed after completion of initial systemic treatment<sup>(29)</sup>. This is mainly due to the absence of reasons for chemotherapy being delayed as well as to the possibility of only one surgical procedure to be performed in a patient (simultaneous procedure including the treatment of the primary lesion and verification of the regional lymphatic system status). In addition, earlier systemic treatment allows to reduce the percentage of patients requiring elective axillary lymphadenectomy. In about 30–50% of patients, neoadjuvant therapy leads to complete remission of lesions detected in axillary nodes in the baseline. In 50% of patients undergoing sentinel lymph node biopsy following the systemic treatment and diagnosed with sentinel node metastases, the sentinel node is the only metastatic lymph node<sup>(29)</sup>.

Unambiguous determination of the principles for the management of patients diagnosed with micrometastases (lesions larger than 0.2 mm and not larger than 2 mm) as well



jednoczasowej limfadenektomii dołu pachowego z dostępu przez ranę po wycięciu guza oraz brak odpowiedniego zmobilizowania pozostawionej tkanki gruczołu<sup>(27)</sup>.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi chemioterapia przedoperacyjna jest wskazana także u chorych z pierwotnie operacyjnymi zmianami nowotworowymi piersi (terapia neoadiuwantowa)<sup>(17,28)</sup>. Dotyczy to zwłaszcza przypadków przewidywanej – jeszcze przed wykonaniem zabiegu – konieczności zastosowania tej formy leczenia systemowego. Chemioterapię neoadiuwantową można ponadto rozważyć u chorych ze wstępnym brakiem kwalifikacji do leczenia oszczędzającego piersi.

W razie braku przeciwwskazań do wykonania procedury biopsji węzła wartowniczego zdaniem większości autorów zabieg należy przeprowadzić po zakończeniu wstępnego leczenia systemowego<sup>(29)</sup>. Wynika to przede wszystkim z braku opóźnienia w zastosowaniu chemioterapii i możliwości wykonania tylko jednego zabiegu operacyjnego (jednoczasowa procedura leczenia zmiany pierwotnej i weryfikacji stanu regionalnego układu chłonnego). Wcześniejsze wdrożenie leczenia systemowego pozwala też zmniejszyć odsetek chorych wymagających wykonania elekttywnej limfadenektomii pachowej. U około 30–50% pacjentów terapia neoadiuwantowa powoduje całkowitą remisję zmian stwierdzanych wyjściowo w węzłach chłonnych dołu pachowego. U 50% chorych poddanych biopsji węzła wartowniczego po leczeniu systemowym z obecnością zmian przerzutowych w tym węźle jest on jedynym zmienionym przerzutowo węzłem chłonnym<sup>(29)</sup>.

Jednoznaczne określenie zasad leczenia chorych ze zdiagnozowanymi w węźle wartowniczym zmianami o charakterze mikroprzerzutów (zmiany większe niż 0,2 mm i nieprzekraczające 2 mm) oraz izolowanych komórek guza (*isolated tumor cells*, ITC – do 0,2 mm) umożliwia dalsze postępowanie zachowawcze w tej grupie pacjentów<sup>(17,30)</sup>. Jednak w pewnych nietypowych sytuacjach klinicznych pomimo stwierdzenia wymienionych zmian przerzutowych mogą się pojawić kontrowersje dotyczące zakresu niezbędnego leczenia. Do takich problemów należy zdiagnozowanie mikroprzerzutów w węźle wartowniczym z wykazaniem naciekania torebki zajętego węzła lub z obecnością zatorów z komórek nowotworowych w świetle naczyń limfatycznych. Wydaje się, iż optymalnym rozwiązaniem każdego z takich problemów klinicznych jest jego indywidualna analiza wraz z oceną pozostałych czynników rokowniczych i predykcyjnych.

Upowszechnienie w naszym kraju badań genetycznych, obejmujących zwłaszcza grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi, pozwoliło na określenie wielkości populacji nosicieli mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*. Jak wynika ze statystyk dotyczących chorych na raka piersi, stwierdza się ją w Polsce w 5,7% przypadków rozpoznanej choroby<sup>(31)</sup>. W populacji ogólnej – w zależności od analizowanej grupy etnicznej – częstość występowania mutacji waha się od 1/40 do 1/800 badanych osób<sup>(32)</sup>. Brak zdiagnozowania nosicielstwa mutacji wyklucza

as isolated tumor cells (ITC, up to 0.2 mm in size) within the sentinel node warrants continued conservative treatment in this patient group<sup>(17,30)</sup>. However, in case of certain atypical clinical situations, controversies regarding the scope of the necessary treatment may arise despite the detection of the aforementioned metastatic lesions. Such problems include micrometastases within the sentinel node accompanied by infiltration of the capsule of the affected node or the presence of metastatic cell thrombi within the lumen of lymphatic vessels. It appears that individual analysis with the assessment of the remaining prognostic and predictive factors is an optimum solution to each of these problems. With genetic tests being increasingly available in Poland, particularly tests performed in hereditary breast cancer risk groups, facilitated determination of the size of population of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers. Statistical data on breast cancer patients, gene mutations are observed in 5.7% of diagnosed cases in Poland<sup>(31)</sup>. In the overall population, the incidence of mutations ranges from 1/40 to 1/800 of patients, depending on ethnic group<sup>(32)</sup>. Negative mutation carrier status rules out the possibility of primary prophylaxis (consideration of prophylactic mastectomy provided as part of public health insurance in most Western European countries). The availability of this treatment in the list of surgical procedures reimbursed from the National Health Fund would be a welcome change.

#### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.*

#### Piśmiennictwo/References

1. Didkowska J, Wojciechowska U: Nowotwory piersi w Polsce i Europie – populacyjny punkt widzenia. *Nowotwory* 2013; 63: 111–118.
2. Leśniczak B, Krasomski G, Oszukowski P *et al.*: Incidence of and mortality from breast cancer among women in Poland in the years 2001–2010. *Prz Menopauzalny* 2014; 13: 344–347.
3. Wojtyś P, Godlewski D, Antczak A: Predictions of cancer incidence in Poland in 2019. *Cent Eur J Med* 2013; 8: 185–191.
4. Kozierkiewicz A, Śliwczyński A, Jassem J *et al.*: Praktyka leczenia raka piersi w Polsce. *Nowotwory* 2012; 62: 250–262.
5. Herman K: Stan chirurgii onkologicznej w Polsce w 2010 roku. *Nowotwory* 2011; 61: 315–325.
6. Kingsmore D, Hole D, Gillis C: Why does specialist treatment of breast cancer improve survival? The role of surgical management. *Br J Cancer* 2004; 90: 1920–1925.
7. Donegan WL: Tumor-related prognostic factors for breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 28–51.
8. Duffy SW, Tabar L, Fagerberg G *et al.*: Breast screening, prognostic factors and survival – results from the Swedish two county study. *Br J Cancer* 1991; 64: 1133–1138.
9. Jackson VP: Screening mammography: controversies and headlines. *Radiology* 2002; 225: 323–326.
10. Spillane AJ, Kennedy CW, Gillett DJ *et al.*: Screen-detected breast cancer compared to symptomatic presentation: an analysis of surgical treatment and end-points of effective mammographic screening. *ANZ J Surg* 2001; 71: 398–402.

możliwość wykorzystania profilaktyki pierwotnej zachorowania (rozważenie profilaktycznej amputacji piersi, stosowanej w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego w większości krajów Europy Zachodniej). Pożądaną zmianą jest dostępność takiej formy leczenia w ramach procedur chirurgicznych refundowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

#### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

11. Nowikiewicz T, Zegarski W, Piątkowska M *et al.*: Evaluation of the effects of mammography screening program on cancer progression and implemented treatment in patients with breast cancer. *Pol Przegl Chir* 2013; 85: 204–209.
12. Esserman L, Shieh Y, Thompson I: Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA* 2009; 302: 1685–1692.
13. Welch HG, Back WC: Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 605–613.
14. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA *et al.*: American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 141–169.
15. Dixon JM: Breast screening has increased the number of mastectomies. *Breast Cancer Res* 2009; 11 Suppl 3: S19.
16. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV *et al.*: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
17. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS *et al.*: Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736–1747.
18. Nowikiewicz T, Biedka M, Krajewski E *et al.*: Analysis of selected problems of sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Curr Gynecol Oncol* 2012; 10: 296–306.
19. Thill M, Baumann K: New technologies in breast cancer surgery. *Breast Care (Basel)* 2012; 7: 370–376.
20. Gunasekera UA, Pankhurst QA, Douek M: Imaging applications of nanotechnology in cancer. *Target Oncol* 2009; 4: 169–181.
21. Thill M, Kurylcio A, Welter R *et al.*: The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast* 2014; 23: 175–179.
22. Murawa D, Hirsche C, Dresel D *et al.*: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. *Br J Surg* 2009; 96: 1289–1294.
23. Yi M, Krishnamurthy S, Kuerer HM *et al.*: Role of primary tumor characteristics in predicting positive sentinel lymph nodes in patients with ductal carcinoma in situ or microinvasive breast cancer. *Am J Surg* 2008; 196: 81–87.
24. Kumar S, Sacchini V: The surgical management of ductal carcinoma in situ. *Breast J* 2010; 16 Suppl 1: 49–52.
25. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ: Surgical margins in lumpectomy for breast cancer – bigger is not better. *N Engl J Med* 2012; 367: 79–82.
26. Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A *et al.*: Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg* 1998; 41: 471–481.
27. Kuerer HM: *Kuerer's Breast Surgical Oncology*. McGraw-Hill, New York 2010.
28. Huober J, von Minckwitz G: Neoadjuvant therapy – what have we achieved in the last 20 years? *Breast Care (Basel)* 2011; 6: 419–426.
29. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T *et al.*: Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609–618.
30. Nowikiewicz T, Śrutek E, Jankowski M *et al.*: Management and results of treatment of breast cancer patients in case of sentinel lymph node micrometastases. *Neoplasma* 2014; 61: 299–304.
31. Lubiński J, Górski B, Huzarski T *et al.*: *BRCA1*-positive breast cancers in young women from Poland. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 71–76.
32. Brozek I, Cybulska C, Ratajska M *et al.*: Prevalence of the most frequent *BRCA1* mutations in Polish population. *J Appl Genet* 2011; 52: 325–330.

Grażyna Jarząbek-Bielecka<sup>1</sup>, Michał Pawlaczyk<sup>1</sup>, Magdalena Pisarska-Krawczyk<sup>2,3</sup>,  
Witold Kędzia<sup>1</sup>, Małgorzata Mizgier<sup>4</sup>

Received: 17.02.2015  
Accepted: 11.03.2015  
Published: 30.04.2015

## Choroby przenoszone drogą płciową u nastolatków

### Sexually transmitted diseases in adolescents

### Венерические заболевания у подростков

<sup>1</sup> Pracownia Ginekologii Wieków Rozwojowego i Seksuologii, Klinika Ginekologii, Katedra Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. Kierownik Pracowni: dr n. med. Grażyna Jarząbek-Bielecka

<sup>2</sup> Katedra Zdrowia Matki i Dziecka, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szymanowski

<sup>3</sup> Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego w Kaliszu

<sup>4</sup> Zakład Dietetyki, Katedra Higieny Żywności Człowieka, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu. Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Jan Jeszka

Correspondence to: Małgorzata Mizgier, Zakład Dietetyki, Katedra Higieny Żywności Człowieka, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, ul. Wojska Polskiego 31, 60-624 Poznań, tel.: +48 603 966 337, e-mail: m.mizgier@wp.pl

<sup>1</sup> Unit of Developmental Age Gynecology and Sexology, Division of Gynecology, Department of Perinatology and Gynecology, Poznan University of Medical Sciences. Head of the Unit: Grażyna Jarząbek-Bielecka, MD, PhD

<sup>2</sup> Department of Maternal and Child Health, Poznan University of Medical Sciences. Head of the Department: Professor Krzysztof Szymanowski, MD, PhD

<sup>3</sup> President Stanisław Wojciechowski Vocational State School in Kalisz

<sup>4</sup> Division of Nutrition, Department of Hygiene and Human Nutrition, Poznan University of Life Science. Head of the Department: Professor Jan Jeszka, MD, PhD

Correspondence: Małgorzata Mizgier, Division of Nutrition, Department of Hygiene and Human Nutrition, Poznan University of Life Science, Wojska Polskiego 31, 60-624 Poznań, tel.: +48 603 966 337, e-mail: m.mizgier@wp.pl

#### Streszczenie

Mimo że organizm jest chroniony przez system immunologiczny, tylko niewielu ludzi nie doświadcza w swoim życiu problemów zapalnych. W przypadku dziewcząt istnieje konieczność profilaktycznych badań cytologicznych i rozważenia szczepień przeciwko onkogennym szczepom HPV. Leczenie objawów i skutków tych dolegliwości z pominięciem usuwania przyczyn powoduje, że przeistaczają się one niekiedy w choroby o katastrofalnych następstwach, co prowadzi do tragedii wielu kobiet i ich rodzin. Dlatego właśnie ważne jest zapobieganie chorobom – profilaktyczne badania kontrolne i leczenie stwierdzonych stanów patologicznych. Najpewniejsze sposoby na uniknięcie chorób przenoszonych drogą płciową to powstrzymanie się od kontaktów seksualnych (pochwowych, analnych, oralnych) lub pozostawanie w długotrwałym związku monogamicznym z niezakażonym partnerem. Przed podjęciem aktywności seksualnej wskazane jest wykonanie badań w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową, w tym w kierunku zakażenia HIV. Według licznych doniesień około 1 mln ludzi dziennie zakaża się chorobami przenoszonymi drogą płciową. Ostatnie zmiany i tendencje w epidemiologii są według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) następujące: 340 mln nowych zachorowań rocznie (wzrost o 50% od 1990 roku), w tym ponad 50% chorych przed 25. rokiem życia. Zgodnie z danymi WHO 41% osób ze wspomnianej grupy wiekowej uprawia niezabezpieczony seks. Szacunkowa liczba nowych przypadków zakażeń przenoszonych drogą płciową w USA to 9,1 mln rocznie wśród ludzi przed 25. rokiem życia; 88% zakażeń to wirus brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus*), dwoinka rzeżączki (*Neisseria gonorrhoeae*), rzeżysstek pochwy (*Trichomonas vaginalis*) i *Chlamydia trachomatis*. W Europie Wschodniej odnotowano w ostatnich 10 latach 37-krotny wzrost zachorowań na kiłę. Znaczenie mają tu zmiany demograficzne i edukacyjne oraz czynniki behawioralne, kształtujące zapadalność na choroby przenoszone drogą płciową.

**Słowa kluczowe:** dziewczęta, onkologia, infekcje wirusowe, choroby przenoszone drogą płciową, profilaktyka chorób

#### Abstract

Although the body is protected by the immune system, only a small proportion of people do not experience inflammatory problems in their lives. For girls, preventive Babeş–Pap smear tests are necessary, and vaccination against oncogenic HPV strains must be considered. The treatment of symptoms and effects of these ailments without removing their causes make them sometimes change into diseases of disastrous consequences leading to a tragedy of many women and their families. It is therefore important to prevent diseases by prophylactic checkups and treatment of diagnosed pathological conditions. The most certain methods enabling sexually transmitted diseases to be avoided are refraining from sexual activity (vaginal,



anal or oral) or remaining in a long-term monogamous relationship with an uninfected partner. Prior to the initiation of sexual activity, it is recommended to perform tests for sexually transmitted diseases, including HIV infection. According to numerous reports, about one million people a day are infected with a sexually transmitted disease. The WHO (World Health Organization) reports that recent changes and new trends in the epidemiology are as follows: 340 million new cases each year (an increase by 50% since 1990), including more than 50% of patients at the age <25. According to the WHO, 41% of patients <25 years old have unprotected sex. The estimated number of new cases of sexually transmitted infections in the US is 9.1 million infections per year among persons <25 years old; 88% of them being HPV (human papillomavirus), NG (*Neisseria gonorrhoeae*), TV (*Trichomonas vaginalis*) or CT (*Chlamydia trachomatis*) infection. In Eastern Europe a 37-fold increase in syphilis has been noted in the past 10 years. Demographic and educational changes as well as behavioral factors are important and affect the incidence of sexually transmitted diseases.

**Key words:** girls, oncology, viral infections, sexually transmitted diseases, disease prevention

## Содержание

Несмотря на то, что организм защищается иммунной системой, только немногие не испытали в своей жизни воспалительных проблем. В случае девушек существует необходимость профилактических цитологических обследований и рассмотрение вакцинации против онкогенных привоев ВПЧ. Лечение симптомов и последствий этих заболеваний без устранения причин иногда приводит к тому, что они переходят в болезни с катастрофическими последствиями, что приводит к трагедии многих женщин и их семей. Вот почему важно предотвратить болезнь – путем проведения профилактических осмотров и лечения патологических состояний. Самый надежный способ избежать венерических заболеваний заключается в воздержании от сексуальных связей (вагинального, анального, орального секса) либо пребывании в долгосрочных моногамных отношениях с неинфицированным партнером. Прежде чем начать сексуальную активность рекомендуется провести обследование в направлении венерических заболеваний, в том числе ВИЧ. Во многих работах находим, что примерно 1 млн человек в день заражаются венерическими заболеваниями. Последние изменения и тенденции в эпидемиологии, по данным Всемирной организации здравоохранения (*World Health Organization*, WHO) выглядят следующим образом: 340 миллионов новых случаев в год (рост на 50% по сравнению с 1990 г.), в том числе более 50% пациентов моложе 25 лет. По данным ВОЗ 41% человек из упоминаемой возрастной группы занимается незащищенным сексом. Оценочное количество новых случаев инфицирования, передаваемых половым путем, в США составляет 9,1 млн в год среди людей в возрасте до 25 лет; 88% инфекций являются вирус папилломы человека (*human papillomavirus*), диплококка гонореи (*Neisseria gonorrhoeae*), трихомонады (*Trichomonas vaginalis*) и *Chlamydia trachomatis*. В Восточной Европе зафиксирован в последние 10 лет 37-кратный рост заболеваемости сифилисом. Важное значение здесь играют демографические и образовательные изменения, а также поведенческие факторы, влияющие на распространение заболеваний, передаваемых половым путем.

**Ключевые слова:** девушки, онкология, вирусные инфекции, венерические заболевания, профилактика болезней

## WPROWADZENIE

Choroby przenoszone drogą płciową (*sexually transmitted diseases*, STD) wynikają z zachowań, na które mają wpływ czynniki socjoekonomiczne, psychologiczne i kulturowe.

Liczba zachorowań na STD wśród nastolatków stale wzrasta – ze względu na ryzykowne zachowania seksualne (przygodne kontakty seksualne bez zabezpieczenia barierowego i antykoncepcyjnego), wczesne realizowanie potrzeby seksualnej (związane z dostępem do mediów i czasopism o tej tematyce), coraz wcześniejszy wiek pierwszych kontaktów seksualnych, szybszy rozwój somatyczny i nienadążający za nim rozwój psychoemocjonalny, dużą liczbę partnerów seksualnych oraz niski poziom edukacji seksualnej i prozdrowotnej. Wczesna inicjacja, ryzykowne zachowania seksualne i częste zmiany partnerów prowadzą do przeniesienia zakażenia, ale również do wprowadzenia w głąb pochwy oportunistycznej flory zewnętrznych narządów płciowych z przedsionka pochwy i jelita grubego.

## INTRODUCTION

Sexually transmitted diseases (STDs) result from behaviors affected by socioeconomic, psychological and cultural factors.

The number of new STD cases among adolescents is continuously increasing due to: risky sexual activity (casual sexual contacts with no barrier protection and without contraception), early fulfilment of sexual needs (associated with access to such information in the media and press), earlier sexual initiation, faster somatic development with psychoemotional development that falls behind, a high number of sexual partners and a low level of sexual and health education. Early sexual initiation, risky sexual activity and frequent changes of sexual partners lead to infection transmission. Moreover, they also result in introducing opportunistic bacteria from the external genitals and large bowel to the vagina.

Prevention of sexually transmitted diseases and using various barrier methods (condoms) are means for disease prevention also in developmental age gynecology.

Profilaktyka chorób przenoszonych drogą płciową i stosowanie środków antykoncepcyjnych barierowych (prezerwatywa) to metody profilaktyki chorób również w ginekologii wieku rozwojowego.

Niedojrzały metaplastyczny nabłonek szyjki macicy u dziewcząt jest szczególnie narażony na czynniki onkogenne raka szyjki macicy przenoszone drogą płciową (np. niektóre serotypy HPV). Wśród czynników ryzyka rozwoju raka szyjki macicy najistotniejsze jest przewlekłe zakażenie onkogennym wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus*, HPV) – HPV 16, 18 lub innymi typami wysoko onkogennymi<sup>(1)</sup>. Ponadto istotne są: wiek, wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego, duża liczba partnerów, liczne porody, wieloletnie palenie papierosów, niski status socjoekonomiczny, śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy w wywiadzie. Prawdopodobne czynniki ryzyka rozwoju raka szyjki to wieloletnie stosowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych, dieta uboga w antyoksydanty, zakażenie HIV i nieleczone stany zapalne pochwy, wywołane m.in. przez *Chlamydia trachomatis* czy *Neisseria gonorrhoeae*.

Wirusy brodawczaka prowadzą do powstania brodawek (kłykcin) i nieprawidłowego rozrostu tkanek. Istnieje ponad 100 typów tych wirusów; niektóre są związane z nowotworami narządów płciowych. Typy 16 i 18 HPV są przyczyną około 70% raków szyjki macicy, a typy 6 i 11 – około 75–90% kłykcin narządów płciowych. W przebadanej światowej populacji kobiet HPV 16 i 18 są dominującymi onkogenami dla raka szyjki macicy<sup>(2,3)</sup>.

Wirus HPV wykazuje szczególny tropizm do nabłonka płaskiego skóry i błon śluzowych. Powoduje ich zmiany, nie powoduje natomiast wiremii ani zakażenia ogólnego. Mimo niskich lub niewykrywalnych poziomów przeciwciał po infekcji HPV typu odporności swojej należy podkreślić, że odpowiedź immunologiczna po naturalnym zakażeniu nie zawsze chroni przed ponownym zakażeniem<sup>(4,5)</sup>.

## SZCZEPIONKA NA HPV

Szczepionka skierowana jest przeciwko czterem typom HPV: 6, 11, 16 i 18. W Polsce na raka szyjki macicy zapada rocznie około 3600 kobiet. Do głównych czynników ryzyka rozwoju tego nowotworu zalicza się:

- przewlekłe zakażenie HPV 16/18 lub innymi typami wysoko onkogennymi;
- wiek;
- wczesne rozpoczęcie współżycia;
- dużą liczbę partnerów płciowych;
- dużą liczbę porodów;
- wieloletnie palenie papierosów;
- niski status socjoekonomiczny;
- śród nabłonkową neoplazję szyjki macicy w wywiadzie.

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) zaleca szczepienia dziewcząt i kobiet w wieku 13–26 lat i chłopców w wieku 9–15 lat<sup>(6–10)</sup>. Dwie szczepionki przeciwko HPV uzyskały licencję w wielu krajach. Są to: Cervarix, szczepionka zawierająca wysoko oczyszczone białka wirusa

Immature metaplastic epithelium of the cervix in girls is at a particular risk of sexually transmitted cervical cancer factors (e.g. certain strains of HPV). The most important of cervical cancer risk factors is chronic infection with oncogenic human papillomavirus (HPV): HPV 16, 18 or other highly oncogenic types<sup>(1)</sup>. Other important factors include: age, early sexual initiation, high number of sexual partners, numerous deliveries, long-term tobacco smoking, low socioeconomic status and history of cervical intraepithelial neoplasia. Moreover, probable causes of cervical cancer development are: long-term use of hormonal contraception, antioxidant-deprived diet, HIV infection and untreated vaginal inflammation caused by, among others, *Chlamydia trachomatis* or *Neisseria gonorrhoeae*.

Human papillomaviruses lead to the development of papillomas (warts) and abnormal tissue proliferation. There are more than 100 types of these viruses and some of them are associated with genital neoplasia. Types 16 and 18 of HPV are responsible for approximately 70% of cervical cancer whereas types 6 and 11 cause about 75–90% of genital warts. In a global female population tested, HPV 16 and 18 are dominant oncogenic factors of cervical cancer<sup>(2,3)</sup>.

HPV virus exhibits specific tropism to cutaneous squamous epithelium and mucous membranes. It causes its changes but does not cause viremia or systemic infection. Despite low or undetectable levels of specific antibodies after an HPV infection, it must be noted that an immune response to a natural infection does not always protect against a repeated infection<sup>(4,5)</sup>.

## HPV VACCINE

The vaccine available targets four types of HPV: 6, 11, 16 and 18. Annually, cervical cancer develops in 3600 women in Poland. The main risk factors for this disease include:

- persistent infection with HPV 16/18 or other types of highly oncogenic agents;
- age;
- early sexual initiation;
- high number of sexual partners;
- high number of labors;
- long-term tobacco smoking;
- low economic status;
- history of cervical intraepithelial neoplasia.

The Polish Gynecological Society recommends vaccination of girls and women at the age of 13–26 and boys at the age of 9–15<sup>(6–10)</sup>. Two HPV vaccines have been approved in many countries. These are: Cervarix, a vaccine that contains highly purified viral protein for two HPV types (16 and 18), and Gardasil (Silgard), a vaccine against four types of HPV (6, 11, 16 and 18). It has been shown that the protection lasts for at least 6.4 years from vaccination with Cervarix and at least 5 years after the use of Gardasil.

Routine vaccination of adolescents at the age of 11–12 and vaccination of older girls and women is recommended by the Polish Gynecological Society and Polish Society

dla dwóch typów HPV (16 i 18), oraz Gardasil (Silgard) – szczepionka działająca na cztery typy (6, 11, 16 i 18). Jak wykazano, ochrona trwa co najmniej 6,4 roku od zastosowania Cervarixu i co najmniej 5 lat od użycia Gardasilu.

Rutynowe szczepienia nastolatków w wieku 11–12 lat oraz szczepienia starszych dziewcząt i kobiet przeciwko HPV rekomendują PTG i Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń HPV (PTPZ-HPV). PTG szacuje, że szczepienia nastolatków i młodych kobiet spowodują zmniejszenie ogólnej liczby zachorowań na raka szyjki macicy o 76–96% w ciągu 15–20 lat. Oba towarzystwa podkreślają wysoką skuteczność szczepionek – w ciągu 5 lat obserwacji w badaniach klinicznych wyniosła ona 100%. PTPZ-HPV, które przygotowało rekomendacje przy udziale innych towarzystw (m.in. Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej i Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej), także zaleca szczepienia dziewcząt i kobiet w wieku 13–26 lat, chłopców w wieku 9–15 i dziewczynek w wieku 9–11 lat<sup>(4–6,8,10)</sup>.

**W ostatnim czasie notuje się wzrost częstości infekcji HIV.** Wirus niedoboru odporności osłabia układ immunologiczny człowieka, przez co organizm staje się podatny na mało groźne choroby. Po kilku latach od zakażenia system odpornościowy jest już bardzo osłabiony. Wirus ma zdolność wywołania AIDS, lecz należy pamiętać, iż osoba zarażona niekoniecznie zachoruje. Nie jest prawdą, że HIV może prowadzić do śmierci; oczywiście istnieje taka ewentualność, jednak wirus odpowiada przede wszystkim za osłabienie układu odpornościowego. Osoby zakażone często umierają na zapalenie płuc lub inne choroby niestawiające zagrożenia dla zdrowego organizmu.

Z infekcją HIV niekiedy wiąże się AIDS – nabyty zespół niedoboru odporności. Chorobę tę stwierdza się u pacjentów zarażonych wirusem i jednocześnie spełniających określone kryteria<sup>(1–5)</sup>. Wybrane choroby wskazujące na możliwość wystąpienia AIDS to:

- gruźlica;
- nawracająca salmonelloza;
- kandydoza przełyku;
- zapalenie płuc;
- rak szyjki macicy.

## DROGI ZAKAŻENIA WIRUSEM HIV

Wirus HIV może być przenoszony przez:

- kontakt zakażonej krwi z krwią osoby zdrowej – lekarze są zobowiązani do korzystania z wysterylizowanych narzędzi (np. igieł);
- transfuzję krwi;
- kontakt seksualny (także oralny), za pośrednictwem spermy i śluzu szyjkowego;
- mleko matki – dlatego karmienie piersią w przypadku podejrzeniu zakażenia jest wykluczone;
- zakażenie płodu;
- żyłki, igły (tatuaze).

of HPV Infection Prophylaxis. The former estimates that vaccination of teenagers and young women will decrease the general prevalence of cervical cancer by 76–96% within 15–20 years. Both societies emphasize high efficacy of the vaccines – it reached 100% in a 5-year observation in clinical trials. The latter society, which prepared recommendations with the help of other societies (among others Polish Pediatric Society, Polish Society of Family Medicine and Polish Gynecological Oncology Society), also recommends vaccination of girls and women at the age of 13–26 as well as boys at the age of 9–15 and girls at the age of 9–11<sup>(4–6,8,10)</sup>.

**In the recent years, an increase in HIV infection is observed.** Human immunodeficiency virus weakens the immune system, thus making the body more susceptible to less severe conditions. After several years of infection, the immune system is considerably weakened. The virus can cause AIDS, but one must remember that not every infected individual develops this syndrome. It is not true that HIV can lead to death; there is such a possibility, but the virus itself is responsible mainly for immune system weakening. Infected individuals frequently die due to pneumonia or other diseases that do not pose such danger for a healthy organism. HIV is sometimes associated with AIDS – acquired immune deficiency syndrome. This disease is usually diagnosed in patients infected with HIV and meeting specific criteria<sup>(1–5)</sup>. Selected diseases that indicate a possibility of AIDS development include:

- tuberculosis;
- recurrent salmonellosis;
- esophageal candidiasis;
- pneumonia;
- cervical cancer.

## ROUTES OF HIV INFECTION

HIV can be transmitted via:

- the contact of infected blood with the blood of a healthy individual – physicians are obliged to use sterilized tools (e.g. needles);
- blood transfusion;
- sexual activity (including oral) via sperm and cervical mucus;
- breast milk – breast feeding when infection is suspected is therefore impossible;
- fetal infection;
- razors, needles (tattoos).

At the beginning of HIV epidemics, the virus was usually transmitted via blood transfusion and transplants as well as by drug addicts who used the same syringes.

## HIV – EARLY INFECTION AND ASYMPTOMATIC PERIOD

The asymptomatic period can last even 15 years. During this period, the presence of the virus is not manifested,



W początkach epidemii AIDS wirus najczęściej był przenoszony przez transfuzje krwi i przeszczepy oraz przez narkomanów używających tych samych strzykawek.

## HIV – ZAKAŻENIE WCZESNE I OKRES BEZOBJAWOWY

**Okres bezobjawowy** może trwać nawet do 15 lat. W tym czasie wirus nie daje o sobie znać, przez co najczęściej dochodzi do zarażenia drugiej osoby drogą płciową. Nosiciel przeważnie nie zdaje sobie sprawy z zakażenia. **Zakażenie wczesne** cechuje się objawami, które pojawiają się w ciągu kilku tygodni od zarażenia i mogą sugerować zwykłe przeziębienie (gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, zapalenie gardła, problemy ze stawami), jednak ich skutki są dużo poważniejsze.

## ZASADY ZAPOBIEGANIA ZAKAŻENIOM WIRUSEM HIV

Uprawianie seksu z przypadkowymi osobami, szczególnie bez zabezpieczenia (prezerwatywy), wiąże się z poważnym ryzykiem przeniesienia wirusa drogą płciową<sup>(1,3,5,6,9)</sup>. Tak samo dzieje się w przypadku używania tych samych igieł przez więcej niż jedną osobę.

Dlaczego ważne jest używanie prezerwatywy podczas stosunku? Ponieważ prezerwatywa – jako jedyny środek antykoncepcyjny – chroni nie tylko przed zapłodnieniem, lecz także przed chorobami wenerycznymi i zarażeniem wirusem HIV. Używanie prezerwatyw pozwala uniknąć 80–95% zakażeń, które pojawiłyby się w przypadku stosunku bez zabezpieczenia.

HIV wykrywa się za pomocą testów stwierdzających obecność przeciwciał anti-HIV. Ich pojawienie się jest odpowiedzią organizmu na zakażenie. Prowadzi się także badania na antygen p24, pojawiający się we krwi wcześniej niż przeciwciała wyprodukowane przez system odpornościowy. Testy można wykonać bezpłatnie w punktach konsultacyjno-diagnostycznych Krajowego Centrum ds. AIDS. W każdym dużym mieście znajduje się przynajmniej jeden taki punkt.

**Istnieje wiele mitów dotyczących HIV i AIDS.** Należy więc obalać te najbardziej rozpowszechnione i najgroźniejsze:

- HIV i AIDS są często mylone. HIV to wirus, który – w przypadku braku leczenia – może się przyczynić do rozwoju choroby, czyli AIDS.
- Infekcja może wystąpić u każdego; nieprawdą jest, że to wirus narkomanów.
- Kobieta zakażona HIV ma szansę urodzić zdrowe dziecko, jednak nie zawsze jest to możliwe.
- Seks z użyciem prezerwatywy zmniejsza ryzyko zakażenia, ale go nie wyklucza.
- Owady nie stanowią zagrożenia – nie roznoszą HIV.
- Korzystanie z przyborów należących do osoby zarażonej wirusem nie skutkuje zarażeniem.

which usually leads to infecting another person via sexual activity. The carrier is usually unaware of infection. **Early infection** is characterized by symptoms that develop within the first several weeks of infection and may suggest a common cold (raised temperature, enlarged lymph nodes, pharyngitis, joint problems), but their complications are much more severe.

## PRINCIPLES OF HIV PREVENTION

Casual sexual activity, particularly having unprotected sex (without a condom), is associated with a serious risk of HIV transmission<sup>(1,3,5,6,9)</sup>. This also refers to using the same needles by more than one person.

Why is using condoms so important during sexual activity? Because a condom is the only means of contraception that is not only a birth control method, but also protects from venereal diseases and HIV infection. Thanks to condoms 80–95% of infections, which would otherwise happen, can be prevented.

HIV is detected with the use of anti-HIV antibody testing. Their appearance is a response to infection. Studies on p24 antigen, which appears in the blood earlier than antibodies produced by the immune system, are underway. Such tests can be conducted free of charge in the consultation and diagnostics centers of the National AIDS Centre. At least one such facility can be found in each major city.

**There are many myths concerning HIV and AIDS.** Therefore, the most common and the most dangerous ones should be disproved:

- HIV and AIDS are frequently confused; HIV is a virus which, if untreated, can contribute to the development of AIDS – a disease.
- An infection can affect everyone; it is not only a drug addict virus.
- A woman with HIV can have a healthy child; however, it is not always possible.
- Sex with condoms reduces the risk of infection, but does not exclude it.
- Insects are no threat – they do not transmit HIV.
- Using the articles/utensils belonging to an HIV-positive person does not result in infection.

## AIDS TREATMENT

An effective method for HIV treatment has so far not been developed. The only possible solution is to gradually reduce the development of the virus and prevent it from permeating into cells. Various agents are used for these purposes. The effect of the therapy is a reduction of the amount of the virus to the minimum, which enables the restoration of the immune system. The therapy makes it possible to maintain the patient's life for many years. The treatment is reimbursed both in Poland and other countries of the European Union<sup>(1,3,6,7)</sup>.

## LECZENIE AIDS

Nie opracowano dotąd skutecznej metody wyleczenia zakażenia HIV. Jedyne możliwe rozwiązanie to stopniowe powstrzymywanie rozwoju wirusa, utrudniające mu wnikanie do komórek. W tym celu stosuje się różne preparaty. Efektem terapii jest zmniejszenie ilości wirusa we krwi do minimum, co umożliwi odbudowę układu odpornościowego. Leczenie pozwala utrzymać pacjenta przy życiu przez wiele lat. Zarówno w Polsce, jak i w innych krajach Unii Europejskiej jest refundowane<sup>(1,3,6,7)</sup>.

## PROFILAKTYKA – ZALECENIA CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

Najpewniejsze sposoby na uniknięcie przeniesienia STD to powstrzymanie się od kontaktów seksualnych (pochwowych, analnych, oralnych) lub pozostawanie w długotrwałym związku monogamicznym z niezakażonym partnerem. Przed podjęciem aktywności seksualnej wskazane jest wykonanie badań w kierunku STD, w tym HIV<sup>(3,5-7)</sup>. W przypadku stosunków z partnerem o nieznanym statusie STD bądź zakażonym należy stosować prezerwatywę.

Szczepienia ochronne są skuteczną metodą zapobiegającą przeniesieniu STD, ale – oprócz szczepień przeciwko WZW typu B i HPV – mają ograniczoną dostępność. Prezerwatywy dla mężczyzn to skuteczna metoda profilaktyki<sup>(6)</sup>; prezerwatywy dla kobiet mają podobne cechy ochronne, wymagające jednak dalszej oceny klinicznej<sup>(2,4,8)</sup>.

Stosowanie samych środków plemnikobójczych nie jest zalecaną metodą ochrony przed HIV, rzeżączką i chlamydiami. Rutynowe używanie tych środków może nawet zwiększyć ryzyko transmisji HIV. Podobnie prezerwatywy nawilżone nonoksynolem-9 zwykle nie zwiększają marginesu bezpieczeństwa.

Choroby przenoszone drogą płciową, choroby weneryczne nastolatków są przedmiotem troski służby zdrowia i całego społeczeństwa<sup>(1,6,9)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Zasady zapobiegania chorobom przenoszonym drogą płciową oraz ich kontroli opierają się na zaleceniach dotyczących edukacji i poradnictwa promujących bezpieczne zachowania seksualne oraz identyfikację bezobjawowych osób zakażonych i/lub osób z objawami klinicznymi. Odnosi się to również do ludzi, którzy sami nie szukają możliwości diagnostyki i leczenia.

Szczególnie ważne są: skuteczna diagnostyka i właściwe leczenie osób zakażonych, identyfikacja, ocena i leczenie ich partnerów seksualnych, szczepienia poprzedzające ekspozycję osób zagrożonych STD, a także przeprowadzanie podstawowych, zalecanych badań w przypadku podejrzenia jednej z tych chorób. Według rekomendacji PTG należy wykonywać badania na obecność:

## PROPHYLAXIS – RECOMMENDATIONS OF THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

The most certain methods enabling STDs to be avoided are refraining from sexual activity (vaginal, anal or oral) or remaining in a long-term monogamous relationship with an uninfected partner. A test for STDs, including HIV, is recommended prior to the initiation of sexual intercourse<sup>(3,5-7)</sup>. In the event of a sexual contact with a partner of unknown STD status or an infected one, a condom should be used.

Protective vaccines are an effective method for STD prevention but, apart from hepatitis B and HPV, their availability is limited. Male condoms are effective means of prophylaxis<sup>(6)</sup>; female condoms have similar protective properties, but they require further clinical assessment<sup>(2,4,8)</sup>.

The usage of spermicides alone is not recommended in the prevention of HIV, gonorrhea and chlamydia infection. A routine use of such products can even increase the risk of HIV transmission. Additionally, condoms lubricated with nonoxynol-9 do not usually increase the safety margin.

Sexually transmitted diseases and venereal diseases in adolescents are a matter of concern for the health care and the entire society<sup>(1,6,9)</sup>.

## CONCLUSION

The principles of preventing sexually transmitted diseases and their control are based on recommendations regarding education and counselling that promote safe sexual activity and identification of asymptomatic infected individuals and/or persons with clinical signs. This also refers to persons who do not seek diagnosis and treatment themselves.

The following are of particular importance: effective diagnosis and treatment of infected individuals, identification, assessment and treatment of their sexual partners, vaccination of persons at risk of STD as well as conducting basic, recommended tests if one of these diseases is suspected. According to the guidelines of the Polish Gynecological Society, the following tests should be conducted:

- for chlamydia;
- for gonorrhea;
- for syphilis;
- for HIV.

Moreover, if clinical signs or interview lead to suspicions, one should carry out tests for:

- bacterial vaginosis;
- fungal vulvovaginitis;
- trichomoniasis;
- genital herpes;
- pruritus;
- pediculosis pubis;

- chlamydii;
- rzeżączki;
- kiły;
- HIV.

Dodatkowo, gdy wskazują na to objawy albo wywiad chorobowy, przeprowadza się badania w kierunku:

- bakteryjnej waginozy;
- grzybiczego zapalenia sromu i pochwy;
- rzęsotkowicy;
- opryszczki płciowej;
- świerzbu;
- wszawicy łonowej;
- mięczaka zakaźnego;
- ziarniniaka pachwinowego;
- wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Najpewniejsze sposoby na uniknięcie przeniesienia STD to powstrzymanie się od kontaktów seksualnych (pochwowych, analnych, oralnych) lub pozostawanie w długotrwałym związku monogamicznym z niezakażonym partnerem. Przed podjęciem aktywności seksualnej wskazane jest wykonanie badań w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową, w tym w kierunku HIV. W przypadku stosunków z partnerem o nieznanym statusie STD albo już zakażonym należy stosować prezerwatywę.

Szczepienia ochronne są skuteczną metodą zapobiegającą przeniesieniu STD, ale – oprócz szczepień przeciwko WZW typu B i HPV – mają ograniczoną dostępność. Prezerwatywy dla mężczyzn to skuteczna metoda profilaktyki. Prezerwatywy dla kobiet mają podobne cechy ochronne, wymagające jednak dalszej oceny klinicznej<sup>(6,10)</sup>.

#### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

#### Piśmiennictwo/References

1. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J *et al.*: Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370: 890–907.
2. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S *et al.*: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518–527.
3. Smith JS, Lindsay L, Hoots B *et al.*: Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621–632.
4. Viscidi RP, Snyder B, Cu-Uvin S *et al.*: Human papillomavirus capsid antibody response to natural infection and risk of subsequent HPV infection in HIV-positive and HIV-negative women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 283–288.
5. Schwarz TF, Leo O: Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: improving upon nature. *Gynecol Oncol* 2008; 110: S1–S10.
6. Pawlaczyk M, Jarząbek G, Pawlaczyk MT *et al.*: Choroby zapalne sromu i pochwy u dziewcząt (*vulvovaginitis*) w różnych okresach rozwojowych. *Ginekol Prakt* 2006; 88: 16–18.
7. Harper D, Gall S, Naud P *et al.*: Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix™ (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). *Gynecol Oncol* 2008; 109: 158–159.
8. FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–1927.
9. Spaczyński M, Nowak-Markwitz E, Basta A *et al.*: Polish Gynecology Society: Polish Gynecology Society Guidelines for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer. *Ginekol Pol* 2007; 78: 185–190; supl. 1–6.
10. Majewski S, Sikorski M: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Zakażeń HPV (PTPZ-HPV) dotyczące stosowania profilaktycznych szczepionek przeciw HPV. *Przew Lek* 2008; 1: 222–227.

#### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.*



Joanna Kozaka

## Kliniczny przebieg choroby nowotworowej a przystosowanie psychiczne The clinical course of cancer and mental adjustment

### Клиническое протекание онкологического заболевания и психическая приспособленность

Instytut Psychologii Uniwersytetu Gdańskiego

Adres do korespondencji: Dr n. hum. Joanna Kozaka, Instytut Psychologii Uniwersytetu Gdańskiego, ul. Bażyńskiego 4, 80-952 Gdańsk, tel.: 58 523 43 24 (sekretariat), e-mail: jkozaka@gmail.com

Institute of Psychology, University of Gdańsk, Poland

Correspondence: Dr n. hum. Joanna Kozaka, Institute of Psychology, University of Gdańsk, Poland, Bażyńskiego 4, 80-952 Gdańsk, Poland, tel.: +48 58 523 43 24 (office), e-mail: jkozaka@gmail.com

#### Streszczenie

Celem artykułu jest przedstawienie podstawowych aspektów psychologicznego funkcjonowania w sytuacji zmagania się z rozpoznaniem i leczeniem choroby nowotworowej. Poruszono zagadnienia dystresu doświadczanego przez chorych na raka i przedstawiono czynniki predysponujące do jego większego nasilenia. Omówiono kwestie wpływające na poziom adaptacji do sytuacji choroby i leczenia, które ujęto w trzech wymiarach: czynniki związane z osobą chorego, samą chorobą nowotworową oraz kontekstem życiowym pacjenta. Poświęcono uwagę leczeniu przeciwnowotworowemu, które jest niezwykle obciążające dla chorego i w wielu przypadkach stanowi duże wyzwanie w satysfakcjonującym przystosowaniu się do niego. Niezwykle istotna dla osób pracujących z chorymi czy towarzyszącymi im w chorobie z pozycji bliskiego jest świadomość specyfiki psychologicznych reakcji na poszczególne etapy choroby nowotworowej. W pracy scharakteryzowano psychologiczne reakcje na diagnozę raka, omówiono specyfikę czasu remisji, a także ewentualnego nawrotu oraz przedstawiono opis fazy zaawansowanej i terminalnej. Wymienione etapy zaprezentowano poprzez osobiste znaczenie danej fazy nowotworu dla chorego, wymieniono najczęściej doświadczane emocje, a także ukazano zadania natury psychologicznej, z jakimi zmagają się pacjenci w poszczególnych okresach choroby. Ostatnia część pracy dotyczy potrzeb informacyjnych pacjentów. Jakość i poziom komunikacji chorego z zespołem leczącym znacząco wpływa na radzenie sobie z chorobą i jej leczeniem. Zobrazowano najczęściej wnoszone potrzeby pacjentów i/lub ich rodzin na poszczególnych etapach rozwoju nowotworu i podejmowanego leczenia.

**Słowa kluczowe:** psychologiczne reakcje na rozpoznanie i leczenie raka, dystres, adaptacja w sytuacji choroby nowotworowej, etapy choroby nowotworowej, potrzeby informacyjne chorych

#### Abstract

The aim of the article is to present the basic aspects of psychological functioning in the situation when an individual struggles with the diagnosis and treatment of cancer. The article discusses issues of distress experienced by cancer patients and factors predisposing to more severe distress. Moreover, the problems affecting the level of adjustment to the situation of disease and treatment are discussed and presented in three dimensions: as factors associated with the patient as an individual, with the disease itself and with the context of patient's life. Attention is paid to anticancer treatment, which is a huge burden for patients and, in many cases, adjustment to such a burden is a considerable challenge. The awareness of the specificity of psychological reactions to individual stages of the disease is significant for people who work with such patients or relatives who accompany them through their disease. The paper provides a characteristics of a psychological reaction to the diagnosis of cancer and presents the specific character of the remission period as well as a possible recurrence. Moreover, it discusses the advanced and terminal phases of the disease. The aforementioned stages are presented based on personal relevance of a given stage to the individual patient. Furthermore, the most common emotions are described and the psychological tasks with which patients struggle in the given stages of cancer are discussed. The last part of the paper concerns patients' need for information. The quality and level of communication of the patient

with the therapeutic team considerably affects the way they cope with the disease and therapy. The paper also discusses the most commonly mentioned needs of patients and/or their families at individual stages of the disease and phases of treatment.

**Key words:** psychological reactions to diagnosis and treatment of cancer, distress, adjustment to cancer, stages of disease, information needs

## Содержание

Целью статьи является представление основных аспектов психологического функционирования в ситуации борьбы с определением и лечением онкологического заболевания. Затронуты вопросы дистресса, испытываемого больными раком, и представлены факторы, предрасполагающие к его большей интенсивности. Представлены вопросы, влияющие на уровень адаптации к ситуации, связанной с болезнью и лечением, которые представлены в трех измерениях: факторы, связанные с больным, самим онкологическим заболеванием и жизненным контекстом пациента. Уделено внимание противоопухолевому лечению, которое является очень обременяющим для больного, и во многих случаях бывает огромным вызовом в удовлетворяющим приспособлении к нему. Очень существенным для работающих с больными либо сопровождающих их во время болезни с позиции близкого человека является сознание специфики психологических реакций на отдельные этапы онкологического заболевания. В работе охарактеризованы психологические реакции на диагноз рака, обсуждена специфика периода ремиссии, а также возможного рецидива и представлено описание продвинутой и терминальной фазы. Перечисленные этапы представлены посредством личного значения данной стадии рака для больного, перечислены наиболее частые переживаемые эмоции, а также указаны задания психологической природы, с которыми борется пациент в отдельных периодах болезни. Последняя часть работы касается информационных потребностей пациентов. Качество и уровень коммуникации больного с лечащим персоналом значительно влияет на то, как пациент справляется с болезнью и ее лечением. Представлены наиболее частые вносимые потребности пациентов и/либо их семей на отдельных этапах развития рака и предпринятого лечения.

**Ключевые слова:** психологические реакции на диагноз и лечение рака, дистресс, адаптация в ситуации онкологического заболевания, этапы онкологического заболевания, информационная потребность у больных

## DYSTRES CHORYCH NA RAKA

**K**liniczny przebieg choroby nowotworowej wiąże się z wieloma sytuacyjnymi stresorami, które wpływają na psychologiczne przystosowanie chorego. **Dystres** w psychoonkologii jest definiowany jako wieloczynnikowe, nieprzyjemne przeżycie emocjonalne o podłożu psychologicznym, społecznym i/lub duchowym zlokalizowane w dowolnym miejscu na skali od całkowicie prawidłowego uczucia bezbronności, smutku i strachu do paraliżujących problemów typu depresji, paniki, izolacji towarzyskiej i kryzysu duchowego. To przeżycie ingeruje w zdolność do efektywnego radzenia sobie z nowotworem, jego fizycznymi symptomami i leczeniem. Taką definicję dystresu przyjmuje National Comprehensive Cancer Network<sup>(1)</sup>. Ta długa i prawdopodobnie odbierana jako zawiła definicja pokazuje *continuum* dystresu od stanu normalnego aż do problemów w istotny sposób zaburzących funkcjonowanie chorego.

### Czynniki ryzyka silnego dystresu w chorobie nowotworowej

Ważne jest, aby lekarz zauważał osoby szczególnie narażone na przeżywanie zwiększonego dystresu. Do grupy chorych predysponowanych do doświadczania silnego dystresu należą osoby:

## DISTRESS OF CANCER PATIENTS

**T**he clinical course of cancer is associated with numerous situational stressors which affect psychological adjustment of patients. **Distress** in psycho-oncology is defined as a multifactorial unpleasant emotional experience of a psychological social, and/or spiritual nature that may interfere with the ability to effectively cope with cancer, its physical symptoms and its treatment. It extends over a range from completely natural feelings of helplessness, sadness and fear to overpowering problems such as depression, panic, social isolation and spiritual crisis. This experience interferes with the ability to effectively cope with cancer, its physical symptoms and treatment. The definition of distress presented above is acknowledged by the National Comprehensive Cancer Network<sup>(1)</sup>. Such a long definition, probably perceived as complex, shows a *continuum* of distress from a normal condition up to problems that considerably disturb functioning.

### Risk factors for severe distress in cancer patients

It is important that a physician notice persons at particular risk of more intense distress. Persons predisposed to experiencing severe distress include:

- młodsze;
- ze złą prognozą onkologiczną;
- takie, które zakończyły związek partnerski (w separacji, rozwiedzione, owdowiałe);
- żyjące samotnie;
- otrzymujące małe wsparcie społeczne;
- posiadające dzieci w wieku poniżej 21 lat;
- przeżywające problemy ekonomiczne;
- mające kłopoty małżeńskie lub rodzinne;
- doświadczające skumulowanych wydarzeń stresowych;
- z przeszłym lub aktualnym uzależnieniem od alkoholu lub innych substancji<sup>(2)</sup>.

Osoby przeżywające zwiększony dystres powinny być kierowane do psychologa i/lub psychiatry.

### PRZYSTOSOWANIE DO CHOROBY NOWOTWOROWEJ

To, jak chory funkcjonuje, zależy od stopnia adaptacji do sytuacji choroby i leczenia. Psychologiczna adaptacja (przystosowanie) do choroby nowotworowej jest trwającym w czasie procesem obejmującym wiele różnych stresorów związanych z chorobą. Wskaźnikami satysfakcjonującej adaptacji są:

- kontynuowanie aktywnego zaangażowania w codzienne życie;
- zdolność do minimalizowania przeszkód (zakłóceń) w realizowaniu ról społecznych;
- umiejętność radzenia sobie z emocjonalnym dystresem<sup>(3)</sup>.

Ryc. 1 przedstawia model trzech klas czynników wpływających na adaptację do choroby nowotworowej. Model ten podkreśla dynamikę procesu adaptacji i dodatkowo ukazuje

- younger patients;
- patients with unfavorable prognosis;
- patients who have ended their relationships (in separation, divorced, widow/widower);
- patients who live alone;
- patients who receive poor social support;
- patients who have children younger than 21;
- patients having economic problems;
- patients having marital or family problems;
- patients who experience cumulative stressful situations;
- patients who used to be or are addicted to alcohol or to other substances<sup>(2)</sup>.

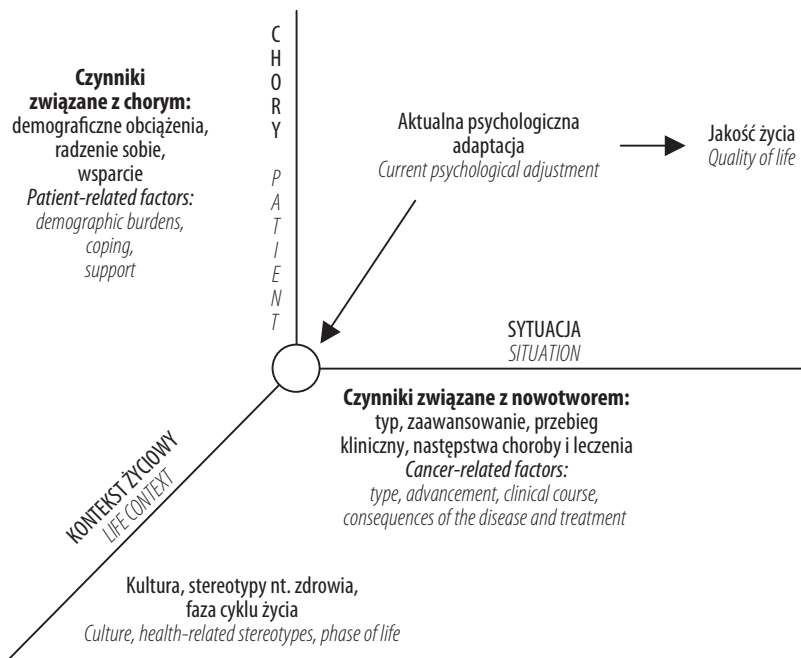
Persons who experience more intense distress should be referred to a psychologist and/or psychiatrist.

### ADJUSTMENT TO CANCER

The manner in which patients function depends on the degree of adjustment to their disease and to treatment. Psychological adjustment to cancer is a process that continues over time and encompasses multiple various stressors associated with the disease. The indicators of satisfactory adjustment are:

- continuing active engagement in one's daily life;
- ability to minimize obstacles (disturbances) in fulfilling one's social roles;
- ability to cope with emotional distress<sup>(3)</sup>.

Fig. 1 presents a model of three classes of factors that affect adjustment to cancer. The model emphasizes the dynamics of adjustment and, what is more, it shows a relationship between adjustment and the quality of life. The quality of life is understood as a result of the adjustment process. The more effective the process is, the better the quality of life<sup>(4)</sup>.



Ryc. 1. Model psychologicznej adaptacji w chorobie nowotworowej<sup>(4)</sup>  
Fig. 1 Model of psychological adjustment in cancer<sup>(4)</sup>



związek między adaptacją a jakością życia. Jakość życia jest tu rozumiana jako wynik procesu adaptacji. Im skuteczniejszy jest proces adaptacji, tym lepsza jakość życia<sup>(4)</sup>.

Różnorodność czynników wpływających na adaptację chorego obejmuje między innymi takie, które wiążą się z samą chorobą nowotworową, osobą chorego (na przykład przeszłość chorego – obciążenia, czynniki demograficzne, style i strategie radzenia sobie), kontekst społeczny (wsparcie społeczne), fazę cyklu życia, kulturowe i zdrowotne schematy, stereotypy wpływające na sytuację, a także kliniczny przebieg choroby<sup>(3)</sup>.

### Adaptacja do choroby i jej leczenia a czynniki związane z samą chorobą

Na przystosowanie do sytuacji choroby ma wpływ szereg czynników powiązanych z samym nowotworem: jego rodzaj (na przykład *carcinoma*, *sarcoma*), lokalizacja, stopień zaawansowania, ewentualna obecność przerzutów, rokowanie, przebieg kliniczny, leczenie i jego następstwa. Te czynniki pokazują, jak poważna jest sytuacja medyczna chorego, i przez to wpływają na psychologiczne przystosowanie<sup>(3)</sup>. Ważnym czynnikiem oddziałującym na przystosowanie psychiczne jest stopień **zaawansowania** nowotworu. Diagnoza raka o niepomyślnym rokowaniu wiąże się z doświadczaniem bardzo nasilonego dystresu<sup>(5)</sup>.

Przystosowanie psychiczne w dużym stopniu zależy od **lokalizacji** choroby, od konsekwencji, jakie ta lokalizacja ma dla chorego. Na przykład nowotwory usytuowane w widocznym miejscu, na przykład w okolicy głowy i szyi, naruszają ważne funkcje życiowe, kontakty, komunikację z innymi. Zaburzenia mowy, jakie często pojawiają się w przebiegu tych chorób, mogą prowadzić do izolacji społecznej, a dodatkowe oszpeccenie wpływa także na obniżenie samooceny. Częste są tu również zaburzenia jedzenia, które nie pozostają bez wpływu na adaptację<sup>(6-8)</sup>.

Choroby, które dotyczą obszarów kojarzonych z kobiecością i męskością (na przykład rak piersi, jajnika, macicy, jądra), również mają konsekwencje dla postrzegania swojej roli związanej z płcią, seksualnością, płodnością<sup>(9-12)</sup>.

Nowotwory płuc – ze względu na bardzo szybki, wieloobjawowy przebieg i bardzo ciężkie objawy (na przykład duszność, krwioplucie) – należą do grupy chorób stanowiących duże wyzwanie adaptacyjne<sup>(13-15)</sup>.

Choroby zlokalizowane w przewodzie pokarmowym cechuje późne rozpoznawanie, a dodatkowo towarzyszą im kłopoty z jedzeniem, nudności i wymioty, biegunki czy zaparcia, bóle, wzdęcia, utrata wagi, osłabienie, co wiąże się z dużym dystresem<sup>(16)</sup>. Nowotwory jelita grubego z powodu leczenia powodują zaburzenia funkcjonowania społecznego, wycofywanie się z aktywności, a także zmiany w obrazie siebie. Wyłoniona przetoka stomijna sprawia często kłopoty w pielęgnacji, w prowadzeniu życia towarzyskiego, a także seksualnego<sup>(17,18)</sup>.

Wiele badań pokazuje, że szczególnie duże natężenie symptomów takich jak lęk i depresja obserwuje się u chorych z rakiem trzustki<sup>(5)</sup>.

The diversity of factors that affect adjustment of patients encompass, among others, the factors associated with the disease itself, with the patient as an individual (for instance, his or her past – burdens, demographic factors as well as coping styles and strategies), social context (social support), life cycle phase, cultural and health-related standards, stereotypes affecting the situation as well as the clinical course of cancer<sup>(3)</sup>.

### Adjustment to the disease and its treatment vs. disease-related factors

Adjustment to cancer is affected by a number of factors associated with cancer itself: its type (for instance carcinoma, sarcoma), localization, grade or stage, presence of metastases, prognosis, clinical course as well as treatment and its complications. These factors show how serious the medical situation of the patient is and therefore affect psychological adjustment<sup>(3)</sup>.

An important factor that affects mental adjustment is the **grade** of cancer. The diagnosis of cancer with unfavorable prognosis is associated with experiencing intense distress<sup>(5)</sup>. Mental adjustment largely depends on the **localization** of the disease and the consequence it will have. For instance, cancers localized in a visible site, e.g. in the region of the head and neck, interfere with important life functions, contacts and communication with other people. Speech impairment, which frequently takes place in the course of these diseases, may lead to social isolation. Additionally, mutilation also negatively affects self-assessment. Eating disorders, which also affect adjustment, are common as well<sup>(6-8)</sup>. Diseases affecting areas associated with femininity and masculinity (e.g. cancer affecting the breasts, ovaries, uterus or testicles) also have an influence on perceiving one's role connected with their sex, sexuality and fertility<sup>(9-12)</sup>. Lung cancers, due to their rapid course as well as multiple and very severe symptoms (e.g. dyspnea, hemoptysis), belong to the group of diseases that are very difficult to adjust to<sup>(13-15)</sup>.

Diseases localized in the gastrointestinal tract are characterized by a late diagnosis and accompanying eating disorders, nausea, vomiting, diarrhea or constipation, flatulence, weight loss and fatigue, which are associated with considerable distress<sup>(16)</sup>. For instance, colorectal cancers, due to their treatment, cause disorders in social functioning, withdrawal from social activity and changes in self-esteem. The stoma performed frequently causes problems in care as well as disorders in social and sexual life<sup>(17,18)</sup>.

Numerous studies reveal that a considerable accumulation of symptoms, such as anxiety and depression, is observed in patients suffering from pancreatic cancer<sup>(5)</sup>.

### Specificity of anticancer treatment and adjustment

Treatment applied in oncology consists in conducting radical therapies that entail undesirable consequences of somatic, mental and social nature. It is difficult for patients

## Specyfika leczenia przeciwnowotworowego a adaptacja

Leczenie stosowane w onkologii polega na podejmowaniu radykalnych metod terapii, które pociągają za sobą wiele niepożądanych konsekwencji natury somatycznej, psychicznej i społecznej. Chorym dużo trudności sprawia konieczność podejmowania decyzji odnośnie do leczenia. Brakuje im wiedzy i pewności decyzji. Część pacjentów uskarża się na niedostatek informacji oferowanych przez lekarzy. Z drugiej strony leczenie daje nadzieję, mobilizuje do walki z chorobą. Stosowana terapia wywiera bardzo znaczący wpływ na przystosowanie psychiczne do choroby. **Leczenie chirurgiczne** jest metodą leczenia najlepiej psychicznie znoszoną, gdyż przemawia do wyobraźni, jest najbliższe doświadczeniom chorych. Operacja wiąże się jednak również z obawami przed powierzeniem komuś obcemu swojego życia w tak dosłowny sposób, ze strachem przed utratą kontroli czy śmiercią podczas zabiegu. Chorzy niepokoją się także tym, że mogą obudzić się w trakcie operacji. Wyższe natężenie lęku i niższy poziom optymizmu są charakterystyczne dla okresu przedoperacyjnego<sup>(19,20)</sup>. Pacjenci przeżywają wiele obaw w związku z przewidywanym uszkodzeniem ciała i następstwami zmian w funkcjonowaniu, w obrazie własnej osoby<sup>(21)</sup>. Te przedoperacyjne niepokoje są charakterystyczne dla wszystkich chorych leczonych w ten sposób, jednak w sytuacji nowotworu mogą być silniejsze, ponieważ bardzo często dopiero wynik zabiegu chirurgicznego jednoznacznie rozstrzyga o stopniu zaawansowania choroby. Leczenie operacyjne bardzo często jest uzupełniane innym rodzajem terapii, a to często wiąże się z doświadczaniem długotrwałego stresu.

Informacja o konieczności zastosowania **chemioterapii** najczęściej budzi obawy chorego. Potoczna wiedza o tym rodzaju leczenia przeciwnowotworowego jest w pewnym sensie największa, ponieważ często stosuje się podawanie cytostatyków. Jednak ta wiedza jest fragmentaryczna i nieprawdziwa. Informacje na temat tego leczenia pochodzą z osobistego doświadczenia chorych czy mass mediów, które akcentują dramatyzm sytuacji, a pomijają specyfikę konkretnego przypadku klinicznego. Niedostatek fachowej wiedzy o chemioterapii prowadzi do wielu negatywnych postaw, irracjonalnego strachu i niezrozumienia tego leczenia. Doświadczanie emocjonalnego dystresu jest uniwersalną reakcją chorych otrzymujących chemioterapię. Istnieje wiele źródeł tego dystresu: zakres i uciążliwość objawów niepożądanych, cechy indywidualne chorego (na przykład osobowość, style radzenia sobie), wiek, diagnoza, zaawansowanie choroby, intencja leczenia (radykalna, paliatywna). Przeżywanie silnego lęku może wiązać się ze zwiększonym oczekiwaniem i skupieniem na doświadczanych objawach niepożądanych, a także utrudniać rozumienie aktualnych następstw terapii i swojego położenia. Niepokój, niepewność, często także brak adekwatnych informacji o leczeniu mogą manifestować się nawet antycypacyjnymi wymiotami<sup>(22,23)</sup>. Poza wymienionymi już objawami niepożądanymi

to make decisions concerning their treatment. They lack knowledge and certainty of their decisions. Some patients complain about the lack of information passed on by physicians. On the other hand, the treatment gives hope and mobilizes patients to fight with the disease. The therapy applied has a significant influence on mental adjustment to the disease.

**Surgical treatment** is the part of the therapy with which patients cope with well mentally. This is because they can imagine it and it is the closest to their experiences. Surgery, however, is associated with fear of entrusting one's life into someone else's hands in such a literal way and with fear of losing control or dying during the procedure. Patients are also worried that they might not wake up after the procedure. A greater intensity of anxiety and lower level of optimism are characteristic of the preoperative period<sup>(19,20)</sup>. Patients experience many fears related to anticipated damage done to their body and consequent changes in functioning and perceiving their own selves<sup>(21)</sup>. Such preoperative concerns are typical of all patients who receive surgical treatment, but may be more severe in cancer patients since frequently it is the outcome of the surgery that determines the stage of the disease with certainty. Surgical treatment is often complemented with other therapies, which are frequently associated with long-term stress exposure.

The information about the need of implementing **chemotherapy** usually raises concerns of patients. In a way, the common knowledge concerning this anticancer treatment is the largest since cytostatics are often administered. However, this knowledge is fragmentary and untrue. The information concerning this type of treatment comes from personal experiences of patients or from the mass media which stress the dramatic nature of a situation and omit the aspects of the specificity of a given clinical case. The shortage of specialist knowledge on chemotherapy leads to negative attitudes, irrational fear and failure to understand this therapy.

Experiencing emotional distress is a universal reaction of patients receiving chemotherapy. There are many sources of such distress, e.g.: the range and persistence of adverse reactions, individual characteristics of a patient (personality, coping styles), age, diagnosis, stage of the disease and intention of the therapy (radical, palliative). Severe anxiety may be associated with increased expectations and focusing on experiencing undesirable effects. This may also prevent understanding of the current consequences of the therapy and one's situation. Anxiety, uncertainty and frequently the lack of adequate information concerning treatment may manifest themselves even with anticipatory vomiting<sup>(22,23)</sup>. Apart from the adverse reactions of chemotherapy, patients also suffer from fatigue, nausea and vomiting, diarrhea, sleeplessness, loss of appetite, change in body weight, change of taste or depression. Many of these symptoms affect everyday life, the way patients see their own body, relationships with family members or sexual life. Therefore, normal activity is temporarily impossible for a lot of patients.

chemioterapii chorzy cierpią z powodu zmęczenia, nudności i wymiotów, biegunki, bezsenności, utraty apetytu, zmiany wagi ciała, zmiany smaku czy depresji. Wiele z tych symptomów wpływa na codzienne życie pacjentów, obraz własnego ciała, relacje w rodzinie czy funkcjonowanie seksualne. W związku z tym dla wielu chorych normalna aktywność życiowa jest tymczasowo niemożliwa do osiągnięcia.

Carelle i wsp.<sup>(24)</sup> prosili badanych o ocenę, które niepożądane efekty chemioterapii są najbardziej uciążliwe. Pacjenci na pierwszym miejscu wymienili zaburzenia w życiu rodzinnym i układach z partnerem. Łysienie podawano jako drugie, a zmęczenie jako trzecie pod względem uciążliwości. Wpływ leczenia na aktywność zawodową czy zajęcia domowe, na aktywność społeczną oraz utratę zainteresowania seksem wymieniano w następnej kolejności.

Niepokój ma tendencje do fluktuowania w trakcie terapii trwającej często kilka miesięcy. Najczęściej obserwuje się wzrost niepokoju, kiedy zbliża się kolejny cykl chemioterapii. Trudne są również naprzemienne okresy lepszego i gorszego funkcjonowania. Obserwacje chorych otrzymujących chemioterapię pokazują również duże mobilizowanie zasobów (czyli tego wszystkiego, co pomaga radzić sobie) radzenia sobie w trakcie tego leczenia<sup>(25)</sup>.

Stosowanie leczenia systemowego może wiązać się – z racji wpływu na centralny układ nerwowy – z następstwami natury neuropsychologicznej, zmianami w procesach poznawczych (takimi jak zaburzenia koncentracji, pamięci czy depresja), zaburzeniami orientacji, drażliwością, pobudzeniem<sup>(26-29)</sup>. Objawy te niejednokrotnie utrzymują się przez długi czas od zakończenia leczenia<sup>(30)</sup>.

Stosowanie **radioterapii** wiąże się z wykorzystaniem aparatury emitującej promieniowanie, co w połączeniu z ogólną obawą przed promieniowaniem jonizującym powoduje, że wielu chorych ma lękowe nastawienie do tego typu terapii. Jest to związane również z tajemniczością tej metody leczenia (bardzo mała wiedza społeczna na temat radioterapii). Bardzo dokładne przygotowywanie, planowanie leczenia, wymóg ścisłej współpracy chorego, konieczność codziennego leżenia (przez krótki czas) w takiej samej pozycji w izolacji dodatkowo nasila lęk, niepewność czy zagrożenie przeżywane w związku z leczeniem. Poza tym wielu chorych doświadcza dużego smutku, złości, poczucia nierozumienia sytuacji, społecznego wycofania<sup>(31,32)</sup>.

Leczenie promieniowaniem jonizującym wiąże się również z szeregiem objawów niepożądanych, których charakter zależy z reguły od lokalizacji obszaru napromieniania, wielkości zastosowanej dawki, a także od wieku chorego. Zmęczenie jest objawem najczęściej spotykanym. Pewnej grupie pacjentów trudność sprawia radzenie sobie (także emocjonalne) z odczynem popromiennym i z pogarszającym się ogólnym samopoczuciem w trakcie leczenia.

Chorzy otrzymujący radioterapię zmagają się także z odległymi objawami niepożądanymi. Wiele osób poddawanych radioterapii, podobnie jak pacjenci leczeni innymi metodami, wymaga pomocy psychologicznej<sup>(33,34)</sup>.

Carelle *et al.*<sup>(24)</sup> asked their respondents to assess which undesirable effects of chemotherapy were the most inconvenient. The first place was given to disturbed family life and relationships with their partners. Hair loss was assessed as the second most inconvenient reaction, and fatigue – as the third. The impact of treatment on professional activity or household tasks, social activity and loss of libido were mentioned as well.

Anxiety tends to fluctuate in the course of the therapy which usually takes several months. It increases when the next chemotherapy cycle approaches. Alternating periods of better and worse functioning are also difficult. The observation of patients during chemotherapy reveals considerable mobilization of coping resources (i.e. of all that helps cope with the situation) during such a therapy<sup>(25)</sup>.

Systemic therapies, due to their influence on the nervous system, may be associated with neuropsychological consequences, changes in cognitive processes (such as attention and memory disorders or depression), orientation disorders, irritability or agitation<sup>(26-29)</sup>. These symptoms frequently persist for a long time after finishing the therapy<sup>(30)</sup>.

**Radiotherapy** is associated with using equipment that emits radiation. In connection with the general fear of ionizing radiation, this evokes anxiety in the attitude towards radiotherapy in many patients. This is also connected with a rather mysterious character of this treatment method (social knowledge about it is limited). Very thorough preparations for the therapy and planning the treatment as well as the need for close cooperation of the patient and the necessity to lie (for a short time) in isolation in the same position every day additionally enhance anxiety, uncertainty or feeling of threat. Moreover, a lot of patients experience intense sadness, anger, feeling of not understanding the situation and social withdrawal<sup>(31,32)</sup>.

The treatment with ionizing radiation is also associated with a range of adverse effects, the character of which depends on the site exposed to radiation, dosage and age of patients. Fatigue is the most common effect. It is difficult for some patients to cope (also emotionally) with the radiation reaction and deteriorating mood during treatment.

Patients receiving radiotherapy must also struggle with remote adverse effects. As those treated with other methods, numerous patients receiving radiotherapy need psychological help<sup>(33,34)</sup>.

### Mental adjustment vs. stages of disease and treatment

Numerous descriptions of phases or stages which are experienced by cancer patients may be encountered in the literature. The differentiation between individual phases is significant from the clinical and therapeutic points of view. It allows the situation and needs of patients to be understood well. For instance, a person who is being diagnosed functions differently from a patient in the palliative phase of treatment. Providing good medical and psychological help



## Przystosowanie psychiczne a fazy choroby i leczenia nowotworu

W literaturze spotyka się wiele propozycji ujęcia faz czy etapów, które napotykać chorzy zmagający się z nowotworem. Rozróżnianie poszczególnych faz ma duże znaczenie kliniczne i terapeutyczne. Pozwala dobrze rozumieć sytuację i potrzeby pacjenta. Inaczej na przykład funkcjonuje osoba dopiero diagnozowana w kierunku choroby nowotworowej, a inaczej chory w fazie leczenia paliatywnego. Stosowanie dobrej pomocy lekarskiej i psychologicznej zależy od uwzględniania specyfiki konkretnego etapu choroby i leczenia.

Szczegółowe wyróżnienie faz zmagania się z chorobą prezentuje ryc. 2.

Schemat prezentuje kontinuum chorowania na nowotwór od odkrycia niepokojących objawów do wyleczenia lub śmierci. Omówienie najważniejszych etapów zmagania się z chorobą i leczeniem zawarto w tab. 1. Ujęto w niej osobiste znaczenie danej fazy dla chorego, przedstawiono wybrane sposoby przeżywania poszczególnych etapów i zadania, jakie stawiają one przed chorym.

### Faza zauważenia symptomów (zwlekanie z diagnozą choroby)

Radzenie sobie z chorobą nowotworową rozpoczyna się od zauważenia pierwszych niepokojących objawów, co wiąże się z koniecznością podejmowania nowych decyzji. Ważny jest tu szybki kontakt z lekarzem, z czym w praktyce bywa różnie. Czasami to, jak szybko nastąpi ten kontakt, zależy od interpretacji objawów, która może mieć charakter:

1. lekceważenia: „To krwawienie jest mało ważne”;
2. wyolbrzymienia: „I tak już za późno, choroba jest nieuleczalna i nie mam już po co iść do lekarza”;
3. opóźniania: „Mam ważne sprawy do załatwienia, nie mam czasu na wizytę u lekarza”<sup>(36-39)</sup>.

depends on the specificity of individual stages of the disease and treatment.

A detailed presentation of the phases of the struggle with cancer is shown in Fig. 2.

The figure presents a continuum of suffering from cancer: from detecting alarming symptoms to curing the disease or death. A discussion of the most important stages of struggle with the disease and treatment is presented in Tab. 1. It includes personal meaning of a given phase to an individual patient, selected emotions associated with going through given stages and tasks that patients must face.

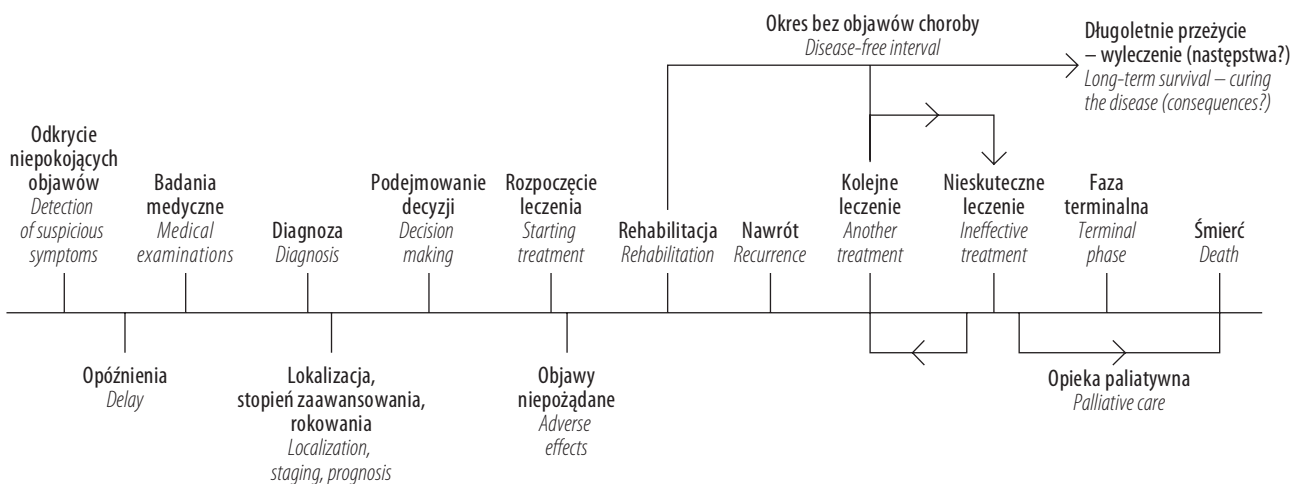
### Phase of detecting symptoms (delaying diagnosis)

Coping with cancer begins from detecting the first alarming symptoms, which is associated with the necessity to make new decisions. A rapid consultation with a physician is important here, which is not so easy in practice. Sometimes, the time at which an individual contacts the physician depends on the interpretation of symptoms which may have a nature of:

1. neglecting: “This bleeding is not very important;”
2. exaggerating: “It is too late already; the disease is untreatable and there is no need to go to the doctor;”
3. delaying: “I have important things to do, I do not have time to go to the doctor.”<sup>(36-39)</sup>

A lot of attention in research is paid to **delaying** the diagnosis, which is understood as the time between the appearance of the first signs of the disease and the first consultation with a physician<sup>(37)</sup>. The following stages of delay are distinguished:

1. **Appraisal delay** – this constitutes the greatest amount of time lost in diagnosing cancer and is connected with the difficulty in evaluating the severity of signs observed and individual ability to cope with their consequences.



Ryc. 2. Etapy chorowania na nowotwór<sup>(4)</sup>  
Fig. 2. Stages of cancer<sup>(4)</sup>

<b>DIAGNOZA</b> DIAGNOSIS	
<b>Osobiste znaczenie fazy</b> <i>Personal meaning of the phase</i>	Dlaczego ja? Co takiego zrobiłem? To przeze mnie. Ktoś mi tego życzył, ale kto? Czy to kara? Czy umrę? To nie może być prawda! To na pewno pomyłka! Myślenie o śmierci <i>Why me? What have I done? This is my fault. Someone wished me this, but who? Is it a punishment? Am I going to die? This cannot be true! This must be a mistake! Thoughts about death</i>
<b>Sposób przeżywania, objawy</b> <i>Experiencing the phase, symptoms</i>	Strach, lęk, depresja, zaprzeczanie, psychiczne odurwienie, poczucie chaosu, konfrontacja ze śmiercią, przerażenie, złość, gniew, utrata zaufania do siebie, własnego ciała, innych, Boga <i>Fear, anxiety, depression, denial, mental numbness, feeling of chaos, confrontation with death, terror, anger, loss of trust in oneself, one's body, in others or in God</i>
<b>Zadania fazy</b> <i>Tasks in this phase</i>	Zintegrować rzeczywistość diagnozy, tolerować emocjonalny stres i niepewność, akceptować większą zależność, przyjmować pomoc, przystosować się do systemu służby zdrowia, podjąć decyzje dotyczące leczenia, rozmawiać z innymi o diagnozie/chorobie, szukać sensu, osobistego znaczenia, rozumienia tej sytuacji <i>Integrate the reality of the diagnosis, tolerate emotional tension and uncertainty, accept greater dependency, accept help, adjust to the health care system, make decisions concerning treatment, talk with others about the diagnosis/disease, seek purpose, personal meaning and understanding of the situation</i>
<b>LECZENIE</b> TREATMENT	
<b>Osobiste znaczenie fazy</b> <i>Personal meaning of the phase</i>	Mam szansę pokonać chorobę. Czy uda mi się przetrwać leczenie? Jak dam sobie z tym radę? Dostanę truciznę, która pokona raka, ale może mnie zabić. Czy jeśli zapomnę o spotkaniu (z lekarzem), o terminie np. chemioterapii, umrę? Czy wypadną mi włosy? Będę łysy? Czy oni naprawdę wiedzą, co ze mną robią? Słyszałem, że ktoś zmarł krótko po leczeniu. Czy warto podejmować leczenie? Czy jestem radioaktywny? (dot. radioterapii) <i>I can fight the disease. Will I survive the treatment? How am I going to cope with it? I will get a poison that will help beat cancer, but can also kill me. If I forget about an appointment (with a doctor) or a date of e.g. chemotherapy, will I die? Will my hair fall out? Will I be bald? Do they really know what they are doing? I have heard that someone died shortly after treatment. It is worth trying and treating the disease? Am I radioactive? (concerning radiotherapy)</i>
<b>Sposób przeżywania, objawy</b> <i>Experiencing the phase, symptoms</i>	Strach, lęk, depresja, niepokój, poczucie chaosu, potrzeba kontroli, poczucie celu, konfrontacja ze zmianami w ciele, lęk przed intymnością i seksualnością, ulga, zaprzeczanie, antycypujące nudności i wymioty, unikanie, podatność na zranienie, ból <i>Fear, anxiety, depression, apprehension, feeling of chaos, need to control, feeling of purpose, confrontation with changes in the body, fear of intimacy and sexuality, relief, denial, anticipatory nausea and vomiting, avoidance, vulnerability to pain and to getting hurt</i>
<b>Zadania fazy</b> <i>Tasks in this phase</i>	Przystosować się do przewlekłej choroby i leczenia, podejmować decyzje odnośnie do przebiegu leczenia, traktować leczenie jako „nową pracę”, która wymaga nauki, mistrzostwa i uwagi, rozwijać i utrzymywać satysfakcjonujące relacje z pracownikami służby zdrowia, zmieniać patogeniczne myśli i uczucia, przeorganizować rodzinę, tak by mogła funkcjonować w trakcie leczenia, umieścić w codziennej rutynie konieczność leczenia, radzić sobie z ambiwalencją wobec leczenia, zrekonstruować obraz własnej osoby w następstwie zmian w ciele <i>Adjust to the chronic disease and treatment, make decisions concerning the treatment, treat the therapy as "a new job" which requires training, mastery and attention, develop and maintain satisfactory relationships with health care workers, change pathogenic thoughts and feelings, reorganize the family so that it can function during treatment, envisage the necessity to treat the disease in the daily routine, cope with ambivalence towards treatment, reconstruct the image of oneself following the changes in the body</i>
<b>REMISJA</b> REMISSION	
<b>Osobiste znaczenie fazy</b> <i>Personal meaning of the phase</i>	Mam drugą szansę, więc muszę być dobry. Muszę być pozytywnie nastawiony? Czy mogę myśleć, że wróciłem do normalnego życia? Pożyczono mi czas. Życie jest nieprzewidywalne – czekam na powrót choroby. Czy oni naprawdę znają się na tym? Nie jestem pewien, czy zawsze mogę ufać mojemu ciału. Odzyskałem kontrolę. Odzyskałem ponownie moje życie. Chcę pomóc innym, którzy przechodzą przez to, co mnie spotkało. Cały czas wiedziałem, że wygram tę bitwę. <i>I have the second chance so I must be good. Do I need to have a positive attitude? Can I think that I have returned to normal life? I was lent more time. Life is unpredictable – I am waiting for a recurrence. Do they really know what they are doing? I am not sure if I can trust my body at every occasion. I regained control. I got my life back. I want to help others who go through what happened to me. I knew all along that I would win</i>
<b>Sposób przeżywania, objawy</b> <i>Experiencing the phase, symptoms</i>	Wdzięczność, obawy przed nawrotem, ulga, obawa przed opuszczeniem (izolacją), samotność, hipercujność w kwestiach zdrowia, hipochondria, obsesyjne i intruzywne myśli, złość, gniew, zwiększona kontrola, szukanie sensu, strach, lęk <i>Gratefulness, fear of recurrence, relief, fear of abandoning (isolation), loneliness, hypervigilance concerning health, obsessive and intrusive thoughts, anger, increased control, looking for purpose/meaning, fear, anxiety</i>
<b>Zadania fazy</b> <i>Tasks in this phase</i>	Radzić sobie z rzeczywistością zmiany życia (już na zawsze), żyć z niepewnością, przystosować się do późnych następstw leczenia, szukać informacji odnośnie do długoterminowej adaptacji i wyleczenia, mniej polegać na służbie zdrowia, wrócić do „normalnego” życia, odsuwać lęk przed nawrotem, przeformułować role w rodzinie, wśród przyjaciół, w społeczności, w pracy, ustalić i/lub przeformułować cele i aspiracje, uczyć się ponownie zaufania do siebie i otoczenia, akceptować swoją śmiertelność bez natychmiastowego wywoływania dystresu <i>Cope with the situation of changing one's life (forever), live with uncertainty, adjust to late effects of treatment, look for information concerning long-term adjustment and about being cured, rely less on health care, return to the "normal life," move away the fear of recurrence, reformulate roles in the family, among friends, in the community and at work, specify and/or reformulate goals and aspirations, learn to trust oneself and the surrounding people again, accept one's mortality without evoking instant distress</i>
<b>NAWRÓT</b> RECURRENCE	
<b>Osobiste znaczenie fazy</b> <i>Personal meaning of the phase</i>	Co złego zrobiłem? Czy to przez moje negatywne nastawienie? Byłem głupi, mając nadzieję, że to się skończyło na zawsze. Pokonałem chorobę poprzednim razem, pokonam ją i teraz. Zawsze spotyka mnie coś złego. Mówią mi, że jestem w porządku, ale nie jestem. Znow muszę to wszystko przejść – jeszcze raz? To nie ma sensu. Poddaję się. <i>What have I done wrong? Is this because of my negative attitude? I was foolish to hope that this was over. I won the battle then, I will do it now again. Bad things always happen to me. They are telling me it is OK, but it is not. Do I have to go through it all – again? This is pointless. I give up</i>

Tab. 1. Psychologiczne aspekty fazy choroby nowotworowej i leczenia<sup>(35)</sup>Tab. 1. Psychological aspects of the phases of cancer and its treatment<sup>(35)</sup>

<b>Sposób przeżywania, objawy</b> <i>Experiencing the phase, symptoms</i>	Złość, gniew, depresja, lęk, szok, utrata nadziei, zaprzeczanie, poczucie winy, utrata zaufania, poczucie izolacji, duża podatność na zranienie, poczucie utraty kontroli, konfrontacja ze śmiercią, szukanie sensu <i>Anger, depression, anxiety, shock, loss of hope, denial, guilt, loss of trust, feeling of isolation, high vulnerability to being hurt, feeling of losing control, confrontation with death, looking for purpose/meaning</i>
<b>Zadania fazy</b> <i>Tasks in this phase</i>	Ponownie odzyskać nadzieję, akceptować niepewną przyszłość, rozumieć informacje dotyczące nowej sytuacji, odzyskać perspektywę czasową odpowiednio do zmian w rokowaniach, rozmawiać z ludźmi o nowej sytuacji, podejmować decyzje odnośnie do nowego leczenia, zintegrować rzeczywistość natury nowotworu i prawdopodobną śmierć z tego powodu, tolerować zmiany w codziennej rutynie i odgrywanych rolach, przystosować się do ponownego wzrostu zależności, ponownie inwestować w leczenie <i>Regain hope, accept uncertain future, understand information concerning the new situation, regain time perspective respective to changes in prognosis, talk to people about the new situation, make decisions concerning the new treatment, integrate the reality of the nature of cancer and a probable death due to this disease, tolerate changes in the everyday routine and social roles, adjust to increased dependency again, invest in treatment again</i>
<b>FAZA ZAAWANSOWANA</b> <i>ADVANCED PHASE</i>	
<b>Osobiste znaczenie fazy</b> <i>Personal meaning of the phase</i>	Tracę kontrolę. Czy zaproponują mi nowe leczenie? Co zrobiłem złego? Załamam się? <i>I am losing control. Will they offer a new treatment to me? What have I done wrong? Am I breaking down?</i>
<b>Sposób przeżywania, objawy</b> <i>Experiencing the phase, symptoms</i>	Depresja, lęk, strach, zaprzeczanie, gniew, złość, lęk przed intymnością, bliskością <i>Depression, fear, anxiety, denial, anger, fear of intimacy and closeness</i>
<b>Zadania fazy</b> <i>Tasks in this phase</i>	Utrzymać nadzieję, tolerować, akceptować opiekę medyczną, rozwijać umiejętności radzenia sobie, dbać o otwartą komunikację z rodziną, przyjaciółmi, pracownikami służby zdrowia, ocenić (i wybierać) leczenie i dostępne możliwości opieki <i>Maintain hope, tolerate and accept medical care, develop the ability to cope, care about open communication with the family, friends and health care workers, assess (and choose) therapies and methods of care</i>

Tab. 1. Psychologiczne aspekty fazy choroby nowotworowej i leczenia<sup>(35)</sup> (cd.)

Tab. 1. Psychological aspects of the phases of cancer and its treatment<sup>(35)</sup> (cont.)

Wiele uwagi w badaniach poświęcono **zwłękaniu** z diagnozą, które rozumiane jest jako okres pomiędzy pierwszymi zauważalnymi oznakami choroby a najbliższą konsultacją lekarską<sup>(37)</sup>. Wyróżnia się następujące etapy zwłękania:

1. **Zwłękanie z oceną symptomów** (*appraisal delay*) – stanowi ono większość czasu zwłoki w diagnozie nowotworu i wiąże się z trudnością oszacowania powagi obserwowanych objawów i swoich możliwości poradzenia z ich konsekwencjami;
2. **Zwłękanie z chorobą** (*illness delay*) – jest to liczba dni upływających od stwierdzenia przez osobę, że jest chora, do dnia, w którym postanowi skorzystać z pomocy lekarskiej. W tym okresie człowiek ocenia i decyduje, czy odczuwane symptomy świadczą o chorobie i czy jest ona inna od tych, które zna dotychczas. Może także podjąć leczenie bez odwoływania się do pomocy lekarskiej.
3. **Zwłękanie behawioralne** (*behavioral delay*) – liczba dni (miesiące, lat) pomiędzy decyzją o szukaniu pomocy medycznej a momentem zaktualizowania tej decyzji przez udanie się do lekarza.
4. **Zwłękanie z planowanym działaniem** (*scheduling delay*) dotyczy podjęcia osobistego działania w związku z uzyskanymi wskazówkami lekarskimi.

W literaturze podejmowane są próby głębszego zrozumienia mechanizmu zwłękania. Silnie potwierdzony jest związek między długością opóźnienia a statusem socjoekonomicznym i poziomem wykształcenia. Niższy poziom wykształcenia, a także niższy status korelują z dłuższym okresem zwłękania<sup>(40,41)</sup>. Mniej potwierdzone są związki długości zwłękania z płcią i wiekiem. Istnieją dane sugerujące, że

2. **Illness delay** – it is the number of days that pass from the moment a person realizes that he or she is ill until the decision of seeking medical advice is made. At this time, a person assesses and decides whether the symptoms experienced are signs of a disease and whether this disease is different to those experienced so far. A person may also begin treatment without consulting the physician.

3. **Behavioral delay** – the number of days (month, years) between the decision about seeking medical advice is made and the moment of actually doing so.

4. **Scheduling delay** – concerns undertaking personal actions connected with the physician's advice.

Researchers attempt to gain a deeper understanding of the mechanism of delay. There is a strongly confirmed relationship between the length of delay and the socioeconomic status as well as level of education. Lower education and lower status correlate with longer delay<sup>(40,41)</sup>. The relationship of delay with age and sex is not as strongly confirmed. There are data suggesting that a younger age may be associated with longer delay<sup>(41)</sup>, but other data indicate that older people tend to delay more<sup>(42)</sup>.

The knowledge about cancer of people that delay diagnosis is characterized by intense emotional aspects, and the idea of cancer is biased towards hopelessness. However, as has been mentioned above, the developing symptoms are interpreted in a positive way as “not threatening.”<sup>(43)</sup> Delaying persons are also unaware which symptoms may indicate cancer, which probably favors delay<sup>(43,37)</sup>.



młodszy wiek jest powiązany z dłuższym okresem zwlekania<sup>(41)</sup>, ale również takie, które dowodzą czegoś przeciwnego – starsze osoby dłużej zwlekają<sup>(42)</sup>.

Wiedzę na temat raka, jaką posiadają osoby zwlekające, charakteryzuje silne zabarwienie emocjonalne, a obraz nowotworów jest tendencyjnie zmieniony ku beznadziejności. Jednak pojawiające się objawy chorobowe, jak wspomniano, są interpretowane w niezagrażający, pozytywny sposób<sup>(43)</sup>. U osób zwlekających stwierdzono także niewielką znajomość objawów choroby nowotworowej, co prawdopodobnie może ułatwiać zwlekanie<sup>(43,37)</sup>.

### Faza diagnozy nowotworu

Etap diagnostyczny choroby to okres od zgłoszenia się do lekarza i podjęcia badań do potwierdzenia obecności nowotworu. Ten czas charakteryzuje się dużym zakłóceniem równowagi psychicznej, spowodowanym poczuciem zagrożenia, niepewnością dalszego losu i przewidywaniem możliwości złej prognozy<sup>(36)</sup>. Strach, szok, zaprzeczanie, poczucie zamrożenia (odrętwienia) są często spotykanymi manifestacjami kryzysu doświadczanego w tym okresie. Konfrontacja z własną śmiertelnością, kwestie egzystencjalne przejawiają się w doświadczanym dystresie, lęku, depresji, szukaniu sensu. Wiąże się to z „mitem raka”, co wpływa na rodzaj działań podejmowanych wobec zauważanych objawów. Chorych niepokoi przyszłość, rodzaj leczenia, jakie ich czeka, a także myśli na temat możliwości poradzenia sobie z tym, co ich spotyka. Konieczność wykonania badań często jest również trudnym, niepokojącym zadaniem. Wielu chorych po raz pierwszy spotyka się z proponowanymi metodami diagnostycznymi.

Już w tym czasie wiele osób poszukuje wyjaśnienia, zrozumienia, dlaczego spotyka ich choroba, jakie są jej przyczyny<sup>(44,45)</sup>. Przeżywana faza ostrego dystresu mija na ogół po 7–14 dniach, kiedy to uwaga chorego przesuwana jest na planowanie leczenia.

### Faza leczenia nowotworu

Oczekiwanie na rozpoczęcie leczenia charakteryzuje się przeżywaniem dużego napięcia, które często manifestuje się trudnościami w zasypianiu, budzeniem się w środku nocy, zmęczeniem po obudzeniu rano. Podobnie czas leczenia cechuje się przeżywaniem lęku związanego z niepewnością i nieprzewidywalnością samej choroby, a zwłaszcza terapii. Pojawia się również nadzieja na wyzdrowienie, na możliwość poradzenia sobie z kryzysem choroby. Ważną kwestią jest tu podejmowanie decyzji przez pacjenta i przyjmowanie informacji o proponowanym leczeniu. Chorzy lepiej radzą sobie w trakcie terapii, jeśli zostali adekwatnie poinformowani<sup>(46)</sup>. Jednak trzeba pamiętać, że pacjenci różnią się zapotrzebowaniem na informacje.

Właściwie każdy rodzaj leczenia stosowany w onkologii wiąże się z występowaniem objawów niepożądanych. Pacjenci niejednokrotnie przywiązują wagę do takich objawów, które dla lekarza są mało ważne. Przykładowo łysienie lub

### Phase of cancer diagnosis

The diagnostic stage is a period from reporting to the physician and conducting tests to confirm the presence of cancer. This period is characterized by disturbances in the mental balance caused by a feeling of threat, uncertainty of the future and anticipating a possible unfavorable prognosis<sup>(36)</sup>. Fear, shock, denial and the feeling of freezing (numbness) are common manifestations of the crisis experienced in this period. The confrontation with one's mortality and existential issues are reflected in distress, anxiety, depression and searching for the meaning. This is associated with a "myth of cancer" and affects the manner of actions that an individual undertakes in connection with perceived symptoms. Patients are concerned about the future, the type of treatment that awaits them as well as the thoughts about the possibilities of coping with what happened. The necessity of performing examinations is also a difficult and stressful task. A lot of patients encounter the proposed diagnostic methods for the first time.

At this stage, patients tend to look for an explanation and try to understand why the disease has affected them and what the causes were<sup>(44,45)</sup>.

The acute distress phase usually subsides after 7–14 days when patients start focusing on planning the therapy.

### Phase of cancer treatment

Waiting for the commencement of the therapy is characterized by considerable tension which is frequently manifested with difficulties in falling asleep, waking up in the middle of the night and feeling tired in the morning. The treatment period is also characterized by anxiety associated with uncertainty and unpredictable character of the disease itself, particularly of the therapy. There is also hope for curing cancer and for one's ability to cope with the crisis brought about by the disease. Making decisions and receiving information about the proposed treatment is a crucial aspect. Patients do better during the therapy if they are adequately informed about it<sup>(46)</sup>. It must be remembered, however, that patients vary in the level of the need for information.

All types of therapies applied in oncology are associated with adverse effects. Patients frequently pay attention to symptoms that are not really relevant for a physician. For instance, alopecia or nausea are frequently considered inconvenient for patients whereas a physician thinks of them as typical symptoms that accompany treatment. A physician pays more attention to different conditions that result from the treatment and are frequently asymptomatic, such as changes in complete blood count (lower levels of platelets or leucocytes). Adverse effects experienced during treatment disturb daily living, functioning in the family and professional roles. They also threaten self-confidence, the manner in which patients perceive their own bodies and

nudności są często odbierane przez chorego jako szczególnie uciążliwe, podczas gdy dla lekarza są typowymi objawami towarzyszącymi leczeniu. Dla lekarza ważniejsze są natomiast inne, nieraz bezobjawowo przebiegające następstwa leczenia, widoczne na przykład w morfologii krwi (obniżenie liczby płytek krwi czy leukocytów). Doświadczane w trakcie leczenia objawy niepożądane zakłócają codzienne życie, funkcjonowanie w rolach rodzinnych, zawodowych, zagrażają obrazowi własnego ciała, pewności siebie, a nawet wywołują czasami zmiany w systemie wartości<sup>(47)</sup>. Dla znacznej grupy chorych najbardziej uciążliwe i najtrudniejsze do udźwignięcia są objawy natury psychologicznej (takie jak na przykład wybuchy gniewu czy złości), a nie fizycznej (na przykład nudności). Niektórzy pacjenci nawet rezygnują z leczenia lub przerywają je z powodów emocjonalnych<sup>(2)</sup>.

### Faza remisji

Zakończeniu leczenia towarzyszy, pozornie paradoksalny, niepokój. Chorych martwi brak częstych wizyt u lekarza, rzadsze monitorowanie ich stanu zdrowia. Boją się utraty ochrony i bezpieczeństwa, jakie dawało im leczenie, a w związku z tym niepokoi ich możliwy nawrót nowotworu. Mają poczucie utraty protekcji leczenia, w związku z czym doświadczają ciągłej niepewności, czują się przytłoczeni lękiem przed możliwym nawrotem (co w literaturze psychoonkologicznej jest nazywane zespołem miecza Damoklesa). Okres remisji bywa również czasem, w którym nasilają się dolegliwości hipochondryczne. Przed każdą wizytą u lekarza podwyższa się lęk i nasila czujność. Rodzina i przyjaciele, którzy bardzo wspierali chorego w czasie diagnozy i leczenia, często unikają rozmów na ten temat po zakończeniu leczenia i traktują go jako kogoś zupełnie zdrowego. Wiele osób boryka się z brakiem dostatecznego wsparcia, problemami zawodowymi czy ekonomicznymi<sup>(48)</sup>. Objawem często występującym w tym okresie, doświadczanym także na innych etapach leczenia raka, jest zmęczenie. Zmęczenie to jest poważniejsze i trwa dłużej niż tak zwane codzienne zmęczenie, a ponadto nie ustępuje pomimo adekwatnej ilości snu i odpoczynku. U części osób, które zakończyły leczenie przeciwnowotworowe, poziom zmęczenia przez bardzo długi okres nie wraca do poziomu sprzed choroby<sup>(2)</sup>. Uznając wagę tego symptomu, wprowadzono pojęcie zmęczenia związanego z chorobą nowotworową (*cancer related fatigue*, CRF).

Wśród kryteriów rozpoznawania CRF są:

- Występowanie codziennie lub prawie codziennie przez 2 tygodnie w ciągu ostatniego miesiąca istotnego zmęczenia, spadku energii lub zwiększonej potrzeby odpoczynku.
- Dodatkowo wystąpienie 5 lub więcej niżej wymienionych objawów: ogólnego osłabienia lub uczucia ciężkości kończyn, osłabienia koncentracji, uwagi, bezsenności lub nadmiernej senności. Objawy odczuwane przez chorego obejmują ponadto: odczuwanie zmęczenia pomimo przespanej nocy, konieczność zmuszania się do podjęcia

even affect the system of values<sup>(47)</sup>. A number of patients find it harder to cope with psychological symptoms (such as outbursts of anger) than with physical ones (e.g. nausea). Some patients even give up treatment or stop it due to emotional reasons<sup>(2)</sup>.

### Remission phase

The conclusion of treatment is accompanied by apparently paradoxical anxiety. Patients are concerned about not visiting the physician so often and monitoring their health more rarely. They are afraid of losing protection and safety that the therapy had given them, and they are worried about a possible relapse. They feel that they have lost the protection of treatment and live in constant uncertainty. They are overwhelmed with fear of a possible recurrence (in the literature connected with psycho-oncology, this is called “the sword of Damocles syndrome”). The period of remission is also the time in which hypochondriac symptoms exacerbate. Anxiety and vigilance increase prior to every visit. The family and friends, who supported patients during diagnosis and treatment, frequently avoid talking about the period after the therapy and treat patients as completely healthy. A lot of people struggle with the lack of adequate support or professional and economic problems<sup>(48)</sup>.

A symptom that is frequently observed in this period is fatigue, which is also experienced during other phases of treatment. This fatigue, however, is more severe and lasts longer than so-called daily fatigue. Moreover, it does not subside despite adequate amount of sleep and rest. In some patients who finished anticancer treatment, the level of fatigue never returns to the one from before the diagnosis<sup>(2)</sup>. Due to the importance of this symptom, a term “cancer-related fatigue” (CRF) was introduced.

The criteria of diagnosing CRF include:

- Experiencing significant fatigue, loss of energy or increased need for rest every day or nearly every day for 2 weeks within the past month.
- The presence of 5 or more of the following symptoms: general weakness or feeling of heavy limbs, poor concentration or alertness and sleeplessness or excessive drowsiness. Moreover, the symptoms experienced by patients may also include: feeling tired even after sleeping well though the whole night, necessity of forcing oneself to become active, a sensible emotional reaction to fatigue (sadness, frustration, tendency to feel irritated, dysphoria), difficulty in performing daily tasks resulting from tiredness, short-term memory problems and malaise lasting for several hours.
- The symptoms cause clinically relevant disturbance or problem in social or health-related functioning or in any other important sphere of life.
- Interview, physical examination or laboratory tests show that these symptoms result from the cancer disease or its treatment<sup>(49)</sup>.

aktywności, dostrzegalną reakcją emocjonalną na uczucie zmęczenia (smutek, frustracja, skłonność do irytacji, dysforia), trudności z wykonywaniem codziennych zadań wynikające ze zmęczenia, problemy z pamięcią krótką i złe samopoczucie trwające kilka godzin.

- Objawy powodują klinicznie istotne upośledzenie lub problem w zakresie funkcjonowania społecznego, zawodowego bądź w jakiegokolwiek innej ważnej dziedzinie życia.
- Wywiad, badanie przedmiotowe lub badania laboratoryjne świadczą o tym, że objawy te są skutkiem choroby nowotworowej lub leczenia onkologicznego<sup>(49)</sup>.

CRF często współwystępuje z problemami psychologicznymi, zaburzeniami snu i mniejszym poziomem aktywności. Funkcjonowanie seksualne także pozostaje pod znaczącym wpływem przebytej choroby i stosowanego leczenia. Oczywiście, na funkcjonowanie seksualne w istotny sposób wpływa jakość związku, ale radioterapia, chemioterapia czy leczenie hormonalne mogą na przykład obniżać poziom seksualnego pożądania.

### Faza nawrotu nowotworu

Znaczna grupa pacjentów doświadcza nawrotu choroby nowotworowej. Część autorów<sup>(35)</sup> uważa, że pierwszy nawrót raka jest najbardziej stresującym, przytłaczającym wydarzeniem. Chorzy czują się oszukani, sfrustrowani, niektórzy przypisują sobie odpowiedzialność za wznowę choroby. Chcą natychmiastowej interwencji medycznej, a z drugiej strony werbalizują wątpliwości dotyczące sensowności dalszych wysiłków i leczenia. Nawrót choroby uświadamia choremu, że rak nie został wyleczony, a perspektywa śmierci wskutek choroby staje się coraz bardziej możliwa<sup>(50)</sup>. Pacjent może swoją złość na sytuację przenosić na pracowników służby zdrowia, rodzinę, a jeśli otoczenie nie rozumie jego zachowania, jeszcze bardziej utrudnia to jego położenie.

### Faza zaawansowana (leczenie paliatywne)

Krytycznym momentem staje się sytuacja wyczerpania możliwości leczenia przyczynowego. Chorzy, dla których kontynuowanie leczenia było jedynym akceptowanym działaniem, bardzo silnie przeżywają kryzys manifestujący się między innymi paniką, lękiem, wybuchami złości. Niektórzy z nich nie są w stanie znieść nawet rozmowy o potencjalnej stracie, o braku możliwości dalszego skutecznego leczenia<sup>(51)</sup>. W związku z tym wielu chorych po rozpoznaniu nawrotu chętnie decyduje się na uczestniczenie w badaniach klinicznych, które oferują leki niedostępne w standardowym postępowaniu terapeutycznym. Uciekanie się do medycyny komplementarnej jest również często spotykane w tej fazie choroby.

Aby dobrze się przystosować na tym etapie zmagania się z chorobą nowotworową, chory musi ponownie przeformułować swoją sytuację, jej postrzeganie i zmodyfikować swoje cele. Osoby z bardziej zaawansowaną chorobą, z gorszym

CRF is frequently concomitant with psychological problems, sleep disorders and lower level of activity.

Sexual functioning is also considerably affected by the disease and treatment. This sphere of life is of course significantly affected by the quality of a relationship, but radiotherapy and chemotherapy or hormonal treatment may lower libido.

### Recurrence phase

A considerable number of patients experience recurrence of cancer. Some authors<sup>(35)</sup> believe that the first recurrence is the most stressful and overwhelming experience. Patients feel deceived, frustrated, some even think that they themselves are responsible for a relapse. They want an immediate medical intervention, but on the other hand, they verbalize doubts concerning the sense of further efforts and treatment. A recurrence of cancer makes patients realize that the disease was not cured, and the perspective of death due to the disease becomes more and more possible<sup>(50)</sup>. Patients may vent their anger with the situation on health care workers or family, and the situation becomes even more difficult if these people do not understand such a behavior.

### Advanced phase (palliative treatment)

The situation in which the possibilities of causal treatment have run out is a critical moment. Patients for whom continuing the treatment is the only acceptable action go through a severe crisis that manifests itself with panic, anxiety and outbursts of anger. Some patients are even unable to bear a conversation about a potential loss and lack of the possibilities of further effective treatment<sup>(51)</sup>. Therefore, numerous patients decide to participate in clinical trials which offer drugs unavailable in standard therapies. Seeking help in alternative medicine practitioners is also frequently observed in this phase of treatment.

In order to adjust to this phase of the disease, patients must reformulate their situation and the manner in which it is perceived as well as modify their goals. Patients with more advanced cancer and with worse functioning experience greater distress. Deterioration of health also results in difficulties to maintain relationships with people since the disease absorbs lots of physical and mental energy. Moreover, reducing contact with other people is associated with depression and understandable preoccupation with one's situation. Withdrawal from interpersonal activity and cutting ties with people who gave support and hope in the previous phases of the disease frequently causes "social death," a situation in which one does not exist while still living.

### Terminal phase

Deterioration of health and further exacerbation of symptoms moves the patients to the advanced phase. The dependence on the surroundings progresses here.



funkcjonowaniem doświadczają większego dystresu. Pogorszenie stanu zdrowia przejawia się także w trudnościach z utrzymaniem relacji z ludźmi, gdyż choroba pochłania wiele energii fizycznej i psychicznej pacjenta. Dodatkowo ograniczenia kontaktów z innymi wiążą się także z depresją i zrozumiętym zaabsorbowaniem swoją sytuacją. Wycofanie z aktywności interpersonalnej, zerwanie więzi z osobami, które udzielały wsparcia i nadziei w poprzednich fazach choroby, często stwarza sytuację społecznej śmierci, nieistnienia jeszcze za życia.

### Faza terminalna

Pogorszenie stanu zdrowia, dalsze nasilenie objawów przesuwa chorego do fazy zaawansowanej. Postępuje tu zależność od otoczenia. Reakcja na ten stan zależy w dużej mierze od stopnia dojrzałości psychicznej chorego. Chorzy dokonują, często podświadomie, bilansu dotychczasowego życia i z tego wynika ich koncentracja na przeszłości<sup>(52)</sup>. Myślenie pacjentów charakteryzuje pewien stopień regresji do poziomu myślenia życzeniowego (na przykład „Muszę dożyć do ślubu syna”) lub myślenia magicznego (opracowywanie specjalnych sposobów działania, które mają zapewnić zdrowie). W sferze uczuciowej dominują uczucia negatywne, takie jak smutek (wynikający zarówno z aktualnej sytuacji, jak i przewidywanej utraty ważnych dla chorego wartości), drażliwość przeradzająca się w wybuchowość i zmiany nastroju. Występuje także poczucie winy, skojarzone często z uczuciem upokorzenia i wstydu<sup>(52,53)</sup>. Stosunkowo często obserwuje się wytworzenie specyficznego zespołu przystosowawczego zwanego zespołem psychoterminalnym<sup>(52)</sup>. Wielu autorów<sup>(53)</sup> mówi o fenomenie nadziei u tych chorych – nadziei „dużego formatu” (oczekiwanie wyzdrowienia) stopniowo przeradza się w tak zwaną „małą nadzieję” (oczekiwanie poprawy na przykład w zakresie jednego konkretnego objawu). Faza umierania wiąże się z pogarszaniem się stanu ogólnego pacjenta, dominacją objawów fizycznych, zmianami emocjonalnymi, pogarszającym się funkcjonowaniem poznawczym i zaburzeniami świadomości. Istnieją doniesienia sugerujące, że nasilenie dystresu jest znacząco wyższe w ostatnich dwóch czy trzech miesiącach życia chorego, a szczególnie w ostatnim miesiącu<sup>(54,55)</sup>.

### ADAPTACJA A POTRZEBY INFORMACYJNE CHORYCH NA RAKA

Ważnym czynnikiem wpływającym na przystosowanie do choroby i leczenia jest rodzaj kontaktu chorego z lekarzem. Optymalny kontakt z lekarzem pomaga w konstruktywnym zmaganiu się z doświadczanym kryzysem choroby. Jedną z kluczowych cech tego kontaktu jest dostarczanie choremu informacji na każdym z etapów choroby/leczenia. W tab. 2 ujęto charakterystyczne dla kolejnych faz leczenia potrzeby informacyjne, co oznacza, że lekarz powinien mieć na uwadze opisane kwestie w trakcie rozmowy z chorym i/lub jego rodziną.

The reaction to such a situation mainly depends on the mental maturity of the patient. They, frequently subconsciously, evaluate their lives and therefore focus on the past<sup>(52)</sup>. The way patients think is characterized by a certain degree of regression to wishful thinking (e.g. “I must live to my son’s wedding”) or magical thinking (designing special strategies to improve health). In the emotional sphere, negative emotions prevail, such as: sadness (resulting from the situation and anticipated loss of important values), irritability developing into irascibility and mood swings. There is also a sense of guilt, often combined with humiliation and shame<sup>(52,53)</sup>. Frequently, a specific adjustment syndrome develops, called “psychoterminal syndrome”<sup>(52)</sup>. Numerous authors<sup>(53)</sup> also mention the phenomenon of hope in such patients: the hope of the “higher caliber” (curing the disease) gradually turns into so-called “lesser hope” (expecting improvement in one specific symptom).

The phase of dying is associated with aggravated general condition, predominance of physical symptoms, emotional changes, deteriorated cognitive abilities and disorders of consciousness. There are reports suggesting that distress is considerably increased in the last two or three months of life, and particularly in the last month<sup>(54,55)</sup>.

### ADJUSTMENT AND NEED FOR INFORMATION OF CANCER PATIENTS

The type of patient-doctor relationship is an important factor that affects adjustment to the disease. Optimal contact with the physician helps in constructive struggle with the crisis experienced. One of the key features of such contact is providing patients with information at each stage of the disease or its treatment. Tab. 2 presents information needs characteristic of consecutive phases of the treatment. A physician should take the issues presented into account while talking to patients and/or their families.

Adjusting the manner of passing information and its range to patients’ needs helps them adjust to the situation of the disease and treatment.

### ADJUSTMENT VS. CONSEQUENCES OF DISEASE AND TREATMENT

The same treatment that causes an increase of people permanently cured of cancer also causes numerous physical and psychological effects. Negative consequences of the disease include all problems in performing normal activities. They affect mental adjustment to the cured disease and are associated with disorders in functioning. Difficulties in psychological adjustment may also result from fatigue, pain, anorexia and cachexia, sexual dysfunction and neuropsychological deficits. They are divided into late effects and long-term effects. However, it is not always possible to distinguish the type of effects in patients since the borders between them are difficult to delineate.

Faza choroby i jej leczenia <i>Phase of the disease and treatment</i>	Informacyjne potrzeby chorych <i>Information needs of patients</i>
Diagnostyka <i>Diagnosis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rodzaj i cel procedur diagnostycznych, które mają być wykonane <i>Type and aim of diagnostic procedures that must be performed</i></li> <li>Kiedy można oczekiwać wyników badań <i>When results can be expected</i></li> <li>Określenie, kto jest lekarzem prowadzącym <i>Specifying who the attending physician is</i></li> <li>Określenie i/lub uznanie częstych w tej fazie emocji (np. lęku, niepewności) <i>Specifying and/or acknowledging emotions that are frequent in this phase (e.g. fear, uncertainty)</i></li> <li>Wskazówki, jak mówić innym o diagnozie <i>Giving tips on how to talk to people about the diagnosis</i></li> <li>Pomoc w podejmowaniu decyzji odnośnie do leczenia, zalety i wady proponowanych rozwiązań <i>Help in making decisions concerning the treatment, advantages and disadvantages of the solutions proposed</i></li> </ul>
Leczenie operacyjne <i>Surgical treatment</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rodzaj planowanego zabiegu operacyjnego <i>Type of the surgical procedure</i></li> <li>Kiedy można oczekiwać wyniku badania histopatologicznego <i>When the results of the histopathological examination can be expected</i></li> <li>Spodziewana długość hospitalizacji i prawdopodobny czas powrotu do sił, możliwe ograniczenia, konsekwencje powodujące niesprawność chorego <i>Expected length of hospitalization and probable time of recovery, possible limitations, consequences resulting in disability</i></li> <li>Wpływ choroby na członków rodziny <i>Influence of the disease on family members</i></li> <li>Niepokój, obawy dotyczące bólu i innych symptomów <i>Anxiety, fear concerning pain and other symptoms</i></li> </ul>
Leczenie <i>Treatment</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rodzaj i długość planowanego leczenia <i>Type and length of the therapy</i></li> <li>Spodziewane skutki uboczne leczenia i prawdopodobny czas ich wystąpienia <i>Expected adverse effects and probable time of their development</i></li> <li>Sposoby radzenia sobie ze skutkami ubocznymi <i>Manners of coping with adverse effects</i></li> <li>Prawdopodobne czasowe zmiany w odgrywanych rolach <i>Probable temporary changes in the social roles performed</i></li> <li>Dostępność informacji na temat choroby, jej leczenia i konsekwencji, wsparcia <i>Availability of information on the disease, its treatment and consequences, support</i></li> </ul>
Remisja <i>Remission</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kiedy konieczne są badania i wizyty kontrolne <i>When examinations and follow-up visits are necessary</i></li> <li>Obawy charakterystyczne dla tego etapu (lęk przed nawrotem) <i>Concerns typical for this phase (fear of recurrence)</i></li> <li>Ważność równowagi między potrzebami chorego a rodziny <i>Importance of the balance between the patient's needs and the needs of his/her family</i></li> <li>Dostępność informacji, wsparcia na temat życia po leczeniu raka <i>Availability of information and support concerning life after the treatment of cancer</i></li> </ul>
Nawrót <i>Recurrence</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rodzaj planowanego leczenia <i>Type of the treatment</i></li> <li>Spodziewane skutki uboczne i prawdopodobny czas ich wystąpienia oraz sposoby radzenia sobie z nimi <i>Expected adverse effects and probable time of their development and the manners of coping with them</i></li> <li>Określenie i/lub uznanie częstych w tej fazie emocji (np. niepewności, smutku, strachu) <i>Specifying and/or acknowledging emotions that are frequent in this phase (e.g. uncertainty, sadness, fear)</i></li> <li>Sposoby zachowania nadziei pomimo nawrotu <i>Manners of keeping hope despite the recurrence</i></li> <li>Dostępność informacji, wsparcia <i>Availability of information and support</i></li> </ul>

Tab. 2. Informacyjne potrzeby chorych w trakcie przebiegu choroby<sup>(56)</sup>Tab. 2. Information needs of cancer patients<sup>(56)</sup>

Dostosowanie sposobu przekazywania informacji i ich zakresu do potrzeb chorego pomaga mu w istotny sposób dobrać przystosować się do sytuacji choroby i leczenia.

### NASTĘPSTWA PRZEBYTEJ CHOROBY I LECZENIA A ADAPTACJA

To samo leczenie, które przyczynia się do zwiększania liczby osób trwale wyleczonych z nowotworu, powoduje wiele fizycznych i psychologicznych symptomów. Negatywne następstwa przebytej choroby to wszelkie problemy

Long-term effects are symptoms that developed during the treatment and persist for the period of five years after the therapy ended. They include: neuropathies, fatigue, cognitive or sexual disorders, anxiety or depression.

Late effects are symptoms that were not present or identified during treatment, but developed as a result of treating a given organ or are a consequence of the disease and therapy in the mental sphere. These effects include: dysfunction of the skeletal muscles or vessels, or hypothyroidism. Moreover, there are reports<sup>(57)</sup> suggesting that patients in whom cancer was successfully treated tend to overlook other health

z wykonywaniem normalnych dla danej osoby aktywności. Wpływają one na przystosowanie psychiczne do choroby i wiążą się z zaburzeniami funkcjonowania. Trudności w psychologicznej adaptacji mogą być również wynikiem zmęczenia, bólu, anoreksji i kacheksji, dysfunkcji seksualnej, deficytów neuropsychologicznych. Dzieli się je na: odległe (*late effects*) i długotrwałe następstwa leczenia (*long-term effects*). Nie zawsze możliwe jest wyraźne ustalenie, jaki rodzaj symptomu występuje u chorego, ponieważ często trudno wytyczyć granicę między nimi.

Za następstwa długotrwałe uważa się takie objawy, które rozwinęły się w trakcie leczenia i utrzymują się jeszcze przez okres pięciu lat od jego zakończenia. Należą do nich na przykład: neuropatie, zmęczenie, zaburzenia poznawcze czy seksualne, lęk lub depresja.

Odległe następstwa to takie, które nie były obecne lub zidentyfikowane w trakcie leczenia, ale rozwinęły się w konsekwencji leczenia chorego narządu lub są następstwem choroby i terapii w obszarze psychicznym. Do tych objawów należą: dysfunkcje mięśni szkieletowych, naczyń krwionośnych lub niedoczynność tarczycy. Ponadto istnieją doniesienia<sup>(57)</sup> sugerujące, że osoby z przebytą chorobą nowotworową mają tendencję do niezauważania innych problemów zdrowotnych, co powoduje zwlekanie z podejmowaniem ogólnej kontroli medycznej, a tym samym zwiększa ryzyko chorób.

Opisywane objawy, ograniczające aktywność chorego i jego zaangażowanie w codzienne życie, mogą zaburzać przystosowanie psychiczne. Ważnym obszarem ludzkiej aktywności jest praca, a wielu chorych ogranicza aktywność zawodową lub w ogóle jej zaprzestaje po przebyciu nowotworze. Short, Vasey i BeLue<sup>(58)</sup> porównali osoby wyleczone z raka (średnio 46 miesięcy po diagnozie) z osobami, które doświadczyły innej przewlekłej choroby. Blisko połowa osób z doświadczeniem raka podkreślała niemożność podjęcia pracy. Ograniczenia w podejmowaniu pracy zawodowej wiążą się z pogorszeniem jakości życia chorych, gdyż tracą oni to, co osoby aktywne zawodowo uzyskują w pracy: poczucie tożsamości i celu, satysfakcję, relacje społeczne i lepsze warunki ekonomiczne<sup>(59)</sup>.

Oczywiście, różnice między chorymi w zakresie możliwości podejmowania aktywności zawodowej zależą od wielu czynników, między innymi od lokalizacji nowotworu, stopnia jego zaawansowania, przebitego leczenia, a także obecności innych chorób, dolegliwości oraz wykonywanego zawodu<sup>(58)</sup>. W przeglądzie literatury dokonany przez Spelten, Sprangers i Verbeek<sup>(60)</sup> okazało się, że 62% (30–93% w zależności od badania) chorych po leczeniu raka wróciło do pracy. Niewspierające środowisko zawodowe, praca fizyczna oraz rozpoznanie nowotworu głowy i szyi okazały się czynnikami negatywnie skorelowanymi z powrotem do pracy.

#### Konflikt interesów

*Autorka nie zgłasza finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

problems, which causes a delay of a general medical check-up, thus increasing the risk of other diseases.

The symptoms mentioned above reduce the activity of patients in daily living and may disturb the process of mental adjustment. Professional work is an important sphere of activity for people. Numerous patients with cured cancer reduce their professional activity or even cease it. Short, Vasey and BeLue<sup>(58)</sup> compared people cured of cancer (on average 46 months following the diagnosis) with those who experienced a different chronic disease. Nearly a half of patients with the history of cancer emphasized the inability to undertake professional work. The limitations in undertaking work are associated with worse quality of life since such patients lose what other professionally active persons gain from work, i.e. the feeling of identity and purpose, satisfaction, social relationships and economic benefits<sup>(59)</sup>.

The differences between patients regarding the ability to restart professional activity are surely associated with many factors, such as localization of cancer, its stage, undergone treatment and presence of other diseases or ailments as well as the profession itself<sup>(58)</sup>. A review of the literature performed by Spelten *et al.*<sup>(60)</sup> revealed that 62% of patients (30–93% depending on the study) returned to work after the treatment. Unsupportive working environment, physical work and cancer within the head or neck were the factors negatively correlated with a return to work.

#### Conflict of interest

*The author does not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.*

#### Piśmiennictwo/Bibliography

1. Madden J: The problem of distress in patients with cancer: more effective assessment. *Clin J Oncol Nurs* 2006; 10: 615–619.
2. McCubbin J, White CA: Psychosocial oncology. In: Missailidis S (ed.): *The Cancer Clock*. John Wiley & Sons, Chichester 2007: 265–288.
3. Spencer SM, Carver CS, Price AA: Psychological and social factors in adaptation. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB *et al.* (eds.): *Psycho-Oncology*. Oxford University Press, New York 1998: 211–222.
4. Nicolas DR, Veach TA: The psychological assessment of the adult cancer patient. *Prof Psychol Res Pr* 2000; 31: 206–215.
5. Zabora J, Brintzenhofesoc K, Curbow B *et al.*: The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001; 10: 19–28.
6. Gibson MK, Forastiere AA: Multidisciplinary approaches in the management of advanced head and neck tumors: state of the art. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 220–224.
7. Llewellyn CD, McGurk M, Weinman J: Are psycho-social and behavioural factors related to health related-quality of life in patients with head and neck cancer? A systematic review. *Oral Oncol* 2005; 41: 440–454.
8. Goldstein NE, Genden E, Morrison RS: Palliative care for patients with head and neck cancer: "I would like a quick return to a normal lifestyle." *JAMA* 2008; 299: 1818–1825.

9. Helewa M, Lévesque P, Provencher D *et al.*: Breast Disease Committee and Executive Committee and Council, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 164–180.
10. Dahl AA, Bremnes R, Dahl O *et al.*: Is the sexual function compromised in long-term testicular cancer survivors? *Eur Urol* 2007; 52: 1438–1447.
11. Greenwald HP, McCorkle R: Sexuality and sexual function in long-term survivors of cervical cancer. *J Womens Health (Larchmt)* 2008; 17: 955–963.
12. Koczwara B: Addressing fertility needs of breast cancer patients: oncology perspective. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 1323–1330.
13. Cella D: Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. *Semin Oncol* 2004; 31 (Suppl 11): 16–20.
14. Graves KD, Arnold SM, Love CL *et al.*: Distress screening in a multidisciplinary lung cancer clinic: prevalence and predictors of clinically significant distress. *Lung Cancer* 2007; 55: 215–224.
15. Pearman T: Psychosocial factors in lung cancer: quality of life, economic impact, and survivorship implications. *J Psychosoc Oncol* 2008; 26: 69–80.
16. Wasteson E, Nordin K, Hoffman K *et al.*: Daily assessment of coping in patients with gastrointestinal cancer. *Psychooncology* 2002; 11: 1–11.
17. Camilleri-Brennan J, Steele RJ: The impact of recurrent rectal cancer on quality of life. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 349–353.
18. Rauch P, Miny J, Conroy T *et al.*: Quality of life among disease-free survivors of rectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 354–360.
19. Bidzan M, Zielonka-Sujkowska A, Smutek J: Niektóre uwarunkowania samooceny kobiet operowanych z powodu raka szyjki macicy metodą Wertheima-Meigsa. *Psychoonkologia* 2001; (8): 57–64.
20. Jacobsen PB, Roth AJ, Holland JC: Surgery. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB *et al.* (eds.): *Psycho-Oncology*. Oxford University Press, New York 1998: 257–268.
21. Bidzan M: Ja realne i ja idealne u kobiet operowanych radykalnie i zachowawczo z powodu guzów łagodnych i nienowotworowych narządów rodnych. *Psychoonkologia* 2003; 7: 101–107.
22. Figueroa-Moseley C, Jean-Pierre P, Roscoe JA *et al.*: Behavioral interventions in treating anticipatory nausea and vomiting. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5: 44–50.
23. Richardson J, Smith JE, McCall G *et al.*: Hypnosis for nausea and vomiting in cancer chemotherapy: a systematic review of the research evidence. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007; 16: 402–412.
24. Carelle N, Piotto E, Bellanger A *et al.*: Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer* 2002; 95: 155–163.
25. Pinquart M, Fröhlich C, Silbereisen RK: Change in psychological resources of younger and older cancer patients during chemotherapy. *Psychooncology* 2007; 16: 626–633.
26. Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA *et al.*: Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2233–2239.
27. Downie FP, Fan HG, Houédé-Tchen N *et al.*: Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: evaluation with patient interview after formal assessment. *Psychooncology* 2006; 15: 921–930.
28. Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L *et al.*: The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Educ Couns* 2007; 66: 108–118.
29. Hess LM, Insel KC: Chemotherapy-related change in cognitive function: a conceptual model. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34: 981–994.
30. Fan HG, Houédé-Tchen N, Yi QL *et al.*: Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8025–8032.
31. Bennenbroek FT, Buunk BP, Stiegelis HE *et al.*: Audiotaped social comparison information for cancer patients undergoing radiotherapy: differential effects of procedural, emotional and coping information. *Psychooncology* 2003; 12: 567–579.
32. Stiegelis HE, Hagedoorn M, Sanderman R *et al.*: The impact of an informational self-management intervention on the association between control and illness uncertainty before and psychological distress after radiotherapy. *Psychooncology* 2004; 13: 248–259.
33. Sehlen S, Song R, Fahmüller H *et al.*: Coping of cancer patients during and after radiotherapy – a follow-up of 2 years. *Onkologie* 2003; 26: 557–563.
34. Fritzsche K, Liptai C, Henke M: Psychosocial distress and need for psychotherapeutic treatment in cancer patients undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 72: 183–189.
35. Loscalzo M, Brintzenhofesoc K: Brief crisis counseling. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB *et al.* (eds.): *Psycho-Oncology*. Oxford University Press, New York 1998: 662–675.
36. de Walden-Gałuszko K: Wybrane zagadnienia psychoonkologii i psychotanatologii. Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 1992.
37. Chojnacka-Szawłowska G: Wiedza o symptomach nowotworowych pacjentów poddawanych diagnostyce onkologicznej a stopień klinicznego zaawansowania choroby. *Psychoonkologia* 1998; 2: 27–36.
38. de Nooijer J, Lechner L, de Vries H: A qualitative study on detecting cancer symptoms and seeking medical help; an application of Andersen's model of total patient delay. *Patient Educ Couns* 2001; 42: 145–157.
39. de Nooijer J, Lechner L, de Vries H: Help-seeking behaviour for cancer symptoms: perceptions of patients and general practitioners. *Psychooncology* 2001; 10: 469–478.
40. Ristvedt SL, Trinkaus KM: Psychological factors related to delay in consultation for cancer symptoms. *Psychooncology* 2005; 14: 339–350.
41. Facione NC, Miaskowski C, Dodd MJ *et al.*: The self-reported likelihood of patient delay in breast cancer: new thoughts for early detection. *Prev Med* 2002; 34: 397–407.
42. Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C *et al.*: Patient delay and stage of diagnosis among breast cancer patients in Germany – a population based study. *Br J Cancer* 2002; 86: 1034–1040.
43. Chojnacka-Szawłowska G: Rozpoznanie choroby nowotworowej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998.
44. Taylor SE, Armor DA: Positive illusions and coping with adversity. *J Pers* 1996; 64: 873–898.
45. Taylor SE, Kemeny ME, Reed GM *et al.*: Psychological resources, positive illusions, and health. *Am Psychol* 2000; 55: 99–109.
46. Miller SM: Monitoring versus blunting styles of coping with cancer influence the information patients want and need about their disease. Implications for cancer screening and management. *Cancer* 1995; 76: 167–177.
47. Bidzan M, Pater-Prais M, Smutek J: Hierarchia wartości u kobiet leczonych z powodu raka szyjki macicy. *Psychoonkologia* 2001; (8): 65–71.
48. Juczyński Z: Radzenie sobie ze stresem spowodowanym chorobą nowotworową. In: de Walden-Gałuszko K (ed.): *Psychoonkologia*. Komitet Redakcyjno-Wydawniczy Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, Kraków 2000: 23–43.
49. Rzepka K, Nowicki A: Zespół zmęczenia u chorych na raka piersi. *Współcz Onkol* 2010; 14: 321–325.
50. Herth K: Enhancing hope in people with a first recurrence of cancer. *J Adv Nurs* 2000; 32: 1431–1441.
51. Humphris G, Ozakinci G: The AFTER intervention: a structured psychological approach to reduce fears of recurrence in patients with head and neck cancer. *Br J Health Psychol* 2008; 13: 223–230.



52. de Walden-Gałuszko K: U kresu. Wydawnictwo Medyczne MAK-med, Gdańsk 2000.
53. Twycross RG, Lack SA: Leczenie terminalnej fazy choroby nowotworowej. PZWL, Warszawa 1991.
54. Hanson-Frost M, Suman VJ, Rummans TA *et al.*: Physical, psychological and social well-being of women with breast cancer: the influence of disease phase. *Psychooncology* 2000; 9: 221–231.
55. Hwang SS, Chang VT, Fairclough DL *et al.*: Longitudinal quality of life in advanced cancer patients: pilot study results from a VA medical cancer center. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 225–235.
56. Northouse LL, McCorkle R: Spouse caregivers of cancer patients. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB *et al.* (eds.): *Psycho-Oncology*. Oxford University Press, New York 2010: 516–521.
57. Earle CC, Neville BA: Under use of necessary care among cancer survivors. *Cancer* 2004; 101: 1712–1719.
58. Short PF, Vasey JJ, Belue R: Work disability associated with cancer survivorship and other chronic conditions. *Psychooncology* 2008; 17: 91–97.
59. Steiner JE, Cavender TA, Main DS *et al.*: Assessing the impact of cancer on work outcomes: what are the research needs? *Cancer* 2004; 101: 1703–1711.
60. Spelten ER, Sprangers MA, Verbeek JH: Factors reported to influence the return to work of cancer survivors: a literature review. *Psychooncology* 2002; 11: 124–131.

### Errata

Magdalena Pisarska-Krawczyk, Grażyna Jarząbek-Bielecka, Małgorzata Mizgier, Amanda Rewers, Joanna Waligórska-Stachura, Rafał Czepczyński, Elżbieta Sowińska-Przepiera, Witold Kędzia

**Nietypowo ukształtowane narządy płciowe lub zaburzenia rozwoju płci. Aspekty medyczne i etyczne**  
***Ambiguous genitalia or disorders of sex development. Medical and ethical aspects***  
*Curr Gynecol Oncol* 2014, 12 (4), p. 259–270, DOI: 10.15557/CGO.2014.0024

Strona 259

Jest:

<sup>3</sup> Klinika Ginekologii, Katedra Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu.  
Kierownik Kliniki: dr n. med. Grażyna Jarząbek-Bielecka

Powinno być:

<sup>3</sup> Klinika Ginekologii, Katedra Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu.  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Witold Kędzia

Jest:

<sup>1</sup> Division of Gynecology, Department of Perinatology and Gynecology, Poznan University of Medical Sciences.  
Head of the Division: Grażyna Jarząbek-Bielecka, MD, PhD

Powinno być:

<sup>1</sup> Division of Gynecology, Department of Perinatology and Gynecology, Poznan University of Medical Sciences.  
Head of the Division: Professor Witold Kędzia, MD, PhD

Jest:

Odpowiednia diagnoza zaburzeń rozwoju płci jest istotna również z onkologicznego punktu widzenia – pacjentów z „Y” w kariotypie należy poddać usunięciu gonad w ramach profilaktyki raka germinalnego, np. guzów germinalnych (*dysgerminoma*).

Powinno być:

Odpowiednia diagnoza zaburzeń rozwoju płci jest istotna również z onkologicznego punktu widzenia – pacjentki z „Y” w kariotypie należy poddać usunięciu gonad w ramach profilaktyki raka germinalnego, np. guzów germinalnych (*dysgerminoma*).

Grażyna Jarząbek-Bielecka, Dariusz Radomski, Małgorzata Mizgier, Maciej Wilczak, Magdalena Durda, Maria Kaczmarek, Michał Pawlaczyk, Witold Kędzia, Magdalena Pisarska-Krawczyk

**Dyspareunia i bolesne miesiączki u kobiet z endometriozą – obserwacje kliniczne dotyczące zastosowania dienogestu**  
*Curr Gynecol Oncol* 2014, 12 (4), p. 271–277, DOI: 10.15557/CGO.2014.0025

Strona 271

Jest:

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii, Katedra Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu.  
Kierownik Kliniki: dr n. med. Grażyna Jarząbek-Bielecka

Powinno być:

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii, Katedra Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu.  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Witold Kędzia

Jest:

<sup>1</sup> Division of Gynecology, Department of Perinatology and Gynecology, Poznan University of Medical Sciences.  
Head of the Division: Grażyna Jarząbek-Bielecka, MD, PhD

Powinno być:

<sup>1</sup> Division of Gynecology, Department of Perinatology and Gynecology, Poznan University of Medical Sciences.  
Head of the Division: Professor Witold Kędzia, MD, PhD

Aneta Świątlik<sup>1</sup>, Piotr Sobiczewski<sup>2</sup>, Magdalena Kowalska<sup>2</sup>, Beata Śpiewankiewicz<sup>2</sup>

## Leczenie systemowe guzów jajnika o granicznej złośliwości – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

### Systemic treatment of borderline ovarian tumors – case report and literature review

### Системное лечение опухолей яичников пограничной злокачественности – клинический случай и обзор литературы

<sup>1</sup> II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Beata Śpiewankiewicz

Correspondence to: II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii WUM, Szpital Kliniczny im. ks. Anny Mazowieckiej, ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa

<sup>1</sup> II Department and Clinic of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Krzysztof Czajkowski, MD, PhD

<sup>2</sup> Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Beata Śpiewankiewicz, MD, PhD

Correspondence to: II Department and Clinic of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, Princess Anna Mazowiecka Teaching Hospital, Karowa 2, 00-315 Warsaw, Poland

#### Streszczenie

W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 1973 roku guzy o granicznej złośliwości wyodrębniono jako oddzielną grupę nabłonkowych nowotworów jajnika. Najważniejszymi cechami tych nowotworów są: przede wszystkim brak destrukcyjnego naciekania podścieliska, a także nawarstwianie komórek nabłonka oraz umiarkowana aktywność mitotyczna i atypia jądrowa. Podstawowym sposobem leczenia guzów granicznych jest chirurgia – u kobiet młodych, planujących ciążę może być oszczędzająca. Leczenie uzupełniające pozostaje przedmiotem dyskusji. W wybranych przypadkach stosuje się chemioterapię, chociaż protokoły leczenia nie są jednolite i różnią się w zależności od ośrodka. Wskazania do leczenia uzupełniającego i liczbę jego kursów determinuje doświadczenie ośrodka onkologicznego. Wątpliwości dotyczą głównie pacjentek z wszczepami inwazyjnymi i zaawansowaną postacią choroby. Celem pracy była prezentacja szczególnego przypadku 25-letniej kobiety z obustronnymi guzami granicznymi jajników oraz wszczepami inwazyjnymi w otrzewnej i sieci większej. Pacjentkę leczono chirurgicznie oszczędzająco, ze względu na chęć zachowania płodności, a następnie uzupełniająco chemioterapią. Czas obserwacji bez cech nawrotu wynosi dwa lata. W artykule dokonano analizy dostępnego piśmiennictwa na temat leczenia uzupełniającego w guzach granicznych oraz najnowszych zaleceń ekspertów i towarzystw onkologicznych. Większość badań wskazuje na brak skuteczności leczenia systemowego. W opisanym przypadku uzyskano jednak remisję choroby po sześciu cyklach chemioterapii, co sugeruje konieczność indywidualizacji leczenia w części przypadków.

**Słowa kluczowe:** guzy graniczne jajnika, leczenie oszczędzające, chemioterapia, wskazania, obserwacja

#### Abstract

In the classification of the World Health Organization from 1973, borderline tumors were classified as a separate group of epithelial ovarian tumors. The most important characteristics of such tumors include: the absence of destructive stromal invasion and a buildup of epithelial cells as well as moderate mitotic activity and nuclear atypia. Surgery, which can be fertility-sparing in younger women who plan pregnancy, is the basic treatment of borderline tumors. Adjuvant therapy is, however, a debatable issue. In selected cases, chemotherapy is implemented but treatment protocols are not uniform and vary in different centers. The indications for adjuvant treatment and the number of cycles are determined by the experience of an oncological center. Doubts usually concern patients with invasive implants and advanced forms of the disease. The aim of the paper was to present a rather special case of a 25-year-old patient with bilateral borderline ovarian tumors with invasive implants in the peritoneum and greater omentum. The patient underwent a sparing surgery, due to her decision to retain fertility, followed by chemotherapy. The patient has not presented any signs of relapse for two years. The article also presents a review of available literature on adjuvant treatment of borderline tumors and new recommendations of experts and

oncological societies. Most of the studies indicate that systemic treatment is ineffective. In the case presented, however, a remission was achieved after six cycles of chemotherapy, which suggests the need for individualizing treatment in certain cases.

**Key words:** borderline ovarian tumors, fertility-sparing treatment, chemotherapy, indications, follow-up

## Содержание

В классификации Всемирной организации здравоохранения за 1973 год опухоли с пограничной злокачественностью выделяются в отдельную группу эпителиальных опухолей яичников. Наиболее важными особенностями этих опухолей являются, в первую очередь, отсутствие деструктивного отека стромы, а также наращивание эпителиальных клеток и умеренная митотическая активность и ядерная атипия. Основным методом лечения опухолей низкой степени злокачественности является хирургия – у молодых женщин, планирующих беременность, может быть органосохраняющей. Адьювантная терапия остается предметом дискуссий. В некоторых случаях применяется химиотерапия, хотя протоколы лечения не одинаковы, и отличаются в зависимости от медицинского заведения. Показания для адьювантной терапии и количество курсов определяется опытом онкологического диспансера. Сомнения касаются прежде всего пациенток с инвазивными имплантатами и формой развития заболевания. Цель данного исследования заключалась в описании отдельного случая 25-летней женщины с двусторонними пограничными опухолями яичников и инвазивными имплантатами в брюшной полости и сальнике. Пациентка прошла органосохраняющую хирургию, в связи с желанием сохранить репродуктивную функцию, а затем, дополнительно, химиотерапию. Время наблюдения без симптомов рецидива составляет два года. Статья представляет собой анализ имеющейся литературы по адьювантной терапии при пограничных опухолях и последних рекомендаций экспертов и онкологических ассоциаций. Большинство исследований указывает на недостаточную эффективность системного лечения. В описанном случае все же достигнута ремиссия болезни после шести циклов химиотерапии, что свидетельствует о необходимости индивидуализации лечения в некоторых случаях.

**Ключевые слова:** пограничные опухоли яичников, органосохраняющая хирургия, химиотерапия, показания, наблюдение

## WSTĘP

W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1973 roku guzy jajnika o granicznej złośliwości wyodrębniono jako oddzielną grupę nabłonkowych nowotworów jajnika. Najważniejszymi cechami tych nowotworów są przede wszystkim brak dеструкcyjnego naciekania podścieliska, a także nawarstwianie komórek nabłonka oraz umiarkowana aktywność mitotyczna i atypia jądrowa.

Nowotwory graniczne opisano po raz pierwszy w 1929 roku; Taylor określił je jako guzy półzłośliwe (*semimalignant tumors*). Obecnie – zgodnie z klasyfikacją WHO, uzupełnioną w 2003 roku – najczęściej mówi się o guzach granicznych (*borderline tumors*). Zmiany o granicznej złośliwości stanowią około 10–20% guzów jajnika i dotyczą pacjentek młodszych od tych cierpiących na raka jajnika. Rokowanie jest zdecydowanie lepsze niż w przypadku nowotworów złośliwych. Chorobę zwykle rozpoznaje się w I stopniu zaawansowania; u zaledwie około 20% kobiet stwierdza się zmiany poza jajnikiem, najczęściej w postaci wszczepów otrzewnowych albo w sieci. Zdecydowana większość guzów granicznych (80–90%) to zmiany typu surowiczego lub śluzowego, pozostałe typy histologiczne (endometrialne, jasnokomórkowe, guzy Brennera) występują sporadycznie.

Podstawowym sposobem leczenia jest chirurgia – u kobiet młodych, planujących ciążę może być oszczędzająca,

## INTRODUCTION

In the classification of the World Health Organization (WHO) from 1973, borderline tumors were classified as a separate group of epithelial ovarian tumors. The most important characteristics of such tumors include: the absence of destructive stromal invasion and a buildup of epithelial cells as well as moderate mitotic activity and nuclear atypia.

Borderline tumors were first described in 1929. Taylor referred to them as “semi-malignant tumors.” Currently, according to the WHO classification supplemented in 2003, the term “borderline tumors” is usually used. Borderline tumors account for approximately 10–20% of ovarian tumors and occur in younger patients than those affected by ovarian carcinoma. The prognosis is considerably better than in the case of malignant cancers.

The disease is usually diagnosed in stage I, and lesions outside of the ovary, usually in the form of peritoneal or omental implants, are detected in merely 20% of patients. A sizeable proportion of borderline tumors (80–90%) are serous or mucinous lesions, and the remaining histological types (such as endometrial, clear cell, Brenner tumors) are rare. Surgery is the basic treatment method of borderline tumors. It can be fertility-sparing in younger women who plan pregnancy, but in patients at the perimenopausal age, it usually involves the removal of the uterus with the adnexa and

a u kobiet starszych, w wieku okołomenopauzalnym obejmuje całkowite usunięcie macicy z przydatkami i resekcję sieci. Każdorazowo należy przeprowadzić wnikliwą ocenę stopnia zaawansowania choroby.

Leczenie uzupełniające pozostaje przedmiotem dyskusji. Chemioterapię stosuje się w wybranych przypadkach, przede wszystkim gdy występują wszczepy inwazyjne.

## OPIS PRZYPADKU

Dwudziestopięcioletnia kobieta została przyjęta 24 lipca 2012 roku do Kliniki Ginekologii Onkologicznej COI w Warszawie z rozpoznaniem „obustronne guzy jajników”. W badaniu ginekologicznym: trzon macicy w przodocięciu, prawidłowej wielkości, za macicą opór o średnicy 5–6 cm. W badaniu ultrasonograficznym (USG) przezpochwowym uwidoczono: jajnik lewy o wymiarach 45 × 44 mm, o budowie torbielowato-litej, z endofitycznymi wyrostkami o nierównych granicach, jajnik prawy o wymiarach 60 × 55 mm i litej echostrukturze, z widocznymi pojedynczymi pęcherzykami.

Ze względu na podwyższone stężenia markera CA-125 (160 U/ml) i podejrzaną strukturę guzów w badaniu USG pacjentkę zakwalifikowano do laparotomii w celu usunięcia zmian – z badaniem śródoperacyjnym i możliwością rozszerzenia zabiegu w przypadku rozpoznania nowotworu złośliwego.

Dwa dni później wykonano zabieg operacyjny, w trakcie którego w miednicy stwierdzono około 300 ml płynu (ewakuowano go i przesłano do badania cytologicznego) oraz obustronne guzy jajników z kruchymi egzofitycznymi wyrostkami o średnicy 60 mm. Macicą prawidłową, wyrostek robaczkowy w nacieku w zroście z jajnikiem prawym, naciek zatoki Douglasa po stronie prawej. Prawe przydatki, usunięte w całości, przesłano do badania. Wynik: guz surowiczy o granicznej złośliwości. Usunięto wyrostek robaczkowy i guzek okolicy kątnicy (średnica 20 mm). Ze względu na młody wiek pacjentki i jej chęć zachowania płodności zdecydowano o postępowaniu oszczędzającym i wykonano częściową resekcję jajnika lewego. Usunięto częściowo sieć większą, makroskopowo niezmienną, oraz obustronnie węzły chłonne biodrowe i zasłonowe.

Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. W czwartej dobie po zabiegu chora została wypisana ze szpitala w stanie ogólnym dobrym.

W ostatecznym badaniu histopatologicznym: surowiczy guz graniczny jajnika prawego, zajmujący głównie powierzchnię, surowiczy guz graniczny jajnika lewego z ogniskowym zajęciem powierzchni jajnika, inwazyjne wszczepy otrzewnej okolicy odbytnicy i kątnicy, w węzłach chłonnych widoczne ogniska surowiczego guza granicznego, w sieci nieliczne drobne ogniska inwazyjnych wszczepów guza surowiczego.

Ze względu na znaczne zaawansowanie zmian w obrębie miednicy i ostateczny wynik histopatologiczny pacjentkę zakwalifikowano do trzech kursów chemioterapii według

resection of the omentum. In each case, a thorough stage assessment should be conducted.

Adjuvant therapy is, however, a debatable issue. Chemotherapy is used in selected cases, mostly when invasive implants are detected.

## CASE REPORT

A 25-year-old female was admitted to the Department of Gynecologic Oncology in Warsaw on July 24, 2012 with a diagnosis that said “bilateral ovarian tumors.”

In a pelvic examination, the uterine body was anteflexed, of normal size. Behind the uterus, a resistance with the diameter of 5–6 cm was detected. A transvaginal ultrasound examination (US) revealed: the left ovary with the size of 45 × 44 mm, of cystic-solid structure and with endophytic projections with uneven margins, and the right ovary with the size of 60 × 55 mm with solid echotexture and single visible follicles.

Due to elevated CA-125 (160 U/ml) and suspicious tumor structure observed in the US scan, the patient was qualified to laparotomy for tumor resection with an intraoperative examination and the possibility to extend the procedure if a malignancy would be diagnosed.

The procedure was conducted two days later. It revealed the presence of 300 ml of fluid in the pelvis (which was evacuated and sent for a cytological evaluation) and bilateral ovarian tumors with brittle exophytic projections with the diameter of 60 mm. The uterus was normal; the appendix was infiltrated and fixed to the right ovary. The pouch of Douglas was invaded at the right side. The right adnexa were removed and sent for evaluation. Result: serous borderline tumor. The appendix was removed together with a nodule in the region of the cecum (with the diameter of 20 mm). Due to the patient's young age and her wish to retain fertility, a sparing procedure was performed and only partial resection of the left ovary was conducted. The greater omentum, which was macroscopically unaltered, was resected partially. Moreover, the iliac and obturator lymph nodes were removed bilaterally.

The postoperative period proceeded without complications. On the fourth day after the procedure, the patient was discharged in an overall good condition.

The final histopathological examination revealed: serous borderline tumor of the right ovary that occupied its entire surface, serous borderline tumor of the left ovary with focal involvement of the ovarian surface, invasive implants in the region of the rectum and cecum, foci of serous borderline tumor in the lymph nodes and a few slight foci of invasive implants of serous tumor in the omentum.

Due to considerable advancement of lesions within the pelvis and the final result of the histopathological examination, the patient was qualified to three cycles of chemotherapy according to the “taxol and carboplatin” regimen (AUC 6), every 21 days. Another surgery was planned after three cycles and a follow-up computed tomography (CT).



programu „taksol i karboplatyna” (AUC 6), co 21 dni. Planowano reoperację po trzech kursach i kontrolnym badaniu tomografii komputerowej (TK).

Przed rozpoczęciem chemioterapii stężenie CA-125 wynosiło 63 U/ml, a w USG przezpochwowym uwidoczniło: trzon macicy o wymiarze A–P 25 mm, jednorodny, endometrium szerokości 1 mm, jednorodny, jajnik lewy 26 × 16 mm, przy naczyniach biodrowych lewych torbiel limfatyczna o wymiarach 41 × 22 mm, w zatoce Douglasa niewielka ilość wolnego płynu.

17 sierpnia 2012 roku rozpoczęto chemioterapię. Po podaniu trzech kursów uzyskano normalizację stężenia markera CA-125: 9 U/ml. W TK jamy brzusznej i miednicy w lokalizacji jajnika lewego opisano przestrzeń płynową 40 × 35 mm; obraz macicy prawidłowy. Nie stwierdzono płynu ani nacieków w jamie otrzewnej. Narządy jamy brzusznej i węzły chłonne niezmiennione.

Ze względu na brak zgody chorej na radykalizację zabiegu i dobrą odpowiedź na chemioterapię postanowiono kontynuować leczenie do sześciu kursów, które zakończono 18 stycznia 2013 roku. Przebieg chemioterapii był powikłany małopłytkowością II stopnia, neutropenią II stopnia i bólami stawowo-mięśniowymi.

W badaniu kontrolnym przeprowadzonym 13 lutego 2013 roku, oceniającym skuteczność leczenia, stwierdzono stabilizację (CA-125: 10 U/ml). W TK w rzucie jajnika lewego obecna przestrzeń płynowa 40 × 35 mm, porównywalna do tej uwidocznionej w badaniu wykonanym po trzech kursach chemioterapii.

Pacjentka podlegała kontroli ambulatoryjnej co trzy miesiące. Podczas ostatniej wizyty (30 grudnia 2014 roku) stwierdzono: prawidłowe stężenia markerów (CA-125: 7 U/ml, HE4: 47 pmol/l), a w USG przezpochwowym w rzucie jajnika lewego utrzymującą się gładkościenną hipoechogenną zmianę o charakterze torbieli dwukomorowej i wymiarach 60 × 26 mm, bez patologicznego unaczynienia. Pacjentkę pozostawiono w obserwacji.

## OMÓWIENIE

Poglądy na leczenie uzupełniające w przypadku guzów granicznych uległy w ostatnich kilku dekadach znacznej ewolucji.

W latach 50.–60. XX wieku protokoły leczenia były analogiczne jak dla chorych z rakiem jajnika, obejmowały więc cały dostępny panel metod terapeutycznych: napromienianie na tzw. dolne i górne pola jajnikowe oraz dootrzewnowe stosowanie koloidalnego roztworu izotopu Au-198. Tę metodę, zapoczątkowaną przez Mullera w 1950 roku, stosowano w latach 60. w leczeniu raka jajnika. Izotop Au-198 emitował energię promienistą, głównie promieniowania gamma, o głębokości penetracji 4–5 mm. Leczenie wiązało się ze znacznymi objawami ubocznymi, głównie w postaci wczesnych powikłań ze strony jelit i długotrwałej leukopenii. W rezultacie metoda została zarzucona pod koniec lat 60.

Prior to chemotherapy, the CA-125 level was 63 U/ml and a transvaginal ultrasound revealed: homogeneous uterine body with the A–P size of 25 mm, homogeneous endometrium with the width of 1 mm, the left ovary with the size of 26 × 16 mm, a lymphatic cyst in the region of the iliac vessels with the size of 41 × 22 mm and a slight amount of free fluid in the pouch of Douglas.

Chemotherapy started on August 17, 2012. Following three cycles, the level of CA-125 normalized: 9 U/ml. An abdominal and pelvic CT revealed the presence of a fluid collection of 40 × 35 mm at the site of the left ovary; the uterus was normal. No fluid or infiltrates were seen in the peritoneal cavity. The abdominal organs and lymph nodes were unaffected.

Since the patient did not consent to a radical procedure and due to her good response to chemotherapy, it was decided to continue the treatment to six cycles, which ended on January 18, 2013. The course of chemotherapy was complicated with grade II thrombocytopenia, grade II neutropenia as well as articular and muscular pain.

In a follow-up examination conducted on February 13, 2013 to assess treatment efficacy, the patient's condition was found stabilized (CA-125: 10 U/ml). In a CT, the fluid collection of 40 × 35 mm in the region of the left ovary was comparable to the collection visualized after three cycles of chemotherapy.

The patient was followed-up in an outpatient clinic every three months. During the latest visit (December 30, 2014), marker levels were normal (CA-125: 7 U/ml, HE4: 47 pmol/l), in the region of the left ovary, a transvaginal US showed a persistent hypoechoic bilocular cystic lesion with smooth walls and the size of 60 × 26 mm with no pathological vessels. The patient continues to be followed-up.

## DISCUSSION

The attitudes to adjuvant therapy in ovarian borderline tumors have evolved in the past several decades.

In the 1950s–1960s, treatment protocols were analogous to those in ovarian carcinoma and encompassed the entire available arsenal of therapeutic methods: irradiation of so-called lower and upper ovarian fields and intraperitoneal administration of colloidal solution of Au-198. This method, first used by Muller in 1950, was applied in ovarian carcinoma treatment throughout the 1960s. Au-198 isotope emitted radiation, mainly gamma, with the depth of penetration of 4–5 mm. The treatment was associated with numerous adverse effects, mainly early enteral complications and long-term leukopenia. As a result, the method was abandoned at the end of the 1960s.

In the late 1970s, a new chemotherapeutic agent was introduced – cisplatin, which became a standard method in the treatment of ovarian carcinoma and advanced borderline tumors. Currently, adjuvant therapy (if used) is mainly based on platinum derivatives and taxanes. Treatment protocols are not uniform and vary depending on the center,

W późnych latach 70. wprowadzono nowy chemioterapeutyk – cisplatynę, która stała się standardem w leczeniu raka jajnika i zaawansowanych postaci guzów granicznych. Obecnie leczenie uzupełniające (jeśli jest stosowane) opiera się przede wszystkim na pochodnych platyny i taksanach. Protokoły leczenia nie są jednolite i różnią się w zależności od ośrodka, a wskazania do chemioterapii i liczbę kursów determinuje doświadczenie ośrodka onkologicznego. Wynika to głównie z braku jednoznacznych dowodów na skuteczność chemioterapii w przypadku guzów granicznych i braku możliwości przeprowadzenia badań III fazy – ze względu na niewielką liczbę pacjentek z zaawansowaną postacią choroby. Ocena efektów chemioterapii opiera się głównie na badaniach retrospektywnych, obejmujących niewielkie grupy i pojedyncze ośrodki.

Zdecydowana większość chorych z guzami granicznymi nie wymaga leczenia uzupełniającego – wątpliwości dotyczą głównie pacjentek z wszczepami inwazyjnymi i zaawansowaną postacią choroby. Ryzyko nawrotu w postaci raka u kobiet z wszczepami inwazyjnymi jest znacząco wyższe niż u tych z wszczepami nieinwazyjnymi – odpowiednio 29% i 8,3%. Z kolei ryzyko zgonu z powodu progresji choroby wynosi 25% i 3,6%<sup>(1)</sup>.

Badanie oceniające retrospektywnie wyniki leczenia chorych z guzami granicznymi i wszczepami inwazyjnymi obejmujące grupę 39 kobiet leczonych uzupełniająco (w tym 22 otrzymywały pochodne platyny) nie wykazało korzyści ze stosowania chemioterapii<sup>(2)</sup>.

W analizie retrospektywnej 36 przypadków pacjentek z wszczepami inwazyjnymi leczonych uzupełniająco chemioterapią wznowy wystąpiły u 13 kobiet, w tym u czterech w postaci *low grade carcinoma* i u czterech w postaci wszczepów inwazyjnych. Część chorych przeżyła operacje nieradykalne i była pierwotnie leczona preparatami platyny, a po rozpoznaniu wznowy – według programu „taksoł i karboplatyna”. Obiektywną odpowiedź na chemioterapię, udokumentowaną badaniem obrazowym, stwierdzono u czterech spośród sześciu pacjentek (66%) z chorobą resztkową widoczną w momencie rozpoczęcia leczenia<sup>(3)</sup>.

Guzy graniczne uważane są za nowotwory chemooporne – ze względu na niski indeks mitotyczny i niski stopień proliferacji, co czyni je raczej niewrażliwymi na standardowe leczenie preparatami platyny. Dotyczy to zarówno zaawansowanych stadiów choroby, jak i guzów nawrotowych oraz przypadków progresji o histopatologii guzów granicznych<sup>(4,5)</sup>.

W starszym piśmiennictwie pojawiają się jednak doniesienia mówiące o skuteczności chemioterapii: spośród 19 chorych z pozostawionymi po operacji resztkowymi zmianami u 12 stwierdzono całkowitą remisję, potwierdzoną operacją *second-look* po zakończeniu leczenia uzupełniającego<sup>(6)</sup>. W innym badaniu retrospektywnym efektywność chemioterapii – opartej na cisplatynie – okazała się wysoka: u siedmiu z ośmiu kobiet z pozostawionymi mikroskopowymi ogniskami choroby oraz u dwóch na siedem z ogniskami makroskopowymi potwierdzono całkowitą remisję

and indications for chemotherapy and the number of cycles is determined by the experience of a cancer center. This mainly results from the lack of unambiguous evidence for the efficacy of chemotherapy in borderline tumor treatment and the impossibility of conducting phase III trials due to a small number of patients with this form of the disease. Therefore, the assessment of treatment efficacy is mainly based on retrospective studies on small groups of patients and in single centers.

A sizeable majority of patients with borderline tumors do not require adjuvant therapy – doubts usually concern patients with invasive implants and advanced forms of the disease. The risk of relapse in women with invasive implants is considerably higher than in those with non-invasive implants, amounting to 29% and 8.3%, respectively. The risk of death due to the disease progression is 25% and 3.6%, respectively<sup>(1)</sup>.

A retrospective study that assessed treatment outcomes in patients with borderline tumors and invasive implants, conducted on a group of 39 women treated with chemotherapy (including 22 patients treated with platinum derivatives), has demonstrated no benefits from the adjuvant treatment<sup>(2)</sup>.

In another retrospective analysis conducted on 36 cases with invasive implants treated with adjuvant chemotherapy, the disease recurred in 13 women, including four cases of low grade carcinoma and further four cases of invasive implants. Some patients had non-radical surgeries and received primary treatment with platinum-based agents, and when the disease recurred, the “taxol and carboplatin” regimen was started. An objective response to chemotherapy, documented with imaging, was found in four of six patients (66%) with a residual disease observed at the start of the therapy<sup>(3)</sup>.

Borderline tumors are considered chemoresistant cancers due to their low mitotic index and low proliferation degree, which makes them rather insensitive to standard platinum-based agents. This equally concerns advanced diseases and recurrent tumors as well as cases of progression of histopathologically borderline tumors<sup>(4,5)</sup>.

However, the effectiveness of chemotherapy has been reported in some older publications: of 19 patients with residual lesions after a surgery, a complete remission was found in 12 cases and confirmed with a second-look surgery following the termination of adjuvant treatment<sup>(6)</sup>.

In another retrospective study, the efficacy of cisplatin-based chemotherapy occurred to be high. A complete remission was confirmed in a second-look surgery in seven of eight women with residual microscopic foci and in two of seven patients with macroscopic foci<sup>(7)</sup>. Other reports, however, did not confirm such high effectiveness.

In the investigations conducted by the Gynecologic Oncology Group in 1991, which enrolled patients in stage III with a residual tumor mass, a remission was found in only two of eight patients<sup>(8)</sup>.

In another group (39 patients with invasive implants), the response to cisplatin was low. Nevertheless, the authors

w trakcie operacji *second-look*<sup>(7)</sup>. W pozostałych doniesieniach skuteczność nie okazała się już równie wysoka.

Badanie Gynecologic Oncology Group z 1991 roku, obejmujące chore w III stopniu klinicznego zaawansowania z pozostawioną masą resztkową guza, wykazało remisję jedynie u dwóch na osiem pacjentek<sup>(8)</sup>.

W innej grupie – 39 chorych z wszczepami inwazyjnymi – odpowiedź na cisplatynę była niewielka, mimo to autorzy stosowali standardowo sześć cykli leczenia. Zalecenia te od 1998 roku nadal realizowano w wielu ośrodkach onkologicznych<sup>(9)</sup>.

Badanie retrospektywne obejmujące 80 pacjentek z guzami granicznymi w stopniu II–IV, leczonych od 1979 do 2008 roku, w tym prawie 80% w stopniu III, nie wykazało wpływu uzupełniającej chemioterapii na czas wolny od progresji choroby. Chemioterapię otrzymało 26% kobiet, trzeba jednak zaznaczyć, że leczenie nie było jednolite, ponieważ grupa obejmowała pacjentki leczone na przestrzeni wielu lat, z zastosowaniem różnych schematów chemioterapii<sup>(10)</sup>. W badaniu obejmującym 73 kobiety z guzami granicznymi i wszczepami nieinwazyjnymi otrzymujące chemioterapię ze względu na pozostawioną makroskopowo masę resztkową guza remisję stwierdzono jedynie w 5% przypadków<sup>(11)</sup>. W największym wieloośrodkowym badaniu retrospektywno-prospektywnym – na grupie 950 chorych z guzami granicznymi – poddano analizie 168 chorych (stopień II i III) leczonych uzupełniająco chemioterapią. Analiza nie wykazała wpływu chemioterapii na poprawę przeżycia (HR = 1,359,  $p = 0,495$ )<sup>(12)</sup>.

Również inne badania wykazały niewielką odpowiedź (3–4%) na chemioterapię z zastosowaniem platyny i taksanów u chorych z guzami granicznymi w zaawansowanych stopniach, z wszczepami inwazyjnymi, a także w guzach nawrotowych o histologii *low grade carcinoma*<sup>(13,14)</sup>. Zdecydowanie podkreśla się odmienną biologię guzów granicznych od biologii raka jajnika, co powoduje znacznie niższą odpowiedź na leczenie.

Stanowisko ekspertów Gynecologic Cancer Group z 2014 roku, oparte na dotychczasowych doświadczeniach, nie zaleca zatem stosowania chemioterapii ani radioterapii w leczeniu uzupełniającym guzów granicznych<sup>(15)</sup>.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO) z 2013 roku też nie rekomendują pooperacyjnego leczenia systemowego, gdyż nie wpływa ono na poprawę przeżycia<sup>(16)</sup>. Chemioterapia dootrzewnowa w hipertermii (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*, HIPEC) jest wskazana jedynie w przydatkach guzów granicznych z obecnością *pseudomyxoma peritonei*.

Opisany przez nas przypadek wykazuje skuteczność leczenia według schematu „taksol i karboplatyna” u pacjentki z guzem granicznym typu surowiczego i wszczepami inwazyjnymi z wątpliwym radykalizmem operacyjnym. Czas obserwacji wynosi jednak zaledwie dwa lata, co w przypadku guzów granicznych jest okresem zbyt krótkim, aby wyciągnąć wnioski o pełnej skuteczności leczenia, zwłaszcza że wznowy mogą wystąpić nawet

used standard six cycles of chemotherapy. These recommendations have been continuously used in numerous cancer centers since 1998<sup>(9)</sup>.

Moreover, a retrospective study on a group of 80 patients with stage II–IV borderline tumors, nearly 80% of which were in stage III, treated from 1979–2008, has shown no influence of adjuvant chemotherapy on progression-free survival. Chemotherapy was conducted in 26% of cases. It must be noted, however, that the treatment was not uniform since the patients were treated over a long period of time with the use of various chemotherapy regimens<sup>(10)</sup>.

In a study involving 73 women with borderline tumors and non-invasive implants, who received chemotherapy due to macroscopic residual tumor mass, a remission was obtained in only 5% of cases<sup>(11)</sup>.

In the largest multicenter retrospective-prospective study on a group of 950 patients with borderline tumors, 168 cases (stage II and III) treated with adjuvant chemotherapy were analyzed. The investigation has demonstrated no influence of the treatment on survival improvement (HR = 1.359,  $p = 0.495$ )<sup>(12)</sup>.

Moreover, other studies have also shown low response (3–4%) to platinum- and taxane-based chemotherapy in patients with advanced borderline tumors, with invasive implants and in recurrent tumors with a histology of low grade carcinoma<sup>(13,14)</sup>. It is emphasized that the biology of borderline tumors is different from the biology of ovarian carcinoma, thus the response to treatment is lower.

In the consensus of the Gynecologic Cancer Group from 2014, based on previous experience, experts do not recommend chemotherapy and radiotherapy in the treatment of borderline tumors<sup>(15)</sup>.

The guidelines of the Polish Gynecological Oncology Society from 2013 do not recommend postoperative systemic treatment either since it does not improve survival<sup>(16)</sup>. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is indicated only in cases of borderline tumors with the presence of *pseudomyxoma peritonei*.

The case presented above indicates that the treatment based on the “taxol and carboplatin” regimen was effective in a patient with a serous borderline tumor with invasive implants and doubtful radicality of the surgical procedure. However, the follow-up period is only two years, which, in the case of borderline tumors, is too short to draw conclusions concerning total efficacy of treatment, particularly because a relapse can take place after many years. Therefore, the patient requires follow-up imaging examinations and marker level assays so as to detect a possible relapse as soon as possible, which increases the probability of effective treatment. The case discussed above is rather special since it concerns a young patient, who wishes to retain fertility, with advanced disease and a serious risk factor – the presence of invasive implants.

Considering the overview of literature reports (frequently contradicting), it must be emphasized that most of the studies are retrospective and based on limited groups of

po wielu latach. Chora wymaga więc kontrolnych badań obrazowych i markerowych, aby ewentualna wznowa została wcześniej rozpoznana, co zwiększa szansę skutecznego ponownego leczenia. Omówiony przypadek należy do szczególnych, ponieważ dotyczy kobiety młodej, pragnącej zachować płodność, z zaawansowaną postacią choroby i poważnym czynnikiem ryzyka – obecnością wszczepów inwazyjnych.

Biorąc pod uwagę przedstawiony przekrój doniesień (częstość przeciwnych), trzeba podkreślić, że są to w większości badania retrospektywne, oparte na niewielkich grupach. Z przyczyn obiektywnych, takich jak rzadkość występowania guzów granicznych z wszczepami inwazyjnymi, niewielka liczba chorych i wieloletni przebieg choroby, nie prowadzono badań prospektywnych.

Jak sugerują dotychczasowe doniesienia, w szczególnych przypadkach należy indywidualizować postępowanie w zależności od postaci choroby i wieku chorej. Bardzo istotnym, jeśli nie najważniejszym elementem w procesie planowania leczenia jest dobra współpraca z patologiem, ponieważ prawidłowe rozpoznanie wymaga dużego doświadczenia w ocenie guzów granicznych i wpływa na trafność podejmowanych decyzji. Ważne jest również informowanie chorej o dostępnych terapiach, ewentualnym ryzyku leczenia oszczędzającego i możliwości leczenia uzupełniającego.

#### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

#### Piśmiennictwo/References

1. Morice P, Uzan C, Fauvet R *et al.*: Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 2012; 13: e103–e115.
2. Gershenson DM, Silva EG, Levy L *et al.*: Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 1998; 82: 1096–1103.
3. Leary A, Petrella MC, Pautier P *et al.*: Adjuvant platinum-based chemotherapy for borderline serous ovarian tumors with invasive implants. *Gynecol Oncol* 2014; 132: 23–27.
4. Crispens MA, Bodurka D, Deavers M *et al.*: Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 3–10.
5. Yazigi R, Munoz AK, Sandstad J *et al.*: Cisplatin based combination chemotherapy in the treatment of stage III ovarian epithelial tumors of low malignant potential. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991; 12: 451–455.
6. Fort MG, Pierce VK, Saigo PE *et al.*: Evidence for the efficacy of adjuvant therapy in epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 269–272.

patients. Due to objective reasons, such as uncommonness of borderline tumors with invasive implants, a low number of patients and disease that can last many years, prospective studies have not been conducted.

Currently available reports suggest that in certain cases, the management must be individualized depending on the form of the disease and patient's age. Furthermore, a very important, if not the most important, element in planning the treatment is good cooperation with a pathologist since a correct diagnosis requires considerable experience in evaluating borderline tumors and affects the accuracy of decisions. It is also significant to inform the patient of all therapeutic options available, possible risks associated with fertility-sparing procedures and the option of adjuvant therapy.

#### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.*

7. Barakat RR, Benjamin I, Lewis J *et al.*: Platinum-based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian carcinoma of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 390–393.
8. Sutton GP, Bundy BN, Omura GA *et al.*: Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1991; 41: 230–233.
9. Gershenson DM, Silva EG, Levy L *et al.*: Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 1998; 82: 1096–1103.
10. Shih K, Zhou QC, Aghajanian C *et al.*: Patterns of recurrence and role of adjuvant chemotherapy in stage II–IV serous ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 270–273.
11. Gershenson DM, Silva EG, Tortolero-Luna G *et al.*: Serous borderline tumors of the ovary with noninvasive peritoneal implants. *Cancer* 1998; 83: 2157–2163.
12. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N *et al.*: Borderline tumours of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1905–1914.
13. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD *et al.*: Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (≥5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 707–723.
14. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D *et al.*: Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 48–52.
15. Harter P, Gershenson D, Lhomme C *et al.*: Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (Suppl 3): S5–S8.
16. Markowska J, Kornafel J, Karolewski K *et al.*: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące nabłonkowych nowotworów jajnika: raka jajnika oraz guzów o granicznej złośliwości. *Curr Gynecol Oncol* 2013; 11: 9–23.



Zbigniew Kojs<sup>1</sup>, Michał Jankiewicz<sup>2</sup>, Ewelina Kojs-Pasińska<sup>3</sup>, Janusz Jaszczyński<sup>4</sup>

## Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy o typie pęcherzykowym okolicy okołocewkowej – opis przypadku i przegląd literatury

### *Rhabdomyosarcoma alveolare* in the urogenital region – a case report and literature review

### Рабдомиосаркомная лейомиосаркома альвеолярного типа парауретральной области – описание случая и обзор литературы

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie. Dyrektor Oddziału: dr hab. n. med. Jerzy Jakubowicz, prof. nadzw. Centrum Onkologii

<sup>2</sup> Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Szpital Specjalistyczny im. Gabriela Narutowicza w Krakowie. Dyrektor Szpitala: dr n. med. Renata Godyń-Swędzioł

<sup>3</sup> Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie.

Dyrektor Oddziału: dr hab. n. med. Jerzy Jakubowicz, prof. nadzw. Centrum Onkologii

<sup>4</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie. Dyrektor Oddziału: dr hab. n. med. Jerzy Jakubowicz, prof. nadzw. Centrum Onkologii

Adres do korespondencji: Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków

<sup>1</sup> Department of Gynecologic Oncology, Oncology Center, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, Division in Krakow, Poland.

Head of the Department: Professor of the Oncology Center Jerzy Jakubowicz, MD, PhD

<sup>2</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Gabriel Narutowicz Specialist Hospital in Krakow, Poland. Head of the Hospital: Renata Godyń-Swędzioł, MD, PhD

<sup>3</sup> Department of Systemic and Generalized Neoplasms, Oncology Center, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, Division in Krakow, Poland.

Head of the Department: Professor of the Oncology Center Jerzy Jakubowicz, MD, PhD

<sup>4</sup> Department of Surgical Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, Division in Krakow, Poland. Head of the Department: Professor of the Oncology Center Jerzy Jakubowicz, MD, PhD

Correspondence: Department of Gynecologic Oncology, Oncology Center, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, Division in Krakow, Garncarska 11, 31-115 Kraków, Poland

#### Streszczenie

**Wstęp:** Mięśniaki tkanek miękkich stanowią 1% nowotworów złośliwych wykrywanych w Polsce u osób dorosłych. Pierwotna lokalizacja w układzie moczowo-płciowym jest rzadka. **Cel pracy:** Przedstawienie przypadku wystąpienia *rhabdomyosarcoma alveolare* okolicy okołocewkowej u 40-letniej kobiety i przegląd literatury. **Materiał i metody:** Analizie retrospektywnej poddano dokumentację medyczną chorej hospitalizowanej w Centrum Onkologii w Krakowie. Dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego mięsaków tkanek miękkich o lokalizacji urogenitalnej. **Wyniki:** Czterdziestoletnia pacjentka zgłosiła się do Centrum Onkologii ze zmianą w okolicy ujścia zewnętrznego cewki moczowej. Badanie histopatologiczne wyciętej zmiany wykazało *rhabdomyosarcoma alveolare*. Z powodu braku radykalności zabiegu wykonano pooperacyjną brachyterapię. Trzydzieści miesięcy później zdiagnozowano wznowę miejscową, którą usunięto wraz z częścią cewki moczowej. W bocznych granicach cięcia chirurgicznego stwierdzono utkanie nowotworu. Wdrożono pooperacyjną chemioterapię i teloradioterapię. Przegląd piśmiennictwa wykazał obecność pojedynczych prac kazuistycznych opisujących mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego o typie alweolarnym okolicy urogenitalnej u dorosłych kobiet. **Omówienie:** *Rhabdomyosarcoma* jest mięsakiem wieku dziecięcego. Wyniki retrospektywnych badań wskazują na złe rokowanie u dorosłych chorych, a typ pęcherzykowy charakteryzuje się agresywnym przebiegiem. Opis przypadku potwierdza tendencję tego nowotworu do szybkich wznow regionalnych. **Wnioski:** *Rhabdomyosarcoma alveolare* w lokalizacji okołocewkowej u dorosłych kobiet to nowotwór bardzo rzadki, o dużej agresywności i skłonności do nawrotów. Kazuistyczne występowanie choroby przemawia za prowadzeniem procesu diagnostyczno-terapeutycznego w wyspecjalizowanych ośrodkach. Lokalizacja okołocewkowa ogranicza radykalność chirurgiczną i limituje pooperacyjną radioterapię. Czynniki te sprawiają, że wskazana jest indywidualizacja leczenia skojarzonego.

**Słowa kluczowe:** mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy o typie pęcherzykowym, *rhabdomyosarcoma alveolare* okolicy urogenitalnej, *rhabdomyosarcoma* u dorosłych, mięśniaki tkanek miękkich u dorosłych

## Abstract

**Introduction:** Soft tissue sarcoma accounts for 1% of malignant neoplasms detected in adult patients in Poland. Their primary localization in the urogenital system is rare. **Aim of the paper:** To present a case of *rhabdomyosarcoma alveolare* of the urogenital region in a 40-year-old female patient and conduct a literature review. **Material and methods:** The retrospective analysis involved medical records of the patient hospitalized in the Oncology Center in Krakow. The available literature on soft tissue sarcoma in the urogenital region was reviewed. **Results:** A 40-year-old patient presented at the Oncology Center with a lesion in the area of the external opening of the urethra. The histopathological examination of the specimen confirmed the presence of *rhabdomyosarcoma alveolare*. Since the surgical procedure was not radical, postoperative brachytherapy was conducted. Thirteen months later, a local relapse was diagnosed and removed together with a fragment of the urethra. In the edges of surgical cuts, neoplastic tissue was detected. Postoperative chemo- and teloradiotherapy were started. The literature review demonstrated few case reports of alveolar rhabdomyosarcoma of the urogenital region in adult women. **Discussion:** Rhabdomyosarcoma is a childhood sarcoma. The results of retrospective studies indicate poor prognosis in adult patients, and the alveolar type is characterized by an aggressive course. This case report confirms the tendency of the neoplasm to recur locally. **Conclusions:** *Rhabdomyosarcoma alveolare* of the urogenital region in adult women is a very rare and highly aggressive neoplasm that tends to recur. The rare occurrence of this disease indicates that it should be diagnosed and treated in specialized centers. The urogenital localization does not allow radical surgical treatment and limits postoperative radiotherapy. Individualized combined treatment is therefore necessary.

**Key words:** rhabdomyosarcoma, alveolar rhabdomyosarcoma, *rhabdomyosarcoma alveolare* of the urogenital region, rhabdomyosarcoma in adults, soft tissue sarcoma in adults

## Содержание

**Введение:** Саркомы мягких тканей представляют 1% злокачественных опухолей, обнаруженных в Польше у взрослых. Первичная локализация в мочеполовой системе является редкой. **Цель работы:** Представление случая *rhabdomyosarcoma alveolare* (альвеолярная рабдомиосаркома) парауретральной области у 40-летней женщины и обзор литературы. **Материал и методы:** Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентки, госпитализированной в онкологическом центре в Кракове. Проведен обзор литературы в области саркомы мягких тканей мочеполовых органов. **Результаты:** Сорокалетняя пациентка обратилась в онкологический центр с изменением в области наружного отверстия мочеиспускательного канала. Гистопатологическое исследование удаленного изменения показало *rhabdomyosarcoma alveolare*. В связи с нерадикальностью операции провели послеоперационную брахитерапию. Тринадцать месяцев спустя диагностирован местный рецидив, который удалили вместе с частью мочеиспускательного канала. В боковых областях хирургического разреза обнаружены раковые клетки. Провели послеоперационную химиотерапию и дистанционную лучевую терапию. В литературе есть отдельные тематические исследования, описывающие рабдомиосаркомную лейомиосаркому альвеолярного типа парауретральной области у взрослых женщин. **Анализ:** *Rhabdomyosarcoma* – это саркома детского возраста. Результаты ретроспективных исследований указывает на плохой прогноз у взрослых пациентов, а альвеолярный тип характеризуются агрессивным течением. Клинический случай подтверждает тенденцию этой опухоли к быстрому точечному рецидиву. **Выводы:** *Rhabdomyosarcoma alveolare* в парауретральной локализации у взрослых женщин – это очень редкая опухоль, с высокой агрессивностью и склонностью к рецидиву. Казуальное проявление этой болезни указывает на проведение диагностики и лечения в специализированных центрах. Парауретральное расположение ограничивает радикальность хирургии и послеоперационную радиотерапию. Благодаря этим факторам рекомендуется индивидуализация комбинированного лечения.

**Ключевые слова:** рабдомиосаркомная лейомиосаркома, рабдомиосаркомная лейомиосаркома альвеолярного типа (альвеолярная рабдомиосаркома), *rhabdomyosarcoma alveolare* парауретральной области, *rhabdomyosarcoma* у взрослых, саркомы мягких тканей у взрослых

## WSTĘP

Mięsaki tkanek miękkich stanowią jedynie 1% wszystkich nowotworów złośliwych diagnozowanych w Polsce u osób dorosłych (1,5–2 zachorowania na 100 000 mieszkańców rocznie – poniżej 1000 nowych zachorowań)<sup>(1)</sup>. Najczęstsze lokalizacje to: kończyny – około 50% przypadków, jama otrzewnowa – 20%, okolica zaotrzewnowa – 15%, region głowy i szyi – 10%<sup>(2)</sup>. Pierwotna lokalizacja tych nowotworów w układzie moczowo-płciowym u kobiet powyżej 19. roku życia jest niezwykle rzadka<sup>(3)</sup>.

## INTRODUCTION

Soft tissue sarcoma accounts for only 1% of all malignant neoplasms detected in adult patients in Poland (1.5–2 cases per 100,000 individuals per year – fewer than 1,000 new cases)<sup>(1)</sup>. Its most common localizations include: the limbs – approximately 50% of cases, the peritoneal cavity – 20%, the retroperitoneal space – 15% as well as the region of the head and neck – 10% of cases<sup>(2)</sup>. The primary localization of such tumors in the urogenital system in women older than 19 is exceptionally rare<sup>(3)</sup>.

Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma*, RMS) występuje przede wszystkim u dzieci. Większość zachorowań dotyczy pacjentów poniżej 10. roku życia<sup>(4)</sup>. U dorosłych RMS cechuje się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Pomimo agresywnego, skojarzonego leczenia (pierwotne leczenie operacyjne z uzupełniającą radio- lub chemioterapią) 5-letnie przeżycia uzyskuje się u około 20% pacjentów<sup>(4)</sup>.

W literaturze opisywane są cztery główne typy RMS: embrionalny, botryoidalny, pęcherzykowy (alweolarny) i pleomorficzny<sup>(5)</sup>. Pierwsze trzy typy są diagnozowane u dzieci, natomiast typ pleomorficzny – zazwyczaj u kobiet powyżej 45. roku życia<sup>(6)</sup>.

Opisany przypadek 40-letniej pacjentki z rozpoznaniem mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego o typie pęcherzykowym okolicy okołocewkowej zasługuje na uwagę ze względu na rzadkość występowania i nietypową lokalizację. Przebieg kliniczny świadczy o dużej agresywności biologicznej tego typu nowotworu.

## CEL PRACY

Cele pracy to przedstawienie przypadku *rhabdomyosarcoma alveolare* zlokalizowanego w okolicy okołocewkowej u 40-letniej kobiety oraz przegląd literatury o tej tematyce.

## MATERIAŁ I METODY

Analizie retrospektywnej poddano dokumentację medyczną chorej hospitalizowanej w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie w latach 2011–2014. Dokonano również przeglądu piśmiennictwa zawierającego informacje na temat mięsaków tkanek miękkich o lokalizacji urogenitalnej.

## WYNIKI

Czterdziestoletnia pacjentka zgłosiła się do Centrum Onkologii w Krakowie w sierpniu 2011 roku z powodu niewielkiej, utrzymującej się od 3 tygodni zmiany w okolicy ujścia zewnętrznego cewki moczowej. W badaniu fizykalnym brzuch miękki, niebolesny, bez oporów patologicznych, rejony gruczołowe wolne, kościec uciskowo niebolesny, obwodowe węzły chłonne niepodejrzane. *Per vaginam* w okolicy ujścia zewnętrznego cewki zmiana guzowata o średnicy około 1,5 cm, niebolesna. Wstępna diagnoza: *Tu ostii urethrae externi*. Po konsultacji urologicznej pacjentkę zakwalifikowano do usunięcia zmiany.

Operacja odbyła się w październiku 2011 roku. Wykonano nacięcie przedniej ściany pochwy nad zmianą, którą wypreparowano od cewki moczowej i usunięto w całości. Stwierdzono margines przedni bezpośrednio w ścianie cewki.

Wynik badania histopatologicznego: „*Rhabdomyosarcoma*. Guzek o średnicy 8 mm otoczony w większości obwodu szklaną tkanką. W kilku miejscach widoczne jest

*Rhabdomyosarcoma* (RMS) is found mainly in children. Most patients are younger than 10 years old<sup>(4)</sup>. In adults, RMS is characterized by a particularly unfavorable prognosis. Despite aggressive combination treatment (primary surgery with adjuvant radio- and chemotherapy), 5-year survival is observed in approximately 20% of patients<sup>(4)</sup>.

The literature discusses four main types of RMS: embryonal, botryoidal, alveolar and pleomorphic<sup>(5)</sup>. The first three are found in children, and the pleomorphic type is usually diagnosed in women older than 45<sup>(6)</sup>.

The case presented below concerns a 40-year-old patient with alveolar rhabdomyosarcoma in the urogenital region. It is worth attention due to the rare character of occurrence and atypical localization. The clinical course attests to biological aggressiveness of this neoplasm.

## AIM OF THE PAPER

The aim of the paper was to present a case of *rhabdomyosarcoma alveolare* of the urogenital region in a 40-year-old woman and to conduct a literature review.

## MATERIAL AND METHODS

The retrospective analysis involved medical records of the patient hospitalized in the Oncology Center in Krakow (Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology) in 2011–2014. Moreover, the literature discussing soft tissue sarcoma in the urogenital region was reviewed.

## RESULTS

A 40-year-old patient presented at the Oncology Center in Krakow in August 2011 with a small lesion in the area of the external opening of the urethra, which had persisted for 3 weeks. The physical examination revealed: soft abdomen with no pain or pathological resistance, clear glandular regions, skeleton painless on compression and not enlarged peripheral lymph nodes. The pelvic examination revealed a tumorous painless lesion with a diameter of approximately 1.5 cm in the region of the external opening of the urethra. The initial diagnosis was: *Tu ostii urethrae externi*. Following a urological consultation, the patient was scheduled for a removal of the lesion.

The surgery was conducted in October 2011. An incision was made in the anterior wall of the vagina above the lesion which was separated from the urethra and removed entirely. The anterior margin was identified directly in the urethral wall.

The result of the histopathological examination: “*Rhabdomyosarcoma*. A tumor with the diameter of 8 mm, almost entirely surrounded with hyaline tissue. In several places, it is infiltrated with narrow neoplastic bands, and neoplastic tissue is visible in the line of the surgical cut. Immunohistochemical staining for Myf4, MyoD1 and desmin confirm the direction of differential diagnosis. The histopathological

jednak jej naciekanie wąskimi pasmami nowotworu, którego utkanie widoczne jest w linii cięcia operacyjnego. Barwienia immunohistochemiczne na Myf4, MyoD1, desminę potwierdzają kierunek różnicowania nowotworu. Obraz histopatologiczny przemawia najbardziej za *rhabdomyosarcoma embryonale* – ze względu na obecność nielicznych form wrzecionowatych”.

W celu wykluczenia postaci pęcherzykowej zlecono wykonanie badania FISH z użyciem sondy typu FKHR (13q14), które wykazało obecność w licznych komórkach guza trzech sygnałów pochodzących z genu *FKHR* (polisomia) – jednego sygnału prawidłowego i dwóch świadczących o pęknięciu w miejscu badanego genu. Rozpoznanie: *rhabdomyosarcoma alveolare*.

W trakcie oczekiwania na wynik badania histopatologicznego przeprowadzono szereg badań dodatkowych, w tym spiralną tomografię komputerową jamy brzusznej, rezonans magnetyczny miednicy mniejszej, badanie radiologiczne klatki piersiowej, ultrasonografię gruczołów piersiowych i cytologię szyjki macicy, które nie wykazały podejrzanych zmian.

Na zaproponowane poszerzenie zabiegu operacyjnego pacjentka nie wyraziła zgody, więc w marcu 2012 roku przeprowadzono brachyterapię pooperacyjną na obszar zewnętrzny ujścia cewki moczowej – do dawki całkowitej 29 Gy w 9 frakcjach.

W związku z nieprawidłowym obrazem USG TV (podezranie polipa endometrialnego) w grudniu 2012 roku wykonano wyłęczekowanie jamy macicy. Wynik histopatologiczny: „Fragmenty śluzówki trzonu macicy o prawidłowej budowie histopatologicznej, w fazie sekrecyjnej cyklu”.

Spiralna tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy małej oraz tomografia komputerowa klatki piersiowej – badania wykonane w marcu 2013 roku – nie wykazały istotnych struktur patologicznych.

W kwietniu 2013 roku u pacjentki stwierdzono wznówę miejscową, zlokalizowaną na prawo od ujścia zewnętrznego cewki moczowej, o wielkości 1 × 1,5 cm, potwierdzoną histologicznie jako mięsak. Podczas oceny endoskopowej w części przedniej cewki moczowej stwierdzono wpuklający się do światła guzek z przekrwioną śluzówką, krwawiącą kontaktowo. W związku z powyższym chorą zakwalifikowano do usunięcia zmiany i poinformowano o możliwości skrócenia cewki bądź wystąpienia powikłań w postaci przetoki moczowo-płciowej.

W kwietniu 2013 roku usunięto zmianę z marginesem, wraz z obwodową częścią cewki moczowej. Wykonano plastykę ujścia cewki i pochwy. Wynik badania histopatologicznego: „Fragment cewki moczowej z przyległym fragmentem pochwy. W ścianie cewki i pochwy na polu średnicy 12 mm stwierdza się nacieki nisko zróżnicowanego nowotworu złośliwego o typie *rhabdomyosarcoma*. Komórki wznowy mięsaka cechują się niższym stopniem dojrzałości i zwiększoną aktywnością mitotyczną w porównaniu z guzem pierwotnym. Oceniono margines cięcia i stwierdzono, iż utkanie nowotworu widoczne jest w jednym z jego bocznych

image most probably suggests *rhabdomyosarcoma embryonale* due to the presence of some spindle-like forms.”

In order to rule out the alveolar form, a FISH examination with a FKHR probe (13q14) was conducted. It revealed the presence of three signals originating from the *FKHR* gene (polysomy) in numerous tumor cells: one signal was normal and two attested to a rupture at a site of the examined gene. The diagnosis: *rhabdomyosarcoma alveolare*.

While awaiting the results of the histopathological analysis, a range of additional tests were conducted, including spiral computed tomography of the abdomen, magnetic resonance imaging of the small pelvis, chest X-ray, breast ultrasound and cervical smear, which did not reveal any suspicious lesions.

The patient did not consent to an extended surgical procedure, and therefore in March 2012, she underwent postoperative brachytherapy to the region of the external urethral opening, to the total dose of 29 Gy in 9 fractions.

Due to an abnormal transvaginal US image (a suspicion of an endometrial polyp), uterine curettage was conducted in December 2012. Histopathological findings: “Fragments of the endometrium of normal histopathological structure, in the secretory phase of the cycle.”

Spiral computed tomography of the abdomen and small pelvis and chest CT (scans performed in March 2013) showed no significant pathological structures.

In April 2013, a local relapse was diagnosed with the size of 1 × 1.5 cm, confirmed histopathologically as sarcoma. It was localized on the right of the external urethral opening. Endoscopic examination revealed a nodule protruding to the urethral lumen with hyperemic mucosa, bleeding upon contact. The patient was therefore scheduled for the removal of the lesion and informed that the urethra could be shortened or that complications in the form of a urogenital fistula might develop.

The lesion with a margin, and with a peripheral part of the urethra, was removed in April 2013. The urethral and vaginal openings were repaired. The result of the histopathological examination: “A fragment of the urethra with adjacent fragment of the vagina. In the wall of the urethra and vagina, over an area of 12 mm, there is an infiltration of poorly-differentiated malignancy of a *rhabdomyosarcoma* type. The cells of the sarcoma relapse are characterized by a lower level of maturity and higher mitotic activity compared to the primary tumor. The margin was examined: neoplastic cells are visible in one of its lateral margins (probably at the side of the vaginal opening). The opposite margin is free of infiltration (probably a deep surgical margin).”

The postoperative period proceeded without complications. The patient underwent additional imaging examinations. Computed tomography of the abdominal cavity and pelvis minor showed no relapse in the lymph nodes.

Due to the result of the histopathological examination, the patient underwent adjuvant chemotherapy: 6 courses of VAI (vincristine, dactinomycin and ifosfamide).



marginesów (prawdopodobnie od strony przedstonka pochwy). Przeciwniegił boczny margines bez nacieku nowotworu (prawdopodobnie głęboki margines cięcia – margines chirurgiczny)”.  
Przebieg pooperacyjny niepowikłany. Dodatkowe badania obrazowe – tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy mniejszej – nie wykazały wznowy węzłowej.

Ze względu na wynik badania histopatologicznego pacjentka została poddana uzupełniającej chemioterapii: 6 kursów według schematu VAI (winkrystyna, daktynomycyna, ifosfamid).

Przed wdrożeniem leczenia systemowego wykonano PET-CT. W badaniu stwierdzono pobudzenie metaboliczne w okolicy ujścia zewnętrznego cewki moczowej, przemawiające za czynnym procesem rozrostowym. Nie uwidoczniło innych zmian ogniskowych o wysokim metabolizmie glukozy.

W związku z dużym ryzykiem znacznej rozległości zabiegu (z nadłonowym odprowadzeniem moczu włącznie) w przypadku ponownego leczenia operacyjnego podjęto decyzję o włączeniu uzupełniającej teleradioterapii po 6 cyklach chemioterapii. W styczniu 2014 roku rozpoczęto napromienianie – dawka 55,8 Gy w 31 frakcjach. Leczenie przebiegło bez powikłań.

Chora regularnie zgłaszała się na kontrole. Podczas ostatniej wizyty – w marcu 2015 roku – ani w badaniu klinicznym, ani w badaniach obrazowych nie stwierdzono nawrotu procesu nowotworowego.

Przegląd piśmiennictwa wykazał jedynie pojedyncze prace kazuistyczne opisujące mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego o typie alveolarnym zlokalizowanego w okolicy urogenitalnej u dorosłych kobiet. W literaturze anglojęzycznej nie przedstawiono dotychczas przypadku wystąpienia mięsaka tego typu w okolicy okołocewkowej u dorosłych pacjentów.

## OMÓWIENIE

*Rhabdomyosarcoma* jest typowym mięsakiem wieku dziecięcego. Większość zachorowań odnotowuje się u dzieci poniżej 10. roku życia<sup>(4)</sup>. Typ embrionalny, botrioidalny i pęcherzykowy częściej występują u dzieci, natomiast typ pleomorficzny opisywany jest u kobiet po menopauzie<sup>(6)</sup>. Wyniki dużych retrospektywnych badań wskazują na złe rokowanie chorych dorosłych z rozpoznaniem RMS<sup>(4,7)</sup>.

Sultan i wsp. przeanalizowali historie choroby 1071 dorosłych (powyżej 19. roku życia) i 1529 dzieci. W pierwszej grupie badanych wykazali 5-letnie przeżycia rzędu 27%, a w drugiej – rzędu 65%<sup>(4)</sup>.

Typ pęcherzykowy RMS charakteryzuje się bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym: szybkim wzrostem guza oraz stosunkowo częstymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutami odległymi. Nawroty są częste, a rokowania, nawet po radykalnym leczeniu chirurgicznym – złe.

A PET-CT scan was conducted before the systemic treatment. The scan revealed metabolic stimulation within the external urethral opening, which suggested an active proliferation process. No other focal lesions with high glucose metabolism were detected.

Due to a significant risk that the next surgical procedure would have to be highly radical (including suprapubic urinary drainage), a decision was made to implement adjuvant teleradiotherapy after 6 cycles of chemotherapy. In January 2014, the patient started irradiation with a dose of 55.8 Gy in 31 fractions. The treatment proceeded without complications.

The patient reported to follow-up visits regularly. During the last visit, in March 2015, there were no signs of relapse in clinical or imaging examinations.

The literature review demonstrated that there are only few articles reporting cases of alveolar rhabdomyosarcoma of the urogenital region in adult women. In English-language literature, there are no cases of this type of neoplasm localized in the urogenital region in adults.

## DISCUSSION

Rhabdomyosarcoma is a typical childhood sarcoma. Most cases are diagnosed in children below the age of 10<sup>(4)</sup>. The embryonal, botrioidal and alveolar types are more common in children whereas the pleomorphic type is found in post-menopausal women<sup>(6)</sup>. The results of large retrospective studies indicate that adults with RMS have poor prognosis<sup>(4,7)</sup>.

Sultan *et al.* analyzed medical histories of 1,071 adults (above the age of 19) and 1,529 children. In the former group, 5-year survival was 27%, and in the latter – 65%<sup>(4)</sup>.

The alveolar type is characterized by a more aggressive clinical course: rapid tumor growth and relatively frequent metastases to the regional lymph nodes as well as distant metastases. Relapses are frequent, and prognosis, even after radical surgical treatment, is poor.

Dantonello *et al.* described 235 patients below the age of 21. In 38% of the patients, regional lymph nodes were involved. The tumor recurred locally in 42% of patients, usually after 16 months of radical surgical treatment. The most common localizations of distant metastases were the chest and peritoneal cavity<sup>(8)</sup>.

The etiology of RMS is not fully understood. Some papers describe tumor growth from primitive embryonal nests or stroma by the process of metaplasia whereas other authors argue that a trauma can be a causative factor<sup>(9)</sup>.

The diagnosis is based on a histopathological examination of the material collected in core-needle biopsy and in open incisional or open excisional biopsy (for superficial tumors smaller than 5 cm). The microscopic assessment of the tumor should be extended, and include fluorescence in situ hybridization (FISH), reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) and cytogenetic testing<sup>(2,10)</sup>.

Dantonello i wsp. opisali 235 pacjentów poniżej 21. roku życia. U 38% osób z badanej grupy stwierdzili zajęcie regionalnych węzłów chłonnych. Wznowa miejscowa wystąpiła u 42% pacjentów, średnio po 16 miesiącach od radykalnego leczenia chirurgicznego. Najczęstszymi lokalizacjami przerzutów odległych były klatka piersiowa i jama otrzewnej<sup>(8)</sup>. Etiologia RMS nie jest do końca poznana. Niektóre publikacje opisują rozrost guza z gniazd pierwotnych komórek embrionalnych lub podścieliska w procesie metaplastji, inne donoszą o roli urazu jako czynnika sprawczego<sup>(9)</sup>.

Rozpoznanie opiera się na badaniu histopatologicznym materiału pobranego na drodze biopsji gruboigłowej, biopsji otwartej nacinającej bądź biopsji otwartej wycinającej (dla guzów powierzchniowych poniżej 5 cm). Mikroskopowa ocena guza powinna być poszerzona o badanie metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* FISH, RT-PCR (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) oraz badanie cytogenetyczne<sup>(2,10)</sup>.

Translokacje chromosomalne t(2;13)(q35;q14) oraz t(1;13)(p36;q14) są charakterystyczne dla mięśniakomięśaka pęcherzykowego, a geny fuzyjne *PAX3-FKHR* i *PAX7-FKHR* – patognomiczne dla guza tego typu, przy czym translokacja t(2;13) wiąże się z gorszym rokowaniem<sup>(3,11)</sup>. Markery immunohistochemiczne omawianego schorzenia to: mioglobina, MyoD1 i miogenina<sup>(3)</sup>.

Kliniczna ocena stopnia zaawansowania mięsaków tkanek miękkich opiera się na zmodyfikowanym systemie Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (*American Joint Committee on Cancer*, AJCC) i Międzynarodowej Unii do spraw Nowotworów (*Union Internationale Contre le Cancer*, UICC) z 2010 roku<sup>(10)</sup>.

Podstawowe leczenie polega na radykalnym usunięciu ogniska pierwotnego z marginesem. W stopniu zaawansowania IA (niski stopień złośliwości, guz powierzchniowy wielkości poniżej 5 cm) możliwe jest jedynie leczenie chirurgiczne. W wyższych stopniach zaawansowania lub w przypadku niecałkowitego usunięcia guza konieczna staje się uzupełniająca radioterapia. Choć pooperacyjna chemioterapia nie należy do standardowych metod leczenia, według części badaczy wydłuża czas wolny od nawrotów choroby<sup>(1)</sup>.

W piśmiennictwie można znaleźć bardzo niewiele publikacji przedstawiających przypadki wystąpienia mięśniakomięśaka o typie pęcherzykowym zlokalizowanego w okolicy urogenitalnej u dorosłych kobiet.

Fukunaga opisuje przypadek 72-letniej kobiety z guzem o typie ARMS zlokalizowanym w trzonie macicy. Pacjentka zmarła 12 miesięcy po radykalnym usunięciu macicy z przydatkami i następowej chemioterapii. W materiale biopsyjnym stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych i okolicy pozaotrzewnowej<sup>(3)</sup>.

Odoi i wsp. omawiają przypadek 44-letniej pacjentki z ARMS o tej samej lokalizacji. Chorą przyjęto do szpitala z rozpoznaniem guza miednicy mniejszej. W czasie zabiegu operacyjnego stwierdzono uogólniony rozsiew nowotworowy w miednicy mniejszej. W związku z brakiem możliwości radykalnego zabiegu pobrano wycinki z macicy i sieci

Chromosomal t(2;13)(q35;q14) and t(1;13)(p36;q14) translocations are typical of alveolar rhabdomyosarcoma, and *PAX3-FKHR* and *PAX7-FKHR* fusion genes are pathognomic for a tumor of this type. The t(2;13) translocation is associated with worse prognosis<sup>(3,11)</sup>. Immunohistochemical markers of this disease are: myoglobin, MyoD1 and myogenin<sup>(3)</sup>.

The clinical staging of soft tissue sarcoma is based on a modified system of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and Union Internationale Contre le Cancer (UICC) of 2010<sup>(10)</sup>.

The basic treatment consists in the radical removal of the primary focus with a surgical margin. In IA stage (low malignancy, superficial tumor smaller than 5 cm), surgery can be the only treatment. In the case of higher stages or if the tumor cannot be entirely removed, radiotherapy becomes necessary. Although postoperative chemotherapy does not belong to standard methods of treatment, some authors believe that it prolongs disease-free survival<sup>(1)</sup>.

In the literature, there are few reports concerning alveolar rhabdomyosarcoma localized in the urogenital region in adult women.

Fukunaga reports a case of a 72-year-old female patient with ARMS tumor localized in the body of the uterus. The patient died 12 months after radical hysterectomy with salpingo-oophorectomy and adjuvant chemotherapy. The biopsy revealed metastases to the lymph nodes and extraperitoneal space<sup>(3)</sup>.

Odoi *et al.* discuss a case of a 44-year-old patient with ARMS with the same localization. The patient was admitted to hospital with a diagnosis of a tumor in the small pelvis. During the surgical procedure, the neoplastic process was found disseminated in the small pelvis. Since radical treatment was impossible, biopsies of the uterus and greater omentum were collected for examination. Alveolar rhabdomyosarcoma was confirmed. Despite chemo- and radiotherapy, the patient died 17 days after the surgery<sup>(9)</sup>.

Copeland *et al.* presented eight cases of this neoplasm localized in the genital region. The primary localization of two neoplasms was the vulva, five originated from the perineum, and one from the round ligament. Five of the patients had the lesion removed locally, six underwent postoperative radiotherapy, and seven – chemotherapy. Five-year survival was noted in only two cases, five patients died within 9 months and one patient died within 27 months. Distant metastases to the bones were detected in four patients, and to the mammary gland – in three cases<sup>(12)</sup>.

There are no reports concerning the urogenital localization of this type of tumor in adults. However, there are cases of such tumors in the vagina in children.

In a large, multicenter study conducted in the United States (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, IRS), American researchers analyzed 151 patients (children and adolescents) with rhabdomyosarcoma in a urogenital

większej, które potwierdziły typ alweolarny mięsaka prążkowanokomórkowego. Pomimo włączenia następowej chemio- i radioterapii pacjentka zmarła w 17. dobie po zabiegu operacyjnym<sup>(9)</sup>.

Osiem przypadków nowotworu tego typu zlokalizowanego w okolicy genitalnej prezentują Copeland i wsp. Pierwotna lokalizacja dwóch z nich to srom, kolejnych pięciu – okolica krocza, a ostatniego – więzadło obłe. Pięciu z opisanych pacjentów poddano lokalnemu wycięciu zmiany, u sześciu zastosowano pooperacyjną radioterapię, u siedmiu – chemioterapię. Pięcioletnie przeżycia zanotowano jedynie w dwóch przypadkach, pięciu pacjentów zmarło przed upływem 9 miesięcy, kolejny chory – po 27 miesiącach. Obecność przerzutów odległych do kości wykazano u czterech osób, a do gruczołu piersiowego – u trzech<sup>(12)</sup>.

Brakuje doniesień na temat lokalizacji okołocewkowej nowotworu tego typu u dorosłych, aczkolwiek opisywane są przypadki lokalizacji w pochwie u dzieci.

Duże, wieloośrodkowe badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych – Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS): amerykańscy badacze przeanalizowali przypadki 151 pacjentów (dzieci i młodzieży) z rozpoznaniem mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego o lokalizacji urogenitalnej – wykazało, iż najczęstszą lokalizacją zmian tego typu jest pochwa (54%), przy czym dotyczy to głównie podtypu botryoidalnego. Typ alweolarny wraz z nieokreślonym stanowiły jedynie 3% kohorty, a jego lokalizację pochwową wykazano jedynie u czterech pacjentek.

Arndt i wsp. zauważyli, że około 50% guzów sromu w badanej grupie stanowią mięsaki o typie alweolarnym – w porównaniu z tylko 5-procentowym jego udziałem w zmianach o lokalizacji pochwowej. Badacze zaobserwowali, iż większość nowotworów o pierwotnej lokalizacji w pochwie i macicy występuje u dzieci poniżej 10. roku życia, natomiast lokalizacja na sromie i szyjce macicy częściej dotyczy pacjentek w okresie adolescencji<sup>(13)</sup>.

Silną zależność lokalizacji nowotworu od wieku potwierdzają Kirsch i wsp., którzy w swoim retrospektywnym badaniu opisali 67 pacjentów poniżej 19. roku życia z rozpoznaniem *rhabdomyosarcoma* okolicy urogenitalnej. Lokalizacja pochwa częściej występowała u młodszych chorych, podczas gdy pierwotną lokalizację w trzonie i szyjce macicy częściej opisywano u starszych<sup>(14)</sup>.

Przebieg choroby pacjentki hospitalizowanej w Centrum Onkologii w Krakowie potwierdza złe rokowanie i tendencję do szybkich wznów regionalnych, szczególnie w lokalizacji limitującej radykalność zabiegu operacyjnego i pooperacyjną radioterapię. W badaniu IRS zaobserwowano wznowy aż u 70% pacjentów z urogenitalną lokalizacją guza leczonych operacyjnie, co również wskazuje na agresywność biologiczną omawianego nowotworu. Badacze wykazują korzyści płynące z łączonej terapii – opartej na zabiegu operacyjnym, chemio- i radioterapii<sup>(13,15)</sup>. Uwidacznia się tendencja do leczenia chirurgicznego z zaoszczędzeniem funkcji układu moczowo-płciowego i zminimalizowaniem ryzyka powikłań narządowych<sup>(13)</sup>.

localization. The study revealed that the most common localization of this type of tumor is the vagina (54%), but this mainly refers to the botryoidal type. The alveolar and undifferentiated type constituted only 3% of the cohort, and it was localized in the vagina in only four patients.

Arndt *et al.* noticed that approximately 50% of vulvar tumors in the examined group were alveolar sarcomas whereas only 5% of such tumors were found in the vagina. The authors observed that most neoplasms with the primary localization in the vagina or uterus are found in children below 10 years of age whereas vulvar and cervical localizations concern adolescents<sup>(13)</sup>.

A strong relationship between this neoplasm and age is also confirmed by Kirsch *et al.* who, as part of a retrospective study, analyzed 67 patients younger than 19 with urogenital rhabdomyosarcoma. The vaginal localization was more often observed in younger patients whereas the primary localization in the body of the uterus and cervix was more frequently seen in older ones<sup>(14)</sup>.

The course of the disease in the patient hospitalized in the Oncology Center in Krakow confirms poor prognosis and a tendency to a rapid regional relapse, particularly in a localization that limits the radical nature of surgery and postoperative radiotherapy. In the IRS study, a relapse was observed in as many as 70% of patients with the urogenital localization of the tumor, which also indicates that this neoplasm is biologically aggressive. The authors highlight benefits of combined therapy, based on surgery, chemotherapy and radiotherapy<sup>(13,15)</sup>. A tendency to implement surgical treatment that spares urogenital functions and minimizes the risk of organ complications is evident<sup>(13)</sup>.

## CONCLUSIONS

*Rhabdomyosarcoma alveolare* of the urogenital region in adult women is a very rare neoplasm characterized by high biologic aggressiveness and a tendency to recur. The rare occurrence of this disease, the necessity to conduct highly specialized examinations in order to confirm the diagnosis as well as the need for interdisciplinary treatment indicate that the diagnostic and therapeutic process should be conducted in specialized centers. The urogenital localization frequently limits or even prevents radical surgery, which is the basic prognostic factor. The close proximity of critical organs reduces the range of postoperative radiotherapy. These factors suggest that individualized combined treatment is recommended.

### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.*

## WNIOSKI

*Rhabdomyosarcoma alveolare* o lokalizacji okołocewkowej u dorosłych kobiet jest nowotworem bardzo rzadkim, cechującym się dużą agresywnością biologiczną i skłonnością do nawrotów. Kazyistyczne występowanie schorzenia, konieczność wykonania wysokospecjalistycznych badań w celu potwierdzenia rozpoznania i potrzeba zastosowania interdyscyplinarnego leczenia przemawiają za prowadzeniem procesu diagnostyczno-terapeutycznego w wyspecjalizowanych ośrodkach. Lokalizacja okołocewkowa niejednokrotnie ogranicza lub wręcz uniemożliwia radykalność chirurgiczną, co stanowi podstawowy czynnik rokowniczy. Bliskie sąsiedztwo narządów krytycznych limituje pooperacyjną radioterapię. Czynniki te sprawiają, iż wskazana jest indywidualizacja leczenia skojarzonego.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo/Bibliography

- Rutkowski P, Krzemieniecki K, Bębenek M *et al.*: Mięśaki tkanek miękkich u dorosłych. In: Krzakowski M, Warzocha K (eds.): Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Vol. 1, Via Medica, Gdańsk 2013: 457–482.
- Ruka W, Rutkowski P, Krzakowski M *et al.*: Mięśaki tkanek miękkich u dorosłych – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkol Prakt Klin* 2009; 5: 198–210.
- Fukunaga M: Pure alveolar rhabdomyosarcoma of the uterine corpus. *Pathol Int* 2011; 61: 377–381.
- Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S *et al.*: Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3391–3397.
- Horn RC Jr, Enterline HT: Rhabdomyosarcoma: a clinicopathological study and classification of 39 cases. *Cancer* 1956; 11: 181–199.
- Chmaj-Wierzchowska K, Wierzchowski M, Szymanowski K *et al.*: Pleomorphic rhabdomyosarcoma of the uterine corpus – a case report. *Ginekol Pol* 2010; 81: 541–543.
- Gerber NK, Wexler LH, Singer S *et al.*: Adult rhabdomyosarcoma survival improved with treatment on multimodality protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 58–63.
- Dantonello TM, Int-Veen C, Schuck A *et al.*: Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe: Survival following disease recurrence of primary localized alveolar rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1267–1273.
- Odoi AT, Dassah ET, Darkey DE *et al.*: Advanced alveolar rhabdomyosarcoma of the uterus: a case report. *Afr J Reprod Health* 2009; 13: 167–173.
- ESMO/European Sarcoma Network Working Group: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii92–vii99.
- Marcinowska A: *Rhabdomyosarcoma* – zmiany genetyczne w patogenezie nowotworu. *Nowotwory J Oncol* 2013; 53: 286–292.
- Copeland LJ, Sneige N, Stringer CA *et al.*: Alveolar rhabdomyosarcoma of the female genitalia. *Cancer* 1985; 56: 849–855.
- Arndt CA, Donaldson SS, Anderson JR *et al.*: What constitutes optimal therapy for patients with rhabdomyosarcoma of the female genital tract? *Cancer* 2001; 91: 2454–2468.
- Kirsch CH, Goodman M, Esiashvili N: Outcome of female pediatric patients diagnosed with genital tract rhabdomyosarcoma based on analysis of cases registered in SEER database between 1973 and 2006. *Am J Clin Oncol* 2014; 37: 47–50.
- Ferrari A, Dileo P, Casanova M *et al.*: Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer* 2003; 98: 571–580.



Adam Cieminski, Agnieszka Januszkiewicz, Janusz Emerich

## Guz miejsca łożyskowego – opis przypadku

### Placental site trophoblastic tumor – case report

### Трофобластическая опухоль плацентарной площадки – описание случая

Oddział Ginekologii i Położnictwa w Ustce, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku

Adres do korespondencji: Oddział Ginekologii i Położnictwa w Ustce, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku, ul. Mickiewicza 12, 76-270 Ustka, tel.: +48 59 815 42 20

Gynecology and Obstetrics Ward in Ustka, Regional Specialist Hospital in Słupsk, Poland

Correspondence: Gynecology and Obstetrics Ward in Ustka, Regional Specialist Hospital in Słupsk, Mickiewicza 12, 76-270 Ustka, Poland, tel.: +48 59 815 42 20

#### Streszczenie

Guz miejsca łożyskowego to najrzadsza (1–2% przypadków) i najtrudniejsza do zdiagnozowania postać ciąży choroba trofoblastycznej. Najpowszechniejszym objawem guza miejsca łożyskowego jest nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych z powiększeniem macicy; mogą również wystąpić symptomy związane z lokalizacją przerzutów. Choroba rozwija się u kobiet w różnym wieku w związku z przebytą ciążą, nawet długo po menopauzie. Najczęściej występuje po prawidłowej ciąży, następnie – po ciąży zaśnadowej, poronieniu samoistnym, terminacji ciąży i ciąży ektopowej. Etiologia guza miejsca łożyskowego nie została do końca poznana. Uważa się, że główną rolę w patogenezie odgrywają inaktywacja i dysregulacja genu *TP53* oraz nadmierna ekspresja *EGFR* i *MIB-1*. Histologicznie nowotwór pochodzi z komórek trofoblastu pośredniego, biorących udział w implantacji zarodka. Większość przypadków guza miejsca łożyskowego przebiega łagodnie, ale 10–15% wykazuje kliniczną złośliwość i daje przerzuty, najczęściej do płuc i pochwy. Nowotwór charakteryzuje się podwyższonym poziomem laktogenu łożyskowego i prawidłowym lub podwyższonym poziomem gonadotropiny kosmówkowej. Ostateczne rozpoznanie uzyskuje się na podstawie badania histopatologicznego oraz immunohistochemicznego. Ze względu na wysoką chemooporność postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne – usunięcie macicy z przydatkami lub bez nich – wraz z następową chemioterapią. Chemioterapia pierwszego rzutu bazuje na schemacie EMA-CO. W przypadku chemooporności stosuje się EMA-EP. Opisywane są pojedyncze przypadki zastosowania brachyterapii i teleterapii. W monitorowaniu po leczeniu ocenia się stężenia gonadotropiny kosmówkowej i laktogenu łożyskowego we krwi oraz wykonuje badania obrazowe: ultrasonograficzne, rezonans magnetyczny, pozytonową tomografię emisyjną. Rokowanie zależy od stopnia zaawansowania, odstępu czasowego od poprzedniej ciąży i czasu jej trwania oraz indeksu mitotycznego komórek guza. W przypadku guza miejsca łożyskowego ograniczonego do macicy rokowanie jest względnie dobre pod warunkiem wykonania histerektomii. Opisywano kilka pojedynczych przypadków długotrwałych przeżyć dzięki intensywnej i złożonej terapii.

**Słowa kluczowe:** guz miejsca łożyskowego, gonadotropina kosmówkowa, laktogen łożyskowy, leczenie chirurgiczne, EMA-CO

#### Abstract

Placental site trophoblastic tumor is the rarest and most difficult to diagnose forms of gestational trophoblastic disease. It constitutes 1–2% of gestational trophoblastic disease cases. The most common symptom of placental site trophoblastic tumor is abnormal vaginal bleeding with enlargement of the uterus. Symptoms related to the location of the metastases may occur as well. Placental site trophoblastic tumor may develop in women of any age after pregnancy as well as a long time after menopause. Placental site trophoblastic tumor mostly follows normal delivery, then molar pregnancy, spontaneous abortion, termination of pregnancy or ectopic pregnancy. Placental site trophoblastic tumor etiology is not entirely known. Inactivation and dysregulation of *TP53* gene as well as upregulation of *EGFR* and *MIB-1* are thought to be the leading factors in the pathogenesis of this tumor. The tumor histologically arises from the intermediate trophoblast cells, which are present at fetus implantation. The majority of placental site trophoblastic tumor behave in a benign fashion and approximately 10–15% are clinically malignant. Placental site trophoblastic tumor can metastasize. The most common site of metastasis are the lungs and vagina. Placental site trophoblastic tumor is characterized by high human placental lactogen levels and high or normal human chorionic gonadotropin levels. The diagnosis of placental site trophoblastic tumor is confirmed by a histopathological

and immunohistochemical report. Placental site trophoblastic tumor is usually resistant to chemotherapy. For this reason, placental site trophoblastic tumor is mostly treated surgically, including hysterectomy with or without adnexectomy and subsequent chemotherapy is administered. The first-line chemotherapy regimen is EMA-CO. For EMA-CO refractory cases, second-line chemotherapy is EMA-EP. Radiation is reported to be useful. In post-treatment monitoring, the chorionic gonadotropin and placental lactogen concentration in the blood is observed, as well as performing imaging examinations such as ultrasound, magnetic resonance imaging and positron emission tomography. The chance of recovery depends on the tumor advancement, time passed from the previous pregnancy and pregnancy duration as well as mitotic index of the tumor cells. In cases when placental site trophoblastic tumor is limited to the uterus, the prognosis is relatively good, providing hysterectomy has been carried out. Some cases of long-term remission have been reported with multiagent therapy.

**Key words:** placental site trophoblastic tumor, human chorionic gonadotropin, human placental lactogen, surgical treatment, EMA-CO

## Содержание

Трофобластическая опухоль плацентарной площадки – это самая редкая (1–2% случаев) и наиболее трудно диагностируемая форма трофобластической болезни. Наиболее распространенным симптомом трофобластической опухоли плацентарной площадки является аномальные кровотечения из половых путей с расширением матки; могут также выступать симптомы, связанные с локализацией метастазов. Заболевание развивается у женщин в разном возрасте в связи с бывшей беременностью, даже через долгое время после менопаузы. Чаще всего происходит после нормальной беременности, затем – после молярной беременности, выкидыша, прекращения беременности и внематочной беременности. Этиология трофобластической опухоли плацентарной площадки не до конца известна. Считается, что главную роль в патогенезе играют инактивация и дисрегуляция гена *TP53* и чрезмерная экспрессия EGFR и MIB-1. Гистологически опухоль происходит из клеток промежуточного трофобласта, участвующих в имплантации эмбриона. Большинство случаев трофобластической опухоли плацентарной площадки протекает мягко, но 10–15% проявляет клиническую злокачественность и метастазирует, в основном в легкие и влагалище. Опухоль характеризуется повышенным уровнем плацентарного лактогена и правильным либо повышенным уровнем хорионического гонадотропина. Окончательный диагноз можно получить на основании гистологических и иммуногистохимических исследований. Из-за высокой химической устойчивости, лечением по выбору является хирургическая операция – удаление матки с или без придатков – и последующая химиотерапия. Первая линия химиотерапии основана на схеме EMA-CO. В случае химической устойчивости используется EMA-EP. Описаны отдельные случаи применения брахитерапии и лучевой терапии. В мониторинге после лечения оценивается концентрация хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена в крови и выполняются визуализационные исследования: УЗИ, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография. Прогноз зависит от стадии, интервала времени от предыдущей беременности и времени ее продолжительности, а также митотического индекса клеток опухоли. В случае трофобластической опухоли плацентарной площадки, ограничивающейся до матки, прогноз относительно хороший, при условии выполнения гистерэктомии. Описано несколько отдельных случаев длительного периода жизни, благодаря интенсивному и комплексному лечению.

**Ключевые слова:** трофобластическая опухоль плацентарной площадки, хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, хирургическое лечение, EMA-CO

## OPIS PRZYPADKU

Poniżej przedstawiono opis przypadku guza miejsca łożyskowego (*placental site trophoblastic tumor*, PSTT) – stwierdzonego u 27-letniej pacjentki – oraz sposób postępowania terapeutycznego.

**28 czerwca 2011 r.**

Dwudziestosiedmioletnia pacjentka została przyjęta do usteckiego Oddziału Ginekologii WSS w Słupsku w celach diagnostycznych. Powodem hospitalizacji był nieprawidłowy wynik badania ultrasonograficznego (wykonanego ambulatoryjnie), wskazujący na patologię w obrębie jamy macicy, czemu towarzyszyły zatrzymanie miesiączki i dodatni test ciążowy.

## CASE REPORT

A case of placental site trophoblastic tumor (PSTT) found in a 27-year-old patient and therapeutic methods used are presented below.

**28 June 2011**

A 27-year-old woman was admitted to the Gynecology Ward in the town of Ustka, a unit of the Regional Specialist Hospital in Słupsk, Poland, for a diagnostic investigation. The reason for hospitalization was an abnormal result of an ultrasound examination (performed in outpatient settings) indicating a pathology in the uterine cavity. The patient had also stopped menstruating and had a positive result of a pregnancy test.

W wywiadzie: elektywne cięcie cesarskie przed siedmioma miesiącami (SŻD 2910/50) i terminacja ciąży przed dwoma laty po zdiagnozowaniu w badaniu prenatalnym zespołu Turnera z obrzękiem uogólnionym płodu.

W badaniu ginekologicznym stwierdzono macicę wielkości odpowiadającej szóstemu tygodniowi ciąży; w badaniu ultrasonograficznym dopochwowym – jamę macicy poszerzoną do 35 mm, wypełnioną niejednorodnymi echogenicznie polami.

W trakcie diagnostycznego wyłęczekowania jamy macicy uzyskano obfity materiał. Z uwagi na bardzo duże trudności z ustaleniem prawidłowego rozpoznania preparaty histopatologiczne były konsultowane w Pracowni Histopatologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (prof. Jan Bręborowicz).

#### 5 sierpnia 2011 r.

Ostateczny wynik badania histopatologicznego: **guz miejsca łożyskowego** hPL (+), bHCG (+ ogniskowo), inhibina (+), p53 (-), PLAP (-), ekspresja antygenu proliferacyjnego Ki-67 w 10–20% jąder komórkowych.

#### 9 sierpnia 2011 r.

Leczenie operacyjne – usunięcie macicy bez przydatków, wycięcie węzłów chłonnych biodrowych i zasłonowych po stronie prawej (węzły palpacyjnie powiększone). Zabieg wykonano w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobietych Centrum Onkologii w Warszawie.

Wynik badania histopatologicznego: w obrębie *myometrium* i w sąsiedztwie ujścia wewnętrznego szyjki macicy widoczne ogniska nowotworowe o utkaniu odpowiadającym *placental site trophoblastic tumor* z IM około 10 FP/10 DPW i polami martwicy z ogniskową angioinwazją; *lymphonodulitis chronica reactiva* 0/1.

#### 31 sierpnia 2011 r.

Chemioterapia według schematu EMA-CO: etopozyd, metotreksat, aktynomycyna D, cyklofosfamid, winkrystyna.

#### 20 września 2011 r.

Badanie PET: w płucach guzki o średnicy 6–11 mm; obraz wskazuje na obecność przerzutów, ale nie można wykluczyć innego tła opisywanych zmian.

#### Październik 2011 r.

Ze względu na brak wyraźnego spadku poziomu bHCG po dwóch kursach EMA-CO chemioterapia według schematu EMA-EP (cisplatyna i etopozyd zamiast cyklofosfamid i winkrystyny).

#### Grudzień 2011 r.

Przerwanie terapii na żądanie pacjentki (brak normalizacji poziomu bHCG). Konsultacja w ośrodku onkologicznym w Heidelbergu – zalecono chemioterapię według schematu BEP (na bazie doświadczeń własnych: trzech przypadków pozytywnej odpowiedzi na leczenie

The patient's history included elective Cesarean section seven months earlier (full-term live-born male infant, 2910 g, 50 cm) and of a terminated pregnancy two years earlier following the diagnosis of Turner syndrome with a generalized edema of the fetus in prenatal screening.

A gynecologic examination revealed that the uterus was the size of a 6-week pregnancy. A transvaginal ultrasound examination showed that the uterine cavity was dilated up to 35 mm and filled with fields of heterogeneous echogenicity. Diagnostic curettage of the uterine cavity produced ample material. Due to very serious difficulty with determining the correct diagnosis histopathological specimens were consulted with the Histopathology Laboratory of the Poznań University of Medical Sciences (Professor Jan Bręborowicz).

#### 5 August 2011

Final results of the histopathological examination: **placental site trophoblastic tumor** hPL (+), bHCG (+ focally), inhibin (+), p53 (-), PLAP (-), expression of the Ki-67 proliferation antigen in 10–20% of cell nuclei.

#### 9 August 2011

Surgical treatment – hysterectomy with or without adnexectomy, right side ilio-obturator lymphadenectomy (enlarged lymph nodes on palpation). The surgery was performed in the Department of Female Reproductive Organs Cancer of the Cancer Center in Warsaw.

Histopathological examination results: in the myometrium and in the vicinity of the internal orifice of the *cervix uteri* neoplastic foci are visible with tissue structure consistent with placental site trophoblastic tumor with a mitotic index of approximately 10 MF/10 HPF and fields of necrosis with focal angioinvasion; *lymphonodulitis chronica reactiva* 0/1.

#### 31 August 2011

EMA-CO chemotherapy regimen: etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine.

#### 20 September 2011

PET examination results: small tumors of 6–11 mm in diameter in the lungs; image consistent with metastases, but another origin of the lesions described cannot be excluded.

#### October 2011

Due to the lack of a clear decrease in the level of bHCG following two courses of EMA-CO an EMA-EP chemotherapy regimen was applied (cisplatin and etoposide in place of cyclophosphamide and vincristine).

#### December 2011

Discontinuation of the therapy on patient's request (no normalization of bHCG level). Consultation in a cancer center in Heidelberg: a BEP chemotherapy regimen was recommended (based on the center's own experience – three cases of a positive response to treatment over the previous two years). A normalization of the bHCG level was achieved.

w ciągu ostatnich dwóch lat). Uzyskano normalizację poziomu bHCG.

Pacjentka znajduje się pod kontrolą poradni; badania ginekologiczne i laboratoryjne w normie.

## OMÓWIENIE

### Epidemiologia i etiopatogeneza

Guz miejsca łożyskowego jest najrzadszą (1–2% przypadków)<sup>(1)</sup> oraz najtrudniejszą do zdiagnozowania i leczenia postacią choroby trofoblastycznej. Etiologia, epidemiologia i czynniki ryzyka nie są do końca poznane<sup>(1)</sup>.

Nowotwór rozwija się z komórek trofoblastu pośredniego, które w trakcie ciąży odgrywają główną rolę w implantacji zarodka. Naciekają tętnice spiralne i remodelują je, zmieniając ich opór. Guz szerzy się przez naciekanie sąsiednich tkanek, drogą limfatyczną i krwionośną. Jest zazwyczaj dobrze unaczyniony, występuje w postaci litych mas pozbawionych *myometrium* z małymi ogniskami krwawień i martwicy<sup>(1)</sup>. Indeks mitotyczny komórek w guzie kształtuje się na poziomie 0–30. Mikroskopowo widać duże komórki o obfitej kwasochłonnej lub amfofilnej cytoplazmie i pleomorficznych – najczęściej pojedynczych – jądrach. Komórki te są rozproszone między włóknami mięśniowymi w postaci beleczek czy gniazd lub nawet pojedynczo. W utkaniu guza nie stwierdza się kosmków łożyskowych; czasami (niezwykle rzadko) uwidaczniają się komórki syncytiotrofoblastu<sup>(2)</sup>.

Kariotyp komórek guza jest zazwyczaj diploidalny, ale opisywano też przypadki kariotypów tetraploidalnych. Aż 89% PSTT ma kariotyp żeński, dlatego sugeruje się związek nowotworu z ojcowskim chromosomem X. Na podstawie badań genetycznych guza stwierdzono, że częściej występuje on po urodzeniu noworodka płci żeńskiej<sup>(3,4)</sup>.

NMR i USG wykorzystuje się do różnicowania dwóch typów guza: hipowaskularnego i hiperwaskularnego. W przypadku tego drugiego występuje ryzyko obfitego krwawienia w czasie łyżeczkowania jamy macicy lub próby miejscowej resekcji zmiany<sup>(5)</sup>.

Do tej pory nie poznano przyczyny rozwoju nowotworów trofoblastu. Wspomina się o uwarunkowaniach genetycznych: sugeruje się, że główną rolę w patogenezie odgrywa ją inaktywacja i dysregulacja genu *TP53* oraz nadmierna ekspresja *EGFR* i *MIB-1*<sup>(6)</sup>. Zdaniem części badaczy występowanie ciążyowej choroby trofoblastycznej (*gestational trophoblastic disease*, GTD) może się wiązać z paleniem papierosów, niedoborem karotenu i kwasu foliowego u ciężarnej, szkodliwym działaniem herbicydów, narażeniem mężczyzn na czynniki zaburzające spermatogenezę.

PSTT ma związek z przebytą ciążą. Może rozwijać się u kobiet w różnym wieku, po prawidłowej ciąży (53%), ciąży zaśniodowej (21%) bądź ekotopowej, poronieniu samoistnym i terminacji ciąży<sup>(7)</sup>. Średni czas występowania to 31.–33. rok życia. Objawy pojawiają się od kilku tygodni do kilkunastu lat po ostatniej ciąży<sup>(7)</sup>. Opiswane są przypadki zachorowań

The patient is under the care of a clinic; the results of gynecologic examinations and laboratory tests are normal.

## DISCUSSION

### Epidemiology and etiopathogenesis

Placental site trophoblastic tumor is the rarest (1–2% cases)<sup>(1)</sup> and the most difficult to diagnose form of trophoblastic disease. The etiology, epidemiology and risk factors of the disease have not been fully discovered yet<sup>(1)</sup>.

The tumor develops from the intermediate trophoblast cells, which play the main role in the implantation of the embryo during pregnancy. The cells infiltrate spiral arteries and remodel them, which results in their changed resistance. The tumor spreads by infiltrating the neighboring tissues via the lymphatic and cardiovascular route. It is usually well-vascularized and is in the form of solid masses devoid of the myometrium and with small foci of hemorrhage and necrosis<sup>(1)</sup>. The mitotic index of the tumor cells is in the range of 0–30. The microscopic image reveals large cells with profuse acidophilic or amphophilic cytoplasm and pleomorphic, usually single nuclei. These cells are scattered between muscle fibers and are in the form of beams or nests or even occur as isolated cells. No placental villi are found in the tumor tissue; sometimes (extremely rarely) syncytiotrophoblast cells are visible<sup>(2)</sup>.

The tumor cells karyotype is usually diploid; however, tetraploid karyotypes have also been reported. As many as 89% of PSTT have a female karyotype. For this reason, it is suggested that the tumor is associated with the paternal X chromosome. Based on genetic testing of the tumor it was found that it occurs more frequently following the delivery of female infants<sup>(3,4)</sup>.

NMR and ultrasound examinations are used to differentiate between two types of tumor: hypovascular and hypervascular. In the case of the latter type of tumor there is a risk of profuse hemorrhage during uterine curettage or an attempt at a local resection of the lesion<sup>(5)</sup>.

So far the cause of the development of trophoblastic neoplasms has not been identified. Genetic association is mentioned – it is suggested that the main role in the pathogenesis of the disease is played by the inactivation and dysregulation of the *TP53* gene as well as upregulation of *EGFR* and *MIB-1*<sup>(6)</sup>. Some researchers believe that gestational trophoblastic disease (GTD) may be associated with smoking, carotene and folic acid deficiency in the pregnant woman, harmful effects of herbicide use and exposure of men to factors interfering with spermatogenesis.

PSTT is associated with a past pregnancy. It may develop in women of various age, following a normal pregnancy (53%), molar pregnancy (21%) or ectopic pregnancy, spontaneous and induced abortion<sup>(7)</sup>. Mean age for the disease is 31–33 years. Symptoms appear from a few to over ten years after the last pregnancy<sup>(7)</sup>. There are also cases of the disease occurring after menopause and cases of



u kobiet po menopauzie, jak również wewnątrzmacicznego przekazania od matki do płodu<sup>(8)</sup>.

### Objawy kliniczne

Głównym objawem PSTT są nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych (79%), nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych z zatrzymaniem miesiączki (92%) i powiększenie macicy<sup>(7)</sup>. Mogą im towarzyszyć nudności, wymioty, białkomocz, nadciśnienie tętnicze i nadczynność tarczycy<sup>(7)</sup>.

### Diagnostyka

Istotne są badania laboratoryjne, przede wszystkim oznaczanie bHCG. W 79% przypadków bHCG jest w momencie rozpoznania mniejsze niż 1000, a w 58% – mniejsze niż 500<sup>(7)</sup>. Stężenie bHCG nie koreluje z przebiegiem klinicznym; niekiedy progresja choroby występuje mimo braku wzrostu bHCG<sup>(9)</sup>. W diagnozowaniu i monitorowaniu przebiegu PSTT bywa przydatne podwyższone stężenie laktogenu łożyskowego<sup>(10)</sup>.

Ostateczne rozpoznanie uzyskuje się na podstawie histopatologicznego i immunohistochemicznego badania materiału uzyskanego z abrazji jamy macicy, histeroskopowej biopsji endometrium bądź wyciętej macicy. Charakterystyczne cechy PSTT w badaniu immunohistochemicznym to: dodatnia ekspresja HLA-G, hPL, MEL-CAM, CK18, MBP (>75%), Ki-67 index (>10%), bHCG (<10%), inhibiny i białka p53 oraz ujemna ekspresja p63<sup>(11)</sup>.

W diagnostyce różnicowej uwzględnia się raka kosmówki, zmiany łagodne (*exaggerated placental site*, *placental site nodule*), *epithelioid trophoblastic tumor* i nabłonkową postać *leiomyosarcoma*<sup>(12,13)</sup>.

### Przebieg kliniczny

Większość przypadków PSTT ma przebieg łagodny, ograniczony do macicy; 10–15% wykazuje kliniczną złośliwość – są to postacie przerzutowe, odporne na różne formy terapii. W 10% przypadków przerzuty występują już w momencie rozpoznania, kolejne 10% przerzutów diagnozuje się w trakcie monitorowania po leczeniu<sup>(12,13)</sup>. PSTT najczęściej przerzuca do płuc i pochwy, rzadziej – do skóry, mózgu, żołądka, śledziony, jelita, trzustki, nerek i sąsiednich tkanek, a także do przestrzeni pozaotrzewnowej, w tym do węzłów chłonnych<sup>(13)</sup>.

Zdaniem większości autorów punktowa ocena według czynników ryzyka – stosowana w GTD w celu ustalenia wskazań do zastosowania chemioterapii uzupełniającej – nie znajduje w PSTT uzasadnienia ze względu na brak korelacji z przebiegiem klinicznym choroby<sup>(7,14)</sup>.

### Leczenie

W odróżnieniu od raka kosmówki PSTT jest stosunkowo odporny na chemioterapię, co rzutuje na sposób leczenia.

intrauterine transmission from the mother to the child described in the literature<sup>(8)</sup>.

### Clinical symptoms

The main symptom of PSTT is abnormal bleeding from the reproductive tract (79%), abnormal bleeding from the reproductive tract with loss of menstrual periods (92%) and enlarged uterus<sup>(7)</sup>. These symptoms may be accompanied by nausea, vomiting, proteinuria, hypertension and hyperthyroidism<sup>(7)</sup>.

### Diagnostic investigation

Laboratory tests are important, especially the measurement of the bHCG level. In 79% of cases bHCG is lower than 1000 upon diagnosis and in 58% of cases it is lower than 500<sup>(7)</sup>. The concentration of bHCG does not correlate with the clinical course of the disease; sometimes the disease progresses despite the lack of increase of bHCG<sup>(9)</sup>. In the diagnosis and monitoring of PSTT an increased level of placental lactogen may be helpful<sup>(10)</sup>.

The final diagnosis is determined on the basis of histopathological and immunohistochemical testing of the material obtained through uterine curettage, hysteroscopic biopsy of the endometrium or from the resected uterus. Characteristic features of PSTT in an immunohistochemical examination include positive expression of HLA-G, hPL, MEL-CAM, CK18, MBP (>75%), Ki-67 index (>10%), bHCG (<10%), inhibin and p53 protein as well as negative expression of p63<sup>(11)</sup>.

Differential diagnosis includes choriocarcinoma, benign lesions (*exaggerated placental site*, *placental site nodule*), *epithelioid trophoblastic tumor* and epithelial form of *leiomyosarcoma*<sup>(12,13)</sup>.

### Clinical course

The majority of PSTT cases is benign in character and limited to the uterus; 10–15% of cases display clinical malignancy – these are metastatic forms that are resistant to different forms of therapy. In 10% of cases metastases are found already upon diagnosis and another 10% of metastases are diagnosed during post-treatment monitoring<sup>(12,13)</sup>. PSTT metastasizes most frequently to the lungs and vagina and less frequently to the skin, brain, stomach, spleen, intestine, pancreas, kidneys and neighboring tissues as well as retroperitoneal space, including lymph nodes<sup>(13)</sup>.

According to most authors the risk factor-based scoring system used for GTD to determine indications for supplementary chemotherapy is not justified for PSTT due to the lack of correlation with the clinical course of the disease<sup>(7,14)</sup>.

### Treatment

Unlike choriocarcinoma PSTT is relatively resistant to chemotherapy, which has an influence on the choice of the

Podstawę terapii stanowi leczenie operacyjne z uzupełniającą chemioterapią.

Radykalne postępowanie chirurgiczne obejmuje usunięcie macicy (z przydatkami lub bez nich) w przypadku braku zmian makroskopowych. Według niektórych badaczy we wczesnych stopniach zaawansowania postępowaniem z wyboru powinna być limfadenektomia miedniczna i okołoaortalna – ze względu na chemiooporność i szerzenie się drogą naczyń chłonnych. Opiswane są przypadki izolowanych przerzutów do węzłów chłonnych<sup>(9)</sup>.

U kobiet pragnących zachować płodność można zastosować leczenie oszczędzające, obejmujące abrazję jamy macicy z adiuwantową chemioterapią bądź częściową klinową resekcję macicy wraz z guzem i zachowaniem marginesu tkanek zdrowych. Warunkiem zastosowania leczenia oszczędzającego jest potwierdzony badaniami obrazowymi brak ognisk przerzutowych.

Adiuwantowa chemioterapia wielolekowa to nieodłączny element leczenia PSTT. Stosuje się chemioterapię I rzutu według schematu EMA-CO (etopozyd, metotreksat, aktynomycyna D, cyklofosfamid, winkrystyna), a w przypadku oporności na leczenie lub wznowy – chemioterapię II rzutu według schematu EMA-EP (cisplatyna i etopozyd zamiast cyklofosfamidu i winkrystyny). Niekiedy (rzadko) uzupełniająca chemioterapia obejmuje schematy BEP i VIP.

W prezentowanym przypadku – na podstawie doświadczeń własnych ośrodka w Heidelbergu – zastosowano schemat BEP i uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie: obniżyła się wartość bHCG.

Opisywane są przypadki, w których zastosowano brachyterapię<sup>(9,14)</sup>. Gdy pojawiają się przerzuty do mózgu, wdraża się radioterapię i leczenie neurochirurgiczne.

## Rokowanie

Rokowanie w przypadku PSTT jest zróżnicowane – zależy od stopnia zaawansowania. Niekorzystne czynniki prognostyczne to: rozsiew choroby poza macicą, czas od poprzedniej ciąży dłuższy niż dwa lata, indeks mitotyczny >5/HPF, zajęcie naczyń limfatycznych i krwionośnych, zaawansowana ciąża i urodzenie noworodka płci żeńskiej<sup>(3,7,9,15,16)</sup>. W przypadku PSTT ograniczonego do macicy rokowanie okazuje się względnie dobre, pod warunkiem wykonania histerektomii<sup>(17)</sup>. Baergen i wsp. opisali 55 przypadków PSTT, z czego 15% miało przebieg śmiertelny (III i IV st. FIGO)<sup>(18)</sup>. W badaniu Changa i wsp. pięcioletnie przeżycie kształtowało się na poziomie 93,5% (I i II st. FIGO) i 33% (III i IV st. FIGO)<sup>(16)</sup>. Kiedy proces chorobowy PSTT jest uogólniony, czyli występują przerzuty, rokowanie staje się bardzo niekorzystne. Obserwowano jedynie kilka przypadków krótkotrwałych przeżyć – mimo intensywnej i złożonej terapii<sup>(9,13,15)</sup>.

W materiale zbiorczym Papadopoulosa i wsp., obejmującym siedem chorych z przerzutami do płuc, wszystkie leczone zmarły w krótkim czasie<sup>(7)</sup>. Ze zbiorczej literatury wiadomo, że wszystkie pacjentki z przerzutami do płuc, wątroby, mózgu zmarły szybko, choć stosowano różne sposoby leczenia<sup>(15)</sup>.

method of treatment. Surgery with supplementary chemotherapy is the basis of treatment.

Radical surgical treatment includes hysterectomy (with or without adnexectomy) in the case of lack of macroscopic lesions. According to some researchers in the early stages of the disease the method of choice should be pelvic and periaortic lymphadenectomy due to resistance to chemotherapy and spreading via lymph vessels. Cases of isolated metastases to lymph nodes have been described<sup>(9)</sup>.

In women who want to have their fertility preserved conservative treatment may be used, which involves uterine curettage with adjuvant chemotherapy or partial wedge resection of the uterus with the tumor while preserving a margin of healthy tissues. Conservative treatment may be used on condition that there are no metastatic foci and that this fact is confirmed in imaging examinations.

Multidrug adjuvant chemotherapy is an indispensable element of PSTT treatment. First-line chemotherapy is administered according to the EMA-CO regimen (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine). In the case of resistance to treatment or relapse second-line chemotherapy is used according to the EMA-EP regimen (cisplatin and etoposide in place of cyclophosphamide and vincristine). Sometimes (rarely) supplementary chemotherapy includes the BEP and VIP regimens.

In the case presented the BEP regimen was used based on the Heidelberg's center own experience and a positive response to treatment was achieved – the bHCG level decreased.

Cases in which brachytherapy was used have been described<sup>(9,14)</sup>. If metastases occur in the brain, radiotherapy and neurosurgical treatment are introduced.

## Prognosis

Prognosis for patients with PSTT is variable and depends on the stage of the disease. Unfavorable prognostic factors include: diffusion of the disease beyond the uterus, more than two years elapsed since the last pregnancy, mitotic index of >5/HPF, invasion of lymph and blood vessels, late pregnancy and giving birth to a female infant<sup>(3,7,9,15,16)</sup>. In the case of a PSTT limited to the uterus the prognosis appears to be relatively good, provided that a hysterectomy is performed<sup>(17)</sup>. Baergen *et al.* reported 55 cases of PSTT, 15% of which were fatal (FIGO stage III and IV)<sup>(18)</sup>. In a study by Chang *et al.* the five-year survival rate was at the level of 93.5% (FIGO I and II stage) and 33% (FIGO III and IV stage)<sup>(16)</sup>. When the PSTT disease is systemic, i.e. metastases occur, the prognosis becomes very unfavorable. Only a few cases of short-term survival were observed despite intensive and complex therapy<sup>(9,13,15)</sup>.

In a cumulative material by Papadopoulos *et al.* which includes reports of seven patients with lung metastases all of the patients died in a short time<sup>(7)</sup>. A cumulative analysis of literature reveals that all patients with metastases to the lungs, liver or brain died quickly despite the use of various forms of treatment<sup>(15)</sup>.

## PODSUMOWANIE

1. PSTT jest niezmiernie rzadkim nowotworem z grupy GTD. Ma niejasną etiologię i różny przebieg kliniczny. W leczeniu podstawową rolę odgrywają chirurgia i zastosowanie następowej chemioterapii uzupełniającej.
2. Niekorzystne wyniki leczenia postaci przerzutowych wskazują na potrzebę ścisłej współpracy wysokospecjalistycznych ośrodków onkologicznych.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo/References

1. Ajithkumar TV, Abraham EK, Rejnishkumar R *et al.*: Placental site trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58: 484–488.
2. Lage J: Gestational trophoblastic disease. In: Robboy SJ, Anderson M, Russel P (eds.): *Pathology of the Female Reproductive Tract*. Churchill Livingstone, London 2002: 771–773.
3. Xue WC, Guan XY, Ngan HY *et al.*: Malignant placental site trophoblastic tumor: a cytogenetic study using comparative genomic hybridization and chromosome in situ hybridization. *Cancer* 2002; 94: 2288–2294.
4. Hui P, Parkash V, Perkins AS *et al.*: Pathogenesis of placental site trophoblastic tumor may require the presence of a paternally derived X chromosome. *Lab Invest* 2000; 80: 965–972.
5. Malik R, Pandya VK, Agrawal G *et al.*: Placental site trophoblastic tumor: a rare type of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Obstet Imaging* 2006; 16: 819–821.
6. Müller-Höcker J, Obernitz N, Johannes A *et al.*: *P53* gene product and EGF-receptor are highly expressed in placental site trophoblastic tumor. *Hum Pathol* 1997; 28: 1302–1306.
7. Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ *et al.*: Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002; 47: 460–464.
8. Monclair T, Abeler VM, Kaern J *et al.*: Placental site trophoblastic tumor (PSTT) in mother and child: first report of PSTT in infancy. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 187–191; discussion 192.
9. Feltmate CM, Genest DR, Wise L *et al.*: Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 415–419.

## CONCLUSION

1. PSTT is an extremely rare GTD tumor. It has an unclear etiology and various clinical course. Surgery and subsequent complementary chemotherapy play a basic role in the treatment.
2. Unfavorable treatment results of the metastatic forms of the disease indicate that a close cooperation between highly specialist cancer centers is necessary.

### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.*

10. Rhoton-Vlasak A, Wagner JM, Rutgers JL *et al.*: Placental site trophoblastic tumor: human placental lactogen and pregnancy-associated major basic protein as immunohistologic markers. *Hum Pathol* 1998; 29: 280–288.
11. Kurman RJ: The morphology, biology and pathology of intermediate trophoblast, a look back into the present. *Hum Pathol* 1991; 22: 847–855.
12. Larsen LG, Theilade K, Skibsted L *et al.*: Malignant placental site trophoblastic tumor. A case report and review of the literature. *APMIS Suppl* 1991; 23: 138–145.
13. Guvendag Guven ES, Guven S, Esinler I *et al.*: Placental site trophoblastic tumor in a patient with brain and lung metastases. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 558–563.
14. Lathrop FC, Lauchlan S, Nayak R *et al.*: Clinical characteristics of placental site trophoblastic tumor (PSTT). *Gynecol Oncol* 1988; 31: 32–42.
15. Kim SJ: Placental site trophoblastic tumour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 969–984.
16. Chang YL, Chang TC, Hsueh S *et al.*: Prognostic factors and treatment for placental site trophoblastic tumor, Report of 3 cases and analysis of 88 cases. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 216–222.
17. Ohmaru T, Yamakawa H, Netsu S *et al.*: Placental site trophoblastic tumor (PSTT) with multiple metastases and extremely poor prognosis. *Int J Clin Oncol* 2009; 14: 452–456.
18. Baergen RN, Rutgers JL, Young RH *et al.*: Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 511–520.

## 45<sup>th</sup> Annual Meeting on Women's Cancer – Tampa, USA

W dniach 21–25.03.2014 r. odbył się 45<sup>th</sup> Annual Meeting on Women's Cancer w Tampie (Floryda, USA), organizowany co roku (od 1969 r.) przez Society of Gynecologic Oncology (SGO). Uczestniczyło w nim blisko 4500 lekarzy z 140 krajów (w tym 1800 ginekologów onkologów). Zaprezentowano 909 doniesień. Mnogość sesji oraz towarzyszących obradom kursów sprawiała, że uczestnicy stawali przed naprawdą trudnym wyborem odpowiednich dla siebie prelekcji. Oprócz ciekawych wykładów na Kongresie prezentowanych było 530 prac w formie plakatów – wszystkie na bardzo wysokim poziomie. Całości dopełniało 55 stanowisk – nie tylko firm farmaceutycznych i produkujących sprzęt medyczny, ale także zajmujących się szeroko pojętą edukacją.

Kongres odbywał się w Tampa Convention Center, ale część sponsorowanych sesji ulokowano w Hotelu Marriott Waterside. Obrady rozpoczynały się o godzinie 7.30 i trwały do 20.00.

Zagadnienia poruszane podczas 45<sup>th</sup> Annual Meeting on Women's Cancer dotyczyły nowoczesnych metod diagnostyki i leczenia skojarzonego (chirurgicznego, systemowego, radioterapii) chorych na nowotwory złośliwe narządu rodowego oraz zasad opieki paliatywnej. Osobną grupą tematyczną były wyniki badań klinicznych nowych cząsteczek poszukiwanych w celu indywidualizacji terapii i wdrażania leczenia celowanego w ginekologii onkologicznej.

W części dotyczącej profilaktyki i diagnostyki przedstawiono, między innymi, nowe metody oparte na technikach molekularnych i immunohistochemicznych, np. test Gyn plus pozwalający na wyodrębnienie z populacji kobiet nosicielek genów wysokiego ryzyka nowotworów złośliwych. Test ten wykrywa dziewięć genów u kobiet z wysokim ryzykiem: raka jajnika i raka trzonu macicy (*BRCA1*, *BRCA2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *PTEN*, *TP53*) oraz dziedzicznego raka piersi i jajnika, zespołu Lynch, zespołu Cowdena i zespołu Li-Fraumani. W diagnostyce różnicowej zmian na szyjce macicy wykazano, że oznaczenie p16/Ki-67 w przypadkach stwierdzenia w badaniach cytologicznych LSIL (*low-grade squamous intraepithelial lesions*) u pacjentek HPV-pozytywnych redukuje liczbę badań kolposkopowych o 35%. Test ten, charakteryzujący się dużą czułością, był rekomendowany przez grupy medyczne z Sacramento, Berkeley, Nowego Jorku oraz członków Narodowego Instytutu Raka (Bethesda). Molekularnymi innowacjami w nowotworach ginekologicznych były także inne prezentowane panele diagnostyczne. Zaprezentowano test oceny ryzyka nawrotu wczesnych postaci raka trzonu macicy (około 20% populacji leczonych) polegający na oznaczeniu biomarkera statminy (STMN-1). Ekspresja STMN-1 koreluje z agresywnością nowotworu i wzrostem ryzyka jego nawrotu. EndoGENE Molecular Drug Response and Risk Assessment Panel w grupie pacjentek z wczesną postacią raka trzonu to metoda wykorzystująca technikę qPCR, pozwalająca wyselekcjonować w tej grupie chorych przypadki, w których będzie można odnieść korzyść z zastosowania chemioterapii oraz wybranych cytostatyków. Doniesienia dotyczące przedoperacyjnej diagnostyki guzów przydatków dotyczyły wykorzystania w praktyce klinicznej wielomarkerowych paneli do oznaczania CA-125, HE4, prolaktyny, PDGF-AA, OVA 1 oraz IL-8. U pacjentek chorujących na raka jajnika wykazano przydatność stosowania trzech testów molekularnych. Pierwszy oparto na technologii PCR – identyfikuje polimorfizm pojedynczych nukleotydów (SNPs) w celu rozpoznania ewentualnych powikłań leczenia systemowego jeszcze przed rozpoczęciem chemioterapii. Drugim proponowanym badaniem był test identyfikujący klucz genowy do rozpoznania chemiooporności, natomiast trzecim – test oceniający ekspresję białek w poszczególnych wybranych genach. Ten ostatni, stosowany w zaawansowanych postaciach raka jajnika i nawrotach, ma wpływ na wybór opcji terapeutycznych (terapia celowana).

Podczas Kongresu kwestie dotyczące metod leczenia nowotworów ginekologicznych pozwoliły na usystematyzowanie dotychczasowej wiedzy w tym zakresie. Prelegenci podkreślali celowość stosowania leczenia skojarzonego, ścisłej weryfikacji pacjentek do leczenia chirurgicznego (CA-125 >500 U/ml oraz obecność w badaniu CT nacieku krezki jelita, zaotrzewnowa limfadenopatia szczególnie przy wgnęce nerki, wszczepy wokół śledziony, pogrubienie jelita cienkiego – wskazania do chemioterapii neoadiuwantowej), tak aby zwiększyć odsetek zabiegów radykalnych, a także łączenia zabiegów z chemioterapią dootrzewnową. Prezentowano prace



o wykorzystaniu robotów w przypadkach wczesnych postaci raka trzonu macicy, operacji oszczędzających u pacjentek z wczesnymi postaciami raka szyjki chcących zachować zdolność do rozrodu, jak również wyniki oznaczania węzłów wartowniczych w celu redukcji nawrotów raka sromu. Duży nacisk położono na leczenie chorych otyłych i chorych po 70. roku życia. Otyłość, która stanowi problem społeczny w USA, w opinii onkologów jest złym czynnikiem prognostycznym dla wyników leczenia nowotworów złośliwych. Przedstawiono prezentacje mówiące o celowości stosowania chirurgii bariatrycznej w otyłości olbrzymiej u kobiet, gdyż takie postępowanie zmniejsza ryzyko zachorowania na raka trzonu o 70%. Podnoszono również kwestię wyboru poszczególnych metod leczenia u pacjentek z BMI >35. Wykazano, że w tej populacji chorych wyniki leczenia (pierwotna cytoredukcja *versus* chemioterapia neoadiuwantowa) nie różnią się, a mniejsza liczba powikłań przemawia za leczeniem systemowym w I etapie. Doniesienia dotyczące terapii pacjentek po 70. roku życia przemawiały za stosowaniem alternatywnych dla chirurgii metod leczenia, ze względu na większą śmiertelność okołoperacyjną w porównaniu z młodszymi chorymi.

W części tematycznej dotyczącej wyników badań klinicznych najistotniejszymi doniesieniami były:

- Przedstawienie drugorzędowego punktu końcowego, czyli analizy przeżycia całkowitego w randomizowanym badaniu III fazy (OCEANS), dotyczącym stosowania gemcytabiny i karboplatyny wraz z bewacizumabem i bewacizumabu w monoterapii w leczeniu podtrzymującym do czasu progresji choroby u pacjentek z jednym nawrotem raka jajnika wrażliwego na związki platyny. Wykazano, że średni czas całkowitego przeżycia w obu ramionach badania był podobny i wynosił ponad 18 miesięcy.
  - Wyniki badania Gynecologic Oncology Group – badania randomizowanego fazy II oceniającego przydatność selektywnego inhibitora PARP – weliparibu w leczeniu przetrwałego lub nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej u pacjentek z definiowaną mutacją germinálną *BRCA1* lub *BRCA2*. Na tym etapie wykazano, że weliparib jest aktywny wśród *BRCA*-dodatnich kobiet z nawrotem raka jajnika i ma wystarczającą skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję, co upoważnia do prowadzenia dalszych badań.
  - Wyniki wtórnego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania III fazy TRINOVA-1 (cotygodniowy paklitaksel wraz z trebananibem lub placebo u kobiet z nawrotowym rakiem jajnika), którego celem była ocena jakości życia pacjentek. Wykazano, że trebananib dodany do taksanów nie wpływa negatywnie na jakość życia chorych.
  - Wyniki badań GOG 240 dotyczących kojarzenia bewacizumabu z cytostatykami w przypadkach zaawansowanego raka szyjki macicy. Potencjalnym celem GOG 240 była ocena czynników ryzyka terapii antyangiogennej z wykorzystaniem markerów prognostycznych znanych jako kryteria Moore.
  - Wyniki randomizowanego badania III fazy dotyczącego stosowania gemcytabiny z docetakselem oraz bewacizumabem lub placebo w przypadku przerzutów mięsaka gładkokomórkowego. Wykazały one, że kojarzenie bewacizumabu nie przedłuża statystycznie czasu wolnego od choroby (*progression-free survival*, PFS) ani całkowitych przeżyć (130 pacjentek zakwalifikowanych do badania – PFS dla ramienia gemcytabina/docetaksel + placebo – 4 miesiące, dla gemcytabina/docetaksel + bewacizumab – 6,7 miesiąca).
  - Analiza jakości życia w odniesieniu do kosztów związanych z dodaniem bewacizumabu do pierwszej linii leczenia raka jajnika – Protokół 218 GOG. Przy przyjęciu punktu końcowego: całkowite przeżycia wyniki w obu ramionach badania były porównywalne.
- Reasumując, należy stwierdzić, że w onkologii obserwujemy intensywne prace nad udoskonalaniem klasycznych metod rozpoznawania i leczenia chorób nowotworowych.

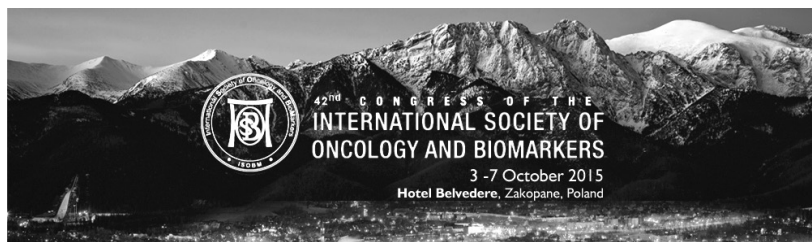
**Jerzy Stelmachów**

**Beata Śpiewankiewicz**

*Klinika Ginekologii Onkologicznej,*

*Centrum Onkologii – Instytut*

*im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie*



Szanowni Państwo,

zapraszamy do udziału w 42. międzynarodowym Kongresie International Society of Oncology and BioMarkers (ISOBM), zatytułowanym „**Oncology in the Biomarker Era: Biology – Diagnostics – Therapy**”, który odbędzie się w dniach **3-7 października 2015 r.** w hotelu Belvedere w Zakopanem.

Kongres jest organizowany przez ISOBM we współpracy z EGTM (European Group on Tumor Markers), przy wsparciu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej oraz Polskiego Towarzystwa Biologii Komórki.

#### Tematyka sesji

- Classical Tumour Markers Present and Future
- From Tumour Biology to Biomarker-Based Decisions
- European Group for Tumour Markers Session
- Big Data for Biomarker Development
- Circulating Cancer Cells
- Molecular Therapeutics and Predictive Biomarkers
- Immunotherapy and Immunological Markers for the Management of Cancer Patients
- Biobanking/Horizon 2020
- Interdisciplinary Challenges
- Hormones in the Aetiopathogenesis of Cancer
- Liquid Biopsy
- Molecularly-driven Therapies
- Cancer Stem Cells
- Cancer Risk and Cancer Screening
- Epigenetic Profiling, Tumour-derived Nucleic Acids
- Towards Molecular Oncology – IncoNet EaP Session
- Anticancer drugs – New Developments, New Strategies
- Molecular Tracing of Metastatic/Residual Disease
- Targeting Tumour Microenvironment

**Ważne:** Wśród honorowych gości i wykładowców będą:

**prof. Aaron Ciechanover, laureat nagrody Nobla z 2004 r.**

**prof. Herbert Fritsche**

**prof. Phil Gold**

**prof. Ulf-Hakan Stenman**

W trakcie konferencji zostaną wręczone prestiżowa nagroda firmy Abbott za osiągnięcia naukowe w dziedzinie biomarkerów oraz 5 nagród Towarzystwa ISOBM dla młodych naukowców.

Kongres jest objęty Patronatem Prezydenta RP.

#### Informacje

Językiem obrad jest angielski.

Termin nadsyłania streszczeń: **10 sierpnia 2015 r.**

Wczesna rejestracja: **20 sierpnia 2015 r.**

Rejestracja i płatność: **27 sierpnia 2015 r.**

**Streszczenia** przyjętych prac publikowane będą w recenzowanym czasopiśmie „**Tumor Biology**”, które znajduje się na „liście filadelfijskiej” – wskaźnik *IF 2014 3.611*. Za udział w kongresie przewidujemy przyznawanie **międzynarodowych punktów edukacyjnych CME**. Diagnostom laboratoryjnym za udział w kongresie przyznanych będzie **31 punktów edukacyjnych Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych**.

Szczegółowe informacje, rejestracja oraz nadsyłanie streszczeń: [www.isobm-congress.pl](http://www.isobm-congress.pl)

Biuro kongresu: [bozena.chowaniec@trip.pl](mailto:bozena.chowaniec@trip.pl)

**UWAGA! Polscy uczestnicy, członkowie towarzystw naukowych, uprawnieni są do niższej opłaty rejestracyjnej w wysokości jak dla młodych naukowców.**

Gorąco zapraszam

*dr hab. n. med. Magdalena Chechlińska, prof. nadzw.*

*Przewodnicząca kongresu ISOBM 2015*

[isobm2015@coi.pl](mailto:isobm2015@coi.pl)

# REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

„Current Gynecologic Oncology” jest recenzowanym międzynarodowym czasopismem naukowym, publikującym prace oryginalne, poglądowe i kazuistyczne stanowiące istotny wkład w rozwój ginekologii, onkologii i endokrynologii.

„Current Gynecologic Oncology” publikuje też aktualne informacje o pracach towarzystw medycznych, w tym Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (którego „Current Gynecologic Oncology” jest oficjalnym organem), Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy oraz Polskiego Towarzystwa Hipertermii Onkologicznej, a także komentarze redakcyjne – dotyczące konkretnych artykułów, 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.

Czasopismo jest kwartalnikiem wydawanym w języku polskim i angielskim.

Regulamin ogłaszania prac w „Current Gynecologic Oncology” znajduje się także na stronie internetowej czasopisma [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl), w zakładce **Regulamin ogłaszania prac**.

### Przygotowanie prac oryginalnych, poglądowych i opisów przypadków

Prace przesyłane do „Current Gynecologic Oncology” należy przygotować w programie MS Word, stosując czcionkę 12 punktów (np. Arial, Times New Roman) i podwójny odstęp między wierszami. Objętość publikacji nie powinna przekraczać 20–25 stron maszynopisu.

Miary i miana należy stosować zgodnie z międzynarodowym systemem jednostek miar (SI).

Skróty należy wyjaśniać przy pierwszym ich użyciu w tekście. Nie można zamieszczać skrótów w streszczeniu.

Nie należy umieszczać rycin i tabel w tekście pracy, a jedynie zaznaczyć w artykule ich docelową lokalizację, dla przykładu: (ryc. 1), (tab. 1). Spis rycin należy przygotować na oddzielnej stronie (po spisie piśmiennictwa), a tabele umieścić na końcu pracy, za spisem rycin, każdą na oddzielnej stronie. Numer arabski tabeli i jej tytuł znajdują się powyżej tabeli. Pod tabelą, w stopce, należy zamieścić wyjaśnienie użytych skrótów. Akceptowane do druku będą jedynie wysokiej jakości ryciny, tj. w formacie \*.eps, \*.ai, \*.tif, \*.bmp lub \*.jpg, o rozdzielczości 300 dpi, szerokości 8 cm (kolumna) lub 16 cm (dwie kolumny). Zdjęcia kolorowe należy wykonać w CMYK, wykresy w programach Word, Power Point lub Excel. Nie należy stosować napisów na zdjęciach, a jedynie oznaczenia symboliczne, np. strzałki, krzyżyki, grot, które muszą być dostatecznie duże i czytelne. Ich wyjaśnienia należy zamieścić w podpisie ryciny.

W przypadku złożenia do redakcji rycin opublikowanych w innym czasopiśmie wymagana jest pisemna zgoda właściciela praw autorskich na ich ponowne wykorzystanie.

Autorzy są zobowiązani dołączyć do artykułu list przewodni, w którym pierwszy Autor w imieniu Współautorów oświadcza, iż praca nie została równocześnie złożona lub jej istotna część nie została opublikowana w innym czasopiśmie. Wzór dokumentu w wersji PDF znajduje się na stronie [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl). Po podpisaniu należy go zeskanować i przesłać jako załącznik mailem.

### Oświadczenie o przestrzeganiu praw ludzi i zwierząt

Wszystkie badania eksperymentalne z udziałem osób lub na zwierzętach wymagają zgody komisji bioetycznej (w odniesieniu do badań medycznych z udziałem ludzi Autorów obowiązują zasady zawarte w Deklaracji Helsińskiej, a w odniesieniu do doświadczeń na zwierzętach – wytyczne *Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing, and Education*, wydane przez New York Academy of Sciences – Ad Hoc Committee on Animal Research). Zdanie nt. uzyskania zgody komisji bioetycznej i jej numer należy zamieścić w podrozdziale Materiał i metoda.

„Current Gynecologic Oncology” is a peer-reviewed international medical journal that publishes original papers, reviews and case reports thus contributing to the development of gynecology, oncology and endocrinology.

„Current Gynecologic Oncology” also publishes updated information about the works of medical societies, including the Polish Gynecological Oncology Society (Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej), of which “Current Gynecologic Oncology” is an official journal, the Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology (Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy) and the Polish Society for Hyperthermic Oncology (Polskie Towarzystwo Hipertermii Onkologicznej), as well as editorial commentaries concerning given articles, reports and materials from international congresses, letters to the editors, information about new medicinal products, abstracts and discussions of articles published in other scientific journals, book reviews and other publications.

The journal is a quarterly released in Polish and English versions.

The guidelines on submitting papers for publication in the “Current Gynecologic Oncology” are also available on the website of the journal at [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl), by entering the tab **Instructions for Authors**.

### Preparation of original papers, reviews and case reports

The manuscripts submitted for publication in the “Current Gynecologic Oncology” should be prepared in the MS Word program using font 12 (e.g. Arial, Times New Roman) and double-spaced.

The volume of a paper should not exceed 20–25 standard typewritten pages.

Measures and denominations should conform to the international system of units (SI).

All abbreviations and acronyms should be explained at their first use in the text. No acronyms are allowed in abstracts.

Figures and tables should not be included in the text, but their ultimate location should be indicated, e.g. (Fig. 1), (Tab. 1). A figure legend should be presented on a separate page (beneath the references) and the tables should be placed at the end of the paper, after the figure legend, each table on a separate page. The number (using Arabic numerals) and title of the table should be placed above that table. All acronyms used should be explained under the table as footnotes. Only high-quality figures are accepted for printing, i.e. in the \*.eps, \*.ai, \*.tif, \*.bmp or \*.jpg formats with the resolution of 300 dpi and 8 or 16 cm wide (respectively for single or double columns). Color photos should be prepared in CMYK mode and graphs – in Word, Power Point or Excel programs. No inscriptions on the photos should be made; only symbolic markings are acceptable, such as arrows, crosses or arrowheads, which must be sufficiently large and legible. Their explanations should be included in the figure description.

In the case of submitting the figures already published in another journal, a written consent of the copyright owner is required for their repeated use. The authors are obliged to attach a Cover letter to their papers, where the first author on behalf of all co-authors declares that the manuscript has not been concurrently submitted for publication in a different periodical and that no significant part of it has ever been published in another journal. The PDF template of the document is available at [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl). After signing, it should be scanned and sent as an attachment by e-mail.

### Statement of Human and Animal Rights

All experimental studies involving human subjects or animals require an approval of the local ethics committee (with respect to medical studies involving humans, authors shall conform to the principles included in the Declaration of Helsinki and with respect to experiments on animals – to the guidelines included in the *Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing and Education*, issued by the New York Academy of Sciences – Ad Hoc Committee on Animal Research). A statement of the fact that the approval of the ethics committee has been obtained and its number should be included in the Material and Methods section.

**Świadoma zgoda na udział w badaniu**

W przypadku badań z udziałem osób konieczna jest ich pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu. Zdanie stwierdzające, iż pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, należy zamieścić w podrozdziale Materiał i metoda, zgodnie z zasadami World Medical Association – Deklaracją Helsińską.

W tekście pracy i w materiale ilustracyjnym (ryciny, tabele) nie wolno używać nazwisk, inicjałów, numerów historii choroby ani żadnych danych, które umożliwiłyby identyfikację pacjenta.

**Deklaracja dotycząca konfliktu interesów**

W przypadku istnienia konfliktu interesów\* w Liście przewodnim należy także wyjaśnić źródło finansowania pracy (np. numer i tytuł grantu). Informacje o konflikcie interesów oraz podziękowania należy zamieścić na końcu artykułu, bezpośrednio przed spisem piśmiennictwa. W przypadku braku konfliktu interesów należy zawrzeć w pracy zdanie: *Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji* (przykład).

**Układ prac**

**Strona tytułowa** – pierwsza strona publikacji – zawiera tytuł pracy, pełne imiona i nazwiska Autorów, ich miejsca pracy, w tym nazwę ośrodka, miasto i kraj. Kolejne cyfry arabskie umieszczone po nazwisku jako przypis górny wskazują afiliację, np. Agata Kowalska<sup>1</sup>, Justyna Nowak<sup>2</sup>:

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet...

<sup>2</sup> Zakład Diagnostyki Obrazowej, Szpital...

Poniżej afiliacji należy zamieścić **Adres do korespondencji**, zawierający pełne dane osoby upoważnionej do korespondencji wraz z imieniem i nazwiskiem, adresem pocztowym, elektronicznym i numerem telefonu.

**Streszczenie** – druga strona publikacji – powinno zawierać: w pracy oryginalnej i poglądowej minimum 200, a maksimum 250 słów, w opisie przypadku minimum 100, a maksimum 150 słów. Układ streszczenia pracy oryginalnej: cel, materiał i metoda, wyniki, wnioski. W przypadku pozostałych rodzajów publikacji taki układ nie obowiązuje. W streszczeniu opisu przypadku oprócz celu i krótkiego opisu historii choroby należy zawrzeć konkluzję – informację o znaczeniu klinicznym prezentowanego przypadku. W streszczeniu nie stosuje się skrótów.

Poniżej streszczenia należy zamieścić 3–5 słów kluczowych, opierając się na katalogu Index Medicus – Medical Subject Headings ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).

**Wstęp** – opis dotychczasowej wiedzy na dany temat, który kończy przedstawienie celu pracy.

**Materiał i metoda** – opis badanej grupy pacjentów, aparatury, jakiej użyto do wykonania badania, oraz zastosowanej metody statystycznej. W tym podrozdziale należy zaznaczyć, iż uzyskano pisemną zgodę pacjentów na przeprowadzenie badania oraz – w przypadku badań eksperymentalnych – zgodę komisji bioetycznej.

**Wyniki** – przedstawione w sposób zwięzły, najlepiej w formie tabel lub diagramów.

**Omówienie** – interpretacja własnych wyników w konfrontacji z doniesieniami w literaturze.

**Wnioski** – sformułowane przejrzysto, w formie jednego lub kilku zdań.

**Informacja o konflikcie interesów** – zdanie dotyczące źródła finansowania lub informacja o braku konfliktu.

**Podziękowania** – dla osób, które przyczyniły się do powstania publikacji.

**Spis piśmiennictwa** – spis prac cytowanych w publikacji, uporządkowanych według kolejności cytowań. Jako odnośniki należy stosować cyfry arabskie, umieszczone w półkolistych nawiasach, bez spacji między przecinkiem a kolejnym numerem. W pracach oryginalnych i poglądowych można się powoływać maksymalnie na 30 pozycji piśmiennictwa, w opisach przypadków – na 15 pozycji. Skróty nazw czasopism muszą być zgodne z Index Medicus. Jeżeli cytowana praca

**Statement of Informed Consent**

In the case of studies involving human subjects, their written, informed consent to the participation in the trial is necessary. A statement that such a consent has been obtained should be included in the Material and Methods section, according to the principles issued by the World Medical Association – the Declaration of Helsinki.

It is prohibited to use patients' names, initials, case history numbers or any other information that would enable the identification of the patient both in the actual text of the paper and in the illustrative material (figures, tables).

**Conflict of Interest Statement**

If there is a conflict of interest\*, the source of financing the study (e.g. number and title of a grant) should be disclosed in the Cover letter. At the end of the paper (i.e. directly before the References), the authors should include information concerning a possible conflict of interest and acknowledgements. If no conflict of interest exists, the authors should include the following statement: *The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication* (an example).

**Layout of manuscripts**

**Title page** is the first page of a manuscript – it contains the title, full first and last names of all authors, their affiliations, i.e. full names of institutions, cities and countries. Consecutive Arabic numerals placed after last names as superscripts indicate the affiliated institution, e.g. Agata Kowalska<sup>1</sup>, Justyna Nowak<sup>2</sup>:

<sup>1</sup> Department of Gynecologic Oncology, University...

<sup>2</sup> Department of Imaging Diagnostics, Hospital...

The **address for correspondence** should be provided below affiliation data and should include complete details of a contact person, i.e. first and last names, postal address, electronic address and phone number.

**Abstract** – the second page of a manuscript. It should contain: for original papers and reviews between 200 and 250 words, for case reports between 100 and 150 words. The structure of the abstract of an original paper is as follows: Aim of the Study, Material and Methods, Results, Conclusions. Other types of papers do not require structured abstracts. In the abstract to a case report, apart from the aim and brief description of the disease history, conclusions should be mentioned as well – i.e. information concerning clinical relevance of the presented case. Acronyms and abbreviations are not allowed in abstracts. Below the abstract, 3–5 key words should be provided based on the Index Medicus – Medical Subject Headings ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).

**Introduction** – description of the current knowledge concerning a particular subject which is concluded with the aim of the paper.

**Material and Methods** – description of a group of patients included in the study, equipment used and statistical methods implemented. In this section, a note should be added stating that the patients' written consent to participation in the study has been obtained and – in the case of experimental studies – the approval has been granted by the local ethics committee.

**Results** – should be presented in a clear and concise way, preferably in the form of tables or diagrams.

**Discussion** – interpretation of own results and their confrontation with literature reports.

**Conclusions** – presented clearly, in the form of one or a few sentences.

**Information about the conflict of interest** – a statement concerning the source of financing or information about the lack of such a conflict.

**Acknowledgements** – thanks to persons who contributed to the creation of the paper.

**References** – list of publications quoted in the paper, presented in the order of appearance. Arabic numerals placed in semicircular parentheses, without spaces between the comma and the following number should be used as reference marks. In original and review papers, at most 30 other publications may be referred to; in case reports – up to 15 papers.

\* Konflikt interesów występuje w sytuacji, gdy przynajmniej jeden z Autorów artykułu ma powiązania, np. finansowe, z instytucjami (poprzez inwestycje, zatrudnienie, doradztwo, honoraria itp.), które mogą mieć wpływ na jego niezależność i obiektywizm. W przypadku opracowań zawierających ocenę produktów częściowo lub całkowicie sponsorowanych przez firmy komercyjne Autorzy są zobowiązani ujawnić ten fakt w Liście przewodnim.

\* Conflict of interest exists when at least one of authors is connected, e.g. financially (by investments, employment, counseling, royalties etc.) with the institutions which might have an influence on his/her independence and objectivity. If a paper assesses particular products that are partially or entirely sponsored by commercial companies, the authors are obliged to disclose this fact in the Cover letter.



ma nie więcej niż trzech Autorów, należy wyszczególnić wszystkich. W przypadku większej liczby Autorów wystarczy podać nazwiska pierwszych trzech i dopisek *et al.* Prosimy o przestrzeganie znaków interpunkcji, tj. kropkę, dwukropków, spacji itp.

Przykłady cytowań:

- artykuł:
  1. Pereira J, Phan T: Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist* 2004; 9: 561–570.
  2. Nyholt DR, Low SK, Anderson CA *et al.*: Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet* 2012; 44: 1355–1359.
- prace opublikowane jedynie z numerem DOI:
 

Ingersoll SB, Ahmad S, McGann HC *et al.*: Cellular therapy in combination with cytokines improves survival in a xenograft mouse model of ovarian cancer. *Mol Cell Biochem* 2015. DOI: 10.1007/s11010-015-2475-2.
- książka:
 

Eskander RN, Bristow RE (eds.): *Gynecologic Oncology: A Pocketbook*. Springer, New York 2015.
- rozdział w książce:
 

Cárdenes HR, Schilder JM, Roth LM: Vagina. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME (eds.): *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 5<sup>th</sup> ed., Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 591–622.

**Spis rycin** – zamieszczony za spisem piśmiennictwa, na kolejnej stronie, z użyciem numeracji arabskiej.

**Tabele** – każda na oddzielnej stronie, w nagłówku numer tabeli i jej tytuł, pod tabelą w formie przypisów wyjaśnienia skrótów zastosowanych w tabeli.

#### Przesyłanie prac do Redakcji

Prace są publikowane w „**Current Gynecologic Oncology**” w języku polskim i angielskim. Do Redakcji należy przesłać pracę w jednym z tych języków lub w obu, pod warunkiem że praca została przetłumaczona profesjonalnie. Pracę wraz z załącznikami należy przesłać pocztą elektroniczną na adres: [redakcja@ginekologia.com.pl](mailto:redakcja@ginekologia.com.pl), załączając następujące załączniki:

1. Strona tytułowa (z danymi Autorów oraz adresem do korespondencji).
2. Artykuł (streszczenie, słowa kluczowe, tekst pracy, spis rycin i tabel).
3. Ryciny – każdą oddzielnie, zapisane w oddzielnych plikach, np. Ryc.1.tif.
4. List przewodni, do pobrania na stronie [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl).

#### Procedura recenzowania

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 pod względem formalnym przez Redaktora Prowadzącego. Prace niepełne albo niespełniające wymogów są odsyłane do Autorów z prośbą o ich poprawienie. 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 minionym roku kalendarzowym. Proces recenzowania trwa 2 tygodnie. Recenzenci przedstawiają merytoryczne uzasadnienie oceny pracy i wyrażają

Abbreviations of the names of other journals must conform to the Index Medicus. If the quoted paper has no more than three co-authors, they should all be listed. If there are more co-authors, the first three should be listed, followed by *et al.* Please observe punctuation marks, i.e. full stops, colons, spaces, etc.

Example references:

- articles:
  1. Pereira J, Phan T: Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist* 2004; 9: 561–570.
  2. Nyholt DR, Low SK, Anderson CA *et al.*: Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet* 2012; 44: 1355–1359.
- papers published with a DOI number only:
 

Ingersoll SB, Ahmad S, McGann HC *et al.*: Cellular therapy in combination with cytokines improves survival in a xenograft mouse model of ovarian cancer. *Mol Cell Biochem* 2015. DOI: 10.1007/s11010-015-2475-2.
- books:
 

Eskander RN, Bristow RE (eds.): *Gynecologic Oncology: A Pocketbook*. Springer, New York 2015.
- chapters in books:
 

Cárdenes HR, Schilder JM, Roth LM: Vagina. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME (eds.): *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 5<sup>th</sup> ed., Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 591–622.

**List of Figures** should be placed on a separate page beneath the references using Arabic numerals.

**Tables** – each on a separate page. The heading should contain the number and title of the table. The abbreviations and acronyms used should be explained below the table as footnotes.

#### Delivering the manuscripts

The papers in “**Current Gynecologic Oncology**” are published in Polish and English versions. Manuscripts may be sent to the Editorial Office in one or both languages, on the condition that the translation is a professional one. The manuscripts with all their attachments should be sent via e-mail to the address: [redakcja@ginekologia.com.pl](mailto:redakcja@ginekologia.com.pl). The following should be enclosed:

1. Title page (with details concerning co-authors and address for correspondence).
2. Manuscript (abstract, key words, main text, list of figures and tables).
3. Figures – each as a separate file, e.g. Fig.1.tif.
4. Cover letter to be downloaded from [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl).

#### Peer-review procedure

The review procedure conforms to the recommendations of the Ministry of Science and Higher Education published in the document *Good practice in peer-review procedures in science*.

The manuscripts submitted for publication in the “**Current Gynecologic Oncology**” are evaluated in terms of their content and formal requirements. It is assumed that all co-authors agree for the publication of the submitted paper and that the signature of the author responsible for correspondence confirms the consent of all others.

The manuscripts submitted for publication are first assessed with respect to their formal requirements by the Managing Editor. Incomplete papers or those that do not fulfill the above-listed requirements are sent back to their authors for correction. The papers that fulfill all formal requirements undergo further evaluation. Each manuscript is registered under a specific number and sent for review to two independent reviewers – recognized experts in the field the paper relates to who are not affiliated with the authors’ institutions and have no conflict of interest with the authors (kinship, professional dependency or direct scientific cooperation over the period of two years preceding the peer-review). The Editorial Board of “**Current Gynecologic Oncology**” uses the “double-blind review” model, i.e. the identity of the reviewers is not revealed to the authors and vice versa – the reviewers do not know the identity of the authors and the remaining reviewers. Nevertheless, for the sake of transparency and clearness of the procedure, in the first issue of the quarterly in a given year and on its web site, the Editorial Board publishes a list of all reviewers that evaluated the manuscripts in the previous year. The peer-review procedure lasts 2 weeks. The reviewers are obliged to provide a content-related

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

Po uzyskaniu pozytywnej opinii Recenzentów artykuł zostaje skierowany do druku. W przypadku rozbieżności w ocenie Redaktor Naczelny prosi o opinię trzeciego Recenzenta. Cały cykl redakcyjny nie przekracza 3 miesięcy.

#### 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 Autorzy pracy nie ujawnili osoby, która wniosła istotny wkład w powstanie publikacji – nie została ona wymieniona 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 Współautorem publikacji.

Redakcja oświadcza, że Autorzy publikacji ponoszą za nią pełną odpowiedzialność, a wszelkie wykryte przypadki nierzetelności będą ujawniane. W dokumencie List przewodni dołączanym do pracy Autorzy są proszeni o ujawnienie wkładu w powstanie publikacji, przy czym główną odpowiedzialność ponosi Autor zgłaszający manuskrypt.

#### Prawa autorskie

„**Current Gynecologic Oncology**” jest czasopismem otwartym (*open journal*), dostępnym w postaci elektronicznej – m.in. na stronie czasopisma [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl) – bez opłat i innych barier na licencji Creative Commons Uznanie autorstwa – Użycie niekomercyjne – Bez utworów zależnych (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) – CC BY-NC-ND (pewne prawa zastrzeżone na rzecz wydawcy i autorów). Licencja ta zezwala na rozpowszechnianie, przedstawianie i wykonywanie utworu jedynie w celach niekomercyjnych oraz pod warunkiem zachowania go w oryginalnej postaci (nietworzenia utworów zależnych). Decydując się na publikację artykułu w „**Current Gynecologic Oncology**”, autor wyraża zgodę na udostępnienie na powyższych zasadach oraz gwarantuje, że artykuł nie narusza praw osób trzecich.

justification for their evaluation of the submitted paper and express unambiguous opinion by selecting one of the following options:

- the paper is ready for publication without any corrections;
- the paper can be published after minor corrections have been introduced in accordance with the reviewer's recommendations, without the need for a repeated review;
- the paper can be published after its correction in accordance with the reviewer's comments and after a repeated review;
- the paper should not be published.

Upon obtaining a positive opinion of both reviewers, the manuscript is accepted for printing. In the case of divergent opinions, the Editor-in-Chief requests the opinion of the third reviewer. The entire editorial process does not exceed 3 months.

#### Scientific reliability

The Editorial Board of the “**Current Gynecologic Oncology**” draws attention to the fact that the transparency and availability of information on the persons that have contributed to the creation of a paper (content-related, material, financial contribution etc.) constitutes the evidence of the researcher's ethical attitude and of the highest editorial standards. Not only does it reflect good practice, but also is a manifestation of social responsibility. We remind that the authors of publications are obliged to present the results of their studies in a transparent, reliable and honest way. Particular forms of scientific dishonesty are ghostwriting and guest authorship:

- the phenomenon of ghostwriting occurs, when the authors of a paper do not reveal the name of the person who significantly contributed to the creation of that paper – the name is not mentioned either as a co-author or in the Acknowledgements section;
- the unethical instance of guest authorship is a situation, when the contribution of one of the authors is negligible or none, but they are still listed as the co-authors of the publication.

The Editorial Board declares that the authors of the published papers assume full responsibility for their publications and all detected cases of dishonesty will be disclosed. In the Cover letter attached to the manuscript, the authors are asked to reveal their actual contribution to the submitted article, whereby the author who submits the manuscript assumes the major responsibility.

#### Copyright

“**Current Gynecologic Oncology**” is an open journal, available online on, among others, [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl). It can be accessed free of charge and with no other barriers on the basis of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) – CC-BY-NC-ND (certain rights reserved for the publisher and authors). The license allows for redistribution, presentation and preparation of the material for non-commercial purposes only, as long as it remains in its original form (without creating derivative works). When deciding to publish an article in “**Current Gynecologic Oncology**”, the author consents to its redistribution on the aforementioned terms and guarantees that the article does not infringe the rights of the third party.