

# Current Gynecologic Oncology

Official publication of Polish Gynecological Oncology Society

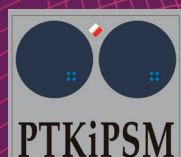
Organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej

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

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

- s. 217 Wpływ skojarzonego leczenia raka jajnika na funkcje układu moczowego
- s. 224 Rak jasnokomórkowy jajnika
- s. 234 Guzy jajnika o granicznej złośliwości – diagnostyka, leczenie i obserwacja po leczeniu
- s. 245 Histerektomia brzuszna – przestrzenny model chirurgicznej resekcji tkankowej
- s. 256 Angiogeneza w złośliwych nowotworach ginekologicznych
- s. 263 Choroba zakrzepowo-zatorowa jako istotny problem kliniczny w grupie pacjentek z nowotworami narządu płciowego
- s. 269 Czy profilaktyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej jest konieczna przy zabiegach laparoskopowych? Komentarz do wytycznych SAGES – Guidelines for Deep Venous Thrombosis Prophylaxis During Laparoscopic Surgery
- p. 217 The impact of combination therapy for ovarian carcinoma on the urinary tract
- p. 224 Clear cell carcinoma of the ovary
- p. 234 Borderline ovarian tumors – diagnosis, treatment and follow-up
- p. 245 Abdominal hysterectomy – spatial model of surgical resection
- p. 256 Angiogenesis in gynecologic malignancies
- p. 263 Venous thromboembolism as an essential clinical problem in the group of patients with gynecologic cancer
- p. 269 Is venous thromboembolism prophylaxis necessary during laparoscopic procedures? A commentary to SAGES guidelines – Guidelines for Deep Venous Thrombosis Prophylaxis During Laparoscopic Surgery

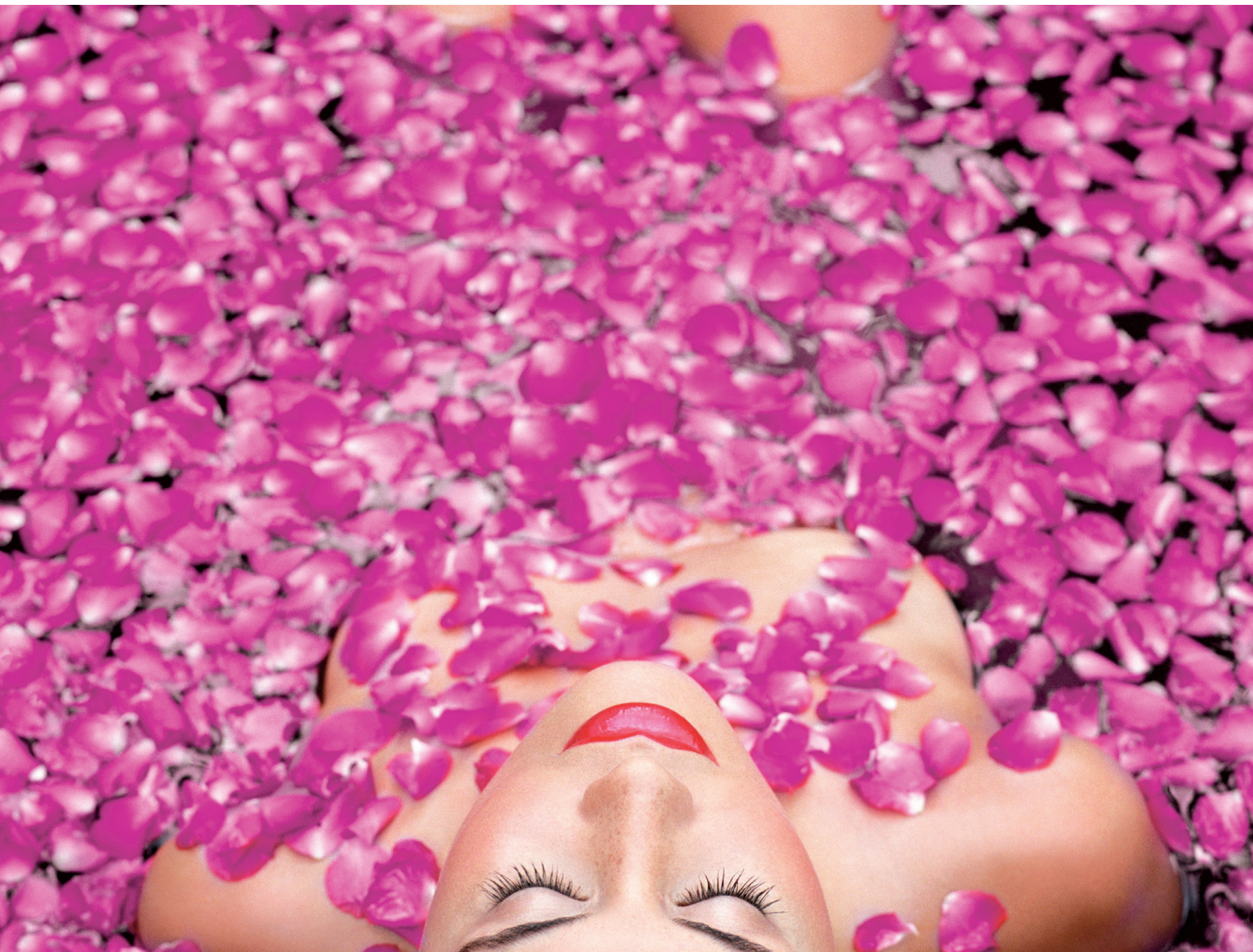




# CANDIVAC®

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](mailto:redakcja@ginekologia.com.pl)

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

## Chief of Editorial Staff:

Małgorzata Pachecka

501 507 055

## Editorial Secretary:

Marcin Mruwczynski

501 235 577

[marcin.mruwczynski@medical.pl](mailto: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 255

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).

### PRACE ORYGINALNE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS ..... 217

**Marcin Oplawski, Ewelina Kojs-Pasińska,  
Magdalena Smoczyńska, Michał Kwiatkowski,  
Janusz Jaszczynski, Zbigniew Kojs**

Wpływ skojarzonego leczenia raka jajnika na funkcje  
układu moczowego  
*The impact of combination therapy for ovarian carcinoma  
on the urinary tract* ..... 217

### PRACE POGLĄDOWE

REVIEWS ..... 224

**Monika Przybyłkowska, Magdalena Kowalska,  
Grzegorz Gerulewicz, Beata Śpiewankiewicz**

Rak jasnokomórkowy jajnika  
*Clear cell carcinoma of the ovary* ..... 224

**Piotr Sobiczewski, Jolanta Kupryjańczyk,  
Beata Śpiewankiewicz**

Guzy jajnika o granicznej złożowości – diagnostyka,  
leczenie i obserwacja po leczeniu  
*Borderline ovarian tumors – diagnosis, treatment  
and follow-up* ..... 234

**Michał Zdrodowski, Paweł Knapp,  
Alicja Szyłejko, Piotr Bernaczyk**

Histerektomia brzuszna – przestrzenny model  
chirurgicznej resekcji tkankowej  
*Abdominal hysterectomy – spatial model  
of surgical resection* ..... 245

**Anna Markowska, Karolina Jaszczynska-Nowinka,  
Joanna Kaysiewicz, Anna Makówka,**

**Janina Markowska**

Angiogeneza w złośliwych nowotworach  
ginekologicznych  
*Angiogenesis in gynecologic malignancies* ..... 256

**Anita Olejek, Ewa Horzelska**

Choroba zakrzepowo-zatorowa jako istotny problem kliniczny  
w grupie pacjentek z nowotworami narządu płciowego  
*Venous thromboembolism as an essential clinical problem  
in the group of patients with gynecologic cancer* ..... 263

**Michał Solecki**

Czy profilaktyka żylna choroby zakrzepowo-zatorowej  
jest konieczna przy zabiegach laparoskopowych?  
Komentarz do wytycznych SAGES – Guidelines for Deep  
Venous Thrombosis Prophylaxis During Laparoscopic Surgery  
*Is venous thromboembolism prophylaxis necessary during  
laparoscopic procedures? A commentary to SAGES guidelines –  
Guidelines for Deep Venous Thrombosis Prophylaxis During  
Laparoscopic Surgery* ..... 269

### REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS ..... 277

Marcin Oplawski<sup>1</sup>, Ewelina Kojs-Pasińska<sup>2</sup>, Magdalena Smoczyńska<sup>3</sup>,  
 Michał Kwiatkowski<sup>1</sup>, Janusz Jaszczynski<sup>4</sup>, Zbigniew Kojs<sup>5</sup>

Received: 02.12.2015

Accepted: 10.12.2015

Published: 31.12.2015

## Wpływ skojarzonego leczenia raka jajnika na funkcje układu moczowego

### The impact of combination therapy for ovarian carcinoma on the urinary tract

### Влияние комбинированного лечения рака яичников, функции мочевыводящих путей

<sup>1</sup> Oddział Ginekologii i Położnictwa z Ginekologią Onkologiczną, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, Polska

<sup>2</sup> Katedra Onkologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Polska

<sup>3</sup> Zakład Psychologii Rehabilitacyjnej, Collegium Medicum UMK im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Polska

<sup>4</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Polska

<sup>5</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Marcin Oplawski, Oddział Ginekologii i Położnictwa z Ginekologią Onkologiczną, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera, os. Złotej Jesieni 1, 31-826 Kraków, tel.: +48 500 177 291, e-mail: oplawski.m@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Gynecology and Obstetrics with Gynecologic Oncology, Ludwik Rydygier Memorial Specialist Hospital, Krakow, Poland

<sup>2</sup> Department of Oncology, Collegium Medicum of the Jagiellonian University in Krakow, Poland

<sup>3</sup> Department of Rehabilitation Psychology, Ludwik Rydygier Collegium Medicum of Nicolaus Copernicus University in Bydgoszcz, Poland

<sup>4</sup> Department of Surgical Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow, Poland

<sup>5</sup> Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow, Poland

Correspondence: Marcin Oplawski, MD, PhD, Department of Gynecology and Obstetrics with Gynecologic Oncology, Ludwik Rydygier Memorial Specialist Hospital, Złotej Jesieni 1, 31-826 Kraków, Poland, tel.: +48 500 177 291, e-mail: oplawski.m@gmail.com

#### Streszczenie

Zachorowalność na raka jajnika wynosi w Polsce 11,2/100 000 – jest to drugi pod względem częstości występowania nowotwór narządu rodowego. W leczeniu pierwszego rzutu stosuje się zabieg operacyjny i chemioterapię, co prowadzi do powstawania skutków ubocznych. Należą do nich problemy związane z układem moczowym, które wpływają na jakość życia kobiet. Celem badania było porównanie funkcjonowania układu moczowego i jakości życia pacjentek po leczeniu raka jajnika oraz tych po usunięciu macicy z przydatkami z powodów nieonkologicznych. Badanie urodynamiczne i ankietowe wykonano w 40 przypadkach, podzielonych na dwie grupy. Grupa badana składała się z 17 chorych po terapii raka jajnika, u których uzyskano całkowitą cytoredukcję w wyniku leczenia operacyjnego i zastosowano pierwszy rzut chemioterapii. Grupę kontrolną tworzyły 23 pacjentki po usunięciu macicy z przyczyn nieonkologicznych. We wszystkich przypadkach przeprowadzono wywiad lekarski, badanie ginekologiczne, badanie urodynamiczne i badanie jakości życia. Odsetek kobiet, u których nie stwierdzono zmian w badaniu uroginologicznym, był większy (65,2%) wśród pacjentek nieonkologicznych niż w grupie chorych z rakiem jajnika (brak zmian w 41,2% przypadków). W grupie badanej częściej niż w kontrolnej notowano wysiłkowe nietrzymanie moczu, postać mieszaną nietrzymania moczu i pęcherz nadreaktywny. Zaobserwowane różnice w wynikach badania uroginologicznego nie były istotne statystycznie ( $p = 0,4573$ ). Wykazano natomiast, że jakość życia pacjentek różniła się istotnie statystycznie ( $p = 0,0345$ ) w zależności od grupy. Spadek jakości życia odnotowywano znacząco częściej u kobiet z rakiem jajnika (58,8%) niż u tych bez choroby nowotworowej (26,1%). W grupie chorych onkologicznych rzadziej obserwowano polepszenie jakości życia (11,8% vs 47,8% w grupie kontrolnej). Zastosowanie chemioterapii nie wpływa zatem istotnie na wzrost liczby zaburzeń w układzie moczowo-płciowym, ale może być jednym z czynników odpowiedzialnych za obniżenie jakości życia.

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, chemioterapia, nietrzymanie moczu, urodynamika, jakość życia

#### Abstract

The incidence of ovarian carcinoma in Poland is 11.2/100,000. It is the second most common cancer of the genital tract. First-line treatment involves surgery and chemotherapy, which leads to adverse effects. They include urinary tract disorders that affect the quality of life. The aim of the study was to compare the function of the urinary tract and quality of life in women after ovarian cancer treatment with women after hysterectomy with salpingo-oophorectomy performed for non-oncological indications. Urodynamic tests and questionnaires were conducted in 40 patients divided into two groups.

The investigated group included 17 patients after ovarian cancer therapy in whom complete cytoreduction was obtained in surgery and first-line chemotherapy was administered. The control group consisted of 23 patients after hysterectomy performed for non-oncological indications. In all cases, medical history was collected, pelvic examination and urodynamic test were carried out and a quality of life questionnaire was conducted. The percentage of patients with no changes in the urogynecologic examination was higher among non-oncological patients (65.2%). In cancer patients, no changes were detected in 41.2% of cases. Cancer patients suffered from stress incontinence, mixed urinary incontinence and overactive bladder more frequently than controls. The differences obtained in the urogynecologic examination were not statistically significant ( $p = 0.4573$ ). It was demonstrated, however, that the quality of life differed between the two groups in a statistically significant way ( $p = 0.0345$ ). Worse quality of life was seen significantly more frequently in cancer patients (58.8%) than in controls (26.1%). Moreover, the improvement of the quality of life was observed more rarely (11.8% in cancer patients vs. 47.8% in controls). Chemotherapy does not have a significant influence on an increase in the number of urogenital disorders but can be one of the factors responsible for the deterioration of the quality of life.

**Key words:** ovarian carcinoma, chemotherapy, urinary incontinence, urodynamics, quality of life

## Содержание

Заболеваемость раком яичников в Польше составляет 11,2/100 000 – это второй наиболее распространенный вид рака репродуктивных органов. В первой линии лечения используется хирургическое вмешательство и химиотерапия, приводящие к побочным действиям. К ним относятся проблемы, связанные с мочеполовой системой, влияющие на качество жизни женщин. Цель исследования заключается в сравнении функционирования мочевыводящих путей и качества жизни пациенток после лечения рака яичников и после гистерэктомии с придатками по неонкологическим причинам. Уродинамическое исследование и анкетирование проведено в 40 случаях, разделенных на две группы. Исследуемая группа состояла из 17 пациентов после лечения рака яичников, у которых достигнута полная циторедукция в результате операционного лечения и применялась первая линия химиотерапии. Контрольную группу составили 23 пациентки после гистерэктомии по неонкологическим причинам. Во всех случаях провели медицинский опрос, гинекологическое обследование, уродинамическое обследование и исследование качества жизни. Процент женщин, у которых не обнаружены изменения в урогинекологическом обследовании, был выше (65,2%) среди не-онкологических больных, чем у больных с раком яичников (без изменений в 41,2% случаев). В исследуемой группе чаще чем в контрольной встречались случаи недержания мочи при напряжении, смешанной формы недержания мочи и гиперактивного мочевого пузыря. Наблюдаемые различия в результатах урогинекологического обследования не были статистически значимыми ( $p = 0,4573$ ). Оказалось, все же, что качество жизни пациенток значительно отличалось ( $p = 0,0345$ ) в зависимости от группы. Снижение качества жизни обнаруживалось значительно чаще у женщин с раком яичников (58,8%), чем у пациентов без рака (26,1%). В группе пациентов с раком реже наблюдалось улучшение качества жизни (11,8% vs. 47,8% в контрольной группе). Следовательно, химиотерапия не оказывает существенного влияния на рост количества нарушений в мочеполовой системе, но может быть одним из факторов, ответственных за снижение качества жизни.

**Ключевые слова:** рак яичников, химиотерапия, недержание мочи, уродинамика, качество жизни

## WSTĘP

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) zachorowalność na raka jajnika wynosi w Polsce 11,2/100 000. Jest to drugi pod względem częstości występowania nowotwór narządu rodnego (po raku trzonu macicy), a zarazem czwarta przyczyna zgonów wśród wszystkich nowotworów złośliwych diagnozowanych u kobiet w Polsce<sup>(1,2)</sup>.

Z powodu braku charakterystycznych objawów nowotwór jajnika rozpoznawany jest zwykle w późnych stadiach zaawansowania. Pierwotne leczenie polega na postępowaniu operacyjnym, które uzupełnia się chemioterapią. Największe znaczenie dla powodzenia terapii ma zabieg operacyjny, podczas którego powinno się dążyć do całkowitej cytoredukcji – często oznacza to również resekcję w obrębie górnego piętra jamy brzusznej. Leczeniem uzupełniającym jest przede wszystkim chemioterapia. W chemioterapii pierwszego rzutu

## INTRODUCTION

According to the Polish National Cancer Registry, the incidence of ovarian carcinoma in Poland is 11.2/100,000. After endometrial cancer, it is the second most common cancer of the genital tract and the fourth cause of mortality among all malignant cancers diagnosed in Polish women<sup>(1,2)</sup>.

Because ovarian carcinoma does not give specific signs and symptoms, it is usually diagnosed in advanced stages. Primary treatment involves surgery which is supplemented with chemotherapy. Treatment efficacy mostly depends on the surgery, the aim of which is complete cytoreduction. This also means resection within the upper segments of the abdominal cavity. Chemotherapy usually follows surgery. First-line systemic treatment involves administration of platinum and taxoids. Despite the radical nature of surgery and the introduction of new chemotherapeutics,

zastosowanie mają związki platyny z taksoidami. Pomimo radykalizacji zabiegów chirurgicznych i wprowadzania nowych chemioterapeutyków wyniki leczenia nie są zadowalające – średnie pięcioletnie przeżycia to 42,6% (KRN), a postęp polega głównie na wydłużeniu czasu wolnego od wznowy.

Leczenie pacjenta z nowotworem złośliwym zawsze wiąże się z występowaniem skutków ubocznych. W przypadku skojarzonej terapii raka jajnika należą do nich zaburzenia hematologiczne, zakażenia, zespół wyniszczenia, zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego i układu nerwowego oraz – bardzo rzadko opisywane – dolegliwości związane z układem moczowym. Do tych ostatnich zaliczamy wysiłkowe nietrzymanie moczu, pęcherz nadreaktywny i postacię mieszane nietrzymania moczu<sup>(3,4)</sup>. Ponadto długie i skomplikowane leczenie ma konsekwencje dotyczące psychiki pacjentek.

## CEL PRACY

Celem badania było porównanie funkcjonowania układu moczowego i jakości życia (*quality of life*, QoL) u kobiet po leczeniu raka jajnika (zabieg operacyjny plus pierwszy rzut chemioterapii – grupa badana) oraz pacjentek po usunięciu macicy z przydatkami z powodów nieonkologicznych (grupa kontrolna).

## MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzili ginekolog mający doświadczenie w uroginekologii i psycholog kliniczny. Badanie urodynamiczne i ankietowe wykonano w 40 przypadkach. Uczestniczki podzielono na dwie grupy.

Grupa badana składała się z 17 pacjentek po leczeniu raka jajnika w I–III stopniu zaawansowania klinicznego – po zabiegu chirurgicznym i chemioterapii. Leczenie odbywało się w Specjalistycznym Szpitalu im. Ludwika Rydygiera w Krakowie: postępowanie chirurgiczne – w Oddziale Ginekologii i Położnictwa z Ginekologią Onkologiczną, a uzupełniająca chemioterapia – w Oddziale Onkologii Klinicznej. W ramach leczenia operacyjnego wykonano usunięcie macicy z przydatkami, wyrostka robaczkowego, sieci, węzłów chłonnych miednicy mniejszej i okołoaortalnych. Do badania włączono chore, u których w wyniku operacji uzyskano całkowitą cytoredukcję – brak widocznych makroskopowo zmian w obrębie jamy otrzewnowej. Zabieg operacyjny uzupełniono standardową chemioterapią pierwszego rzutu (taksol i karboplatyna). Badanie wykonano 3–6 miesięcy po ostatnim cyklu chemioterapii u pacjentek bezobjawowych (potwierdzenie braku wznowy w badaniach obrazowych, prawidłowe poziomy CA-125 i HE4).

Grupa kontrolna składała się z 23 kobiet po usunięciu macicy z powodów nieonkologicznych, badanych między 6. a 12. miesiącem po zabiegu.

Badanie funkcji pęcherza i ankiety dotyczące jakości życia oceniono w Poradni Urodynamicznej Oddziału Ginekologii i Położnictwa z Ginekologią Onkologiczną Specjalistycznego

treatment outcomes are not satisfactory. Mean five-year survival amounts to 42.6% (according to the Polish National Cancer Registry), and the observed progress mainly consists in prolonging relapse-free survival.

Therapy of a malignancy is always associated with adverse effects. In combination therapy for ovarian carcinoma, these include: hematologic disorders, infections, cachexia, gastrointestinal and nervous system disorders and, although very rarely, urinary tract dysfunction. Urinary tract dysfunction includes stress incontinence, overactive bladder and mixed urinary incontinence<sup>(3,4)</sup>. Moreover, long and complex treatment also affects patient's mental health.

## AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to compare the function of the urinary tract and quality of life (QoL) in women after ovarian cancer treatment (surgery plus first-line chemotherapy – investigated patients) with women after hysterectomy with salpingo-oophorectomy performed for non-oncological indications (controls).

## MATERIAL AND METHODS

The study was conducted by a gynecologist with experience in urogynecology and a clinical psychologist. A urodynamical test and survey were performed in 40 patients. The participants were divided into two groups.

The study group consisted of 17 patients after stage I–III ovarian cancer treatment, i.e. surgery and chemotherapy. The therapy was conducted in Ludwik Rydygier Memorial Specialist Hospital in Krakow, Poland. Surgery was performed at the Department of Gynecology and Obstetrics with Gynecologic Oncology, and adjuvant chemotherapy was administered at the Department of Clinical Oncology. Surgery involved hysterectomy with salpingo-oophorectomy, appendectomy, omentectomy as well as pelvic and para-aortic lymphadenectomy. The study included patients with complete cytoreduction (no macroscopic lesions within the peritoneal cavity). The surgical procedure was supplemented with standard first-line chemotherapy (taxol and carboplatin). The study was conducted 3–6 months after the last chemotherapy cycle in asymptomatic patients (no relapse found in imaging, normal CA-125 and HE4 levels).

The control group consisted of 23 women after hysterectomy conducted for non-oncological indications. They were examined 6–12 months after the surgical procedure.

The urinary bladder function and quality of life questionnaires were assessed in the Urodynamics Clinic of the Department of Gynecology and Obstetrics with Gynecologic Oncology of Ludwik Rydygier Memorial Specialist Hospital in Krakow, Poland. In all cases, infection was ruled out, medical history was collected, pelvic examination and urodynamical test were conducted and QoL was evaluated based on the Satisfaction with Life Scale (SWLS), which was used to assess the mental health of the patients.



Szpitala im. Ludwika Rydygiera w Krakowie. We wszystkich przypadkach wykluczono proces zapalny, przeprowadzono wywiad lekarski, badanie ginekologiczne, badanie urodynamiczne i badanie QoL – za pomocą kwestionariusza SWLS (The Satisfaction with Life Scale), na którego podstawie oceniono funkcjonowanie psychiczne pacjentek.

Wyniki badań interpretowano jedynie w czterech możliwych rozpoznaniach:

- brak objawów związanych z układem moczowym;
- wysiłkowe nietrzymanie moczu;
- pęcherz nadreaktywny;
- postać mieszana nietrzymania moczu.

Wyniki badań porównano między grupami.

Do analizy danych wykorzystywano pakiet STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., USA). W celu zbadania zależności między dwiema cechami jakościowymi używano testu  $\chi^2$ . Za istotne statystycznie uznawano wyniki z poziomem prawdopodobieństwa testowego ( $p$ ) mniejszym niż 0,05.

## WYNIKI

Odsetek kobiet, u których nie stwierdzono zmian w badaniu uroginekologicznym, był większy wśród pacjentek

The results were interpreted only in the four following groups:

- no urogenital symptoms;
- stress urinary incontinence;
- overactive urinary bladder;
- mixed urinary incontinence.

The results were compared between the groups.

The data were analyzed using the STATISTICA 10.0 system (StatSoft, Inc., USA). The correlations between two qualitative variables were tested with the use of the  $\chi^2$  test. The results with the probability value ( $p$ ) lower than 0.05 were considered statistically significant.

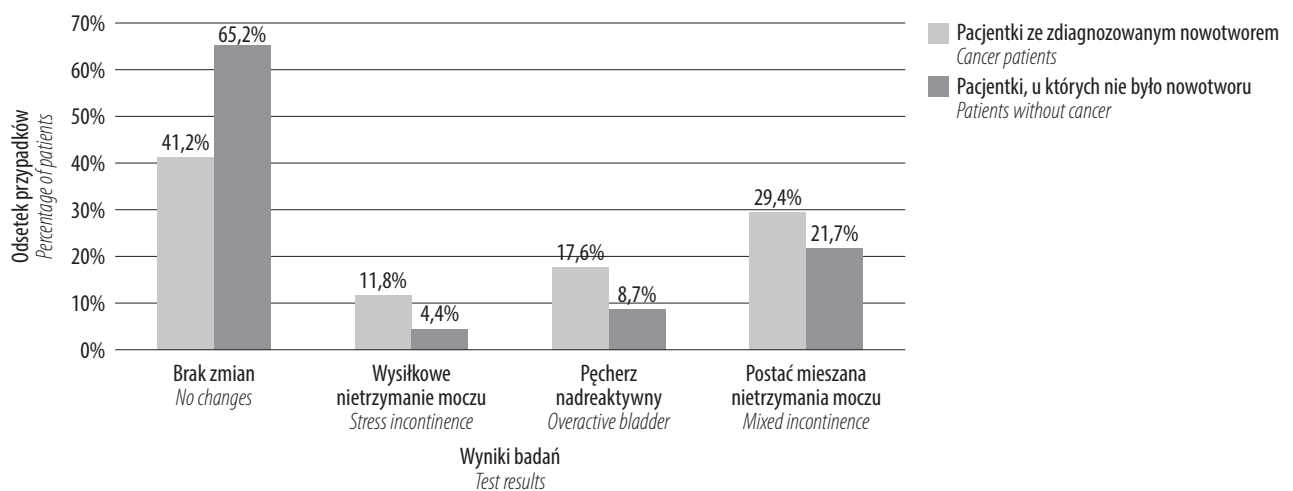
## RESULTS

The percentage of patients with no changes in the urogynecologic examination was higher among non-oncological patients compared with cancer patients (65.2% vs. 41.2%, respectively). Stress incontinence, mixed urinary incontinence and overactive bladder were more common in cancer patients than in controls (Tab. 1, Fig. 1). The differences in the urogynecologic examination were not statistically significant ( $p = 0.4573$ ).

Wynik badania <i>Examination result</i>	Grupa <i>Group</i>		Wartość $p$ <i>p-value</i>
	Badana <i>Patients</i>	Kontrolna <i>Controls</i>	
Brak zmian <i>No changes</i>	7 (41,2%)	15 (65,2%)	0,4573
Wysiłkowe nietrzymanie moczu <i>Stress urinary incontinence</i>	2 (11,8%)	1 (4,4%)	
Pęcherz nadreaktywny ( <i>overactive bladder</i> , OAB) <i>Overactive bladder</i>	3 (17,6%)	2 (8,7%)	
Postać mieszana nietrzymania moczu <i>Mixed urinary incontinence</i>	5 (29,4%)	5 (21,7%)	

Tab. 1. Porównanie wyników badania uroginekologicznego

Tab. 1. Comparison of urogynecologic findings



Ryc. 1. Porównanie wyników badania uroginekologicznego

Fig. 1. Comparison of urogynecologic findings

nieonkologicznych – 65,2% vs 41,2% w grupie chorych z rakiem jajnika. W grupie badanej częściej notowano przypadki wysiłkowego nietrzymania moczu, postaci mieszanej nietrzymania moczu i pęcherza nadreaktywnego (tab. 1, ryc. 1). Zaobserwowane różnice w wynikach badania uroinekologicznego nie były istotne statystycznie ( $p = 0,4573$ ).

Stwierdzono natomiast, że jakość życia pacjentek w porównywanych grupach różniła się istotnie statystycznie ( $p = 0,0345$ ). Spadek jakości życia stwierdzano znacząco częściej u kobiet z rakiem jajnika – 58,8% vs 26,1% wśród pacjentek bez choroby nowotworowej. W grupie badanej rzadziej niż w kontrolnej notowano polepszenie jakości życia – 11,8% vs 47,8%. Brak zmian dotyczących jakości życia stwierdzano z podobną częstością w obu grupach (tab. 2, ryc. 2).

## OMÓWIENIE

W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie wyników badania urodynamicznego – pomimo większej liczby pacjentek po skojarzonym leczeniu raka jajnika z dolegliwościami wynikającymi z zaburzeń funkcjonowania dolnego odcinka układu moczowego. Zarówno w przypadkach onkologicznych, jak i pozostałych zabieg w obrębie dna miednicy był bardzo podobny (maksymalnie Piver II). W raku jajnika rozległość zabiegu wiązała się głównie z resekcją węzłów

It was demonstrated, however, that the quality of life differed between the two groups in a statistically significant way ( $p = 0.0345$ ). Worse quality of life was seen significantly more frequently in cancer patients (58.8%) than in controls (26.1%). Moreover, quality of life improvement was observed more frequently in controls (47.8% vs. 11.8% in cancer patients). The lack of changes concerning the quality of life was found to be equally frequent in both groups (Tab. 2, Fig. 2).

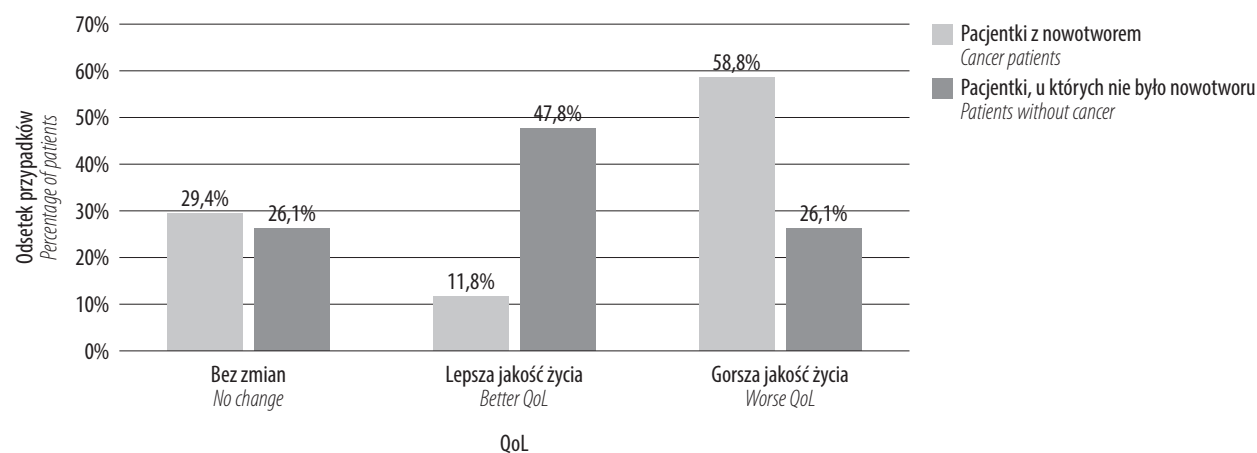
## DISCUSSION

The results of the urodynamic test revealed no statistically significant differences between the two groups despite the fact that the number of women with symptoms resulting from impaired functioning of the lower urinary tract was higher among patients after combined ovarian carcinoma therapy. In both cancer patients and the remaining cases, the surgical procedure within the pelvic floor was similar (max. Piver II). The greater extent of surgery in cancer patients was mainly associated with lymph node dissection and, possibly, resection of other abdominal (mainly gastrointestinal) organs, which does not affect the pelvic diaphragm. It seems therefore that the urinary discomfort in cancer patients was mainly caused by the adjuvant treatment.

Jakość życia Quality of life	Grupa Group		Wartość p p-value
	Badana Patients	Kontrolna Controls	
Bez zmian No change	5 (29,4%)	6 (26,1%)	0,0345
Lepsza Better	2 (11,8%)	11 (47,8%)	
Gorsza Worse	10 (58,8%)	6 (26,1%)	

Tab. 2. Porównanie jakości życia pacjentek

Tab. 2. Comparison of the quality of life



Ryc. 2. Porównanie jakości życia pacjentek

Fig. 2. Comparison of the quality of life

chlónnych i ewentualnie innych narządów jamy brzusznej, głównie z zakresu układu pokarmowego, co nie wpływa negatywnie na statykę przepony miednicy. Dlatego wydaje się, że kluczowy wpływ na występowanie dyskomfortu w obrębie układu moczowego u kobiet z grupy badanej miało leczenie uzupełniające.

Większość autorów stwierdza istotną statystycznie różnicę w przypadku leczenia nowotworów szyjki czy trzonu macicy<sup>(5,6)</sup>. Wskazuje się, że wskutek leczenia tych nowotworów ginekologicznych zmiany w obrębie dna miednicy są bardziej nasilone i często stawiane przez wyleczone pacjentki na pierwszym miejscu wśród objawów ubocznych. W raku szyjki macicy wiąże się to głównie z większą radykalnością pierwotnego zabiegu operacyjnego – wzrost radykalności z Piver II do Piver III prowadzi do ponad 50-procentowego wzrostu częstości występowania omawianych objawów<sup>(7,8)</sup>. Z kolei w przypadku raka endometrium za główną przyczynę tych zaburzeń uważa się uzupełniającą brachyterapię<sup>(6,9,10)</sup>. W prezentowanym badaniu stwierdzono statystycznie istotny spadek jakości życia wśród chorych z rakiem jajnika. W tej grupie zdecydowanie rzadziej obserwowano polepszenie jakości życia. Pacjentki onkologiczne oceniają swoje funkcjonowanie jako dużo gorsze niż kobiety leczone z powodów nieonkologicznych.

U osób cierpiących na nowotwory złośliwe odnotowuje się wzrost zaburzeń lękowych i depresyjnych. Zaburzenia lękowe występują u około 30% chorych (17–46%), nastrój depresyjny – u około 39% (33–45%). Nastrój depresyjny przeważa w późniejszym okresie choroby, a lęk – w jej wczesnej fazie<sup>(11)</sup>.

Wydaje się, że w przypadku pacjentek z nowotworem jajnika zmiany w komforcie życia nie są związane z zaburzeniami w obrębie dolnego odcinka przewodu moczowego, a raczej ze świadomością ryzyka nawrotu choroby podstawowej. Choroba nowotworowa jest dla kobiet doświadczeniem traumatycznym<sup>(12–15)</sup>, wymusza zmianę dotychczasowego stylu życia i ogranicza wykonywanie ról życiowych<sup>(12,14–16)</sup>. Pacjentki onkologiczne muszą skonfrontować się z sytuacjami obciążającymi psychikę i nierzadko przekraczającymi możliwości radzenia sobie<sup>(16–18)</sup>. Chore martwią się utratą atrakcyjności, a co za tym idzie – obniżeniem jakości relacji z partnerem i otoczeniem<sup>(19)</sup>. Odczuwają lęk związany z chorobą, objawami ubocznymi leczenia, bólem, a przede wszystkim ryzykiem utraty życia. Zachorowanie na nowotwór przekłada się na konieczność modyfikacji życiowych planów, co również zdecydowanie wpływa na QoL<sup>(12,14,20,21)</sup>. Ocena jakości życia to ważny element codziennej praktyki lekarskiej, a uzyskane wyniki pozwalają na holistyczne i spersonalizowane leczenie<sup>(22–24)</sup>.

## WNIOSKI

Zastosowanie chemioterapii u kobiet cierpiących na raka jajnika nie wpływa istotnie na wzrost liczby zaburzeń w układzie moczowo-płciowym, ale może być jednym z czynników odpowiedzialnych za obniżenie jakości życia tych pacjentek.

Most authors note a statistically significant difference in patients with cervical and endometrial cancers<sup>(5,6)</sup>. It is said that changes within the pelvic floor induced by the treatment of these cancers are more severe and frequently reported by patients as the main adverse effects. In the case of cervical carcinoma, this is mainly associated with the radical nature of surgery. The increase from Piver II to Piver III level leads to over a 50-percent increase in the occurrence of the symptoms in question<sup>(7,8)</sup>. As for endometrial cancer, adjuvant brachytherapy is believed to be the leading cause of such dysfunctions<sup>(6,9,10)</sup>.

The study presented above showed a statistically significant deterioration of the quality of life in patients with ovarian carcinoma. The improvement in the quality of life was observed more rarely. Cancer patients assess their functioning as much worse compared to women treated for non-oncological reasons.

Patients with malignant cancers more frequently develop anxiety and depressive disorders. Anxiety disorders are observed in approximately 30% of patients (17–46%) whereas depression – in approximately 39% of cases (33–45%). Depressed mood is more dominant in later phases of the disease whilst anxiety tends to occur in its initial phases<sup>(11)</sup>.

It occurs that changes in the comfort of life in patients with ovarian cancer are not associated with the disorders in the lower urinary tract but with the awareness of the risk of relapse. Cancer is a traumatic experience for women<sup>(12–15)</sup>. It forces certain lifestyle changes and restricts the performance of social roles<sup>(12,14–16)</sup>. Cancer patients must face situations that cause mental distress and frequently surpass their coping skills<sup>(16–18)</sup>. Moreover, patients are worried about losing their attractiveness and consequent worsening of the quality of their relationships with their partners and environment<sup>(19)</sup>. They experience anxiety associated with the disease, adverse effects, pain and, above all, the risk of death. The diagnosis of cancer forces modifications of life plans, which also considerably affects QoL<sup>(12,14,20,21)</sup>. Quality of life evaluation is an important element in everyday medical practice, and the results help implement holistic and personalized treatment<sup>(22–24)</sup>.

## CONCLUSIONS

Chemotherapy in women with ovarian carcinoma does not increase the number of urogenital disorders significantly but can be one of the factors responsible for the deterioration of the quality of life.

### 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.*

### 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. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Warszawa 2013.
2. Edmondson RJ, Monaghan JM: The epidemiology of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 423–429.
3. Dobrek Ł, Thor PJ: Bladder urotoxicity pathophysiology induced by the oxazaphosphorine alkylating agents and its chemoprevention. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2012; 66: 592–602.
4. Griffin JG, Holzbeierlein J: Side effects of perioperative intravesical treatment and treatment strategies for these side effects. *Urol Clin North Am* 2013; 40: 197–210.
5. Bartodziej U, Szyłło K, Włodarczyk B *et al.*: Analiza wybranych parametrów badania urodynamicznego w aspekcie funkcjonowania dolnego odcinka układu moczowego u chorych na raka szyjki macicy po radykalnej histerektomii i radioterapii. *Prz Menopauzalny* 2008; 6: 332–337.
6. Opławski M., Kosobudzki R, Kwiatkowski M *et al.*: An assessment of the urinary function and the comfort of life in patients after endometrial cancer combined treatment. *Curr Gynecol Oncol* 2015; 13: 78–84.
7. Landoni F, Maneo A, Cormio G *et al.*: Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB–IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 3–12.
8. Zullo MA, Manci N, Angioli R *et al.*: Vesical dysfunctions after radical hysterectomy for cervical cancer: a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48: 287–293.
9. Pisarska M, Sajdak S: Lower urinary tract function after postoperative radiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 490–494.
10. Pisarska M, Samulak D, Obrębowska A *et al.*: Ocena cystometryczna zmian w układzie moczowym u kobiet leczonych kompleksowym napromienianiem z powodu raka szyjki macicy i raka endometrium. *Rep Pract Oncol Radiother* 2000; 5: 21–22.
11. Rymaszewska J: Reakcja adaptacyjna, lęk, depresja. In: Krzemieniecki K (ed.): *Leczenie wspomagające w onkologii*. Termedia, Poznań 2008: 235–243.
12. de Walden-Gałuszko K: *Psychoonkologia w praktyce klinicznej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
13. Tschuschke V: *Psychoonkologie. Psychologische Aspekte der Entstehung und Bewältigung von Krebs*. Schattauer GmbH, Stuttgart 2011.
14. Dorf Müller M, Dietzfelbinger H: *Psychoonkologia. Diagnostyka – metody terapeutyczne*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2011.
15. Isermann M: Brustkrebs als Psychotrauma. In: Ditz S, Diegelmann C, Isermann M (eds.): *Psychoonkologie – Schwerpunkt Brustkrebs: Ein Handbuch für die ärztliche und psychotherapeutische Praxis*. Kohlhammer Verlag, Stuttgart 2006: 110–115.
16. Kubacka-Jasiecka D, Łosiak W (eds.): *Zmagając się z chorobą nowotworową*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 1999.
17. Juczyński Z: Radzenie sobie ze stresem spowodowanym chorobą nowotworową. In: de Walden-Gałuszko K (ed.): *Psychoonkologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Kraków 2000: 23–43.
18. Gonçalves V, Jayson G, Tarrrier N: A longitudinal investigation of psychological morbidity in patients with ovarian cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 1794–1801.
19. Marcinkiewicz JT, Knihinicka-Mercik Z, Heimrath J *et al.*: Jakość życia kobiet z nowotworami jajników poddanych chemioterapii. *Onkologia Polska* 2006; 9: 149–153.
20. Bidzan M, Rudnik A, Peplińska A: Korelaty pomiędzy różnymi obszarami życia kobiet po operacji raka szyjki macicy metodą Wertheima-Meigsa w odniesieniu do jakości życia. *Psychoonkologia* 2013; 2: 62–70.
21. Sheridan CL, Radmacher SA: *Psychologia zdrowia*. Instytut Psychologii Zdrowia, Warszawa 1998.
22. Steuden S, Okła W: *Jakość życia w chorobie*. Wydawnictwo Uniwersyteckie KUL, Lublin 2007.
23. Kułakowski A: *Onkologia w praktyce lekarza rodzinnego*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000: 167–179.
24. Leszek A, Bielawska M, Nalewczyńska A: Jakość życia chorych na raka jajnika. *Ginekol Prakt* 2009; 3: 3–6.

Monika Przybyłkowska, Magdalena Kowalska,  
Grzegorz Gerulewicz, Beata Śpiewankiewicz

Received: 25.11.2015  
Accepted: 11.12.2015  
Published: 31.12.2015

## Rak jasnokomórkowy jajnika

## Clear cell carcinoma of the ovary

## Светлоклеточный рак яичников

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

Adres do korespondencji: Monika Przybyłkowska, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: monap@mp.pl

Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw, Poland

Correspondence: Monika Przybyłkowska, Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, Roentgena 5, 02-781 Warsaw, Poland, e-mail: monap@mp.pl

### Streszczenie

Rak jasnokomórkowy należy do grupy rzadziej występujących nowotworów jajnika i jest uważany za oddzielną chorobę ze specyficznym mechanizmem patogenetycznym. Raka tego rozpoznaje się u kobiet poniżej 60. roku życia, zwykle w niskim stopniu zaawansowania (60% FIGO I–II). National Comprehensive Cancer Network rekomenduje we wczesnych stadiach zaawansowania chirurgiczny staging, a w wyższych stopniach – operację cytoredukcyjną i uzupełniającą chemioterapię opartą na platynie lub taksanach. Rak jasnokomórkowy jajnika charakteryzuje się gorszą odpowiedzią na chemioterapię i wysokim odsetkiem oporności na karboplatynę. Mechanizmy chemiooporności nie są znane. Odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu występuje jedynie w 11–27% przypadków (vs 73–81% dla wysoko zróżnicowanych raków). Progresję w czasie chemioterapii odnotowuje się u 52% pacjentek (vs 29% dla wysoko zróżnicowanych raków). Wznowa raka jasnokomórkowego jajnika wiąże się ze złym rokowaniem, ponieważ zwykle oznacza dużą oporność na chemioterapię. Czas całkowitego przeżycia wynosi średnio 25,3 miesiąca, w porównaniu z 42 miesiącami w przypadku nabłonkowych raków jajnika. Ze względu na złe wyniki leczenia chorych w zaawansowanych stadiach raka jasnokomórkowego trwają poszukiwania terapii ukierunkowanej molekularnie. Badania są prowadzone w trzech kierunkach: nowe cytostatyki, leki hamujące angiogenezę, leki immunomodulujące; bada się też kombinacje wymienionych grup leków. Wydaje się, że przyszłością leczenia jest terapia ukierunkowana na mechanizmy proliferacji komórek swoiście zaburzonych w raku jasnokomórkowym jajnika. Należy podkreślić ważną rolę radioterapii w leczeniu pacjentek w stopniu FIGO IC–II.

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, rak jasnokomórkowy, chemiooporność, endometrioza

### Abstract

Ovarian clear cell carcinoma belongs to rather rare ovarian neoplasms and is believed to be a separate disease with a specific pathogenetic mechanism. It is diagnosed in women younger than 60 years of age, usually in early stages (FIGO I–II in 60% of cases). The National Comprehensive Cancer Network recommends surgical staging in early cancers and cytoreduction with adjuvant platinum- or taxane-based chemotherapy in later stages. Clear cell carcinoma of the ovary is characterized by worse response to chemotherapy and high carboplatin resistance. The mechanisms of its chemoresistance are unknown. The response to first-line chemotherapy is observed in only 11–27% of cases (vs. 73–81% for high grade carcinoma). Progression during chemotherapy is noted in 52% of patients (vs. 29% for high grade carcinoma). A relapse is associated with poor prognosis since it usually means considerable chemoresistance. Mean overall survival amounts to 25.3 months (vs. 42 months in epithelial ovarian carcinoma). Due to poor treatment outcomes in advanced stages of ovarian clear cell carcinoma, molecular targeted therapies are being developed. Research is being conducted in three directions: to develop new cytostatics, angiogenesis inhibitors and immunomodulators. Moreover, combinations of these drugs are also being investigated. It occurs that the future treatment is a therapy targeted to specifically impaired cell proliferation mechanisms in ovarian clear cell carcinoma. Moreover, the importance of adjuvant radiotherapy in stages FIGO IC–II must be emphasized.

**Key words:** ovarian carcinoma, clear cell carcinoma, chemoresistance, endometriosis

## Содержание

Светлоклеточный рак относится к группе менее распространенных опухолей яичников и считается отдельным заболеванием с определенным патогенетическим механизмом. Этот рак диагностируется у женщин в возрасте до 60 лет, как правило на начальных стадиях (60% FIGO I–II). National Comprehensive Cancer Network рекомендует на ранних этапах развития хирургический «staging» (сведения о типе опухоли), а на более поздних этапах – циторедуктивную операцию и дополнительную химиотерапию на основании платины и таксанов. Светлоклеточный рак яичника характеризуется плохим ответом на химиотерапию и высоким процентом устойчивости к карбоплатине. Механизмы устойчивости к воздействию химиотерапии не известны. Ответ на химиотерапию первой линии выступает только в 11–27% случаев (vs. 73–81% для высококодифференцированных опухолей). Прогресс во время химиотерапии зарегистрирован в 52% пациенток (vs. 29% для высококодифференцированных опухолей). Рецидив светлоклеточного рака яичников ассоциируется с плохим прогнозом, поскольку он, как правило, высокоустойчив к химиотерапии. Общая выживаемость составляет в среднем 25,3 месяцев, по сравнению с 42 месяцами в случае эпителиального рака яичников. В связи с плохими результатами лечения больных на поздних стадиях светлоклеточного рака продолжаются поиски целевой молекулярной терапии. Исследование проводится по трем направлениям: новые цитотоксические препараты, препараты, ингибирующие ангиогенез, иммуномодулирующие препараты; тестируется также комбинирование этих групп препаратов. Оказывается, что будущим лечением является терапия, направленная на механизмы пролиферации правильных клеток в светлоклеточном раке яичников. Следует подчеркнуть важную роль лучевой терапии в лечении пациентов на стадии FIGO IC–II.

**Ключевые слова:** рак яичников, светлоклеточный рак, химиорезистентность, эндометриоз

**R**ak jasnokomórkowy jajnika (*ovarian clear cell carcinoma*, OCCC) należy do grupy rzadziej występujących nowotworów jajnika i jest uważany za oddzielną chorobę ze specyficznym mechanizmem patogenetycznym. Charakterystyczne dla OCCC są słaba odpowiedź na chemioterapię, wysoka oporność na chemioterapię opartą na pochodnych platyny i złe rokowanie w zaawansowanych stopniach. Mechanizmy progresji i oporności na chemioterapię pozostają nieznane.

### EPIDEMIOLOGIA

Występowanie OCCC ma związek z położeniem geograficznym. W Ameryce Północnej i Europie jest to drugi co do częstości histologiczny podtyp nowotworów jajnika (1–12%)<sup>(1)</sup>. W Japonii występuje znacznie częściej (15–25%); obserwuje się tam tendencję wzrostową. W Stanach Zjednoczonych OCCC rozwija się w 4,8% u kobiet białych i 3,1% u kobiet czarnych. Wśród kobiet azjatyckiego pochodzenia mieszkających w Stanach Zjednoczonych OCCC występuje dwukrotnie częściej (11,1%) w stosunku do kobiet rasy białej<sup>(1)</sup>. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku na złośliwego raka jajnika zachorowało w Polsce prawie 3600 kobiet. Jeśli uwzględnić proporcje znane ze statystyk europejskich, oznacza to, że OCCC mogło zachorować od 36 do 432 kobiet.

### ETIOLOGIA I PATOGENEZA

OCCC rozpoznawany jest u kobiet poniżej 60. roku życia, najczęściej około 52. roku życia, zwykle we wczesnym stopniu zaawansowania (60% FIGO I–II). Częściej występuje u kobiet z wysokim BMI<sup>(1)</sup>. Innymi czynnikami ryzyka są rodzinne obciążenie rakiem jajnika, brak porodów i zespół Lyncha. W 50–70% przypadków rozpoznaniu OCCC towarzyszy endometrioza, a w 25% przypadków rak rozwija się w ognisku endometriozy. Niektórzy autorzy sugerują, że

**O**varian clear cell carcinoma (OCCC) belongs to rather rare ovarian neoplasms and is believed to be a separate disease with a specific pathogenetic mechanism. OCCC is characterized by a poor response to chemotherapy, high resistance to chemotherapy based on platinum derivatives and poor prognosis in advanced stages. The mechanisms of progression and chemoresistance remain unknown.

### EPIDEMIOLOGY

The prevalence of OCCC is associated with the geographical region. In North America and Europe, it is second most common histological subtype of ovarian carcinoma (1–12%)<sup>(1)</sup>. It is much more common in Japan (15–25%) and the prevalence tends to increase. In the United States, OCCC develops in 4.8% of white women and 3.1% of women of African American origin. Among American women of Asian origin, OCCC is twice as common (11.1%) as in white women<sup>(1)</sup>. According to the Polish National Cancer Registry, malignant ovarian carcinoma was diagnosed in almost 3,600 Polish women in 2010. Considering the proportions from European statistical data, this means that OCCC might have occurred in 36–432 women.

### ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

OCCC is diagnosed in women younger than 60 years of age (usually at the age of approximately 52) and typically in early stages (FIGO I–II in 60% of cases). It is more common in women with a high BMI<sup>(1)</sup>. Other risk factors include: family history of ovarian carcinoma, no childbirths and Lynch syndrome. In 50–70% of cases, OCCC is accompanied by endometriosis, and in 25% of cases, it develops in an endometriosis focus. Certain authors suggest that atypical endometriosis can precede neoplasia. According to the results

atypowa endometrioza może poprzedzać proces nowotworzenia. Według wyników badań przeprowadzonych w Japonii przez Gynecologic Oncology Group (GOG) z udziałem dużej grupy pacjentek rozpoznanie endometriozy wiąże się z dziewięciokrotnym wzrostem ryzyka rozwoju OCCC<sup>(1)</sup>.

W raku jasnokomórkowym, tak jak w przypadku innych nowotworów, występują mutacje genów regulujących cykl komórkowy. Mutacja *ARID1A* wiąże się z brakiem ekspresji białka BAF250a (składnika kompleksu modelującego chromatynę SWI/SNF) – odpowiada za zwiększenie inwazji i proliferacji oraz kontrolę cyklu komórkowego. Mutacja ta występuje w 46% OCCC i 30% raków endometrioidnych, nie obserwuje się jej zaś w wysoko zróżnicowanych surowicznych rakach jajnika (*high grade serous carcinoma*, HGSC). Mutacja *ARID1A*, obecna szczególnie w rakach jasnokomórkowych związanych z endometriozą, identyfikuje atypową endometriozę związaną z rakiem jasnokomórkowym, a także nieatypową endometriozę i graniczne guzy jasnokomórkowe<sup>(2)</sup>. Mutacja *PIK3CA* dotyczy około 40% raków jasnokomórkowych. Wydaje się, że obie wymienione mutacje, często występujące jednocześnie, mają podstawowe znaczenie w rozwoju raków jasnokomórkowych<sup>(3)</sup>. W OCCC często obserwuje się mutację *TP53*, rzadko obecne są natomiast mutacje *BRCA1* i *BRCA2*.

Interleukina 6 (IL-6) to cytokina uczestnicząca w procesach zapalenia, różnicowania, proliferacji, immunomodulacji. Ekspresja IL-6 jest wysoka w endometriozie. Być może – indukowana przez zapalenie w endometriozie – odgrywa rolę w biologii raka jasnokomórkowego.

## OBRAZ KLINICZNY

Rak jajnika nie daje charakterystycznych objawów. W niskich stopniach zaawansowania obecny jest guz w przydatkach, a u pacjentek z zaawansowanym nowotworem może występować płyn w jamie otrzewnowej lub opłucnej. Większość chorych na kilka miesięcy przed rozpoznaniem ma niespecyficzne objawy ze strony przewodu pokarmowego: wzdęcia, objawy dyspeptyczne, ból w obrębie miednicy i brzucha, biegunkę albo zaparcia. W momencie rozpoznania raka jasnokomórkowego guz zazwyczaj ma średnicę 15 cm i występuje jednostronnie. Opisuje się go jako pojedynczą torbielowatą zmianę zawierającą wodnistą, śluzową lub czekoladową treść; rzadziej jest wielotorbielowaty bądź lity, z ogniskami martwicy i krwawienia.

U pacjentek cierpiących na OCCC znacznie częściej (blisko 40%) niż u chorych na inne typy raka jajnika występują powikłania zakrzepowo-zatorowe: zarówno zakrzepica żylna, jak i zator tętnicy płucnej.

## ROZPOZNIANIE

### Badania obrazowe

OCCC ma charakterystyczny wygląd w badaniach obrazowych (ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans

of studies conducted in Japan by the Gynecologic Oncology Group (GOG), which enrolled large numbers of patients, a diagnosis of endometriosis is associated with a 9-fold increase in the risk of OCCC<sup>(1)</sup>.

As other neoplasms, OCCC is characterized by mutations in genes that regulate the cell cycle. The *ARID1A* mutation is associated with the lack of BAF250a protein expression (a component of SWI/SNF chromatin-remodeling complex). It is responsible for increased invasion and proliferation as well as cell cycle control. This mutation is found in 46% of OCCC and 30% of endometrioid cancers. It is not observed in high grade serous carcinoma (HGSC). The *ARID1A* mutation, which is observed particularly in endometriosis-associated clear cell carcinoma, identifies atypical OCCC-associated endometriosis as well as non-atypical endometriosis and borderline clear cell tumors<sup>(2)</sup>. The *PIK3CA* mutation is found in approximately 40% of clear cell carcinomas. It seems that both mutations, which are frequently concomitant, have the major influence on the development of clear cell carcinoma<sup>(3)</sup>. By contrast with *BRCA1* and *BRCA2* mutations, the *TP53* mutation is common in OCCC.

Interleukin 6 (IL-6) is a cytokine that participates in inflammatory, differentiation, proliferation and immunomodulation processes. IL-6 expression is high in endometriosis. Perhaps, being induced by endometriotic inflammation, it plays a key role in the biology of clear cell carcinoma.

## CLINICAL PICTURE

Ovarian carcinoma does not cause specific symptoms. In early stages, an adnexal tumor is present, whereas patients with advanced cancer can present with fluid in the peritoneal or pleural cavities. Most patients manifest non-specific gastrointestinal symptoms several months before diagnosis: bloating, dyspepsia, pelvic and abdominal pain, diarrhea or constipation. At OCCC diagnosis, the diameter of the tumor, which is unilateral, is usually 15 cm. It is described as a single cystic lesion with fluid, mucinous or chocolate content. More rarely, it can be polycystic or solid with foci of necrosis and hemorrhage.

Thromboembolic complications, such as venous thrombosis and pulmonary embolism, are much more common in patients with OCCC (nearly 40%) than in patients with other ovarian carcinomas.

## DIAGNOSIS

### Imaging

OCCC has a typical image in imaging (ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging). It is described as a well-defined, unilocular, cystic mass with accompanying solid, ovoid and single protrusions and foci of necrosis<sup>(4)</sup>.

magnetyczny) – opisywany jest jako dobrze ograniczony, jednokomorowy, torbielowaty guz, któremu towarzyszą lite, okrągłe, pojedyncze wtręty i ogniska martwicy<sup>(4)</sup>.

### Badania laboratoryjne

U chorych na OCCC aktywność CA-125 jest podwyższona, ale zwykle w mniejszym stopniu niż u pacjentek z innymi postaciami raka jajnika. Pomocne może być oznaczenie markerów niespecyficznych dla guzów jajnika: CA-15-3, CA-19-9, CEA oraz HE4.

### Badanie mikroskopowe

Pewne rozpoznanie OCCC można ustalić jedynie na podstawie badania histopatologicznego. Mikroskopowo guz jest zbudowany z atypowych wielościennych komórek z jasną cytoplazmą (stąd nazwa *clear cell*) oraz z komórek typu *hobnail* ze skąpą cytoplazmą i wyraźnym, ekscentrycznie położonym jądrem wpuklającym się do światła torbielowatych przestrzeni<sup>(1)</sup>. Histologiczny podział raka jajnika przedstawiono w tab. 1.

Komórki CCC wykazują ekspresję CK7, CEA, CA-125, CD15. Są negatywne dla receptorów estrogenowych, progesteronowych i WT1. HNF1 $\beta$  (*hepatocytenuclear factor-1 $\beta$* ) jest nowym markerem dla OCCC. Z kolei WT1 służy do różnicowania OCCC i guzów mieszanych surowiczno-jasnokomórkowych<sup>(1)</sup>.

Trwają poszukiwania markerów specyficznych dla OCCC. Napsyna A jest proteazą asparaginianową, obecną w płucach i nerkach. To marker diagnostyczny dla raka płuca, tarczycy, nerek, sutka, trzustki i jelita grubego. Wykazano wzmożoną ekspresję napsyny A zarówno w OCCC, jak i w raku endometrioidalnym (*ovarian endometrioid carcinoma*, OEC).

W 2014 roku przeprowadzono w Japonii badanie, w którym porównano 111 pacjentek z jasnokomórkowym rakiem jajnika, jasnokomórkowym rakiem endometrium (*endometrial clear cell carcinoma*, EMCCC),

### Laboratory tests

Patients with OCCC present elevated CA-125 activity, but it is lower than in patients with other ovarian carcinomas. The determination of non-specific ovarian tumor markers, such as CA-15-3, CA-19-9, CEA and HE4, can be helpful.

### Microscopic appearance

A certain diagnosis of OCCC can be established only on the basis of a histological analysis. Microscopically, the tumor is composed of atypical polyhedral cells with clear cytoplasm (hence their name: “clear cells”) and hobnail cells with scant cytoplasm and marked eccentric nucleus projecting to the lumen of the cystic space<sup>(1)</sup>. The histological classification of ovarian carcinomas is presented in Tab. 1.

Cells of CCC show expression of CK7, CEA, CA-125 and CD15. They are negative for progesterone, estrogen and WT1 receptors. HNF1 $\beta$  (*hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$* ) is a new marker for OCCC. WT1 is used to differentiate OCCC from mixed serous and clear cell tumors<sup>(1)</sup>.

OCCC-specific markers are still being searched for. Napsin A is aspartic proteinase present in the lungs and kidneys. It is a diagnostic marker for lung, thyroid, kidney, breast, pancreas and colon cancers. Enhanced expression of napsin A has been observed both in OCCC and in ovarian endometrioid carcinoma (OEC).

In 2014, a study conducted in Japan compared 111 patients with clear cell carcinoma of the ovary, endometrial clear cell carcinoma (EMCCC), ovarian endometrioid carcinoma (OEC), serous carcinoma (HGSC) and endometrial endometrioid carcinoma (EMEC). Napsin A immunoreactivity was observed in 95.5% of OCCC, 66.7% of EMCCC and 7.7% of OEC, but was undetectable in HGSC (Tab. 2). It seems that napsin A, and other proteins (TTF-1, PAX8), can be used when differentiating lung metastases, discriminating between pure EMCCC from EMEC and as an accessory marker in the diagnosis of OCCC<sup>(3)</sup>.

MicroRNA (miRNA) is a group of low-molecular-weight non-coding RNA proteins that regulate gene expression leading to protein translation inhibition or mRNA degradation. MicroRNAs play an important role in the initiation and progression of neoplasia. Altered expression of miRNA in ovarian tumors is believed to be responsible for anomalies observed in the genome, such as deletions or amplifications of coding regions.

MicroRNA is used as a prognostic factor enabling chemotherapy response to be predicted. Moreover, one can also analyze circulating miRNA in order to determine the origin of neoplasm. Based on the miRNA analysis and mapping, it has been found that individual miRNAs are differentially expressed in histologically different ovarian cancers (HGSC, OCCC). In 2014, “BMC Cancer” published results of studies on 78 miRNA expressions in the aforementioned types of ovarian cancer using RT-qPCR (real-time reverse transcription polymerase chain reaction)<sup>(5)</sup>.

Typ <i>Type</i>	Częstość (%) <i>Prevalence (%)</i>
Surowiczy <i>high-grade serous carcinoma</i> (HGSC) <i>High-grade serous carcinoma</i> (HGSC)	70
Surowiczy <i>low-grade serous carcinoma</i> (LGSC) <i>Low-grade serous carcinoma</i> (LGSC)	5
Endometrioidalny <i>Endometrioid carcinoma</i>	11
Śluzowy <i>Mucinous carcinoma</i>	3
Jasnokomórkowy <i>Clear cell carcinoma</i>	5–25 (średnio 11) 5–25 (average 11)

Tab. 1. Histologiczny podział raka jajnika

Tab. 1. Histological classification of ovarian carcinomas



endometrioidnym rakiem jajnika (OEC), surowiczym rakiem jajnika (HGSC) oraz endometrioidnym rakiem endometrium (*endometrial endometrioid carcinoma*, EMEC). Immunoreakcja dla napsyny A była obserwowana w 95,5% OCCC, 66,7% EMCCC i 7,7% OEC oraz nie została wykryta w HGSC (tab. 2). Wydaje się, że napsyna A, wraz z innymi białkami (TTF-1, PAX8), będzie wykorzystywana do różnicowania przerzutów do płuc, rozróżniania czystego EMCCC od EMEC, a także jako dodatkowy marker do rozpoznawania OCCC<sup>(3)</sup>.

MicroRNA (miRNA) to grupa niskocząsteczkowych niekodujących białek regulatorowych RNA, które regulują ekspresję genów, prowadząc do zahamowania translacji białka lub degradacji mRNA. MicroRNA pełnią ważną funkcję w inicjacji i progresji nowotworzenia. Zmienionej ekspresji miRNA w guzie jajnika przypisuje się obserwowane nieprawidłowości w genomie, tzn. delecje lub amplifikacje regionów kodujących.

MicroRNA wykorzystuje się jako czynnik prognostyczny pozwalający przewidzieć odpowiedź na chemioterapię. Można również badać miRNA krążące we krwi w celu określenia pochodzenia nowotworu. Na podstawie analizy i mapy miRNA zidentyfikowano różną ekspresję poszczególnych miRNA w różnych histologicznie typach raka jajnika (HGSC, OCCC). W 2014 roku publikowano w „BMC Cancer” wyniki badań, w których poddano analizie ekspresję 78 miRNA w wyżej wymienionych typach raka jajnika przy użyciu RT-qPCR (*real-time reverse transcription polymerase chain reaction*)<sup>(5)</sup>. Powstała mapa interakcji między miRNAs a RNAs w HGSC. Najważniejsze wnioski zaprezentowano w tab. 3. Zidentyfikowane miRNA są badane jako kliniczne biomarkery, czynniki prognostyczne i cele terapeutyczne. CDCP1 (*CUB domain-containing protein 1*), glikoproteina w błonie komórkowej, odgrywa ważną rolę w progresji nowotworu: kontroluje mechanizmy zarówno naciekania narządów sąsiednich, jak i rozsiewu poprzez płyn w otrzewnej, a następnie wodobrzusze. Wysoka ekspresja CDCP1 w OCCC koreluje z gorszą odpowiedzią na leczenie i opornością na chemioterapię<sup>(6)</sup>.

Cechy kliniczne, charakterystyczne markery, porównanie oraz podsumowanie raka jasnokomórkowego i raka surowiczego jajnika przedstawiono w tab. 4.

A map of interactions between miRNAs and RNAs in HGSC was created. The most important conclusions are presented in Tab. 3. Identified miRNAs are investigated as clinical biomarkers, prognostic factors and therapeutic targets.

CDCP1 (*CUB domain-containing protein 1*), a glycoprotein in the cell membrane, plays an important role in cancer progression: it controls the mechanisms of both dissemination into adjacent organs and spread through the peritoneal fluid, and subsequently ascites. High CDCP1 expression in OCCC correlates with worse treatment response and chemoresistance<sup>(6)</sup>.

Clinical features, characteristic markers, comparison and summary of key points concerning OCCC and serous carcinoma are presented in Tab. 4.

## TREATMENT

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommends surgical staging in early cancers and cytoreduction with adjuvant platinum- or taxane-based chemotherapy

Liczba zbadanych chorych (n) <i>Number of patients (n)</i>	Typ nowotworu jajnika <i>Type of ovarian carcinoma</i>	Odsetek pacjentek, u których wykazano ekspresję napsyny A (%) <i>Patients with napsin A expression (%)</i>
22	OCCC	95,5
18	OEC	7,7
39	HGSC	0
15	EMCCC	66,7
22	EMEC	4,5

OCCC – ovarian clear cell carcinoma; OEC – ovarian endometrioid carcinoma; HGSC – high-grade serous carcinoma; EMCCC – endometrial clear cell carcinoma; EMEC – endometrial endometrioid carcinoma.

Tab. 2. Wyniki badania opublikowanego w „Human Pathology” w 2015 roku – ekspresja napsyny A w poszczególnych typach raka jajnika<sup>(3)</sup>

Tab. 2. Study results published in “Human Pathology” in 2015 – napsin A expression in individual types of ovarian carcinoma<sup>(3)</sup>

<b>miR-200 i miR-182-5p</b> <i>miR-200 and miR-182-5p</i>	Nadekspresja w HGSC i OCCC <i>Overexpression in HGSC and OCCC</i>
<b>miR-200c-3p</b> <i>miR-200c-3p</i>	Marker prognostyczny dla HGSC (FS, OS) <i>Prognostic marker in HGSC (FS, OS)</i>
<b>miR-509-3-5p i miR-509-5p</b> <i>miR-509-3-5p and miR-509-5p</i> <b>miR-509-3p, miR-510</b> <i>miR-509-3p, miR-510</i>	Do różnicowania OCCC i HGSC; reguluje ekspresję genu <i>PIK3KA</i> , którego mutacja jest częsta w OCCC <i>Relevance in discriminating between OCCC and HGSC; regulation of PIK3KA gene expression, the mutation of which is common in OCCC</i>
<b>miR-510 i miR-129-3p</b> <i>miR-510 and miR-129-3p</i>	Zaawansowane stopnie FIGO, przerzuty do węzłów chłonnych, złe rokowanie <i>Advanced FIGO stages, lymph node metastases, poor prognosis</i>

Tab. 3. Rodziny microRNA (miRNA) – znaczenie w diagnostyce raka jajnika i prognozowaniu wyników leczenia

Tab. 3. MicroRNA (miRNA) family members – usefulness for ovarian carcinoma diagnosis and prediction of treatment outcomes

## LECZENIE

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rekomenduje we wczesnych stadiach zaawansowania chirurgiczny staging, a w wyższych stopniach – operację cytoredukcyjną i uzupełniającą chemioterapię opartą na platynie lub taksanach. W niskich stopniach zaawansowania (FIGO I) można poprzestać na trzech kursach uzupełniającej chemioterapii, jednak w przypadku niepełnego stagingu zaleca się podanie sześciu kursów.

### Leczenie operacyjne

Standardem jest protokół chirurgiczny raka jajnika (FIGO): wycięcie macicy z przydatkami, sieci większej, węzłów chłonnych miedniczych i okołoaortalnych oraz cytoredukcja. Obowiązuje zasada, zgodnie z którą cytoredukcja jest optymalna, gdy wielkość pozostałości po resekcji guza lub przerzutów nie przekracza 1 cm. U pacjentek ze stopniem IA leczenie chirurgiczne bywa wystarczające. Jednostronne wycięcie przydatków (u kobiet chcących zachować płodność) jest możliwe tylko w stopniu IA. W wyższych stopniach zaawansowania operacja cytoredukcyjna okazuje się szczególnie ważna, ponieważ rak jasnokomórkowy wykazuje mniejszą wrażliwość na chemioterapię; w przypadku pacjentek, u których nie uzyskano optymalnej cytoredukcji, rokowanie jest złe.

In later stages. In early stages (FIGO I), three courses of adjuvant chemotherapy should be sufficient. However, in the case of incomplete staging, six courses are recommended.

### Surgical treatment

The standard is the surgical protocol for ovarian carcinoma (FIGO): hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, removal of the greater omentum, pelvic and para-aortic lymph nodes and cytoreduction. One should follow the principle which states that optimal cytoreduction is achieved when the residual mass or metastases following resection are not greater than 1 cm. In stage IA patients, surgery is sometimes sufficient treatment. Unilateral salpingo-oophorectomy in women who wish to remain fertile is possible only in stage IA.

Cytoreduction is particularly important in higher stages since clear cell carcinoma presents lower sensitivity to chemotherapy. The prognosis is poor in patients without optimal cytoreduction.

### Lymphadenectomy

In stages I and II of OCCC, lymph node metastases are observed in 14.4% of cases.

Lymphovascular space invasion (LVSI) plays a crucial role in OCCC progression. It is a histological marker for increased

OCCC	HGSC
Częstsze występowanie wśród azjatyckich kobiet <i>Higher incidence among Asian women</i>	Częstsze występowanie wśród europejskich kobiet <i>Higher incidence among European women</i>
Młodszy wiek <i>Younger age at presentation</i>	Starszy wiek <i>Older age at presentation</i>
Niski stopień przy rozpoznaniu (I/II w 57–81% przypadków) <i>Early disease stage at diagnosis (I/II in 57–81% of cases)</i>	Zaawansowany stopień przy rozpoznaniu (III/IV w około 80% przypadków) <i>Advanced stage at diagnosis (III/IV in approximately 80% of cases)</i>
Związany z endometriozą <i>Endometriosis-associated</i>	Związany z surowiczym rakiem jajowodu <i>Associated with serous tubal intra-epithelial carcinoma</i>
Niska częstość mutacji BRCA1/2 <i>Low frequency of BRCA1/2 mutation</i>	Wyższy odsetek mutacji BRCA1/2 <i>Higher frequency of BRCA1/2 mutation</i>
Większa częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych <i>Higher incidence of thromboembolic complications</i>	Niższa częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych <i>Lower incidence of thromboembolic complications</i>
Większa oporność na chemioterapię pierwszego rzutu: platynę i chemioterapię opartą na taksanach <i>Higher resistance to first-line chemotherapy: platinum- and taxane-based chemotherapy</i>	Wyższe wskaźniki odpowiedzi na chemioterapię pierwszego rzutu: platynę i chemioterapię opartą na taksanach <i>Better response to first-line chemotherapy: platinum- and taxane-based chemotherapy</i>
IH pozytywne dla HNF1β (85–93%) <i>Stain positive for HNF1β (85–93%)</i>	IH negatywne dla HNF1β <i>Stain negative for HNF1β</i>
IH negatywne dla WT1, ER, PR i p53 <i>Stain negative for WT1, ER, PR and p53</i>	IH pozytywne dla WT1, ER, PR i p53 (65–96%) <i>Stain positive for WT1, ER, PR and p53 (65–96%)</i>
Dziki typ TP53 (85%) <i>Wild-type TP53 (85%)</i>	Mutacja TP53 (93%) <i>TP53 mutation (93%)</i>
Częsta mutacja ARID1A (46%) <i>Common ARID1A mutation (46%)</i>	Brak mutacji ARID1A <i>No ARID1A mutation</i>
Częsta mutacji PIK3CA (33%) <i>Common PIK3CA mutation (33%)</i>	Niska częstość mutacji PIK3CA <i>Low frequency of PIK3CA mutation</i>

Tab. 4. Charakterystyka porównawcza OCCC i HGSC  
Tab. 4. OCCC and HGSC comparison

## Limfadenektomia

W I i II stopniu zaawansowania OCCC przerzuty do węzłów chłonnych występują w 14,4% przypadków.

Inwazja przestrzeni limfatycznej (*lymphovascular space invasion*, LVSI) odgrywa kluczową rolę w progresji OCCC – jest histologicznym markerem zwiększonego ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych i gorszych wyników leczenia<sup>(7)</sup>. LVSI w I stopniu OCCC to niezależny czynnik prognostyczny; pozwala zidentyfikować grupę pacjentek ze zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby i może decydować o wdrożeniu uzupełniającej chemioterapii. Zaleca się rutynową ocenę LVSI. Wyniki badań wskazują, że jest to czynnik determinujący długość chemioterapii (leczenie konsolidacyjne i pooperacyjne)<sup>(7)</sup>. NCCN zaleca pooperacyjną chemioterapię (karboplatyna z paklitakselem): trzy do sześciu kursów w stopniu I OCCC, w przypadku LVSI – sześć kursów.

## Chemioterapia

Wszystkie pacjentki z OCCC otrzymują uzupełniającą chemioterapię. Obserwację bez chemioterapii można wdrożyć u pacjentek ze stopniem IA, ponieważ przeżycie w tej podgrupie chorych wynosi ponad 95%. Według rekomendacji NCCN zalecana jest chemioterapia według schematu: paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup>) z karboplatyną (AUC 5–7,5), sześć kursów co 21 dni. Typ histologiczny OCCC wiąże się z gorszą odpowiedzią na chemioterapię i wysokim odsetkiem oporności na karboplatynę. Mechanizmy chemiooporności nie są znane. Odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu występuje jedynie w 11–27% przypadków (*vs* 73–81% dla HGSC). Progresję w czasie chemioterapii obserwuje się u 52% pacjentek (*vs* 29% dla HGSC)<sup>(1,8)</sup>.

## Radioterapia

Zastosowanie pełnej radioterapii miednicy jako leczenia uzupełniającego po operacji cytoredukcyjnej może pomóc zlikwidować ogniska mikroskopowe guza i zmniejszyć ryzyko nawrotu. Przeprowadzono retrospektywne badania, w których we wczesnych stopniach zaawansowania (FIGO IC–II) zastosowano uzupełniającą radioterapię po chemioterapii (terapia kombinowana). Do badania włączono 700 pacjentek, w tym 375 z jasnokomórkowym, endometrioidalnym i śluzowym rakiem jajnika, które otrzymały uzupełniającą chemioterapię i radioterapię. Wśród 175 kobiet z rakiem jasnokomórkowym zanotowano o 40% mniej zgonów związanych z chorobą nowotworową oraz wzrost 10-letniego przeżycia u 78% chorych w grupie chemioterapii i radioterapii i u 52% leczonych tylko chemioterapią. Wyniki były najlepsze w grupie wysokiego ryzyka IC i w stopniu II<sup>(1,9)</sup>.

## Wznowa

Wznowa OCCC wiąże się ze złym rokowaniem, ponieważ zwykle oznacza dużą oporność na chemioterapię.

risk of lymph node metastases and worse treatment outcomes<sup>(7)</sup>. LVSI in stage I OCCC is an independent prognostic factor. It enables the identification of patients at a higher risk of relapse and can be decisive about adjuvant chemotherapy. LVSI should be assessed on a routine basis. Studies indicate that it is a factor that determines chemotherapy duration (consolidation and postoperative treatment)<sup>(7)</sup>.

The NCCN recommends postoperative chemotherapy (carboplatin with paclitaxel): three to six courses in stage I OCCC and 6 courses in the case of LVSI.

## Chemotherapy

All patients with OCCC receive adjuvant chemotherapy. Sole observation without chemotherapy can be instituted in stages IA since survival in this subgroup of patients reaches over 95%. According to the NCCN, the recommended regimen is as follows: paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) with carboplatin (AUC 5–7.5); six courses every 21 days. OCCC is associated with worse response to chemotherapy and high carboplatin resistance. The mechanisms of its chemoresistance are unknown. The response to first-line chemotherapy is observed in only 11–27% of cases (*vs*. 73–81% for HGSC). Progression during chemotherapy is noted in 52% of patients (*vs*. 29% for HGSC)<sup>(1,8)</sup>.

## Radiation therapy

The usage of whole pelvic radiotherapy as adjuvant treatment after cytoreduction can help eliminate microscopic tumor foci and reduce the risk of recurrence. There have been retrospective studies during which early cancers (FIGO IC–II) were treated with adjuvant radiotherapy after chemotherapy (combination therapy). One of them enrolled 700 patients, including 375 women with OCCC, endometrioid carcinoma and serous carcinoma who received chemotherapy and radiotherapy. In the group of 175 women with clear cell carcinoma, there was a 40% reduction in the mortality rate associated with cancer as well as an increase in 10-year survival in 78% of patients receiving chemotherapy and radiotherapy *vs*. 52% of women treated with chemotherapy only. The best outcomes were observed in the highest-risk IC group and in stage II<sup>(1,9)</sup>.

## Relapse

A relapse of OCCC is associated with poor prognosis since it usually means considerable chemoresistance. Mean overall survival (OS) for OCCC amounts to 25.3 months *vs*. 42 months in epithelial ovarian carcinoma (EOC). Lymph nodes are involved in 40% of cases. Liver, lung, spleen, brain and bone metastases occur in 40% of women. When the residual mass exceeds 1 cm, the prognosis is very bad (Tab. 5). Treatment involves regimens for ovarian carcinoma based on: carboplatin, paclitaxel, gemcitabine, lysosomal doxorubicin, topotecan and pemetrexed. Due to considerable

Czas całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS) wynosi dla OCCC średnio 25,3 miesiąca w porównaniu z 42 miesiącami dla nabłonkowych raków jajnika (EOC). Z zajęcie węzłów chłonnych występuje w 40%. Przerzuty do wątroby, płuc, śledziony, mózgu i kości dotyczą 40% przypadków. O bardzo złym rokowaniu mówi się wtedy, gdy resztkowa wielkość guza przekracza 1 cm (tab. 5).

Stosuje się leczenie według protokołów dla raka jajnika, oparte na następujących lekach: karboplatyna, paklitaksel, gemcytabina, doksorubicyna lizosomalna, topotekan, pemetreksed. Z uwagi na dużą oporność na pochodne platyny u pacjentek ze wznową OCCC trwają poszukiwania nowych leków.

### Nowe schematy i kierunki leczenia

Ze względu na złe wyniki leczenia chorych w zaawansowanych stadiach OCCC oraz brak optymalnej terapii zarówno dla pierwotnego, jak i nawrotowego raka jasnokomórkowego poszukuje się terapii ukierunkowanej molekularnie. Badania są prowadzone w trzech kierunkach: nowe cytostatyki, leki hamujące angiogenezę, leki immunomodulujące; bada się też kombinacje wymienionych grup leków<sup>(1)</sup>. W randomizowanym badaniu II fazy przeprowadzonym przez GOG w Japonii porównano schemat karboplatyna + paklitaksel ze schematem cisplatyna + irynotekan. Wykazano, że nie ma różnic w długości czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (*progression-free survival*, PFS)<sup>(1,3)</sup>. W tab. 6 przedstawiono badane schematy. Bardzo dobre wyniki w badaniach przedklinicznych uzyskano dla trabectedyny, która jest najskuteczniejszym cytostatykiem w leczeniu raka jasnokomórkowego. Trwają badania nad kombinacją trabectedyny z inhibitorem mTOR.

Angiogeneza odgrywa ważną rolę w powstawaniu przerzutów raka jajnika, wodobrzusza i progresji, szczególnie w raku jasnokomórkowym. Leki antyangiogenne – blokujące receptory VEGF i PDGF – są oceniane w badaniach klinicznych dotyczących OCCC (tab. 7).

Leki immunomodulujące podawane z chemioterapią mają zwiększyć wrażliwość lub zmniejszyć oporność na chemioterapię. Trwają badania II, III i IV fazy z inhibitorami mTOR i lekami hamującymi angiogenezę.

Grupa GOG zakończyła badanie II fazy z temsirolimusem w kombinacji z karboplatyną i paklitaksellem oraz

Stopień zaawansowania <i>Stage</i>	Częstość wznowy (%) <i>Relapse (%)</i>
I	29
II	30
III	62
IV	73

Tab. 5. Częstość występowania wznowy OCCC w poszczególnych stopniach zaawansowania

Tab. 5. Incidence of OCCC relapse in individual stages

resistance to platinum derivatives in patients with OCCC relapse, the search for new drugs is underway.

### New regimens and treatment directions

Due to poor treatment outcomes in advanced stages of OCCC and the lack of optimal therapy both for primary and recurrent clear cell carcinoma, molecular targeted therapies are being developed. Research is being conducted in three directions: to develop new cytostatics, angiogenesis inhibitors and immunomodulators. Moreover, combinations of these drugs are also being investigated<sup>(1)</sup>.

A randomized phase II trial conducted by the GOG in Japan compared carboplatin + paclitaxel regimen with cisplatin + irinotecan. It demonstrated that progression-free survival (PFS) did not differ between groups<sup>(1,3)</sup>. Tab. 6 presents the investigated regimens. Preclinical studies have yielded very good outcomes for trabectedin, which is the most effective cytostatic agent in clear cell carcinoma therapy. Studies on the combination of trabectedin and mTOR inhibitors are underway.

Angiogenesis is a very important process in ovarian cancer metastases, ascites and progression, particularly in the clear cell type. Anti-angiogenetic agents that inhibit VEGF and PDGF receptors are subject to evaluation in clinical trials regarding OCCC (Tab. 7).

The aim of immunomodulators administered with chemotherapy is to increase sensitivity or decrease resistance to chemotherapy. Phase II, III and IV trials on mTOR inhibitors and angiogenesis inhibitors are underway.

The GOG has ended their phase II trial on temsirolimus combined with carboplatin and paclitaxel, followed by consolidation treatment with temsirolimus in the first-line therapy for stage III and IV of OCCC (GOG 268). Moreover, studies on everolimus (mTOR inhibitor) with trabectedin and deferolimus are being conducted<sup>(9)</sup>.

Studies on renal clear cell carcinoma have shown that IL-6 inhibition with a monoclonal antibody called siltuximab

Cisplatyna + irynotekan <i>Cisplatin + irinotecan</i>
Cisplatyna + irynotekan + mitomycyna C <i>Cisplatin + irinotecan + mitomycin C</i>
Mitomycyna C + irynotekan <i>Mitomycin C + irinotecan</i>
Nedaplatyna + irynotekan <i>Nedaplatin + irinotecan</i>
Trabectedyna – najskuteczniejszy cytostatyk w leczeniu raka jasnokomórkowego <i>Trabectedin – the most effective cytostatic in OCCC treatment</i>
Trabectedyna + inhibitor mTOR???
<i>Trabectedin + mTOR inhibitor???</i>

Tab. 6. Nowe schematy chemioterapii badane z myślą o leczeniu OCCC

Tab. 6. New chemotherapy regimens investigated for OCCC treatment

Nazwa leku <i>Name of drug</i>	Mechanizm działania <i>Mechanism of action</i>	Badanie kliniczne <i>Clinical trial</i>
Bewacizumab <i>Bevacizumab</i>	Przeciwciało monoklonalne blokujące receptory VEGF <i>VEGF-blocking monoclonal antibody</i>	
Sunitynib, dasatynib <i>Sunitinib, dasatinib</i>	Antagonista receptora kinaz tyrozynowych <i>Tyrosine kinase inhibitor</i>	Badanie II fazy w leczeniu przetrwałego raka jajnika i wznowy (GOG 283, GOG 254) <i>Phase II trial in persistent and recurrent ovarian carcinoma (GOG 283, GOG 254)</i>
Kabozantynib <i>Cabozantinib</i>	Antagonista receptorów kinaz tyrozynowych <i>Tyrosine kinase inhibitor</i>	Badanie II fazy <i>Phase II trial</i>
Nintedanib <i>Nintedanib</i>	Antagonista receptorów kinaz tyrozynowych <i>Tyrosine kinase inhibitor</i>	
ENMD-2076 <i>ENMD-2076</i>	Antagonista receptorów kinaz tyrozynowych <i>Tyrosine kinase inhibitor</i>	Badanie I/II fazy <i>Phase I/II trial</i>
Dasatynib <i>Dasatinib</i>	Antagonista receptorów kinaz tyrozynowych <i>Tyrosine kinase inhibitor</i>	Badanie II fazy <i>Phase II trial</i>

Tab. 7. Leki hamujące angiogenezę i metabolizm guza w leczeniu OCCC – badania I oraz II fazy

Tab. 7. Angiogenesis and tumor metabolism inhibitors in OCCC – phase I and II trials

następnym leczeniem konsolidującym temsirolimusem – mowa o pierwszej linii leczenia III–IV stopnia OCCC (GOG 268). W trakcie badań są ewerolimus (inhibitor mTOR) z trabektedyną oraz deferolimus<sup>(9)</sup>.

Badania dotyczące raka jasnokomórkowego nerki dowiodły, że zablokowanie IL-6 przeciwciałem monoklonalnym o nazwie siltuximab (12 mg/kg co 3 tygodnie) daje dobrą odpowiedź. Nie ma wyników badań dla OCCC, ale leczenie siltuximabem w dawce 6 mg/kg co 2 tygodnie hamuje wzrost guza oraz nadpłytkowość indukowaną przez IL-6<sup>(10)</sup>.

Przeciwciało blokujące CDCP1 *in vivo* znacznie intensyfikuje działanie karboplatyny. Potencjalnie oddziaływanie na szlaki kontrolowane przez CDCP1 razem z chemioterapią mogłoby poprawić rezultaty leczenia<sup>(6)</sup>.

## ROKOWANIE

U większości chorych raka jasnokomórkowego rozpoznaje się we wczesnym stadium zaawansowania (FIGO IA–IB) – u tych pacjentek rokowanie jest dobre. Choroba zaawansowana (FIGO IC–IV) i wznowa obarczone są znacznie gorszym rokowaniem (PFS ~10 miesięcy, OS ~19 miesięcy).

## PODSUMOWANIE

Rak jasnokomórkowy został wyodrębniony jako osobny typ raka jajnika. Jest uważany za chorobę o odmiennej biologii, specyficznym mechanizmie patogenetycznym i przebiegu. Ze względu na dużo mniejszą zachorowalność na ten typ raka jajnika liczba pacjentek kwalifikowanych do badań klinicznych jest nieporównywalnie mniejsza niż w przypadku raka surowiczego. Skutkuje to brakiem wyników badań z udziałem dużych grup chorych.

Trwają poszukiwania klinicznych, patologicznych i molekularnych cech, które wyselekcjonują pacjentki w stopniu I,

(12 mg/kg every 3 weeks) results in a good response. There are no results for OCCC, but therapy with siltuximab at a dose of 6 mg/kg every 2 weeks inhibits tumor growth and IL-6-induced thrombocytosis<sup>(10)</sup>.

Antibody-mediated blockade of CDCP1 *in vivo* significantly intensifies the efficacy of carboplatin. Potential effects on pathways mediated by CDCP1 together with chemotherapy could improve treatment outcomes<sup>(6)</sup>.

## PROGNOSIS

Most cases of OCCC are diagnosed in early stages (FIGO IA–IB). In these patients, the prognosis is good. Advanced disease (FIGO IC–IV) and relapse carry considerably worse prognosis (PFS ~10 months, OS ~19 months).

## CONCLUSION

Clear cell carcinoma has been distinguished as a separate type of ovarian carcinoma. It is believed to be a biologically unique and different disease with a specific pathogenic mechanism and course. Due to considerably lower prevalence of this type of ovarian cancer, the number of patients enrolled in clinical trials is incomparably lower than in studies on serous carcinoma, the consequence of which is the lack of results obtained on large samples.

Clinical, pathological and molecular features to select stage I patients that do not require adjuvant chemotherapy after surgical treatment are being searched for. The mechanisms of disease progression and chemoresistance are still unknown. It occurs that the future treatment is a therapy targeted to specifically molecular pathway unique to OCCC. Moreover, the importance of adjuvant radiotherapy in stages FIGO IC–II must be emphasized.

niewymagające uzupełniającej chemioterapii po leczeniu chirurgicznym. Mechanizmy progresji choroby i oporności na chemioterapię wciąż nie są znane. Wydaje się, że przyszłością leczenia jest terapia ukierunkowana na mechanizmy proliferacji komórek swoiście zaburzone w OCCC. Należy podkreślić ważną rolę radioterapii w leczeniu chorych w stopniu FIGO IC–II.

#### 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. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO: Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 481–490.
2. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM *et al.*: *ARID1A* mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010; 363: 1532–1543.
3. Iwamoto M, Nakatani Y, Fugo K *et al.*: Napsin A is frequently expressed in clear cell carcinoma of the ovary and endometrium. *Hum Pathol* 2015; 46: 957–962.

#### 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.

4. Li X, Ye Z: Clear cell carcinoma of the ovary: multi-slice computed tomography findings. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 133.
5. Vilming Elgaaen B, Olstad OK, Haug KB *et al.*: Global miRNA expression analysis of serous and clear cell ovarian carcinomas identifies differentially expressed miRNAs including miR-200c-3p as a prognostic marker. *BMC Cancer* 2014; 14: 80.
6. He Y, Wu AC, Harrington BS *et al.*: Elevated CDCP1 predicts poor patient outcome and mediates ovarian clear cell carcinoma by promoting tumor spheroid formation, cell migration and chemoresistance. *Oncogene* 2016; 35: 468–478.
7. Matsuo K, Yoshino K, Hasegawa K *et al.*: Survival outcome of stage I ovarian clear cell carcinoma with lympho-vascular space invasion. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 198–204.
8. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S *et al.*: Gynecologic Cancer InterGroup (GIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (Suppl 3): S20–S25.
9. Groen RS, Gershenson DM, Fader AN: Updates and emerging therapies for rare epithelial ovarian cancers: one size no longer fits all. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 373–383.
10. Glasspool RM, McNeish IA: Clear cell carcinoma of ovary and uterus. *Curr Oncol Rep* 2013; 15: 566–572.

#### Errata

Magdalena Pisarska-Krawczyk, Dariusz Radomski, Grażyna Jarzabek-Bielecka, Małgorzata Mizgier, Witold Kędzia  
**Krioterapia a inne metody ablacyjne w leczeniu śródnałonkowej neoplazji szyjki macicy**  
*Cryotherapy and other ablation techniques in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia*  
*Curr Gynecol Oncol* 2015, 13 (3), p. 165–171  
DOI: 10.15557/CGO.2015.0018

Strona 165

Jest:

<sup>1</sup> Zakład Edukacji Medycznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

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

Powinno być:

<sup>1</sup> Katedra Zdrowia Matki i Dziecka, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska.

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szymanowski

<sup>2</sup> Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego w Kaliszu, Polska

Jest:

<sup>1</sup> Department of Medical Education, Faculty of Health Sciences, Poznan University of Medical Sciences, Poland

<sup>2</sup> Higher Vocational State School in Kalisz, Poland

Powinno być:

<sup>1</sup> Department of Maternal and Child Health, Poznan University of Medical Sciences, Poland.

Head of the Department: Professor Krzysztof Szymanowski, MD, PhD

<sup>2</sup> President Stanisław Wojciechowski Vocational State School in Kalisz, Poland

Piotr Sobiczewski<sup>1</sup>, Jolanta Kupryjańczyk<sup>2</sup>, Beata Śpiewankiewicz<sup>1</sup>

## Guzy jajnika o granicznej złośliwości – diagnostyka, leczenie i obserwacja po leczeniu

### Borderline ovarian tumors – diagnosis, treatment and follow-up

### Опухоли яичников пограничной злокачественности – диагностика, лечение и наблюдение после лечения

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

<sup>2</sup> Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Polska

Adres do korespondencji: Piotr Sobiczewski, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: +48 601 304 301, e-mail: sobiczewskipiotr7@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw, Poland

<sup>2</sup> Department of Pathology and Laboratory Medicine, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw, Poland

Correspondence: Piotr Sobiczewski, Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, W.K. Roentgena 5, 02-781 Warsaw, Poland, tel.: +48 601 304 301, e-mail: sobiczewskipiotr7@gmail.com

#### Streszczenie

Guzy o granicznej złośliwości stanowią około 20% guzów jajnika. Kryteriami rozpoznania są: brak destrukcyjnego naciekania podścieliska, nawarstwianie komórek nabłonka, umiarkowana aktywność mitotyczna i nienasilona atypia jądrowa. Podstawową metodą leczenia jest chirurgia. Wskazania do leczenia radykalnego to starszy wiek pacjentki i znaczne zaawansowanie choroby. Zakres operacji powinien obejmować usunięcie macicy z przydatkami i wszystkich makroskopowych ognisk nowotworu oraz staging, w którego skład wchodzi: pobranie płynu z otrzewnej, usunięcie sieci, biopsje otrzewnej. Leczenie adiuwantowe nie jest rekomendowane, z wyjątkiem przypadków, w których obecne są wszczepy inwazyjne. Ponad 50% chorych z guzami o granicznej złośliwości to kobiety w wieku rozrodczym – u nich leczenie powinno uwzględniać chęć zachowania płodności. Leczenie oszczędzające polega na usunięciu zmian nowotworowych z zachowaniem macicy i przynajmniej fragmentu jednego jajnika oraz oceną stopnia zaawansowania. Obserwacja po leczeniu powinna być wieloletnia, ponieważ nawroty mogą występować po kilku, a nawet kilkunastu latach. Chore z czynnikami ryzyka (zaawansowany stopień FIGO, obecność implantów, niepełny staging lub pozostawiona masa resztkowa nowotworu) przez 2 pierwsze lata powinny mieć kontrole co 3–4 miesiące, a następnie co 6 miesięcy. Podobną obserwację zaleca się u pacjentek po leczeniu oszczędzającym, zwłaszcza że największy odsetek nawrotów występuje w ciągu 2 lat po operacji. Częstość nawrotów wynosi około 10–11%. Najczęściej są to wznowy typu granicznego, niemniej około 30% nawrotów ma charakter inwazyjny (2,5–3% transformacji złośliwej). Leczenie oszczędzające wiąże się z wyższym ryzykiem nawrotu (nawet 35%), jednak wznowy mają charakter graniczny i są skutecznie leczone chirurgicznie. Wystąpienie wznowy inwazyjnej wiąże się ze złym rokowaniem.

**Słowa kluczowe:** guzy graniczne, leczenie chirurgiczne, nawroty, obserwacja po leczeniu

#### Abstract

Tumors of borderline malignancy account for approximately 20% of all ovarian tumors. Their diagnostic criteria mainly include: the absence of destructive stromal invasion, stratification of epithelial cells, moderate mitotic activity and non-intensified nuclear atypia. The mainstay of treatment is surgery. Indications for radical treatment include older patient's age and considerable advancement of the disease. The surgery should involve hysterectomy with salpingo-oophorectomy and removal of all macroscopic tumor foci as well as staging, which includes: peritoneal fluid sampling, omentectomy and peritoneal biopsy. Adjuvant treatment is not recommended except for cases with invasive implants. Over 50% of patients with borderline tumors are women at the child-bearing age. In these patients, the wish to preserve fertility should be considered.

Conservative treatment consists of tumor removal, preservation of the uterus and at least a part of one ovary as well as staging. The follow-up period should be long since the disease can recur after several or even a dozen or so years. Patients with risk factors (advanced FIGO stage, presence of implants, incomplete staging or a residual tumor mass) should be followed every 3–4 months for the first 2 years, and subsequently, every 6 months. A similar follow-up pattern is recommended in patients after conservative treatment, particularly because most recurrences typically occur within the first 2 years after surgery. The total frequency of relapse is approximately 10–11%. These cases usually involve recurring borderline tumors, but approximately 30% are invasive (2.5–3% of malignant transformation). Conservative treatment is associated with a higher risk of relapse (up to 35%). However, in such cases, tumors are usually of borderline malignancy and can be effectively managed surgically. Invasive relapse is associated with poor prognosis.

**Key words:** borderline tumors, surgical treatment, relapse, follow-up

## Содержание

Опухоли пограничной злокачественности составляют 20% опухолей яичников. Диагностическими критериями являются: отсутствие деструктивного отека стромы, наращивание эпителиальных клеток, умеренная митотическая активность и ядерная атипия. Основным методом лечения является хирургическое вмешательство. Показанием для радикального лечения является пожилой возраст пациентки и существенный прогресс заболевания. Область операции должна включать удаление матки с придатками и всех макроскопических очагов опухоли, а также «staging», включающий: взятие перитонеальной жидкости, удаление сетки, перитонеальную биопсию. Адьювантная терапия не рекомендуется, за исключением случаев наличия инвазивных имплантатов. Более 50% больных с опухолями пограничной злокачественности являются женщины детородного возраста – у них лечение должно учитывать желание сохранить репродуктивную функцию. Сохраняющее лечение включает удаление опухолевых изменений с сохранением матки и, как минимум, фрагмента одного яичника и оценку стадии развития. Наблюдение после лечения должно быть долгосрочным, поскольку рецидивы могут выступать через несколько или даже через более чем 10 лет. У пациентов с факторами риска (продвинутая стадия FIGO, наличие имплантатов, неполный «staging» или оставленная остаточная масса опухоли) в течение первых 2-х лет должен проводиться контроль через каждые 3–4 месяца, а затем через каждые 6 месяцев. Аналогичное наблюдение рекомендуется у пациенток после сохраняющего лечения, тем более, что самый высокий процент рецидивов приходится на первые 2 года после операции. Частота рецидивов составляет примерно 10–11%. Чаще всего это граничные рецидивы, но примерно 30% рецидивов являются инвазивным (2,5–3% злокачественной трансформации). Сохраняющее лечение связано с более высоким риском рецидива (даже до 35%), но рецидивы являются пограничными и эффективно лечатся хирургическим путем. Возникновение инвазивного рецидива связано с плохим прогнозом.

**Ключевые слова:** пограничные опухоли, хирургическое лечение, рецидив, наблюдение после лечения

## WSTĘP

Guzy o granicznej złośliwości zostały po raz pierwszy opisane przez Taylora w 1929 roku – jako tzw. guzy półzłośliwe (*semimalignant tumors*). W 1973 roku Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) wyodrębniła je jako oddzielną grupę nabłonkowych guzów jajnika<sup>(1,2)</sup>.

Podstawowymi kryteriami rozpoznania guzów granicznych, które stanowią około 20% guzów jajnika, są: brak destrukcyjnego naciekania podścieliska, nawarstwianie komórek nabłonka, umiarkowana aktywność mitotyczna i nienasiłona atypia jądrowa<sup>(3)</sup>. Guzy graniczne występują u pacjentek około 10 lat młodszych niż chore z rakiem jajnika, a rokowanie jest znacznie lepsze niż w guzach złośliwych. Choroba rozpoznawana jest zwykle w I stopniu klinicznego zaawansowania według FIGO, a przeżycia 5-letnie wynoszą 95–97%. Nieco niższe przeżycia 10-letnie (75–95%) są związane z występowaniem późnych nawrotów, nawet po wielu latach<sup>(4)</sup>. W stopniach klinicznego zaawansowania II i III, czyli w około 20–25% przypadków, zmiany nowotworowe wykraczają poza jajniki, najczęściej w postaci

## INTRODUCTION

Borderline tumors were first described by Taylor in 1929 as so-called semimalignant tumors. In 1973, the World Health Organization (WHO) distinguished them as a separate group of epithelial ovarian tumors<sup>(1,2)</sup>.

The basic criteria for the diagnosis of borderline tumors, which account for approximately 20% of all ovarian tumors, are: the absence of destructive stromal invasion, stratification of epithelial cells, moderate mitotic activity and non-intensified nuclear atypia<sup>(3)</sup>. Patients with borderline tumors are generally 10 years younger than those with ovarian carcinoma, and the prognosis is much more favorable than in malignant tumors.

The disease is usually diagnosed in FIGO stage I and 5-year survival rates amount to 95–97%. Slightly lower 10-year survival rates (75–95%) are associated with late recurrences, even after many years<sup>(4)</sup>. In stages II and III, i.e. in approximately 20–25% of cases, neoplastic lesions spread beyond the ovaries, usually in the form of implants within the peritoneum or omentum. In these cases, 5-year survival rates range from 65 to 87%<sup>(4)</sup>.



wszczepów w obrębie otrzewnej lub sieci. Przeżycia 5-letnie wynoszą wówczas 65–87%<sup>(4)</sup>.

W populacji europejskiej najczęstszą postacią histologiczną guzów o granicznej złośliwości jest postać surowicza, stanowiąca ponad 50% przypadków, a następnie śluzowa – około 40%. Pozostałe typy, czyli jasnokomórkowy, endometrioidalny i Brennera, występują znacznie rzadziej, w około 10% przypadków<sup>(3,4)</sup>. Postacie histopatologiczne przedstawiono w tab. 1.

Leczenie guzów o granicznej złośliwości – przede wszystkim zakres operacji u kobiet młodych, ocena stopnia zaawansowania (staging), wybór metody operacyjnej (laparotomia/laparoskopia), a także leczenie nawrotów – pozostaje przedmiotem dyskusji.

## DIAGNOSTYKA PRZEDOPERACYJNA

Ponad 50% chorych zgłaszających się do lekarza prezentuje jeden lub więcej z następujących objawów: wzdęcia i rozpieranie w podbrzuszu, powiększenie brzucha, nieregularne krwawienia, bóle miednicy<sup>(4)</sup>. U większości pacjentek rozpoznanie następuje w wyniku badania ultrasonograficznego, które wykazuje obecność podejrzanego guza jajnika. Obrazy ultrasonograficzne w przypadku guzów surowicznych i śluzowych typu szyjkowego są dość charakterystyczne: pokazują najczęściej obecność torbieli z wyrostkami endo- i/lub egzofitycznymi, najczęściej bez

The most common histotype of borderline tumors in the European population is the serous form, which accounts for over 50% of cases. It is followed by the mucinous borderline type (about 40% of cases). The remaining types, i.e. clear-cell, endometrioid and Brenner tumors, are much rarer (approximately 10% of cases)<sup>(3,4)</sup>. The histotypes are presented in Tab. 1.

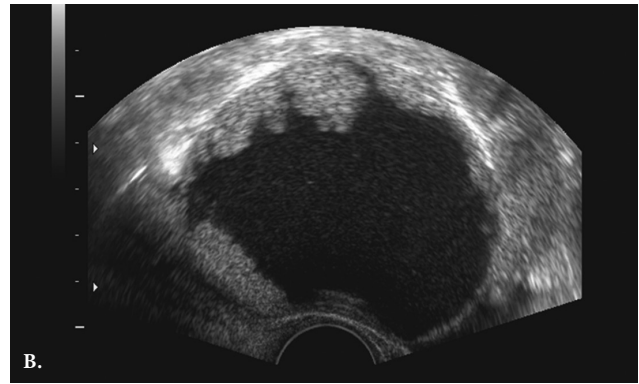
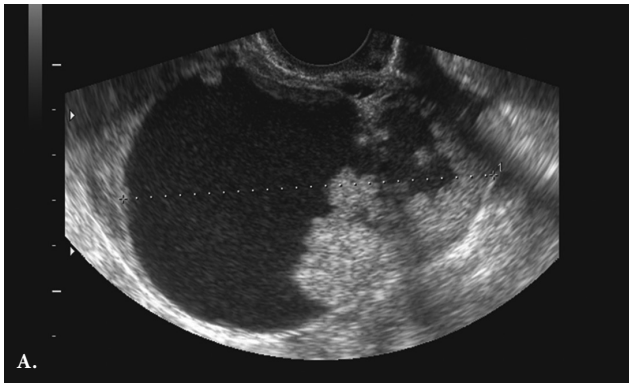
Borderline tumor treatment, particularly its extent in young women, staging and surgical technique (laparotomy/laparoscopy) as well as managing recurrences, remain debatable issues.

## PREOPERATIVE DIAGNOSIS

Over 50% of patients manifest at least one of the following symptoms: flatulence and distension in the hypogastric region, enlarged abdomen, bleeding irregularities and pelvic pain<sup>(4)</sup>. Tumors are usually detected during an ultrasound scan that shows the presence of a suspicious ovarian mass. Ultrasound images of serous and endocervical-like mucinous tumors are relatively typical: they show cysts with endo- and/or exophytic projections, usually with no other signs of malignancy (Fig. 1 A, B). Increased fluid volume (ascites) is observed in fewer than 30% of cases<sup>(4)</sup>. Mucinous intestinal tumors tend to be larger (even about 20 cm in diameter) and exhibit different sonographic features. They frequently present as unilateral and multilocular

Typ <i>Type</i>	Podtyp <i>Subtype</i>	Dodatkowe cechy/podtypy histopatologiczne <i>Additional features/histological subtypes</i>
Surowiczny <i>Serous</i>	Surowiczny – 90% <i>Serous – 90%</i> Mikrobrodawkowy ( <i>micropapillary</i> ) – 10% <i>Micropapillary – 10%</i>	1. Około 10% – mikroinwazja: (naciekanie <5 mm <sup>2</sup> lub w przypadku mnogich ognisk <10 mm <sup>2</sup> ) <i>1. Approximately 10% – microinvasion: (infiltration &lt;5 mm<sup>2</sup> or in multiple foci &lt;10 mm<sup>2</sup>)</i> 2. Około 20% – wszczyepy (implanty*): • <b>nieinwazyjne (90%)</b> , nabłonkowe lub desmoplastyczne • <b>inwazyjne (10%)</b> <i>2. Approximately 20% – implants*:</i> • <i>noninvasive (90%), epithelial or desmoplastic</i> • <i>invasive (10%)</i>
Śluzowy <i>Mucinous</i>	Jelitowy – 85% <i>Gastrointestinal type – 85%</i> Szyjkowy – 15% (dawniej: mullerowski, obecnie według WHO surowiczno-śluzowy) <i>Endocervical type – 15%</i> (formerly known as Mullerian-type, currently referred to as seromucinous by the WHO)	Około 4% – rak śród nabłonkowy <i>Approximately 4% – intraepithelial carcinoma</i>
Endometrialny <i>Endometrial</i>		
Jasnokomórkowy <i>Clear cell carcinoma</i>		
Brennera <i>Brenner tumor</i>		
* Według klasyfikacji Bella. <i>* According to Bell's classification</i>		

Tab. 1. Najczęstsze postaci histologiczne guzów granicznych  
Tab. 1. The most common histotypes of borderline tumors



Ryc. 1. Guz o granicznej złośliwości – typ surowiczy  
Fig. 1. Borderline tumor – serous type

innych cech złośliwości (ryc. 1 A, B). Zwiększoną ilość płynu (*ascites*) obserwuje się u mniej niż 30% chorych<sup>(4)</sup>. Guzy śluzowe typu jelitowego mają z reguły większą średnicę (nawet około 20 cm) i odmienne cechy ultrasonograficzne. Najczęściej obrazują się jako jednostronne torbiele wielokomorowe (ryc. 2). Obecność obustronnych torbieli budzi podejrzenie zmian przerzutowych, najczęściej z przewodu pokarmowego<sup>(4)</sup>.

Poziom markera CA-125 powyżej normy (>35 UI/ml) stwierdza się jedynie u około 50% chorych z guzami granicznymi<sup>(3,4)</sup>. Coraz powszechniej oznaczany marker HE4 (*human epididymis protein 4*) i test ROMA (Risk of Malignancy Algorithm), jak wskazują również badania przeprowadzone w Centrum Onkologii w Warszawie (CO), pozwalają różnicować guzy graniczne i wczesny stopień zaawansowania raka jajnika (FIGO I/II)<sup>(6)</sup>.

Badania w CO w Warszawie wykazały, że przedoperacyjna ocena szeregu czynników, takich jak morfologia guza w badaniu ultrasonograficznym, wiek chorych, poziom markera CA-125, badanie przepływów naczyniowych (indeksu oporności – *resistance index*, RI) oraz obecność lub brak płynu w miednicy, umożliwia różnicowanie guzów granicznych i przypadków raka jajnika<sup>(6)</sup>. Niemniej jednak rozpoznanie musi zostać potwierdzone badaniem histopatologicznym.

## LECZENIE CHIRURGICZNE

Leczenie chirurgiczne chorych z guzami jajnika powinno się odbywać w ośrodkach mających możliwość przeprowadzenia badania śródoperacyjnego. Dotyczy to przede wszystkim pacjentek, u których w trakcie diagnostyki przedoperacyjnej stwierdza się podejrzone cechy guza: obecność wyrosła endo- lub egzofitycznych, podejrzenie zmian o typie śluzowym, podwyższone wartości markerów, pozytywny test ROMA czy cechy wodobrzusza.

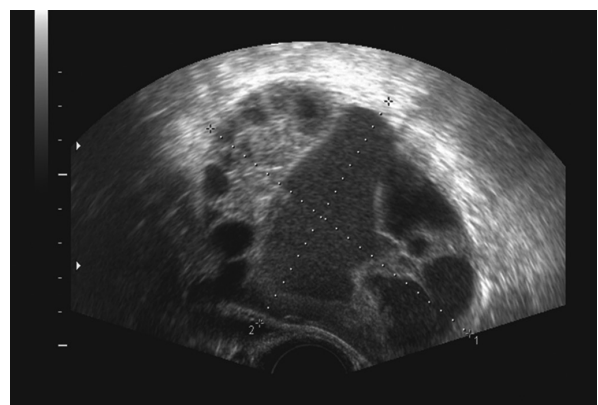
Wskazaniami do leczenia radykalnego są przede wszystkim starszy wiek pacjentki i znaczne zaawansowanie choroby. Zabieg powinien być wykonany z cięcia podłużnego, które pozwala na dokładną inspekcję wizualną i palpacyjną

cysts (Fig. 2). The presence of bilateral cysts suggests metastatic tumors, usually from the gastrointestinal tract<sup>(4)</sup>. Elevated CA-125 levels (>35 UI/mL) are found in merely 50% of patients with borderline tumors<sup>(3,4)</sup>. The more and more common HE4 biomarker (human epididymis protein 4) and ROMA test (Risk of Malignancy Algorithm) enable one to discriminate between borderline tumors and early ovarian carcinoma (FIGO I/II), which has also been demonstrated by studies conducted in the Institute of Oncology in Warsaw<sup>(5)</sup>.

The studies conducted in this Institute have also revealed that preoperative assessment of various parameters, such as tumor sonomorphology, patients' age, CA-125 level, vascular flow evaluation (resistance index, RI) as well as the presence or absence of fluid in the pelvis, enables borderline tumors to be distinguished from ovarian carcinoma<sup>(6)</sup>. Nonetheless, the diagnosis must be verified by histological evaluation.

## SURGICAL TREATMENT

Surgical treatment of borderline ovarian tumors should be conducted in centers where frozen section is available. This primarily concerns patients with suspicious features



Ryc. 2. Guz o granicznej złośliwości – typ śluzowy jelitowy  
Fig. 2. Borderline tumor – mucinous intestinal type

całej jamy brzusznej. Zakres operacji powinien obejmować usunięcie macicy z przydatkami i wszystkich makroskopowych ognisk nowotworu oraz staging, w którego skład wchodzi: pobranie płynu z otrzewnej, usunięcie sieci, biopsje otrzewnej<sup>(3,7)</sup>. Zakres operacji i stagingu przedstawiono w tab. 2.

Usunięcie macicy nie zawsze jest niezbędne, zwłaszcza przy zmianach ograniczonych do jajników, niemniej jest wskazane w przypadku postaci endometrioidalnej guza (należy wówczas przynajmniej zweryfikować endometrium)<sup>(3,7)</sup>.

W guzach typu surowiczego u około 20% chorych istnieje ryzyko zmian w postaci implantów, najczęściej w obrębie sieci i otrzewnej jamy brzusznej i miednicy, a zatem usunięcie sieci i dokładna inspekcja całej jamy brzusznej są w tych przypadkach szczególnie istotne. Wszczyepy mają w 90% charakter nieinwazyjny. Wszczyepy inwazyjne stanowią jedynie około 10% przypadków, lecz ich obecność wiąże się z gorszym rokowaniem, więc leczenie chirurgiczne powinno polegać na usunięciu wszystkich makroskopowych ognisk nowotworu<sup>(7,8)</sup>.

Większość ośrodków nie wykonuje rutynowo usunięcia węzłów chłonnych, mimo że formalnie stanowi ono element stagingu; częstość zmian w węzłach chłonnych jest bowiem niewielka, zwłaszcza we wczesnych stopniach zaawansowania, i nie przekracza kilku procent<sup>(7)</sup>. Ponadto znaczenie prognostyczne zmian węzłowych – oprócz pojedynczych przypadków pacjentek, u których stwierdza się zmiany inwazyjne – jest niewielkie; przeważnie zmiany te odpowiadają ogniskom guza granicznego typu surowiczego. Etiopatogeneza zmian węzłowych nie jest do końca jasna.




of the tumor determined preoperatively, such as the presence of endo- or exophytic projections, suspicion of a mucinous lesion, increased tumor marker levels, positive ROMA test or ascites.

Indications for radical treatment mainly include the older patient's age and considerable advancement of the disease. The surgery should be performed via the longitudinal access since it enables thorough visual inspection and palpation of the entire abdominal cavity. The procedure should involve hysterectomy with salpingo-oophorectomy and removal of all macroscopic tumor foci as well as staging which includes: peritoneal fluid sampling, omentectomy and peritoneal biopsy<sup>(3,7)</sup>. The extent of surgery and staging are presented in Tab. 2.

Hysterectomy is not always necessary, particularly when lesions are limited to the ovaries. However, it is indicated in endometrioid tumors (in this case, the endometrium should be at least examined and verified)<sup>(3,7)</sup>.

Approximately 20% of patients with serous tumors are at risk of implants, usually in the omentum as well as the abdominal and pelvic peritoneum. That is why omentectomy and careful inspection of the entire abdominal cavity are particularly important in these cases. Implants are noninvasive in 90% of cases. Invasive ones account for only 10% of cases, but their presence is associated with worse prognosis. Surgical treatment should therefore consist in the removal of all macroscopic tumor foci<sup>(7,8)</sup>.

Lymphadenectomy is not performed on a routine basis in most centers despite the fact that, formally, it is one of the elements of staging. This is because nodal involvement

<b>Leczenie radykalne</b> <i>Radical treatment</i>	<b>Leczenie oszczędzające</b> <i>Conservative treatment</i>	
<div style="text-align: center;"></div> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usunięcie przydatków ± macicy* <i>Salpingo-oophorectomy ± hysterectomy*</i></li> <li>• Usunięcie widocznych ognisk nowotworu, implantów <i>Removal of macroscopic tumor foci, implants</i></li> <li>• Usunięcie wyrostka robaczkowego w guzach śluzowych? <i>Appendectomy in mucinous tumors?</i></li> </ul> <p>Staging:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie cytologiczne płynu z otrzewnej <i>cytological evaluation of peritoneal washings</i></li> <li>• wycinki z otrzewnej <i>peritoneal sampling</i></li> <li>• usunięcie sieci <i>omentectomy</i></li> </ul>	<div style="text-align: center;"></div> <p><b>Guzy jednostronne</b> <i>Unilateral tumors</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jednostronne usunięcie przydatków <i>Unilateral salpingo-oophorectomy</i></li> <li>• Wyłuszczenie guza <i>Tumor enucleation</i></li> </ul> <p>Staging – jak w leczeniu radykalnym <i>Staging – as in radical treatment</i></p>	<div style="text-align: center;"></div> <p><b>Guzy obustronne</b> <i>Bilateral tumors</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jednostronne usunięcie przydatków i wyłuszczenie guza przeciwległego jajnika <i>Unilateral salpingo-oophorectomy and enucleation of the tumor in the contralateral ovary</i></li> <li>• Obustronne wyłuszczenie guzów jajnika <i>Bilateral enucleation of ovarian tumors</i></li> </ul> <p>Staging – jak w leczeniu radykalnym <i>Staging – as in radical treatment</i></p>

\* Usunięcie macicy lub weryfikacja endometrium w guzach endometrioidalnych.  
*\* Hysterectomy or endometrial verification in endometrioid tumors.*

Tab. 2. Leczenie chirurgiczne  
 Tab. 2. Surgical treatment

Częstość ich występowania koreluje z przechodzeniem guza poza torebkę; najprawdopodobniej mechanizm nie jest „przerzutowy”, lecz – przynajmniej w części przypadków – związany z drenażem płynu otrzewnowego zawierającego komórki powierzchni guza do układu chłonnego<sup>(9, wyniki własne niepublikowane)</sup>.

## LECZENIE OSZCZĘDZAJĄCE

Ponad 50% pacjentek z guzami o granicznej złośliwości to chore w wieku rozrodczym, u których leczenie powinno uwzględniać chęć zachowania płodności. Leczenie oszczędzające polega na usunięciu zmian nowotworowych z zachowaniem macicy i przynajmniej fragmentu jednego jajnika oraz oceną stopnia zaawansowania. Zakres stajingu jest podobny jak w przypadku leczenia radykalnego, w postaci endometrioidalnej zaleca się weryfikację endometrium<sup>(7,10)</sup>. Leczenie oszczędzające wiąże się z wyższym ryzykiem wznowy miejscowej w pozostawionych jajnikach i stanowi niezależny czynnik ryzyka nawrotu, co potwierdzono w szeregu badań<sup>(10–12)</sup>. Wyłuszczenie torbieli jest związane z najwyższym ryzykiem nawrotu miejscowego (około 25–35%) i z tego względu powinno być wykonywane przede wszystkim w przypadku zmian obustronnych i u chorych z jednym jajnikiem<sup>(12)</sup>. Należy jednak brać pod uwagę, że leczenie ultraszczędzające daje możliwość zachowania większej ilości tkanki jajnikowej, co powinno przekładać się na większą szansę zajścia w ciążę, a przy niewielkich zmianach jednostronnych typu surowiczego wyłuszczenie torbieli może być wystarczające do uzyskania radykalizmu operacyjnego<sup>(4,12)</sup>.

W guzach typu surowiczego zmiany mogą jednak obejmować oba jajniki – nawet w 30% przypadków. Dlatego ważną rolę odgrywa dokładne badanie ultrasonograficzne, które pozwala wykryć charakterystyczne zmiany i zaplanować zakres operacji. W przypadku zmian obustronnych zaleca się wyłuszczenie guzów, jeśli zabieg taki daje szansę na kompletne usunięcie zmian. W zależności od wielkości torbieli i szans na oszczędzenie zdrowego fragmentu jajnika zabieg może polegać na obustronnym wyłuszczeniu torbieli albo jednostronnym usunięciu przydatków i wyłuszczeniu torbieli z przeciwległego jajnika<sup>(4,11,12)</sup>. Sposoby postępowania przedstawiono w tab. 2.

W guzach śluzowych zaleca się raczej jednostronne usunięcie przydatków – ze względu na duże rozmiary torbieli i wyższe ryzyko nawrotu w postaci inwazyjnej, zwłaszcza w przypadkach raka śródnabłonkowego. Guzy śluzowe typu jelitowego są poza tym jednostronne, w odróżnieniu od guzów typu szyjkowego (surowiczo-śluzowych), które częściej obejmują oba jajniki, a ich obraz kliniczny jest bardziej zbliżony do typu surowiczego. Wykonywanie biopsji makroskopowo niezmiennego drugiego jajnika wydaje się dyskusyjne. Wykrywanie zmian w ten sposób jest bowiem mało efektywne, a jednocześnie wiąże się z wyższym ryzykiem zrostów, co może mieć negatywny wpływ na późniejszą prokreację<sup>(4,11,12)</sup>.

is infrequent, particularly in early stages; it is found in not more than several per cent of cases<sup>(7)</sup>. Furthermore, the prognostic value of nodal involvement is low (apart from single cases of patients with invasive lesions). These lesions usually correspond to foci of serous borderline tumor. The etiopathogenesis of nodal involvement is not fully understood. Its occurrence correlates with tumor spreading beyond the capsule. Probably the mechanism is not “metastatic” but, at least in certain cases, associated with the drainage of peritoneal fluid containing tumor surface cells into the lymphatic system<sup>(9, author's own unpublished findings)</sup>.

## FERTILITY-SPARING TREATMENT

Over 50% of patients with borderline tumors are women at the child-bearing age. The treatment should therefore address their wish to preserve fertility. Conservative treatment consists in tumor removal, preservation of the uterus and at least a part of one ovary as well as staging. The extent of staging is similar to that in the radical approach; endometrial verification is recommended for endometrioid tumors<sup>(7,10)</sup>.

Conservative treatment is associated with a higher risk of local relapse in the spared ovaries and constitutes an independent risk factor of recurrence, which has been confirmed in a number of studies<sup>(10–12)</sup>. Cystectomy is associated with the highest risk of local relapse (approximately 25–35%). That is why it should be conducted mainly in the case of bilateral lesions and in patients with only one ovary<sup>(12)</sup>. It must be remembered, however, that ultra-conservative treatment helps preserve greater amounts of ovarian tissue, which should translate to higher chances of pregnancy, and that when small unilateral serous tumors are detected, cystectomy can be sufficient to obtain surgical radicality<sup>(4,12)</sup>.

However, serous lesions can affect both ovaries even in 30% of cases. That is why a careful ultrasound examination, which enables one to detect typical lesions and plan surgical strategy, plays such an important role. Cyst enucleation is recommended for bilateral tumors if such a procedure can lead to complete removal of lesions. Depending on the size of cysts and chances for preserving healthy ovarian tissue, the procedure can involve bilateral cystectomy or unilateral salpingo-oophorectomy and cystectomy in the contralateral ovary<sup>(4,11,12)</sup>. Surgical strategies are presented in Tab. 2. As for mucinous tumors, unilateral salpingo-oophorectomy is preferred since these lesions tend to be large and the risk of relapse in an invasive form, particularly intraepithelial carcinoma, is higher. Moreover, more common mucinous intestinal tumors are unilateral, in contrast to endocervical-like tumors (seromucinous lesions), whose clinical picture more resembles that of a serous type. Biopsy of macroscopically normal contralateral ovary seems debatable. Detection of lesions in this way is relatively ineffective and associated with a higher risk of adhesions, which can negatively affect fertility<sup>(4,11,12)</sup>.

Zgodnie z protokołem postępowania w większości ośrodków zaleca się usunięcie wyrostka robaczkowego u pacjentek z guzami śluzowymi – jako niezbędny element stajingu, mający na celu wykluczenie pierwotnych zmian nowotworowych w przewodzie pokarmowym. W świetle aktualnych doniesień, mówiących o bardzo niskim odsetku zmian w makroskopowo niezmiennym wyrostku, zwłaszcza w przypadku torbieli śluzowych ograniczonych do jajnika, wydaje się jednak, że ma to niewielkie znaczenie<sup>(13)</sup>. Wyjątek stanowi sytuacja kliniczna, kiedy podczas operacji stwierdza się cechy *pseudomyxoma*, co w większości przypadków wskazuje na punkt wyjścia z przewodu pokarmowego – wtedy usunięcie wyrostka robaczkowego jest konieczne (informacja ustna – J. Prat, Congress ESGO 2015, Nicea).

Zgodność wyniku badania śródoperacyjnego z ostatecznym wynikiem histopatologicznym wynosi w guzach granicznych 62–67%, co wiąże się z niewłaściwym rozpoznaniem części przypadków jako guzów łagodnych (*underdiagnosis*) lub złośliwych (*overdiagnosis*)<sup>(14–16)</sup>.

W sytuacjach wątpliwych, zwłaszcza u kobiet młodych nieposiadających dzieci, należy raczej ograniczyć się do postępowania oszczędzającego i poczekać na ostateczny wynik badania histopatologicznego. Celowe jest przeprowadzenie z pacjentką rozmowy przed operacją i przedstawienie jej ewentualnych opcji postępowania, z uwzględnieniem korzyści i ewentualnego ryzyka leczenia oszczędzającego. Pozwala to uniknąć potencjalnych nieporozumień i daje możliwość podpisania przez chorą świadomej zgody na proponowany rodzaj zabiegu. W przypadku guzów o granicznej złośliwości jest to szczególnie istotne, ponieważ leczenie często wymaga indywidualizacji; nie każda młoda chora musi wyrażać chęć leczenia oszczędzającego, nawet we wczesnym stopniu zaawansowania, ponieważ może nie akceptować nawet niewielkiego ryzyka nawrotu. W innej sytuacji, gdy zmiany wykraczają poza narząd rodny, lecz wszczepy nie mają charakteru inwazyjnego, nie wyklucza to definitywnie oszczędzenia narządu rodowego – oczywiście po uzgodnieniu postępowania z pacjentką i uwzględnieniu jej planów prokreacyjnych<sup>(10,17)</sup>.

Rozpoznanie guza granicznego wymaga od patologa dużego doświadczenia. Często wskazane jest skonsultowanie preparatów w ośrodku referencyjnym, gdzie zmiana rozpoznania może dotyczyć nawet 23% pacjentek<sup>(12,16)</sup>. Rekonsultacja jest wskazana zwłaszcza w przypadku rzadkich postaci histologicznych, a także guzów surowicznych typu mikrobrodawkowatego, mikroinwazji czy guzów śluzowych z elementami raka śród nabłonkowego (*carcinoma intraepitheliale*). Ma to znaczenie praktyczne zwłaszcza dla młodych pacjentek, u których decyzja o ewentualnym rozszerzeniu operacji lub włączeniu leczenia uzupełniającego w przypadku niewłaściwej diagnozy może mieć nieodwracalne skutki.

## LAPAROSKOPIA

Zastosowanie techniki małoinwazyjnej w leczeniu torbieli jajnika jest opcją szczególnie atrakcyjną u kobiet

According to the management protocol, most centers recommend appendectomy in patients with mucinous tumors as an important element of staging aiming at the elimination of primary neoplastic lesions in gastrointestinal tract. In light of current reports concerning a very low percentage of lesions in the macroscopically normal appendix, particularly in mucinous cysts limited to the ovary, it seems of little usefulness<sup>(13)</sup>. An exception is a situation in which pseudomyxoma is diagnosed intraoperatively, which most often indicates the gastrointestinal origin; appendectomy is essential in this situation (personal communication – J. Prat, Congress ESGO 2015, Nicea).

The agreement of intraoperative evaluation with the final histological diagnosis ranges from 62% to 67%, which is associated with diagnostic pitfalls in certain tumors considered as either benign (underdiagnosis) or malignant (overdiagnosis)<sup>(14–16)</sup>.

In doubtful cases, particularly in young childless women, it is advisable to limit the procedure to conservative surgery and wait for the final histological verification. It is important to inform the patient about possible management options prior to surgery and explain benefits and risks associated with fertility-sparing treatment. This helps avoid certain misunderstandings and enables patients to express informed consent to a given type of surgery. This is particularly important in borderline tumors since their treatment must frequently be individualized. Not every young patient, even in the early stage of disease, wants to accept even the slight risk of relapse associated with conservative surgery. In another situation, if lesions spread beyond the reproductive organ but implants are noninvasive, fertility-sparing treatment is not definitely impossible; certainly, patients must agree to such a procedure beforehand and their family planning must be included<sup>(10,17)</sup>.

The identification of a borderline tumor requires considerable pathological experience. It is frequently recommended to consult specimens in a reference center where the diagnosis may be changed in even 23% of cases<sup>(12,16)</sup>. Such consultation is indicated particularly in rare histological forms as well as in micropapillary serous tumors, microinvasion or mucinous tumors with intraepithelial carcinoma components. This is of practical relevance particularly in young patients, in whom the decision about a more extensive surgery or implementation of adjuvant treatment can have irreversible consequences if the diagnosis is not accurate.

## LAPAROSCOPY

The minimally invasive technique in the treatment of ovarian cysts is an attractive option for young women. This is associated with an excellent aesthetic effect, rapid recovery and considerably reduced surgical trauma. As current reports state, laparoscopy can be safely applied in certain cases provided that the principles of oncological rules are followed and the material is removed in endo bags<sup>(18–20)</sup>. However, one should also consider a higher risk of rupture

młodych – ze względu na świetny efekt kosmetyczny, szybszą rekonwalescencję i znacznie mniejszy uraz chirurgiczny. W świetle aktualnych doniesień w wybranych przypadkach można stosować laparoskopię bez większego ryzyka dla chorej, pod warunkiem zachowania zasad aseptyki onkologicznej i usuwania materiału w workach endo bag<sup>(18–20)</sup>. Należy jednak brać pod uwagę wyższe ryzyko pęknięcia większych torbieli, zatem torbiele podejrzone o średnicy powyżej 5 cm powinny być raczej operowane klasycznie. Większa częstość nawrotów miejscowych wiąże się raczej z samym postępowaniem oszczędzającym niż z zastosowaniem techniki małoinwazyjnej<sup>(20,21)</sup>.

## RESTAGING

Z analizy piśmiennictwa wynika, że kompletny staging jest wykonywany jedynie u 12–41% chorych z guzami granicznymi, co potwierdza się również w materiale chorych kierowanych do CO w Warszawie<sup>(22)</sup>. Na tak niski odsetek wpływają różne czynniki: niewystarczająca diagnostyka przedoperacyjna, niska czułość lub brak badania śródoperacyjnego i czynnik ludzki (związany z zespołem operacyjnym). Niepełny staging jest w wielu doniesieniach czynnikiem zwiększonego ryzyka nawrotu i może po prostu odzwierciedlać nieradykalny charakter zabiegu, aczkolwiek nie ma wpływu na przeżycia całkowite<sup>(22,23)</sup>.

U chorych reoperowanych odsetek pozytywnych wyników wynosi około 24% i dotyczy głównie guzów surowicznych. U chorych z guzami śluzowymi, zwłaszcza typu jelitowego, restaging nie wpływa na zmianę stopnia zaawansowania<sup>(22)</sup>. Restaging jest wskazany głównie w guzach typu surowiczego, w przypadku obecności wszczepów inwazyjnych albo pozostawionej masy nowotworu czy też podejrzenia niezwyfikowanych zmian w obrębie otrzewnej w trakcie pierwotnej operacji<sup>(22–25)</sup>.

## OBSERWACJA PO LECZENIU

Obserwacja po leczeniu powinna być wieloletnia, ponieważ w guzach granicznych wznowy mogą występować po kilku, a nawet kilkunastu latach.

Chore z czynnikami ryzyka, takimi jak zaawansowany stopień FIGO, obecność implantów, niepełny staging lub pozostawiona masa resztkowa nowotworu, powinny mieć kontrole co 3–4 miesiące przez okres 2 lat, a następnie co 6 miesięcy. Obecność mikroinwazji, choć jej znaczenie jako czynnika rokowniczego jest dyskusyjne, skłania do ścisłej obserwacji, podobnie jak obecność zwiększonej ilości płynu (*ascites*) w jamie brzusznej lub miednicy<sup>(26–28)</sup>. W CO w Warszawie chore takie poddaje się częstszej kontroli, zwłaszcza że są to nieliczne przypadki, a obserwacja w ramach jednego ośrodka daje szanse na analizę wartości prognostycznej tych czynników. Podobną obserwację zaleca się u chorych po leczeniu oszczędzającym – w grupie tej największy odsetek nawrotów występuje w ciągu pierwszych 2 lat po operacji.

of larger cysts, so suspicious lesions larger than 5 cm in diameter should be removed rather via classical approach. The increased frequency of recurrences is associated with the conservative nature of the procedure rather than with the use of minimal access technique<sup>(20,21)</sup>.

## RESTAGING

Literature reviews indicate that complete staging is performed only in 12–41% of patients with borderline tumors, which is also confirmed in the material of the Institute of Oncology in Warsaw<sup>(22)</sup>. Such a low value is a result of various factors: insufficient preoperative diagnostic workup, low sensitivity or the lack of intraoperative examination and the human factor (associated with a surgical team). Incomplete staging is a risk factor of relapse in numerous reports. It can simply reflect the non-radical nature of surgery and does not affect overall survival<sup>(22,23)</sup>.

In re-operated patients, the percentage of positive results amounts to approximately 24% and mainly concerns serous tumors. In patients with mucinous tumors, particularly of the intestinal type, restaging does not affect the stage of the disease<sup>(22)</sup>. Restaging is indicated mainly in serous tumors, when invasive implants are detected, in patients with a residual tumor mass or if non-verified peritoneal lesions are suspected during primary surgery<sup>(22–25)</sup>.

## FOLLOW-UP

The follow-up should be long since borderline tumors can recur after several or even a dozen or so years.

Patients with risk factors, such as advanced FIGO stage, presence of implants, incomplete staging or residual tumor mass, should be followed every 3–4 months for the first 2 years and, subsequently, every 6 months. Microinvasion, although its role as a prognostic factor is debated, prompts closer surveillance. The same applies for increased amount of fluid (*ascites*) in the abdominal cavity and pelvis<sup>(26–28)</sup>. In the Institute of Oncology in Warsaw, such patients have follow-up visits more frequently, particularly because these are usually isolated cases and observation within a single center makes it possible to analyze the prognostic value of these factors. A similar follow-up pattern is recommended in patients after fertility-sparing treatment – the greatest number of recurrences occur within the first 2 years after surgery.

Patients should undergo ultrasound check-ups and have tumor markers tested. This enables detection of potential recurrences at an early stage. Markers that are useful in the monitoring are: CA-125 and HE4 as well as – for mucinous tumors – CA 19-9.

Patients with borderline tumors treated in the Institute of Oncology in Warsaw are followed according to the pattern presented in Tab. 3.

The removal of ovaries or even the entire reproductive organ after conservatively treated patients complete their fertility

Chore powinny być monitorowane przede wszystkim za pomocą badania ultrasonograficznego i poziomu markerów, co pozwala wykrywać ewentualne nawroty na wczesnym etapie. Markery przydatne w monitorowaniu to CA-125 i HE4 oraz – przypadku guzów śluzowych – CA 19-9.

U chorych zgłaszających się do CO w Warszawie z rozpoznaniem guza granicznego po konsultacji preparatów i potwierdzeniu rozpoznania zalecana jest obserwacja według schematu przedstawionego w tab. 3.

Usuwanie jajników albo nawet całego narządu rodowego po zakończeniu prokreacji u chorych leczonych oszczędzająco wydaje się mocno dyskusyjne<sup>(12)</sup>. Operacja taka ma charakter profilaktyczny, a jej niewątpliwym minusem jest pozbawienie kobiety czynności hormonalnej. Właściwe postępowanie to raczej obserwacja i rozszerzenie operacji dopiero w momencie podejrzenia nawrotu, co potwierdzają doświadczenia CO w Warszawie.

### LECZENIE NAWROTÓW

Częstość nawrotów wynosi około 10–11%. Najczęściej są to wznowy typu granicznego, jedynie około 30% nawrotów ma charakter inwazyjny (2,5–3% transformacji złośliwej)<sup>(24,29–31)</sup>.

Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że czynnikami ryzyka nawrotu – potwierdzonymi w większości badań – są

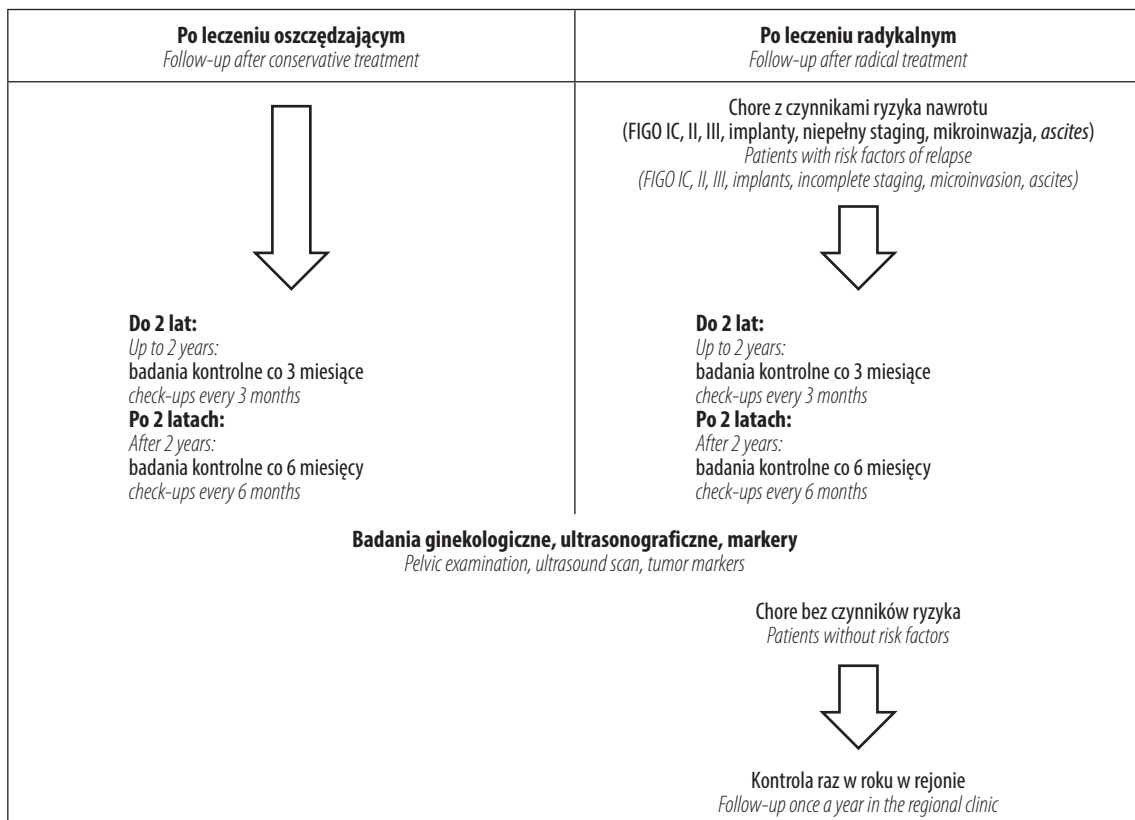
plans is a subject of a great deal of debate<sup>(12)</sup>. Such a procedure is preventive in nature, and premature hormonal deprivation is its evident disadvantage. Observation and more extensive surgery only when relapse is suspected seem to be the optimal option, which is supported by the experience of the Institute of Oncology in Warsaw.

### TREATMENT OF RECURRENCES

The frequency of relapse is approximately 10–11%. These are usually recurrences of borderline histology, but approximately 30% of them are invasive (2.5–3% of malignant transformation)<sup>(24,29–31)</sup>.

Literature reviews show that risk factors of relapse, which are confirmed by most studies, mainly include: advanced disease, presence of implants and non-radical surgery or incomplete staging<sup>(24,32)</sup>. The remaining factors, such as patients' age, presence of microinvasion, histologic type, tumor diameter, CA-125 level or micropapillary pattern, are listed in single reports but have not been confirmed in a multivariate analysis as independent factors<sup>(24,33–35)</sup>.

A higher risk of relapse (even up to 35%) is associated with conservative surgery. These cases usually include local, noninvasive relapses of borderline tumors. However, single cases of invasive recurrences have been reported as well<sup>(36)</sup>.



Tab. 3. Obserwacja po leczeniu  
 Tab. 3. Post-surgical follow-up

przed wszystkim zaawansowany stopień klinicznego zaawansowania, obecność wszczepów i nieradykalny zakres operacji lub niepełny staging<sup>(24,32)</sup>. Pozostałe czynniki, takie jak wiek chorych, obecność mikroinwazji, postać histologiczna, średnica guza, poziom markera CA-125 czy utkanie mikrobrodawkowate, są wymieniane w pojedynczych doniesieniach, lecz nie zostały potwierdzone w analizie wielowariantowej jako niezależne czynniki<sup>(24,33–35)</sup>.

Wyższe ryzyko nawrotu, mogące wynosić nawet 35%, wiąże się z leczeniem oszczędzającym. Są to z reguły wznowy miejscowe, nieinwazyjne, o histopatologii guza granicznego, aczkolwiek istnieją również pojedyncze doniesienia o wznowach inwazyjnych<sup>(36)</sup>.

Leczenie nawrotu i zakres operacji zależą od jego rodzaju i aspektów klinicznych. Nawroty po leczeniu oszczędzającym mają charakter miejscowy i postać histologiczną pierwotnego guza granicznego oraz prawie zawsze dotyczą pozostawionych jajników. W zależności od wieku chorej, jej planów prokreacyjnych oraz wielkości i lokalizacji nawrotu leczenie może być ponownie oszczędzające. Leczenie nawrotów tego typu kończy się sukcesem, a nawet zachowaniem płodności. W przypadku braku planów prokreacyjnych należy rozważyć leczenie radykalne<sup>(37,38)</sup>.

Nawroty inwazyjne mogą występować nawet po wielu latach od zakończenia leczenia, także gdy miało ono charakter radykalny<sup>(24,39,40)</sup>. Prawdopodobnie najistotniejszym czynnikiem jest sama biologia guza nowotworowego, a nie zakres pierwotnej operacji. Wznowy w postaci inwazyjnej są wykrywane w zaawansowanym stadium choroby, a leczenie operacyjne wiąże się często z rozległymi zabiegami w obrębie miednicy i dalszym leczeniem systemowym. Rokowanie jest niestety złe, większość pacjentek umiera z powodu choroby.

## LECZENIE SYSTEMOWE

W przypadku guzów o granicznej złośliwości nie rekomenduje się leczenia adiuwantowego – ze względu na jego niewielką skuteczność, wynikającą z biologii guza (odmiennej od biologii raka jajnika). Wyjątkiem jest obecność wszczepów inwazyjnych, w których przypadku potwierdzono pewną skuteczność leczenia adiuwantowego w badaniach niewielkiej grupy chorych; część ośrodków stosuje we wskazanej grupie pacjentek chemioterapię opartą na taksanach i pochodnych platyny<sup>(7,41)</sup>. Jak wskazują doświadczenia CO w Warszawie, leczenie systemowe powinno zostać rozważone także w przypadkach zabiegu nieradykalnego – z pozostawioną masą nowotworu<sup>(42)</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.*

The treatment of relapse and the extent of surgery depend on the type of tumor and clinical aspects. Recurrences after conservative treatment tend to be local and assume the form of the primary borderline tumor. They almost always involve the spared ovaries. Depending on the patient's age, her fertility plans as well as the size and location of recurring tumor, conservative treatment can be implemented again. This form of treatment can be effective, even with a chance to preserve fertility. If no procreative plans are expressed, radical treatment should be considered<sup>(37,38)</sup>.

Invasive recurrences can be observed even many years after treatment, also if it was radical<sup>(24,39,40)</sup>. Apparently, the most significant factor is tumor biology rather than the extent of primary surgery. Recurrences in invasive forms are detected in advanced stages. In these cases, surgical treatment frequently involves extensive procedures within the pelvis, and further systemic therapy is necessary. Unfortunately, the prognosis is unfavorable; most patients die due to the disease.

## SYSTEMIC THERAPY

Adjuvant therapy is not recommended for borderline tumors due to its low efficacy resulting from tumor biology (which is different than the biology of ovarian carcinoma). The only exception is the presence of invasive implants. In this case, adjuvant treatment has been found relatively effective in studies involving small groups of patients. Certain centers apply taxane- and platinum-based chemotherapy in these patients<sup>(7,41)</sup>. The experience of the Institute of Oncology in Warsaw indicates that systemic treatment should also be considered if surgery was not radical – with residual tumor mass<sup>(42)</sup>.

### 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. Taylor HC: Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929; 48: 204–230.
2. Tavassoli FA, Devilee P (eds.): *Pathology and Genetic of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press, Lyon 2003.
3. Acs G: Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol* 2005; 123 (Suppl): S13–S57.
4. Fischerova D, Zikan M, Dunder P *et al.*: Diagnosis, treatment and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist* 2012; 17: 515–533.
5. Kotowicz B, Fuksiewicz M, Sobiczewski P *et al.*: Clinical value of human epididymis protein 4 and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in differentiating borderline pelvic tumors from epithelial ovarian cancer in early stages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 194: 141–146.



6. Sobiczewski P, Dańska-Bidzińska A, Rzepka J *et al.*: Evaluation of selected ultrasonographic parameters and marker levels in the preoperative differentiation of borderline ovarian tumors and ovarian cancers. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 1513–1519.
7. 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.
8. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE: Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. *Histologic features and prognosis. Cancer* 1988; 62: 2212–2222.
9. Fadare O: Recent developments on the significance and pathogenesis of lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 103–108.
10. Uzan C, Muller E, Kane A *et al.*: Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol* 2014; 25: 166–171.
11. Wu TI, Lee CL, Wu MY *et al.*: Prognostic factors predicting recurrence in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 237–241.
12. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M: Conservative surgery in ovarian borderline tumors: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer* 2015; 51: 620–631.
13. Feigenberg T, Covens A, Ghorab Z *et al.*: Is routine appendectomy at the time of primary surgery for mucinous ovarian neoplasm beneficial? *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1205–1209.
14. Kim J, Kim T, Park YG *et al.*: Clinical analysis of intra-operative frozen section proven borderline tumors of the ovary. *J Gynecol Oncol* 2009; 20: 176–180.
15. Covens AL, Dodge JE, Lacchetti C *et al.*: Surgical management of a suspicious adnexal mass: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 149–156.
16. Pongsuvareeyakul T, Khunamornpong S, Settakorn J *et al.*: Accuracy of frozen-section diagnosis of ovarian mucinous tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 400–406.
17. Kane A, Uzan C, Rey A *et al.*: Prognostic factors in patients with ovarian serous low malignant potential (borderline) tumors with peritoneal implants. *Oncologist* 2009; 14: 591–600.
18. Ødegaard E, Staff AC, Langebrekke A *et al.*: Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 620–626.
19. Maneo A, Vignali M, Chiari S *et al.*: Are borderline tumors of the ovary safely treated by laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2004; 94: 387–392.
20. Deffieux X, Morice P, Camatte S *et al.*: Results after laparoscopic management of serous borderline tumor of the ovary with peritoneal implants. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 84–89.
21. Romagnolo C, Gadducci A, Sartori E *et al.*: Management of borderline ovarian tumors: results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 255–260.
22. Shim SH, Kim SN, Jung PS *et al.*: Impact of surgical staging on prognosis in patients with borderline ovarian tumours: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016; 54: 84–95.
23. Zapardiel I, Rosenberg P, Peiretti M *et al.*: The role of restaging borderline tumors: single institution experience and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 274–277.
24. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N *et al.*: Borderline tumors of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1905–1914.
25. Kristensen GS, Schledermann D, Mogensen O *et al.*: The value of random biopsies, omentectomy, and hysterectomy in operations for borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 874–879.
26. Prat J, De Nictolis M: Serous borderline tumors of the ovary: a long term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1111–1128.
27. Hogg R, Scurry J, Kim SN *et al.*: Microinvasion links ovarian serous borderline tumor and grade 1 invasive carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 44–51.
28. Buttin BM, Herzog TJ, Powell MA *et al.*: Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 11–17.
29. Ren J, Peng Y, Zang K: A clinicopathologic multivariate analysis affecting recurrence of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 162–167.
30. 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.
31. Song T, Lee YY, Choi CH *et al.*: Risk factors for progression to invasive carcinoma in patients with borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 1206–1214.
32. Ewald-Riegler N, du Bois O, Fisseler-Eckhoff A *et al.*: Borderline tumors of the ovary: clinical course and prognostic factors. *Onkologie* 2012; 35: 28–33.
33. Lenhard MS, Mitterer S, Kümper C *et al.*: Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 189–194.
34. Ureyen I, Karalok A, Tasci T *et al.*: The factors predicting recurrence in patients with serous borderline ovarian tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 66–72.
35. Shih KK, Zhou Q, Morgan JC *et al.*: Risk factors for recurrence of ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 480–484.
36. Silva EG, Gershenson DM, Malpica A *et al.*: The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline neoplasm with noninvasive implants is time dependent. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1367–1337.
37. Kane A, Uzan C, Rey A *et al.*: Secondary surgery in patients with serous low malignant potential ovarian tumors with peritoneal implants. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 346–352.
38. Song T, Choi CH, Kim HJ *et al.*: Oncologic and reproductive outcomes in patients with advanced-stage borderline tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156: 204–208.
39. Uzan C, Zanini-Grandon AS, Bentivegna E *et al.*: Outcome of patients with advanced-stage borderline ovarian tumors after a first peritoneal noninvasive recurrence: impact on further management. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 830–836.
40. Oh S, Kim R, Lee Y *et al.*: Clinicopathological aspects of patients with recurrence of borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol Sci* 2015; 58: 98–105.
41. 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.
42. Świątlik A, Sobiczewski P, Kowalska M *et al.*: Leczenie systemowe guzów jajnika o granicznej złośliwości – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Curr Gynecol Oncol* 2015; 13: 44–50.

Michał Zdrodowski<sup>1</sup>, Paweł Knapp<sup>1</sup>, Alicja Szyłejko<sup>2</sup>, Piotr Bernaczyk<sup>3</sup>

## Histerektomia brzuszna – przestrzenny model chirurgicznej resekcji tkankowej

### Abdominal hysterectomy – spatial model of surgical resection

### Абдоминальная гистерэктомия – пространственная модель хирургической резекции ткани

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

<sup>2</sup> Blok Operacyjny Ogólny, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku. Kierownik Bloku Operacyjnego: dr hab. n. med. Andrzej Siemiątkowski

<sup>3</sup> Zakład Patomorfologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku. Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Lech Chyczewski

Adres do korespondencji: Paweł Knapp, Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, e-mail: knapp@umb.edu.pl

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

<sup>2</sup> General Operating Theater, University Hospital in Białystok. Head of the Theater: Associate Professor Andrzej Siemiątkowski, MD, PhD

<sup>3</sup> Department of Medical Pathomorphology, Medical University of Białystok. Head of the Department: Professor Lech Chyczewski, MD, PhD

Correspondence: Paweł Knapp, Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Medical University of Białystok, M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, Poland, e-mail: knapp@umb.edu.pl

#### Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych poglądów na temat klasyfikacji zabiegów radykalnego usunięcia macicy z przydatkami wraz ze szczegółowym komentarzem co do zakresu operacji i wskazań do jej wykonania. Radykalna histerektomia pozostaje podstawowym zabiegiem chirurgicznym stosowanym w ginekologii onkologicznej, mającym szczególne znaczenie w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy. Wiele publikacji z ostatnich kilkudziesięciu lat nie definiowało anatomicznie zabiegu histerektomii radykalnej – zakładano znajomość tego zagadnienia na podstawie opisu podanego przez Wertheima. Próby usystematyzowania procedury terapeutycznej doprowadziły do stworzenia klasyfikacji dostosowanej do obecnego stanu wiedzy. Najaktualniejszą powszechnie akceptowaną klasyfikacją jest modyfikacja podziału Querleu i Morrow dokonana przez Cibulę i Abu-Rustum. Autorzy uporządkowali dotychczasowe, mniej precyzyjne podziały, co pozwoliło na standaryzację nazewnictwa używanego w raportach operacyjnych, publikacjach medycznych, protokołach klinicznych i badaniach randomizowanych. Unikatowość tego ujęcia wynika z zastosowania trójwymiarowego wzorca przestrzennego – Cibula i Abu-Rustum opisują orientacyjne punkty anatomiczne miednicy mniejszej, umożliwiające właściwą orientację na poszczególnych etapach procedury chirurgicznej, a także granice resekcji poszczególnych elementów anatomicznych (zwłaszcza przymaciczy). Wystandaryzowanie procedury histerektomii radykalnej to również kluczowy element edukacji ginekologów onkologów. Prezentowana klasyfikacja powinna więc być znana i stosowana w codziennej praktyce chirurgicznej.

**Słowa kluczowe:** histerektomia, przymacicza, klasyfikacja

#### Abstract

The paper presents current views on radical hysterectomy classification, including descriptive comments regarding the surgical extent and medical indications. Radical hysterectomy remains the primary surgical procedure in gynecologic oncology and is of particular importance for the treatment of patients with cervical cancer. A number of publications of the last decades failed to anatomically define radical hysterectomy – it was assumed that the issue is familiar based on Wertheim's description. Attempts to systematize the therapeutic procedure resulted in a classification adapted to the current state of knowledge. Classification of radical hysterectomy published by Querleu and Morrow's and later modified by Cibula and Abu-Rustum is the most current and commonly accepted system. The authors systematized previous, less precise classification, thus allowing to standardize terminology used in surgery reports, medical publications, clinical protocols and randomized trials. The uniqueness of this concept is due to the use of a three-dimensional model – Cibula and Abu-Rustum

describe pelvic anatomical landmarks, allowing for a proper spatial orientation at different stages of surgical procedure, as well as the borders of resection for different anatomical elements (parametrium in particular). Standardization of radical hysterectomy procedure is also a key element in the education of gynecologic oncologists. Therefore, the presented classification should be known and used in everyday surgical practice.

**Key words:** hysterectomy, parametrium, classification

## Содержание

Цель исследования заключается в представлении актуальных представлений о классификации процедур радикальной гистерэктомии с придатками, вместе с подробным комментарием относительно области операции и указаний для ее выполнения. Радикальная гистерэктомия остается основной процедурой, используемой в онкологической гинекологии, имеющей особое значение в лечении пациентов с раком шейки матки. Многие публикации с последних двух десятилетий анатомически не определяли радикальную гистерэктомию – знание этого вопроса базировались на основании описания, приведенного Вертхаймом. Попытки систематизировать терапевтическую процедуру привели к созданию классификации, адаптированной к актуальному знанию вопроса. Наиболее широко принятой классификацией является модификация разделения Кверле и Моррова, проведенная Цибулом и Абу-Рустумом. Авторы систематизировали предыдущие, менее точные разделения, что позволило стандартизировать терминологию, используемую в операционных отчетах, медицинских публикациях, клинических протоколах и рандомизированных исследованиях. Уникальность этого подхода вытекает из использования трехмерной пространственной структуры – Цибула и Абу-Рустум описывают анатомические точки меньшего таза, позволяющие правильную ориентацию на отдельных этапах хирургической процедуры, а также пределы резекции отдельных анатомических структур (в частности параметрий). Стандартизированные процедуры радикальной гистерэктомии также являются ключевым элементом образования гинекологов-онкологов. Поэтому, представленную классификацию необходимо знать и использовать в повседневной хирургической практике.

**Ключевые слова:** гистерэктомия, параметрий, классификация

## WPROWADZENIE

W ostatnich latach istotnym zagadnieniem stała się standaryzacja procedur diagnostyczno-terapeutycznych, umożliwiającą ich porównywanie w celu oceny efektywności. Uzyskiwana wiarygodność ocen jest niewątpliwie wynikiem precyzji wykonywanych czynności, lecz najważniejszą rolę odgrywa tu powtarzalność schematów leczenia, niezmiernie istotnych szczególnie podczas zabiegów operacyjnych. Jak się wydaje, ten oczywisty fakt ma kluczowe znaczenie w chirurgii w ginekologii onkologicznej – systematyczność i systemowość postępowania operacyjnego to bowiem główne czynniki wpływające na całkowite przeżycia chorych (*overall survival*, OS) i czas wolny od wznowy (*progression-free survival*, PFS). Implikuje to konieczność standaryzacji zabiegów operacyjnych w ginekologii onkologicznej, m.in. w zakresie przestrzennego rozumienia stosunków anatomicznych struktur miednicy mniejszej i jamy brzusznej.

Histerektomia, czyli wycięcie macicy, jest obecnie drugą co do częstości (po cięciu cesarskim) procedurą chirurgiczną wykonywaną u kobiet w Stanach Zjednoczonych. Podobną sytuację obserwuje się w Polsce. Wśród licznych wskazań do zabiegu szczególną uwagę zwracają te dotyczące ginekologii onkologicznej, m.in. leczenie raka szyjki macicy czy innych lokalizacji związanych z narządem płciowym kobiety. Kwalifikacja i rozległość zabiegu operacyjnego niewątpliwie zależą od stopnia zaawansowania klinicznego choroby, a zakres wykonywanych procedur wiąże się ze

## INTRODUCTION

Standardization of diagnostic and therapeutic procedures, allowing their comparison for efficacy assessment, has become an important issue in the recent years. Although the achieved reliability of assessments undoubtedly results from precision in performing procedures, the repeatability of therapeutic schemes, which is of particular importance during surgical procedures, is crucial in this case. It seems that this obvious fact is of key importance in gynecologic oncology surgery since consistency and systematicity of surgical management are the main factors affecting the overall survival (OS) and the progression-free survival (PFS). This implies the need for standardization of surgical procedures in gynecologic oncology, e.g. in terms of spatial understanding of the anatomical relationships between pelvic and abdominal structures.

Hysterectomy, i.e. the removal of the uterus, is presently the second most common (following cesarean section) surgical procedure performed in women in the United States. A similar situation is observed in Poland. Among the many indications for the procedure, special attention is paid to those related to gynecologic oncology, such as cervical cancer or tumors located in other parts of the female reproductive system. Qualification for and the extent of surgical procedure undoubtedly depend on the clinical stage of the disease, while the range of procedures is associated with the varying risk of different complications and adverse effects.

zmiennym ryzykiem wystąpienia poszczególnych powikłań i działań niepożądanych.

Za nowożytnych pionierów zajmujących się zagadnieniem radykalnej histerektomii przezbrzuszej uważa się Clarka, Rumpfa i Riesa, którzy na przełomie XIX i XX wieku niezależnie od siebie opublikowali opisy radykalnych zabiegów operacyjnych oraz przedstawili szczegółowe wskazania medyczne sankcjonujące ten typ postępowania<sup>(1-3)</sup>. Niezmiernie istotnymi publikacjami, które zdefiniowały radykalne usunięcie macicy, okazały się prace Wertheima i późniejszego Meigsa. Doświadczenia własne autorów i ich opisy technik wykonania zabiegu były na tyle wyjątkowe, że właśnie tych chirurgów uznaje się do dziś za ojców radykalnej histerektomii<sup>(4-8)</sup>. W kolejnych latach dynamiczny rozwój procedur operacyjnych i lepsze poznanie biologii nowotworów stały się przyczyną powstania kolejnych, zmodyfikowanych technik omawianej operacji.

Próbę usystematyzowania coraz liczniejszych w tym czasie modyfikacji radykalnego usunięcia macicy podjęli w 1974 roku Piver, Rutledge i Smith. Wyodrębnili oni pięć typów histerektomii brzusznej; swój podział oparli na anatomicznych wykładnikach rozległości zabiegu operacyjnego, a istotą różnicowania uczynili rozległość resekcji bocznej przymacicz i pochwy:

- I. Proste zewnątrzpowięziowe wycięcie macicy.
- II. Zmodyfikowane radykalne wycięcie macicy: macica wraz z przymaciczami i 1/3 pochwy odciętymi po wyizolowaniu moczowodu. Naczynia maciczne podwiązywane i odcinane w połowie przymacicz bocznych na wysokości skrzyżowania z moczowodem, więzadła krzyżowo-maciczne odcinane w bliskiej odległości od macicy.
- III. Macica odcinana wraz z 1/2 pochwy, naczynia maciczne podwiązywane i odcinane w miejscu ich odejścia od naczyń biodrowych. Więzadła krzyżowo-maciczne w największym możliwym zakresie.
- IV. Poszerzone radykalne wycięcie – histerektomia typu III, a dodatkowo wycięcie 3/4 pochwy i przecięcie naczyń pęcherzowych górnych.
- V. Częściowe wytrzewienie, rozumiane jako poszerzenie histerektomii typu IV o częściową resekcję pęcherza, moczowodów i odbytnicy.

W uwagach do klasyfikacji uwzględniono zagadnienie obustronnego usuwania węzłów chłonnych i przydatków. Według cytowanych autorów amerykańskich typom od II do V zawsze powinna towarzyszyć miedniczna limfadenektomia (węzłów chłonnych biodrowych wewnętrznych, zewnętrznych, wspólnych, przedkrzyżowych i zasłonowych). Usuwanie przydatków kwalifikowane było jako autonomiczna część operacji, niemająca znaczenia przy klasyfikowaniu do poszczególnych typów histerektomii<sup>(9)</sup>. Istotne ograniczenie klasyfikacji, podkreślane przez szereg chirurgów, stanowił jednak brak anatomicznych punktów orientacyjnych (*landmarks*), które uniemożliwiałyby oczekiwaną powtarzalność procedury. Porównywanie wykonywanych w tym czasie zabiegów operacyjnych – zarówno pod kątem efektywności, jak i częstości występowania powikłań – obarczone było

Clark, Rumpf and Ries, who at the turn of the 19<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> century, independently from each other, published descriptions of radical surgeries and presented detailed medical indications for this type of management, are considered modern pioneers of radical transabdominal hysterectomy<sup>(1-3)</sup>. The works by Wertheim as well as the later works by Meigs represent very important publications, which define radical hysterectomy. Their experience and the descriptions of their techniques are so unique that these two surgeons are currently considered the fathers of radical hysterectomy<sup>(4-8)</sup>. The dynamic development of surgical procedures and a better understanding of cancer biology in the subsequent years resulted in the development of novel, modified hysterectomy techniques. In 1974, Piver, Rutledge and Smith attempted to systematize the growing number of radical hysterectomy modifications. They distinguished five types of abdominal hysterectomy based on the anatomical extent of the surgery, particularly on the extent of lateral parametrial and vaginal resection:

- I. Simple, extrafascial hysterectomy.
- II. Modified radical hysterectomy: removal of the uterus, parametrium and 1/3 of vagina following ureter isolation. Uterine vessels ligated and cut at mid-parametrium, at the height of the junction with the ureter; the uterosacral ligaments are detached in close proximity to the uterus.
- III. Removal of the uterus and 1/2 of vagina, uterine vessels ligated and detached at the site of their origin in the iliac vessels. Uterosacral ligaments in the largest possible extent.
- IV. Extended radical hysterectomy – class III hysterectomy and, additionally, excision of 3/4 of vagina and upper bladder vessel section.
- V. Partial exenteration understood as extended type IV hysterectomy with a partial removal of the bladder, ureter and rectum.

A reference is made to the issue of bilateral lymph node and appendage removal in the comments on the classification. According to the cited US authors, type II–V procedures should be always accompanied by pelvic lymphadenectomy (internal, external and common iliac nodes, presacral and obturator lymph nodes). Removal of the appendages was classified as an anatomical part of the surgery, irrelevant in the classification for different types of hysterectomy<sup>(9)</sup>. However, the lack of anatomical landmarks, preventing the expected repeatability of the procedure, was a significant limitation of the classification, as highlighted by a number of authors. Therefore, comparison of surgical procedures performed at that time, both in terms of effectiveness and the incidence of complications, was encumbered with significant errors. Furthermore, the discussed classification only relates to the removal of the uterus during a routine procedure, therefore it is of no use in the dynamically developing laparoscopic techniques or transvaginal hysterectomy, which is currently experiencing a renaissance<sup>(10-17)</sup>.

Early stages of invasive cervical cancer (FIGO 2009 staging: IA1 with vascular and lymphatic infiltration, IA2, IB1,

zatem dużym błędem. Ponadto omawiana klasyfikacja dotyczy jedynie usuwania macicy podczas klasycznego zabiegu operacyjnego, więc nie znajduje zastosowania w przypadku intensywnie rozwijających się technik laparoskopowych ani zabiegów usunięcia macicy drogą przezpochwową, przeżywających obecnie renesans<sup>(10-17)</sup>.

Jednym z głównych wskazań do wykonania brzusznej radykalnej histerektomii są wczesne postaci inwazyjnego raka szyjki macicy (FIGO 2009: IA1 z naciekaniem przestrzeni limfatyczno-naczyniowych, IA2, IB1, IB2, IIA). Zdaniem autorów amerykańskich wskazania do zabiegu operacyjnego tego typu powinny obejmować także wczesną postać inwazyjnego raka pochwy (FIGO I i II) – ograniczoną do górnej 1/3 pochwy, wybrane przypadki raka błony śluzowej macicy naciekającego podścielisko szyjki macicy (FIGO 2009: II stopień) oraz przypadki przetrwałego albo nawrotowego raka szyjki macicy po radioterapii, w których nowotwór jest ograniczony do szyjki macicy lub przedniego sklepienia pochwy. Według licznych autorów w każdej z wyżej wymienionych sytuacji należy rozważyć również radioterapię – jako ostateczną, alternatywną formę leczenia nowotworu<sup>(18,19)</sup>. Choć obie techniki mają podobną wartość terapeutyczną w leczeniu raka szyjki macicy, radykalne usunięcie macicy jest procedurą zdecydowanie częściej wykorzystywaną jako leczenie pierwotne. W kontekście korzyści długoterminowych preferencja postępowania operacyjnego w stosunku do radioterapii – szczególnie u kobiet młodych – wydaje się warunkowana zdecydowanie korzystniejszą sytuacją czynnościową: zachowaniem funkcji jajników i brakiem atrezji pochwy u tych pacjentek. Pięcioletnie przeżycia obserwowane u 88–97% chorych z wczesną postacią raka szyjki macicy (bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych) poddanych zabiegowi radykalnej brzusznej histerektomii to dodatkowy element determinujący pierwszeństwo wyboru operacji<sup>(20)</sup>.

### MODEL HISTEREKTOMII WEDŁUG QUERLEU I MORROWA

Dynamiczny rozwój wiedzy z zakresu ginekologii onkologicznej oraz wprowadzanie nowych, zmodyfikowanych technik operacyjnych, a w szczególności technik oszczędzających unerwienie autonomiczne i zachowujących płodność, technik selektywnego usuwania węzłów chłonnych (technika węzła wartownika) i technik ultraradykalnych (*laterally extended endopelvic resection*, LEER – bocznie poszerzona resekcja wewnątrzmiędnicza), stały się podstawą klasyfikacji zaproponowanej w 2008 roku przez Querleu i Morrowa. Autorzy podjęli próbę ujednoczenia międzynarodowej klasyfikacji radykalnej histerektomii. Celem było doprecyzowanie prowadzące do standaryzacji nazewnictwa używanego w raportach operacyjnych, publikacjach medycznych, protokołach klinicznych i badaniach randomizowanych. Ponadto klasyfikacja miała stanowić cenny element edukacyjno-szkoleniowy dla lekarzy zajmujących się leczeniem operacyjnym w ginekologii onkologicznej.

IB2, IIA) are one of the main indications for transabdominal radical hysterectomy. According to the US authors, therapeutic indications for this surgical procedure should also include early invasive vaginal cancer (FIGO I and II) – limited to the upper 1/3 of vagina, selected cases of endometrial carcinoma infiltrating the cervical stroma (2009 FIGO stage II) as well as cases of persistent or recurrent cervical cancer after radiation therapy, with the tumor limited to the cervix or the anterior vaginal vault. Radiation therapy should be considered in each of the above mentioned cases as a final, alternative form of cancer treatment, as pointed my many authors<sup>(18,19)</sup>. Although both these techniques have a similar therapeutic value in the treatment of cervical cancer, radical hysterectomy is definitely a more common procedure used as a primary treatment. In the context of long-term benefits, it seems that the preference of surgical management relative to radiation therapy, particularly in young women, is due to a far more favorable functional status, i.e. preserved ovarian function and the absence of vaginal atresia in these patients. The five-year survival observed in 88–97% of patients with early cervical cancer (with no metastases in the regional lymph nodes) subjected to radical transabdominal hysterectomy, is another element determining surgical priority<sup>(20)</sup>.

### QUERLEU AND MORROW'S MODEL OF HYSTERECTOMY

The dynamic development of knowledge in the field of gynecologic oncology as well as the introduction of novel, modified surgical techniques, particularly those preserving the autonomous innervation and fertility, techniques for selective removal of lymph nodes (sentinel lymph node technique) and ultra-radical techniques (laterally extended endopelvic resection, LEER), became the basis for the classification proposed by Querleu and Morrow in 2008. The authors attempted to standardize the international classification of radical hysterectomy, which was aimed at a more precise specification leading to standardization of terminology used in surgical reports, medical publications, clinical protocols and randomized trials. Furthermore, the classification was intended to serve as a source of education for surgeons in the field of gynecologic oncology.

A precise description of pelvic anatomical landmarks (the course of the ureter in the lateral parametrium, location of the deep uterine vein, the hypogastric plexus and the splanchnic nerve), allowing for an appropriate spatial orientation during subsequent stages of surgical procedure, was one of Querleu and Morrow's main objectives. The extent of resection beyond lateral parametrium (the degree and extension of anterior and posterior parametrial resection) became an important criterion. Querleu and Morrow defined four main types of surgical procedures.

Type A involves minimally radical surgery with bilateral palpation or visualization-based identification of ureters, but without their immediate isolation in the lesser pelvis.

Jednym z głównych założeń zrealizowanych przez Querleu i Morrow było szczegółowe wskazanie istotnych punktów anatomicznych miednicy mniejszej (przebieg moczowodu w przymaciczu bocznym, położenie żyły macicznej głębokiej, splotu podbrzusznego i nerwu trzewnego), umożliwiających właściwą orientację w trakcie kolejnych etapów procedury chirurgicznej. Ważnym kryterium podziału stała się rozległość resekcji poza przymaciczami bocznymi (stopień i zakres usuwania przymacicz przednich i tylnych). Querleu i Morrow wyróżnili cztery główne typy zabiegów operacyjnych.

Typ A wiąże się z najmniejszą radykalnością zabiegu. Podczas operacji następuje identyfikacja obu stron moczowodu oparta na ocenie palpacyjnej bądź wizualnej, ale bez ich bezpośredniego uwalniania na odcinku w miednicy mniejszej. Przymacicza boczne przecinane są przyśrodkowo od moczowodu i bocznie od szyjki macicy. Więzadła krzyżowo-maciczne i pęcherzowo-maciczne powinny być przecinane w niewielkiej odległości od szyjki macicy (resekcja przyszyjkowa), a zakres odcięcia pochwy nie powinien przekraczać 10 mm długości i obejmować tkanek przy pochwie (*paracolpos*). Liczni autorzy rekomendują typ A w przypadku wczesnych stadiów zaawansowania raka szyjki macicy: guz <2 cm, regionalne węzły chłonne wolne od przerzutów. Ten typ zabiegu może być również zalecany u pacjentek po zakończonym radykalnym leczeniu uzupełniającym radiochemioterapeutycznym. Typ A wiąże się z najniższym ryzykiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych, w szczególności mechanicznego lub termicznego uszkodzenia moczowodu podczas jego wyizolowywania z otaczających tkanek.

Standardowym elementem histerektoomii typu B jest częściowa resekcja zarówno przymacicz przednich (więzadła pęcherzowo-macicznego prawego i lewego), jak i przymacicz tylnych (więzadła krzyżowo-macicznych). Autorzy wyróżnili tu dwa podtypy: B1 i B2. W obu moczowód jest częściowo uwolniony i przemieszczony bocznie, co umożliwia częściową resekcję przymacicza bocznego na poziomie przebiegu kanału moczowodowego. Taki zakres resekcji pozwala oszczędzić autonomiczne unerwienie w dolnej części przymacicza bocznego, położonego doogonowo od żyły macicznej głębokiej. Granica odcięcia pochwy to około 10-milimetrowy margines tkanki od szyjki macicy. W przypadku dodatkowego, poszerzonego usuwania tkanek limfatycznych znajdujących się w przyszyjkowej części przymacicza bocznego, doogonowo do wysokości nerwu zasłoniętego, mówi się o podtypie B2.

Histerektoomia typu C obejmuje resekcję więzadeł krzyżowo-macicznych bezpośrednio na granicy surowicówki odbytnicy oraz pęcherzowo-macicznych również w bezpośrednim sąsiedztwie ze ścianą pęcherza moczowego. Moczowody powinny być obustronnie zmobilizowane na całej długości przebiegu w miednicy mniejszej. Granica odcięcia pochwy powinna przebiegać minimum 15–20 mm od struktury guza lub szyjki i obejmować odpowiedni zakres tkanek przy pochwie. W związku z wprowadzeniem do praktyki chirurgicznej technik oszczędzających unerwienie autonomiczne również w tym typie autorzy wyszczególnili dwa podtypy.

Lateral parametria are transected medially from the ureter and laterally from the cervix. The uterosacral and vesicouterine ligaments should be transected close to the cervix (paracervical resection), and the extent of vaginal dissection should not exceed 10 mm and should not include the paracolpium tissue. A number of authors recommend type A hysterectomy for early stage cervical cancer: tumor <2 cm, no metastases in the regional lymph nodes. This type of procedure can be also recommended in patients who completed adjuvant radical radiochemotherapy. Type A procedure involves the lowest risk of postoperative complications, particularly mechanical or thermal ureteral injury that may occur during ureter isolation from the surrounding tissues.

Partial resection of anterior (the right and the left vesicouterine ligaments) and posterior (uterosacral ligaments) parametrium is a standard element of type B hysterectomy. The authors described two subtypes: B1 and B2, both of which involve partial ureteral isolation and lateral displacement, which allows for partial resection of the lateral parametrium at the level of the ureteral canal. Such an extent of resection allows to preserve the autonomic nerves in the lower part of the lateral parametrium, located caudally from the deep uterine vein. The border of vaginal resection is about 10-mm cervical soft tissue margin. The B2 subtype involves additional, extended dissection of lymph nodes located in the paracervical part of the lateral parametrium, caudally to the level of the obturator nerve.

Hysterectomy type C involves the resection of the uterosacral ligaments directly on the border of rectal serosa and the vesicouterine ligaments in the immediate vicinity of the bladder wall. The ureters should be bilaterally mobilized along the entire length of their course in the lesser pelvis. The border of vaginal dissection should be located at least 15–20 mm from the tumor or the cervix and include an appropriate range of paracolpium. As a result of the introduction of autonomic nerve-sparing techniques into surgical practice, the authors also described two subtypes of procedure. The subtype C1 corresponds to nerve-sparing procedure (the hypogastric plexus and the splanchnic nerve). The uterosacral ligaments are transected following hypogastric nerve dissection. Autonomous branches in the lateral ligament of the bladder, which represent a part of the pelvic plexus nervous system, are preserved, but the uterine branches of this plexus are resected. Type C2 aims for a complete parametrial resection to the level of the deep uterine vein, including the structures of the pelvic autonomic nervous system.

Type D corresponds to the last and most radical hysterectomy involving parametrial resection. In most cases, the procedure is performed during pelvic exenteration. Subtype D1 aims for a complete parametrial resection, with particularly radical lateral parametrial resection on the borderline of the pelvic wall tissue. A complete dissection of the hypogastric vessels (inferior gluteal and internal vulvar arteries and veins as well as the obturator foramen vessels) and

Podtyp C1 (*nerve-sparing*) to zabieg oszczędzający unerwienie autonomiczne (splot podbrzusny i nerw trzewny). W podtypie C1 więzadła krzyżowo-maciczne są przecinane dopiero po uprzednim wypreparowaniu nerwów podbrzusnych. Autonomiczne gałęzie biegnące w więzadle bocznym pęcherza moczowego, stanowiące część szkieletu systemu nerwowego splotu miednicznego, pozostają zachowane, a jednocześnie wykonuje się resekcję gałęzi macicznych tego splotu. W podtypie C2 przymacicza usuwa się całkowicie, do poziomu żyły macicznej głębokiej, wraz z elementami strukturalnymi autonomicznego układu nerwowego miednicy mniejszej.

Ostatnim, najbardziej radykalnym sposobem usunięcia macicy – z rozszerzonym usunięciem przymacicz – jest typ D. W większości przypadków zabieg ten wykonuje się podczas operacji wytrzewienia miednicy mniejszej. W podtypie D1 dochodzi do całkowitego usunięcia przymacicz macicy, ze szczególną radykalnością dotyczącą przymacicza bocznego, resekowanego na granicy tkanek ściany miednicy mniejszej. Konieczne jest także całkowite usunięcie naczyń podbrzusnych (tętnic i żył pośladkowych dolnych, sromowych wewnętrznych i naczyń otworu zasłonowego) oraz chirurgicznej ekspozycji z tkanek (zapewnienie „czystości onkologicznej” splotu nerwu kulszowego). Dodatkowo w typie D2 należy usunąć struktury powięziowe i mięśniowe miednicy mniejszej, podobnie jak podczas ultraradykalnego zabiegu LEER.

Querleu i Morrow wyodrębnili również limfadenektomię – jako procedurę towarzyszącą radykalnej histerektomii, ale niebędącą jej częścią integralną. Przedstawiony podział usuwania tkanki limfatycznej wskazał swoiste poziomy związane z anatomicznymi granicami usuwania węzłów chłonnych:

- I – węzły biodrowe wewnętrzne i zewnętrzne;
- II – węzły biodrowe wspólne i przedkrzyżowe;
- III – węzły okołoortalne poniżej tętnicy kręzkowej dolnej;
- IV – węzły do poziomu naczyń nerkowych.

Autorzy zdawali sobie sprawę z niedoskonałości takiego podziału, więc dodatkowo zdefiniowali – wykorzystując nerw zasłonowy jako wyznacznik anatomiczny – limfatyczną przestrzeń przyszyjkową i przestrzeń regionu naczyń biodrowych. Postulowali też konieczność swobodnego połączenia obu procedur operacyjnych (histerektomii i limfadenektomii) w celu określenia całościowej radykalności zabiegu<sup>(21)</sup>.

### **MODYFIKACJA MODELU HISTEREKTOMII WEDŁUG CIBULA I ABU-RUSTUMA**

W 2011 roku Cibula, Abu-Rustum i wsp. zaproponowali doprecyzowanie przyjętego modelu usunięcia macicy przez zastosowanie trójwymiarowego wzorca przestrzennego – opisującego orientacyjne punkty anatomiczne i granice resekcji elementów anatomicznych miednicy mniejszej, w szczególności przymacicz. Autorzy podkreślili bezwzględnie konieczność zrozumienia modelu przestrzennego związanego z usuwaniem tkanek przymacicz, zwłaszcza w kontekście najczęściej wykonywanych zabiegów usunięcia macicy (C1, C2). Wskazali, iż standaryzacja postępowania

a surgical tissue exposure (ensuring oncological cleanliness of the sciatic nerve plexus) are also necessary. Type D2 procedure additionally involves the removal of the pelvic fascial and muscular structures, as in the case of ultra-radical LEER surgery.

Furthermore, Querleu and Morrow described lymphadenectomy as a procedure accompanying hysterectomy rather than its integral part. The presented division for the removal of lymphatic tissue showed some specific levels associated with the anatomical boundaries of lymph node dissection:

- I – internal and external iliac lymph nodes;
- II – common iliac and presacral lymph nodes;
- III – periaortic lymph nodes located below the inferior mesenteric artery;
- IV – lymph nodes located up to the level of renal vessels.

Aware of the imperfections of this division, the authors additionally defined the paracervical lymphatic space and the iliac vascular space, using the obturator nerve as an anatomical landmark. They also postulated the need for combining both surgical procedures (hysterectomy and lymphadenectomy) to determine the overall radicality of the surgery<sup>(21)</sup>.

### **MODIFIED HYSTERECTOMY MODEL ACCORDING TO CIBULA AND ABU-RUSTUM**

In 2011, Cibula, Abu-Rustum *et al.* proposed to further develop the adopted hysterectomy model into a three-dimensional model with anatomical landmarks and resection margins for the lesser pelvis, parametrium in particular. The authors emphasized the absolute necessity to understand the spatial model for the removal of the parametrial tissue, particularly in the context of the most common hysterectomy procedures (C1, C2). They pointed out that the standardization of surgical management, particularly in terms of parametrial resection, has a direct impact on mortality and the risk of recurrence as well as, in the long run, on the quality of life in post-hysterectomy patients. Cibula *et al.* redefined the classical division of the parametrial tissues and, additionally, described two spaces: the uterosacral space and the pararectal space, and thus performed a detailed analysis of the posterior parametrium. They also showed important landmarks, such as deep uterine vein (vaginal vein) located 1–2 cm below the uterine artery and vein towards the coccyx (the borderline for the surgical extent), in the spatial description.

The types of radical abdominal hysterectomy according to Querleu and Morrow modified by Cibula *et al.*:

1. Type A hysterectomy – this type of procedure corresponds to extra-fascial hysterectomy. The surgery involves the resection of the uterosacral and vesicouterine ligaments in the immediate vicinity of the cervix and the vaginal vault with only a slight vaginal cuff margin (about 10 mm). Anterior, lateral and posterior parametrium remains intact along virtually all of their anatomical location. The course of the ureter is assessed visually or based on palpation and does not require dissection.

chirurgicznego, szczególnie w zakresie wspomnianej resekcji tkanek otaczających macicę, ma bezpośrednie przełożenie na umieralność i możliwość wystąpienia wznowy choroby, a także – w długim okresie – na jakość życia pacjentek po operacjach. Opierając się na klasycznym podziale tkanek przymacicz, Cibula i wsp. ponownie zdefiniowali struktury tkankowe wchodzące w skład przymacicz, a dodatkowo określili dwie przestrzenie: krzyżowo-maciczną (*medial-pararectal space*) i przyodbytniczą; tym samym dokonali dokładnej analizy przymacicza tylnego. W opisie przestrzennym wskazali również istotne punkty orientacyjne – m.in. żyłę maciczną głęboką (żyła pochwowa), leżącą 1–2 cm poniżej tętnicy i żyły macicznej w kierunku kości guzicznej; to graniczny punkt rozległości zabiegu operacyjnego.

Typy radykalnej histerektomii brzusznej według Querleu i Morrow w modyfikacji Cibuli i wsp.:

1. Histerektomia typu A – ten typ zabiegu odpowiada zewnątrzpowięziowemu usunięciu macicy. Operacja polega na resekcji więzadeł krzyżowo-macicznych i pęcherzowo-macicznych w bezpośrednim sąsiedztwie szyjki macicy i sklepień pochwy z tylko nieznacznym marginesem usunięcia mankietu pochwy (około 10 mm). Przymacicza przednie, boczne i tylne pozostają nienaruszone praktycznie w całości ich anatomicznego położenia. Przebieg moczowodu jest oceniany wizualnie lub za pomocą badania palpacyjnego i nie wymaga preparatyki operacyjnej. Duża oszczędność zabiegu operacyjnego (z pozostawieniem całych przymacicz w miednicy mniejszej) definiuje więc ściśle kryteria wykonania zabiegu:

- wczesna postać raka szyjki macicy ( $T < 2$  cm) oceniana w obrazie rezonansu magnetycznego;
- brak naciekania przestrzeni naczyniowych i limfatycznych przez komórki raka w badaniu histopatologicznym;
- brak przerzutów w węzłach chłonnych miednicy mniejszej – ocena śródoperacyjna.

Włókna nerwowe splotu podbrzusznego zostają zachowane w całości.

2. Histerektomia typu B – ten rodzaj zabiegu odpowiada zmodyfikowanej radykalnej histerektomii i powinien być stosowany we wczesnych stadiach raka szyjki macicy. Zakres operacji obejmuje tylko częściową resekcję przymacicz miednicy mniejszej z zachowaniem unerwienia pochodzącego ze splotu podbrzusznego i nerwu trzewnego. Moczowód musi zostać wypreparowany z kanału moczowodowego i od szyjki macicy. Przecięcie przymacicza przedniego następuje praktycznie w bezpośrednim sąsiedztwie szyjki macicy, jednak zapewnia resekcję co najmniej połowy przymacicza przedniego. Mobilizacja moczowodu z kanału moczowodowego i sam kanał określają boczną granicę resekcji przymacicza bocznego, która w typie B obejmuje około 1–1,5 cm tkanki tej struktury. Dodatkowo ważnym elementem topograficznym jest tętnica moczowodowa, odchodząca od tętnicy macicznej i dość łatwo identyfikowalna. Powinna zostać zachowana, aby zminimalizować ryzyko niedokrwienia i – w konsekwencji – wystąpienia

Since the surgery is highly conserving (the whole pelvic parametrium is conserved), the criteria for the procedure are strict:

- early stage cervical cancer ( $T < 2$  cm) assessed based on magnetic resonance imaging;
- absence of vascular or lymphatic cancer infiltration in histopathological examination;
- absence of metastases in the pelvic lymph nodes – intra-operative assessment.

Hypogastric plexus nerve fibers are preserved as a whole.

2. Type B hysterectomy – this type of procedure corresponds to modified radical hysterectomy and should be used in early stage cervical cancer. The extent of surgery involves only partial pelvic parametrial resection with preserved nerves from the hypogastric plexus and the splanchnic nerve. The ureter needs to be dissected from the ureteral canal and from the cervix. Although the transection of the anterior parametrium is performed practically in the immediate vicinity of the cervix, it ensures resection of at least half of the anterior parametrium. Ureter mobilization from the ureteral canal and the canal itself define the lateral borderline for the lateral parametrial resection, which involves only 1–1.5 cm of this tissue in type B procedure. The ureter artery, which branches from the uterine artery and is easily identifiable, is another important topographic element and should be conserved in order to minimize the risk of ischemia and, consequently, ureteral fistula. The borderline for the posterior parametrial resection is located 1–2 cm from the posterior cervix. However, the dissection line should not run below the anatomical lateral ureter location, above the branches of the hypogastric plexus. The described extent of procedure corresponds to type B1 hysterectomy. Additional removal of paracervical lymph nodes and the lymph nodes in area of iliac vessels without the lymph nodes located near the obturator foramen are the features of type B2 procedure.

3. Type C hysterectomy – two subtypes of this procedure were described in Querleu and Morrow's classification modified by Cibula *et al.* In type C1 hysterectomy, the nerve fibers of the hypogastric plexus and the splanchnic nerve are preserved (nerve-sparing technique), while C2 procedure is aimed at a complete parametrial (anterior, lateral and posterior) resection. In C1 surgery, during tissue preparation for the final resection, isolation of two posterior parametrial parts, i.e. the intermediate part with uterosacral (uterorectal) and rectovaginal ligaments, and, laterally, the laminar structure extending from the lower ureter pole – so-called mesoureter, with the hypogastric plexus at the base, is necessary. Type C1 hysterectomy does not require extensive dissection of the ureter from the anterior parametrium, which should be transected about 1–2 cm from the uterus. Type C2 procedure involves a complete ureter dissection from the anterior parametrium



przetoki moczowodowej. Granica resekcji przymacicza tylnego przebiega około 1–2 cm od tylnej powierzchni szyjki macicy. Linia odcięcia nie powinna jednak przebiegać poniżej anatomicznego położenia moczowodu lateralnie, powyżej gałęzi spłotu podbrzusznego. Opisywany zakres zabiegu dotyczy histerektomii typu B1. Dodatkowe usunięcie węzłów chłonnych przyszyjkowych i okolicy naczyń biodrowych bez węzłów okolicy otworu zasłonowego to cechy typu B2.

3. Histerektomia typu C – w zmodyfikowanej przez Cibulę i wsp. klasyfikacji Querleu i Morrow wyróżniono dwa podtypy tego zabiegu. Histerektomia typu C1 wiąże się z zachowaniem włókien nerwowych spłotu podbrzusznego i nerwu trzewnego (*nerve-sparing technique*), z kolei zabieg typu C2 oznacza całkowitą resekcję przymacicza: przedniego, bocznego i tylnego. W typie C1 podczas przygotowywania tkanek do ostatecznej resekcji konieczne jest wydzielenie dwóch części przymacicza tylnego: część pośrednia zawiera więzadła krzyżowo-maciczne (odbytniczno-maciczne) i odbytniczno-pochwowe, bocznie wydziela się natomiast laminarną strukturę biegnącą od dolnego bieguna moczowodu – tzw. *mesoureter* – mającą u podstawy spłot podbrzuszny. Typ C1 nie wymaga tak rozległej preparatyki moczowodu z przedniego przymacicza, które ostatecznie powinno być przecięte mniej więcej 1–2 cm od macicy. W podtypie C2 moczowód należy całkowicie wypreparować z przymacicza przedniego do miejsca, w którym wnika do pęcherza moczowego. Zakres zabiegu C2 wymaga, aby resekcja przymacicza brzuszno została wykonana na poziomie odcięcia pochwy i przypochowia. Z kolei włókna nerwowe spłotu podbrzusznego oraz nerwu trzewnego unerwiającego pęcherz moczowy i odbytnicę są przecinane wraz z tkankami przymacicza. W związku z tym nie wymaga się ich identyfikacji w trakcie zabiegu. Zakres resekcji bocznych przymaciczy w wymiarze poprzecznym jest identyczny dla obu podtypów: kształtuje się przyśrodkowo od żyły i tętnicy biodrowej wewnętrznej. W wymiarze podłużnym punktem orientacyjnym resekcji przymacicza bocznego dla podtypu C1 jest żyła maciczna głęboka (żyła pochwowa), a dla podtypu C2 – dno miednicy wraz z kością krzyżową. Przymacicza grzbietowe w poprzecznym wymiarze odcinane są przy odbytnicy, tak samo w obu podtypach. W wymiarze podłużnym w typie C1 resekcja więzadeł odbytniczno-macicznych i odbytniczno-pochwowych wiąże się z poprzedzającym wypreparowaniem spłotu podbrzusznego (ryc. 1–3).
4. Histerektomia typu D różni się od podtypu C2 jedynie rozległością resekcji bocznego przymacicza. Zakres izolacji moczowodu oraz usunięcia przymacicza przedniego i tylnego pozostaje identyczny jak w podtypie C2. Obszar resekcji przymacicza bocznego jest ograniczony spłotem nerwu krzyżowo-lędźwiowego, mięśniem gruszkowym i mięśniem zasłaniaczem wewnętrznym. Operujący musi podwiązać i odciąć naczynia biodrowe

up to the point where it enters the bladder. C2 procedure aims at parametrial resection at the level of vaginal and paracolpium dissection. The nerve fibers of the hypogastric plexus and the splanchnic nerve innervating the bladder and the rectum are transected together with the parametrial tissue. Therefore, their intraoperative identification is not necessary. The extent of lateral parametrial resection in the transverse dimension is the same for the two types of procedures: it runs medially from the internal iliac vein and artery. In the longitudinal dimension, the deep uterine vein (vaginal vein) is the landmark for lateral parametrial resection in type C1 procedure, while the pelvic floor and the sacrum – for C2 procedure. In the transverse dimension, dorsal parametrium is dissected at the rectum, in the same manner in both procedure subtypes. In C1 longitudinal dimension, the resection of rectouterine and rectovaginal ligaments is preceded by hypogastric plexus dissection (Figs. 1–3).

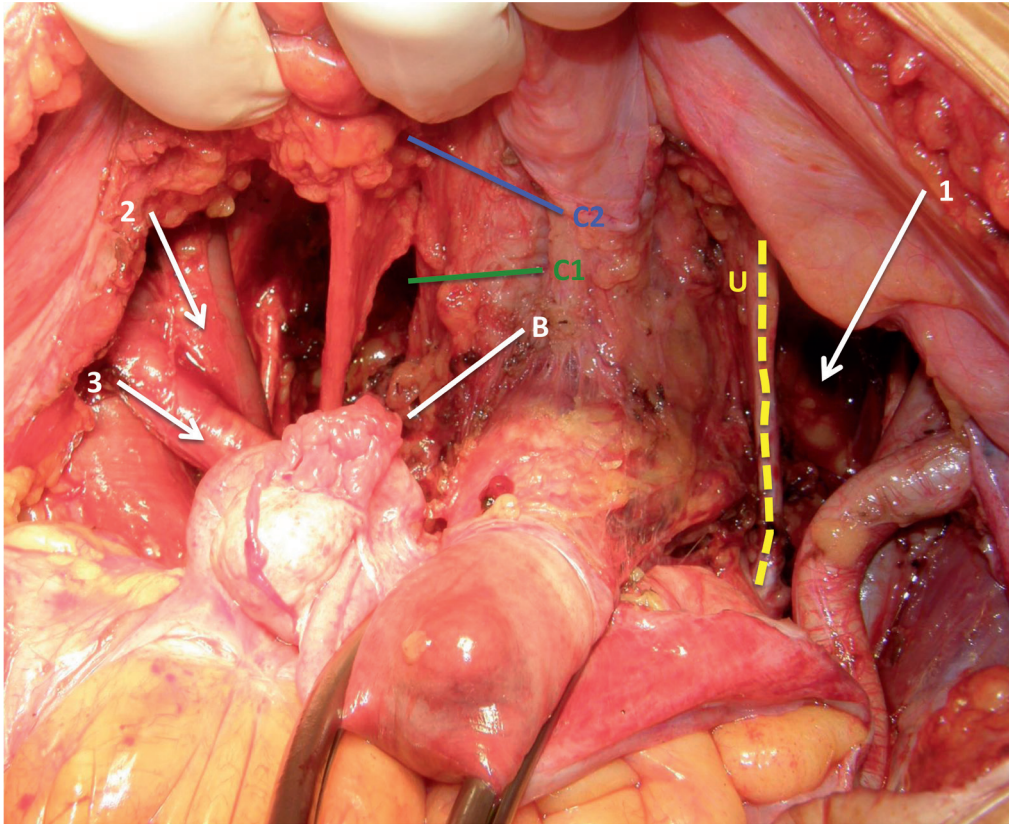
4. Type D hysterectomy differs from C2 procedure only in terms of the extent of lateral parametrial resection. The extent of ureter isolation as well as anterior and posterior parametrium resection is the same as in C2 subtype. The area of lateral parametrial resection is limited by the lumbosacral nerve, the piriformis muscle and the external obturator muscle. The performing surgeon should ligate and dissect the internal iliac vessels, including the internal vulvar vessels, gluteal vessels and the obturator foramen vessels, to include these elements in lateral parametrial resection<sup>(22)</sup>.

## SUMMARY

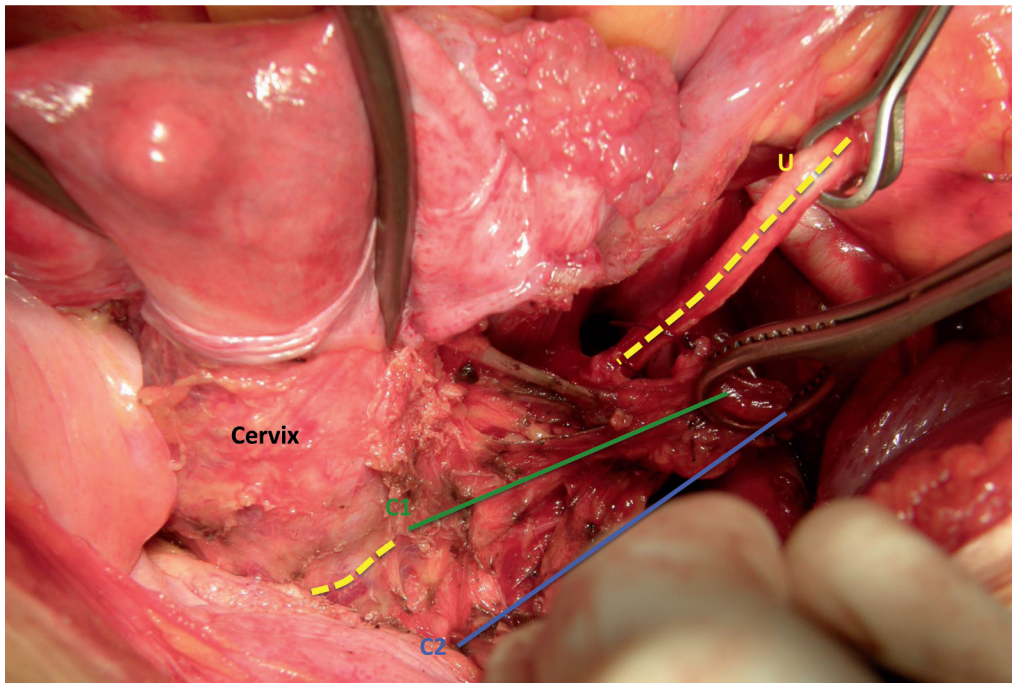
The adoption of the uniform classification proposed by Querleu and Morrow and modified by Cibula *et al.* has greatly contributed to the standardization of medical procedures in gynecologic oncology, particularly in the context of understanding the overall spatial model of parametrial resection. Identification of pelvic anatomical landmarks has allowed for a precise determination of surgical extent and, most of all, ensured surgical repeatability, which is important both in terms of education and a reliable comparison of results achieved in different medical centers. It seems that standardization and algorithmization of medical procedures are the only factors that may ensure improved treatment outcomes in female reproductive system malignancies.

### Conflict of interest

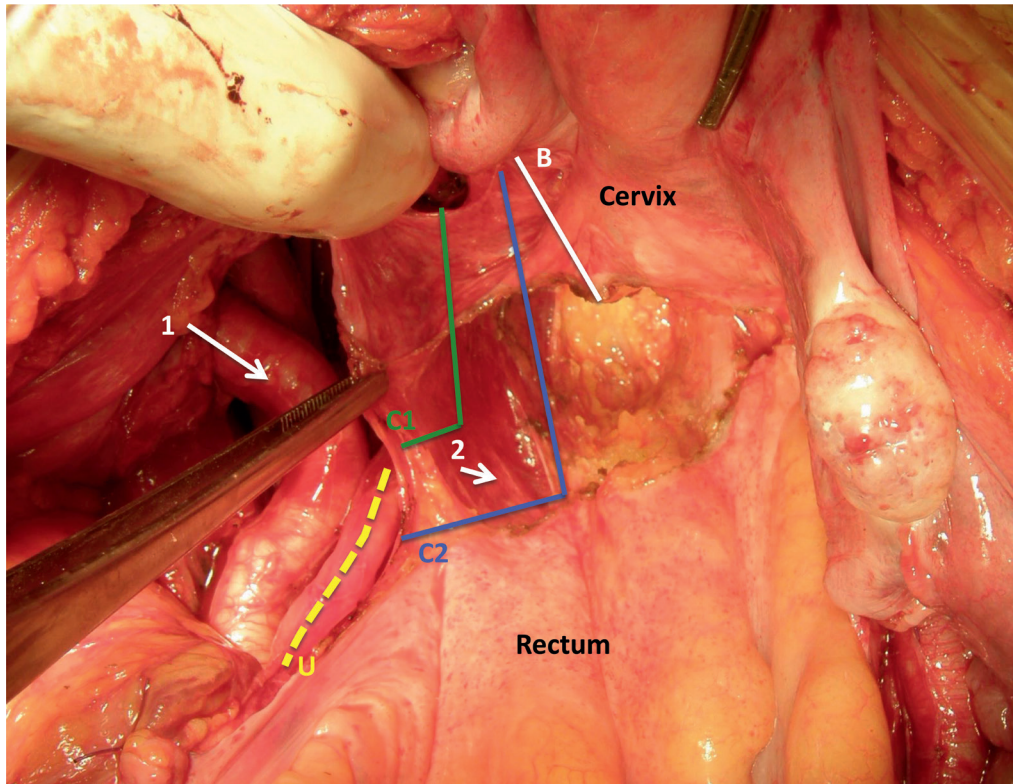
*The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.*



Ryc. 1. Śródoperacyjny obraz przymacicz przednich oraz linie resekcji przymacicz przednich w histerektomii typu B, C1 i C2; 1 – przestrzeń przypęcherzowa, 2 – lewa żyła biodrowa zewnętrzna, 3 – lewa tętnica biodrowa zewnętrzna, U – moczowód  
Fig. 1. Perioperative picture of the anterior parametrium and resection lines on the anterior parametrium for types B, C1, C2 radical hysterectomy; 1 – paravesical space, 2 – left external iliac vein, 3 – left external iliac artery, U – ureter



Ryc. 2. Śródoperacyjny obraz przymacicz bocznych oraz linie resekcji przymacicz bocznych w histerektomii typu C1 i C2; U – moczowód  
Fig. 2. Perioperative picture of the lateral parametrium and resection lines on the lateral parametrium for types C1, C2 radical hysterectomy; U – ureter



Ryc. 3. Śródoperacyjny obraz przymacicz tylnych oraz linie resekcji przymacicz tylnych w histerektomii typu B, C1 i C2; 1 – lewa tętnica biodrowa zewnętrzna, 2 – splot podbrzuszy (białe włókna)

Fig. 3. Perioperative picture of the posterior parametrium and resection lines on the posterior parametrium for types B, C1, C2 radical hysterectomy; 1 – left external iliac artery, 2 – hypogastric plexus (white strips)

wewnętrzne, obejmujące również naczynia sromowe wewnętrzne, naczynia pośladowe i naczynia otworu zasłoniętego – w taki sposób, aby resekcja bocznego przymacicza obejmowała je swoim zakresem<sup>(22)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Przyjęcie jednolitej klasyfikacji zaproponowanej przez Querleu i Morrow w modyfikacji Cibuli i wsp. to niezmiernie istotny element standaryzacji procedur medycznych w ginekologii onkologicznej – szczególnie w kontekście rozumienia całościowego przestrzennego modelu resekcji przymacicz. Identyfikacja anatomicznych punktów orientacyjnych w miednicy mniejszej pozwala precyzyjnie określić zakres zabiegu operacyjnego, a przede wszystkim zapewnić jego powtarzalność – co jest ważne zarówno w aspekcie edukacyjnym, jak i pod względem możliwości wiarygodnego porównywania wyników osiągniętych przez różne ośrodki. Wydaje się, że jedynie standaryzacja procedur medycznych oraz ich algorytmizacja mogą zapewnić poprawę wyników leczenia nowotworów żeńskiego narządu płciowego.

### 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. Clark JG: A more radical method of performing hysterectomy for cancer of the uterus. Bull Johns Hopkins Hosp 1895; 6: 120.
2. Rumpf H: Sitzung der Berliner Gesellschaft. Geb Gyn Centr Gyn 1895; 31: 849.
3. Ries E: Eine neue Operationsmethode des Uteruscarcinomas. Z Geburtshilfe Gynakol 1897; 37: 518–532.
4. Wertheim E: A discussion on the diagnosis and treatment of carcinoma of the uterus. BMJ 1905; 2: 689–695.
5. Wertheim E: The extended abdominal operation for carcinoma uteri. Translated by Grad H Am J Obstet Dis Women Child 1912; 66: 169.
6. Meigs JV: Carcinoma of the cervix: the Wertheim operation. Surg Gynecol Obstet 1944; 78: 195.
7. Meigs JV: The Wertheim operation for carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 1945; 49: 542.
8. Meigs JV: Radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissections. Report of 100 cases operated on 5 years or more. Am J Obstet Gynecol 1951; 62: 854.
9. Piver MS, Rutledge FN, Smith JP: Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstet Gynecol 1974; 44: 265–272.
10. Yabuki Y, Asamoto A, Hoshiba T *et al.*: A new proposal for radical hysterectomy. Gynecol Oncol 1996; 62: 370–378.
11. Sakuragi N, Todo Y, Kudo M *et al.*: A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving postsurgical bladder function. Int J Gynecol Cancer 2005; 15: 389–397.
12. Fujii S, Takakura K, Matsumura N *et al.*: Precise anatomy of the vesico-uterine ligament for radical hysterectomy. Gynecol Oncol 2007; 104: 186–191.

13. Trimbos JB, Maas CP, Deruiter MC *et al.*: A nerve-sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in Western patients. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 180–186.
14. Raspagliesi F, Ditto A, Fontanelli R *et al.*: Nerve-sparing radical hysterectomy: a surgical technique for preserving the autonomic hypogastric nerve. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 307–314.
15. Höckel M: Laterally extended endopelvic resection: surgical treatment of infrailiac pelvic wall recurrences of gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 306–312.
16. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A *et al.*: Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000; 88: 1877–1882.
17. Ercoli A, Delmas V, Fanfani F *et al.*: Terminologia Anatomica versus unofficial descriptions and nomenclature of the fasciae and ligaments of the female pelvis: a dissection-based comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1565–1573.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Cervical cancer. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf).
19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Uterine neoplasms. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf).
20. Landoni F, Maneo A, Colombo A *et al.*: Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib–IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535–540.
21. Querleu D, Morrow CP: Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 297–303.
22. Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P *et al.*: New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 264–268.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

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

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

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN (10 EUR). The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 40 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
  - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
  - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 For foreign subscribers: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
- By e-mail: [redakcja@ginekologia.com.pl](mailto:redakcja@ginekologia.com.pl).
- By phone: +48 22 651 97 83.
- Filling-in a subscription form, which may be found on the page [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl).
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.

Anna Markowska<sup>1</sup>, Karolina Jaszczyńska-Nowinka<sup>2</sup>,  
Joanna Kaysiewicz<sup>3</sup>, Anna Makówka<sup>3</sup>, Janina Markowska<sup>2</sup>

Received: 16.11.2015

Accepted: 09.12.2015

Published: 31.12.2015

## Angiogeneza w złośliwych nowotworach ginekologicznych

### Angiogenesis in gynecologic malignancies

### Ангиогенеза в злокачественных гинекологических опухолях

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

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

<sup>3</sup> Roche Polska, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Prof. 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, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland. Head of the Department: Professor Krzysztof Drews, MD, PhD

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

<sup>3</sup> Roche Polska, Warsaw, Poland

Correspondence: Professor Anna Markowska, MD, PhD, Department of Perinatology and Women's Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Polna 33, 60-535 Poznan

#### Streszczenie

Angiogeneza ma kluczowe znaczenie dla powstawania i progresji nowotworów złośliwych. Postęp w rozumieniu mechanizmów molekularnych prowadzących do rozwoju nowotworów narządu rodowego przyczynił się do poprawy przeżycia chorych dzięki wdrażaniu leczenia antyangiogenego – skierowanego przeciwko naczyniowośródbłonkowemu czynnikowi wzrostu. W artykule dokonano przeglądu wyników badań nad stosowaniem bewacyzumabu w raku jajnika, które dały podstawę do zarejestrowania leku przez European Medicines Agency w 2011 roku. Ponadto przedstawiono efekty przyjmowania bewacyzumabu w nawrotowym platynoopornym raku jajnika (badanie AURELIA), profil bezpieczeństwa leku (ROSIA) oraz inną, dootrzewnową drogę jego podania. Omówiono także badanie ANTHALYA – próbę zastosowania bewacyzumabu w terapii neoadiuwantowej. Zwrócono uwagę zarówno na lokalizację nawrotów po leczeniu bewacyzumabem, jak i na oporność terapeutyczną oraz ucieczkę przed terapią antyangiogenną. Bewacyzumab stosowany w przetrwałym lub nawrotowym raku szyjki macicy wraz z chemioterapią wydłużał nie tylko całkowite przeżycie, lecz także czas do progresji. Dało to podstawę do rozpoczęcia międzynarodowego badania CECILIA, oceniającego efektywność leczenia i powikłania mu towarzyszące. Prezentowane badania nad zastosowaniem bewacyzumabu w leczeniu raka endometrium przynoszą obiecujące wyniki.

**Słowa kluczowe:** bewacyzumab, rak jajnika, rak szyjki macicy, rak endometrium

#### Abstract

Angiogenesis is crucial for the development and progression of malignant neoplasms. In terms of molecular mechanisms leading to the development of genital malignancies, the development has contributed to improved survival of patients as a result of antiangiogenic therapy, which is targeted against the vascular endothelial growth factor. Vascular endothelial growth factor is a key promoter of angiogenesis and disease progression. Bevacizumab, a humanized anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody, has shown single-agent activity in women with recurrent tumors. This article reviews the results of studies using bevacizumab in ovarian cancer, which gave rise to its registration by the European Medicines Agency in 2011 in Poland. In addition, the effects of bevacizumab in recurrent, platinum-resistant ovarian cancer (AURELIA), the drug's safety profile (ROSIA), other routes of administration (intraperitoneal) as well as an assessment of the efficacy and safety of neoadjuvant bevacizumab (ANTHALYA) were presented. Attention was paid to the location of recurrence after treatment with bevacizumab and escape from antiangiogenic therapy and therapeutic resistance. Bevacizumab combined with chemotherapy in persistent or recurrent cervical cancer improved both – overall survival and time to progression. That has become the baseline for an open-label global safety study (CECILIA) evaluating the efficacy and complications of bevacizumab. The presented study on the use of bevacizumab in the treatment of endometrial cancer shows promising results.

**Key words:** bevacizumab, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer

## Содержание

Ангиогенез имеет важное значение для формирования и прогрессии злокачественных опухолей. Прогресс в понимании молекулярных механизмов, ведущих к развитию рака половых органов, способствовал улучшению выживаемости больных в связи с введением антиангиогенной терапии – направленной против васкулярно-эндотелиального фактора роста. В статье представлены результаты исследований по применению бевацизумаба при раке яичников, положившие начало регистрации препарата Европейским агентством по лекарственным средствам в 2011 году. Кроме того, представлены результаты приема бевацизумаба при рецидивирующем раке яичников (исследование AURELIA), профиль безопасности препарата (ROSIA) и другой, внутривенный метод введения. Анализируется также исследование ANTHALYA – попытка использования бевацизумаба в неoadъювантной терапии. Обращается внимание как на локализацию рецидива после лечения с помощью бевацизумаба, так и на терапевтическое сопротивление и утечку от антиангиогенной терапии. Бевацизумаб, используемый в постоянном или рецидивирующем раке шейки матки в сочетании с химиотерапией не только продлил общую выживаемость, но и время до прогрессирования. Это послужило основанием для начала международного исследования CECILIA, оценивающего эффективность лечения и сопутствующие осложнения. Данное исследование по применению бевацизумаба в лечении рака эндометрия дает обнадеживающие результаты.

**Ключевые слова:** бевацизумаб, рак яичников, рак шейки матки, рак эндометрия

**A**ngiogeneza to dynamiczny i wieloetapowy proces o kluczowym znaczeniu dla rozwoju nowotworów – wzrostu guzów, inwazji i tworzenia przerzutów. Jest regulowana przez wiele czynników, w tym przez komórki śródbłonna naczyń, makrofagi/monocyty, płytki krwi, fibroblasty, komórki tłuszczne oraz białka macierzy pozakomórkowej: integryny i kadheryny<sup>(1,2)</sup>.

Najlepiej poznanym czynnikiem proangiogennym jest rodzina VEGF (*vascular endothelial growth factor*), której promocyjną rolę wykazano w wielu nowotworach złośliwych, m.in. ginekologicznych. Do rodziny VEGF należą: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E oraz PDGF1 i 2 (*platelet-derived growth factor*, czynnik płytkowy). Najsilniejszym promotorem angiogenezy jest VEGF-A, który na skutek alternatywnego składania (*splicing*) ma 10 izoform; najbardziej aktywne to VEGF<sub>165</sub> i VEGF<sub>121</sub>. Wymienione czynniki wiążą się ze specyficznymi receptorami, przede wszystkim VEGFR-1 i VEGFR-2, jak również z VEGFR-3 oraz NRP (neuropilina 1 i 2), będącymi koreceptorami dla VEGFR-1/2; aktywując wewnątrzkomórkowe kinazy, przekazują sygnał promujący angiogenezę<sup>(3,4)</sup>.

Od lat 90. XX wieku obserwuje się postęp w rozwoju terapii antyangiogennych. Poznano już ponad 20 czynników o właściwościach antyangiogennych. Są to m.in. leki otrzymane dzięki inżynierii molekularnej.

Właściwość blokowania wiązania wszystkich izoform VEGF dla receptorów wykazuje bewacyzumab – humanizowane monoklonalne przeciwciało klasy IgG. Uniemożliwia ono powstawanie nowych naczyń, niszczy te już utworzone, a także pozwala na większą penetrację cytostatyku do guza, być może przez normalizację naczyń<sup>(5-7)</sup>.

W 2005 roku Monk i wsp.<sup>(7)</sup> opisali aktywność bewacyzumabu w zaawansowanym, platynoopornym, opornym na leczenie surowiczym raku jajnika. Udokumentowali korzystny czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, co wskazywało na konieczność przeprowadzenia dalszych badań. W 2007 roku pozytywną odpowiedź na monoterapię po niepowodzeniach przynajmniej dwóch linii leczenia cytostatykami przedstawili Burger i wsp.<sup>(8)</sup> oraz Cannistra i wsp.<sup>(9)</sup>

**A**ngiogenesis is a dynamic and multistage process crucial for cancer development – tumor growth, invasion and metastasis. It is regulated by a number of factors, including vascular endothelial cells, macrophages/monocytes, platelets, fibroblasts, mast cells and extracellular matrix proteins: integrins and cadherins<sup>(1,2)</sup>.

The vascular endothelial growth factor (VEGF) family, whose promoting role was shown for a number of malignancies, including gynecologic neoplasms, is the best known pro-angiogenic factor. The VEGF family includes: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E as well as PDGF 1 and 2 (platelet-derived growth factor). VEGF-A, which, as a result of splicing, has 10 isoforms, with the most active VEGF<sub>165</sub> and VEGF<sub>121</sub>, is the strongest promoter of angiogenesis. These factors bind to specific receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2 in particular, but also to VEGFR-3 and NRP (neuropilin-1 and -2), which represent co-receptors for VEGFR-1/2; by activating intracellular kinases they mediate signals promoting angiogenesis<sup>(3,4)</sup>.

A progress in the antiangiogenic therapy has been observed since the 90s of the twentieth century. More than 20 anti-angiogenic agents have been identified so far. These include molecularly engineered drugs.

Bevacizumab, a humanized immunoglobulin G monoclonal antibody, blocks the binding of all VEGF isoforms to receptors. This prevents formation of new vessels, destroys the already formed vessels as well as increases the penetration of cytostatic drugs into tumor tissue, possibly by vasculature normalization<sup>(5-7)</sup>.

In 2005, Monk *et al.*<sup>(7)</sup> described the activity of bevacizumab in advanced, platinum-resistant, refractory serous ovarian cancer. The authors documented a beneficial duration of response to treatment, indicating the need for further research. In 2007, a positive response to monotherapy following at least two prior unsuccessful lines of cytostatic therapy was shown by Burger *et al.*<sup>(8)</sup> and Cannistra *et al.*<sup>(9)</sup>

A phase III clinical trial (GOG-0218, double-blind study) conducted in 1,873 women with cancer stage III and IV (FIGO) was presented during the 2010 ASCO (American

W roku 2010 podczas kongresu ASCO (American Society of Clinical Oncology) przedstawiono wyniki badania III fazy (GOG-0218, podwójnie zaślepione), w którym brały udział 1873 kobiety w III i IV stopniu zaawansowania choroby według FIGO. W badaniu uwzględniono trzy ramiona. W ramieniu kontrolnym (I) pacjentki otrzymywały standardowo paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup>) i karboplatynę (AUC 6,0). Pozostałe dwa to ramiona eksperymentalne: w II chore przyjmowały bevacizumab (pięć podań, od drugiego do szóstego cyklu) w trakcie chemioterapii, a w III – dodatkowo bevacizumab przez 15 cykli jako leczenie konsolidujące. Czas do wystąpienia progresji wynosił w I ramieniu 10,3 miesiąca, w II – 11,2 miesiąca, a w III – 14,1 miesiąca i był statystycznie dłuższy niż w I ramieniu o 3,8 miesiąca ( $p < 0,00010$ ). Nie zaobserwowano różnic w czasie wolnym od progresji choroby (*progression-free survival*, PFS) między ramionami I i II<sup>(10)</sup>.

### ICON 7 – INTERNATIONAL COLLABORATIVE OVARIAN NEOPLASMS

Badanie dotyczyło grupy 1528 kobiet z chorobą w stopniu od I do IV. Po leczeniu chirurgicznym uczestniczki zrandomizowano do dwóch grup. Pierwsza otrzymywała standardową chemioterapię według schematu paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> i karboplatyna (AUC 6,0). W drugiej grupie chorym do standardowej chemioterapii dodano bevacizumab, który po zakończeniu chemioterapii podawano do 12 miesięcy. W ramieniu z bevacizumabem czas do wystąpienia progresji był dłuższy i wynosił 19 miesięcy – vs 17,3 miesiąca przy standardowej chemioterapii. Największą korzyść ze stosowania bevacizumabu odniosły pacjentki z grupy wysokiego ryzyka wznowy. Czas do wystąpienia wznowy po podaniu bevacizumabu wyniósł 21,8 miesiąca – vs 20,3 miesiąca w grupie ze standardową chemioterapią. Czas całkowitego przeżycia wyniósł w grupie z bevacizumabem 36,6 miesiąca – vs 28,8 miesiąca w ramieniu bez bevacizumabu ( $p = 0,002$ )<sup>(11,12)</sup>.

### OCEANS – OVARIAN CANCER EVALUATION OF BEVACIZUMAB AND SAFETY

W badaniu uczestniczyły 484 platynowrażliwe pacjentki w II linii leczenia, podzielone na dwa ramiona. W pierwszym ramieniu chore były leczone karboplatyną (AUC 4) i gemcytabiną w pierwszym i ósmym dniu (100 mg/m<sup>2</sup>) oraz otrzymywały placebo do czasu progresji; w drugim ramieniu podawano dodatkowo bevacizumab (15 mg/kg) przez sześć cykli i następnie do progresji.

U tych uczestniczek, które przyjmowały bevacizumab, czas do progresji wynosił 12,3 miesiąca – vs 8,6 miesiąca u pacjentek z grupy placebo ( $p = 0,0001$ ). U chorych otrzymujących bevacizumab całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie był wyższy niż u pacjentek dostających placebo (61,2% vs 48%). Nie zaobserwowano natomiast różnic w całkowitych przeżyciach<sup>(13–16)</sup>.

Society of Clinical Oncology) Annual Meeting. There were three treatment arms. Control group (I) received standard treatment with paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) and carboplatin (AUC of 6.0). The other two groups were experimental: group II received bevacizumab (5×, cycles 2–6) during chemotherapy, while group III additionally received bevacizumab for 15 cycles as a consolidation treatment. Time to progression was 10.3 months in group I, 11.2 months in group II, while it was 14.1 months in group III, which was statistically longer (by 3.8 months) compared to group I ( $p < 0.00010$ ). No differences were observed in progression-free survival (PFS) between groups I and II<sup>(10)</sup>.

### ICON 7 – INTERNATIONAL COLLABORATIVE OVARIAN NEOPLASMS

A total of 1,528 stage I–IV women participated in the study. After surgical treatment the patients were randomized into two groups. Group 1 received standard chemotherapy regimen of paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> and carboplatin (AUC of 6.0). Group 2 received standard chemotherapy combined with bevacizumab, which was administered for up to 12 months after chemotherapy. Time to progression was longer in the bevacizumab arm, i.e. 19 months vs. 17.3 months in standard therapy.

The highest benefits of bevacizumab therapy were reported in patients at high risk of recurrence. Time to recurrence after bevacizumab treatment was 21.8 months vs. 20.3 months in standard chemotherapy group. The overall survival was 36.6 months in the bevacizumab arm vs. 28.8 months in the non-bevacizumab arm ( $p = 0.002$ )<sup>(11,12)</sup>.

### OCEANS – OVARIAN CANCER EVALUATION OF BEVACIZUMAB AND SAFETY

The study included 484 platinum-sensitive patients receiving second-line therapy, who were divided into two treatment arms. First arm patients received carboplatin (AUC of 4) and gemcitabine on day 1 and 8 (100 mg/m<sup>2</sup>) as well as placebo until progression; second arm patients additionally received bevacizumab (15 mg/kg) for six cycles and next until progression.

Time to progression was 12.3 months in bevacizumab-treated patients and 8.6 months in placebo group ( $p = 0.0001$ ). The overall response rate was higher in bevacizumab-treated patients compared to placebo group (61.2% vs. 48%). No differences were observed in the overall survival<sup>(13–16)</sup>.

### AURELIA – AVASTIN USE IN RESISTANT EPITHELIAL CANCER

The study was conducted in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer. The participants were divided into two treatment arms. Group 1 received chemotherapy (liposomal doxorubicin, topotecan or paclitaxel), group 2 received chemotherapy plus bevacizumab at a dose

## AURELIA – AVASTIN USE IN RESISTANT EPITHELIAL CANCER

Badanie dotyczyło platynoopornych pacjentek z nawracającym rakiem jajnika. Uczestniczki zostały podzielone na dwie grupy. Pierwsza otrzymywała chemioterapię (dokso-rubicynę liposomalną, topotekan lub paklitaksel), w drugiej do chemioterapii dołączono bewacyzumab w dawce 15 mg/kg. Pacjentki leczono do momentu pojawienia się progresji, która u chorych otrzymujących bewacyzumab następowała później (6,7 vs 3,4;  $p = 0,001$ ). Nie odnotowano różnic w całkowitych przeżyciach<sup>(17,18)</sup>.

## ROSIA – RESEARCH IN OVARIAN CANCER: SAFETY WITH AVASTIN

Badanie zakończono w 2015 roku. Uczestniczyły w nim 1021 pacjentek z rakiem jajnika w stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO IIB–IV lub o zróżnicowaniu histopatologicznym G3, lub z rakiem jasnokomórkowym w stopniu I–IIA. Po pierwotnym zabiegu operacyjnym chore otrzymywały 4–8 cykli chemioterapii (paklitaksel co tydzień bądź co 3 tygodnie, karboplatyna i bewacyzumab w dawce 15 mg/kg albo 7,5 mg/kg), a następnie – bewacyzumab do progresji lub do 24 miesięcy.

Pierwotnym punktem końcowym było bezpieczeństwo. Proteinuria i nadciśnienie tętnicze to najczęściej opisywane działania niepożądane terapii (50,8% i 55,0%). Wtórny punktem końcowym był czas wolny od progresji, który wyniósł 25,5 miesiąca i okazał się najdłuższy spośród dotąd odnotowanych<sup>(19,20)</sup>.

Wyniki badań nad bewacyzumabem dały podstawę do wydania przez European Medicines Agency – w listopadzie 2011 roku – decyzji o rejestracji leczenia chorych z zaawansowanym rakiem jajnika i jajowodu oraz pierwotnym rakiem otrzewnej (FIGO IIIB, IIIC i IV).

## LECZENIE DOOTRZEWNOWE, LOKALIZACJA NAWROTÓW, UCIECZKA PRZED TERAPIĄ ANTYANGIOGENNĄ, BEZPIECZEŃSTWO BEWACYZUMABU

W 2013 roku podczas kongresu ASCO zaprezentowano pilotażowe badanie kliniczne przeprowadzone w Chinach – dotyczące dootrzewnowego podawania bewacyzumabu łącznie z dootrzewnową hipertermiczną chemioterapią cisplatyną w leczeniu nawracającego wodobrzusza. Stwierdzono dobrą odpowiedź terapeutyczną, statystycznie znaczącą w porównaniu z grupą kontrolną, oraz lepszą jakość życia (*quality of life*, QoL) pacjentek<sup>(21)</sup>.

Inny sposób leczenia pacjentek z platynoopornym rakiem jajnika – metronomiczne podawanie cyklofosfamid z bewacyzumabem – przedstawił Pujade-Lauraine. W wyniku zastosowania terapii zauważono spadek markerów komórek macierzystych CD133+/CD44+/CD24+<sup>(22,23)</sup>.

of 15 mg/kg. The patients were treated until progression, which was delayed in bevacizumab-treated patients (6.7 vs. 3.4;  $p = 0.001$ ). No differences were observed in the overall survival<sup>(17,18)</sup>.

## ROSIA – RESEARCH IN OVARIAN CANCER: SAFETY WITH AVASTIN

The study was completed in 2015. It included 1,021 patients with FIGO IIB–IV or G3 ovarian cancer or stage I–IIA clear cell carcinoma. After surgical treatment, the patients received 4–8 chemotherapy cycles (paclitaxel every week or every 3 weeks, carboplatin and bevacizumab at a dose of 15 mg/kg or 7.5 mg/kg), followed by bevacizumab until progression or up to month 24.

Safety was the primary endpoint. Proteinuria and hypertension were the most commonly reported adverse effects (50.8% and 55.0%). Progression-free survival, which was 25.5 months and was the longest of the previously reported, was the secondary endpoint<sup>(19,20)</sup>.

The bevacizumab findings gave rise to its registration by the European Medicines Agency in November 2011 for the treatment of patients with advanced ovarian and fallopian tube cancer as well as primary peritoneal cancer (FIGO IIIB, IIIC and IV).

## INTRAPERITONEAL THERAPY, TUMOR LOCATION, ANTIANGIOGENIC THERAPY ESCAPE, BEWACYZUMAB SAFETY

A pilot clinical trial on the intraperitoneal bevacizumab combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin in recurrent ascites, which was conducted in China, was presented during 2013 ASCO Meeting. Good therapeutic response, statistically significant compared to controls, as well as improved quality of life (QoL) were observed in patients<sup>(21)</sup>. A different type of treatment in patients with platinum-resistant ovarian cancer, involving metronomic cyclophosphamide and bevacizumab, was presented by Pujade-Lauraine. As a result of therapy, a decrease in CD133+/CD44+/CD24+ stem cell markers was observed<sup>(22,23)</sup>.

The location of recurrent ovarian tumors in patients who received bevacizumab in addition to cytostatic agents is a very interesting finding. In 2012, Robinson *et al.*<sup>(24)</sup> showed that patients with recurrence who received intraperitoneal therapy more frequently developed extraperitoneal tumors; pleural cavity followed by the central nervous system and the skin were the most common locations. A year later, Rauh-Hain *et al.*<sup>(25)</sup> confirmed the increased incidence of extraperitoneal tumors (mostly in the lungs and pleura) in women treated according to bevacizumab regimen compared to non-bevacizumab patients.

Despite the use of cytostatic agents combined with bevacizumab, antiangiogenic therapy escape and therapeutic



Niezwykle interesującym spostrzeżeniem jest lokalizacja nawrotów raka jajnika u chorych, które oprócz cytostatyków otrzymywały bewacyzumab. W 2012 roku Robinson i wsp.<sup>(24)</sup> wykazali, że wśród pacjentek z nawrotem poddanych terapii IP (dootrzewnowej – *intraperitoneal*) częściej rozwijały się nawroty pozaotrzewnowe; głównym miejscem była jama opłucnej, następnie ośrodkowy układ nerwowy i skóra. Rok później Rauh-Hain i wsp.<sup>(25)</sup> potwierdzili większą częstość pozaotrzewnowych nawrotów (dotyczyło to zwłaszcza płuc i opłucnej) u kobiet leczonych schematem zawierającym bewacyzumab w porównaniu z chorymi, u których nie zastosowano bewacyzumabu. Mimo przyjmowania cytostatyków z bewacyzumabem u pacjentek występują ucieczka przed terapią antyangiogenną i oporność terapeutyczna. Za jeden z mechanizmów ucieczki uważa się selekcję populacji klonów komórkowych zdolnych do zwiększonej ekspresji alternatywnych szlaków proangiogennych. Jak się wydaje, w mechanizmie tym bierze udział hipoksja, wspierająca angiogenezę. Inny mechanizm ucieczki to mikroRNA rozregulowane przez nowotwór lub ekspresję innych czynników uczestniczących w angiogenezie, takich jak perycyty, płytki krwi, fibroblasty i prekursorzy wywodzące się ze szpiku kostnego<sup>(26)</sup>.

W trakcie kongresu ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) w 2015 roku przedstawiono wyniki badania ANTHALYA. Dotyczyło ono chorych z zaawansowanym, pierwotnie nieoperacyjnym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub otrzewnej (stopień IIIC/IV), u których zastosowano neoadiuwantowe leczenie w postaci 1–4 kursów standardowej chemioterapii: karboplatyna + paklitaksel w jednym ramieniu oraz karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab przez trzy cykle w drugim ramieniu. Oceniano bezpieczeństwo stosowania schematu zawierającego bewacyzumab w czasie chemioterapii oraz następczej IDS (*interval debulking surgery*), którą przeprowadzano po 28 dniach od ostatniego podania chemioterapii. Nie stwierdzono, by dodanie bewacyzumabu zwiększało liczbę działań niepożądanych w czasie NACHT (neoadiuwantowej chemioterapii) lub po operacji. Punkt końcowy, którym była jakość zabiegu (odsetek resekcji całkowitych), zostanie przedstawiony później<sup>(27)</sup>.

## RAK SZYJKI MACICY

W 2009 roku The Gynecologic Oncology Group (GOG) przedstawiła zachęcające wyniki badania II fazy leczenia bewacyzumabem chorych z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy<sup>(28)</sup>.

W 2014 roku Tewari i wsp.<sup>(29)</sup> opublikowali wynik badania III fazy – GOG 240, w którym brały udział 452 kobiety ze 164 ośrodków onkologicznych w Stanach Zjednoczonych i Hiszpanii leczone z powodu nawrotowego, przetrwałego bądź przerzutowego raka szyjki macicy. Chore zrandomizowano do czterech ramion:

- leczone cisplatyną i paklitaksem;
- leczone cisplatyną, paklitaksem i bewacyzumabem;

resistance are observed in patients. A selection of cell clone population able to upregulate the expression of alternative pro-angiogenic pathways is considered one of the mechanisms underlying the escape. It seems that hypoxia, which promotes angiogenesis, is involved in the mechanism. Another escape mechanism involves microRNA dysregulation induced by the tumor or the expression of other factors involved in the angiogenesis, such as pericytes, platelets, fibroblasts and precursors derived from the bone marrow<sup>(26)</sup>.

ANTHALYA results were presented during the 2015 ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) Meeting. The study included patients with advanced, primarily inoperable ovarian cancer, fallopian tube cancer or peritoneal cancer (stage IIIC/IV), who received neoadjuvant therapy involving 1–4 courses of standard chemotherapy: carboplatin + paclitaxel in one treatment arm and carboplatin + paclitaxel + bevacizumab for three cycles in the other arm. The study assessed the safety of bevacizumab-containing regimen during chemotherapy and the subsequent IDS (interval debulking surgery), which was performed 28 days after the last administration of chemotherapy. It was found that bevacizumab did not increase the number of adverse effects during neoadjuvant chemotherapy (NACHT) or after the surgery. The endpoint, i.e. the quality of the procedure (total resection rate), will be presented later<sup>(27)</sup>.

## CERVICAL CANCER

In 2009, The Gynecologic Oncology Group (GOG) presented some promising findings from phase II study on bevacizumab in patients with persistent or recurrent cervical cancer<sup>(28)</sup>.

In 2014, Tewari *et al.*<sup>(29)</sup> published phase III GOG 240 study including 452 women from 164 cancer centers in United States and Spain, who were treated due to recurrent, persistent or metastatic cervical cancer. The patients were randomized into four treatment arms:

- cisplatin and paclitaxel;
- cisplatin, paclitaxel and bevacizumab;
- topotecan and paclitaxel;
- topotecan, paclitaxel and bevacizumab.

During an over 20-month follow-up period, a significant improvement in both the overall survival (OS: 17 months *vs.* 13.3 months;  $p = 0.004$ ) and progression-free survival (PFS: 8.2 months *vs.* 5.9 months;  $p = 0.002$ ) was reported in the group additionally receiving bevacizumab compared to patients administered cytostatic agents alone. Increased incidence of hypertension (25% *vs.* 2%), venous thrombosis (8% *vs.* 1%) and intestinal fistula (13% *vs.* 0%) were found in bevacizumab-treated patients. The results of GOG 240 trial were reassessed after a year and it was found that bevacizumab did not decrease the QoL<sup>(30)</sup>.

CECILIA (Cervical Cancer Study to Investigate Carboplatin, Paclitaxel and Bevacizumab) trial, a single-arm phase III

- leczone topotekaniem i paklitakselem;
  - leczone topotekaniem, paklitakselem i bewacyzumabem.
- W czasie ponad 20-miesięcznej obserwacji odnotowano znaczące wydłużenie całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*: 17 miesięcy vs 13,3 miesiąca;  $p = 0,004$ ), a także czasu do progresji (PFS: 8,2 miesiąca vs 5,9 miesiąca;  $p = 0,002$ ) w grupie leczonej dodatkowo bewacyzumabem w porównaniu z grupą leczoną jedynie cytostatykami. U kobiet z grupy przyjmującej bewacyzumab stwierdzono większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego (25% vs 2%), zakrzepicy żyłnej (8% vs 1%) i przetok jelitowych (13% vs 0%). Rok później powtórnie przeanalizowano wyniki badania GOG 240 i uznano, że leczenie bewacyzumabem nie pogorszyło znacząco QoL<sup>(30)</sup>.

Podczas kongresu ESGO w 2015 roku zaprezentowano badanie kliniczne CECILIA (Cervical Cancer Study to Investigate Carboplatin, Paclitaxel and Bevacizumab) – rozpoczęte w sierpniu jednoramienne badanie III fazy, w którym biorą udział ośrodki onkologiczne z Europy, Ameryki Południowej i Środkowej oraz Afryki Południowej. Do badania kwalifikowane są pacjentki z przetrwałym, nawrotowym i przerzutowym rakiem szyjki macicy. Leczenie polega na podawaniu co 3 tygodnie paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup>), karboplatyny (AUC 5) oraz bewacyzumabu (15 mg/kg) do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności; rekomendowanych jest sześć cykli. Punkt końcowy to częstość rozwoju ciężkich powikłań (perforacje jelit, przetoki jelitowo-pochwowe), a także ocena OS i PFS zgodnie z kryteriami RECIST. Badanie ma być monitorowane przez 24 miesiące<sup>(31)</sup>.

## RAK ENDOMETRIUM

GOG przedstawiła wyniki leczenia bewacyzumabem nawrotowego lub przetrwałego raka endometrium<sup>(32)</sup>. Wszystkie pacjentki były uprzednio leczone jednym albo dwoma kursami cytostatyków (odpowiednio 63,5% i 36,5%), a połowa z nich – napromienianiem. Nie zaobserwowano ciężkich powikłań po terapii, a mediana czasu wolnego od choroby i całkowitego przeżycia wynosiła odpowiednio 4,2 i 10,5 miesiąca; 13% chorych uzyskało całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, a u ponad 40% kobiet czas wolny od choroby trwał przynajmniej 6 miesięcy. Zwrócono uwagę, że wyższe stężenia VEGF-A (oznaczane w archiwalnych kostkach parafinowych) wiązały się z gorszym rokowaniem.

### Konflikt interesów

Joanna Kaysiewicz i Anna Makówka są pracownikami firmy Roche Polska Sp. z o.o. Pozostali 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.

study which began in August and included cancer centers in Europe, and Central America and South Africa, was presented during 2015 ESGO Meeting. The study enrolled patients with persistent, recurrent and metastatic cervical cancer. The treatment involves the administration (every 3 weeks) of paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), carboplatin (AUC of 5) and bevacizumab (15 mg/kg) until disease progression or unacceptable toxicity; six cycles are recommended. The incidence of severe complications (intestinal perforation, intestinal-vaginal fistula) as well as OS and PFS assessment according to RECIST criteria are the primary endpoints. The study will be monitored for 24 months<sup>(31)</sup>.

## ENDOMETRIAL CANCER

The GOG presented the outcomes of bevacizumab therapy in recurrent or persistent endometrial cancer<sup>(32)</sup>. All patients were previously treated with one or two cytostatic courses (63.5% and 36.5%, respectively), and half of them received radiation therapy. No severe complications were observed, and the median of the disease-free and overall survival was 4.2 and 10.5 months, respectively; complete or partial response to treatment was achieved in 13% of patients, and the disease-free survival was at least 6 months in more than 40% of patients. It was noted that higher VEGF-A levels (assayed using archival paraffin tissue blocks) were associated with a worse prognosis.

### Conflict of interest

Joanna Kaysiewicz and Anna Makówka are employees of Roche Poland Sp. o.o. The other authors of this publication do not report any financial or personal connections with other people or organizations which would have had influence on the content of the publication or which would claim the rights to this publication.

### Piśmiennictwo / References

1. D'Andrea LD, Del Gatto A, Pedone C *et al.*: Peptide-based molecules in angiogenesis. *Chem Biol Drug Des* 2006; 67: 115–126.
2. Marech I, Leporini C, Ammendola M *et al.*: Classical and non-classical proangiogenic factors as a target of antiangiogenic therapy in tumor microenvironment. *Cancer Lett* 2015. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.028.
3. Otrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI: Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 38: 258–268.
4. Burger RA: Overview of anti-angiogenic agents in development for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 230–238.
5. Randall LM, Monk BJ: Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 497–504.
6. Schmitt J, Matei D: Targeting angiogenesis in ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 272–283.
7. Monk BJ, Choi DC, Pugmire G *et al.*: Activity of bevacizumab (rhuMAB VEGF) in advanced refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 902–905.
8. Burger RA, Sill MW, Monk BJ *et al.*: Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5165–5171.

9. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT *et al.*: Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5180–5186.
10. Burger RA, Brady MF, Bookman MA *et al.*: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473–2483.
11. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer JN: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–2496.
12. Kristensen G, Perren T, Qian W *et al.*: Result of interim analysis of overall survival in the GCIg ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl), abstr. 5006.
13. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA *et al.*: An updated safety analysis of OCEANS, a randomized, double-blind, phase III trial of gemcitabine (G) and carboplatin (C) with bevacizumab (BV) or placebo (PL) followed by BV or PL to disease progression (PD) in patients with platinum-sensitive (Plat-S) recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl 15), abstr. 5054.
14. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA *et al.*: OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2039–2045.
15. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR *et al.*: Independent radiologic review: bevacizumab in combination with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133: 105–110.
16. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR *et al.*: Final analysis of overall survival in OCEANS, a randomized phase III trial of gemcitabine, carboplatin, and bevacizumab followed by bevacizumab until disease progression in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting, 22–25 March: abstr. 137.
17. Witteveen P, Lortholary A, Fehm T *et al.*: Final overall survival (OS) results from AURELIA, an open-label randomised phase III trial of chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (BEV) for platinum-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *Eur J Cancer* 2013; 49: S3–S4.
18. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B *et al.*: Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1302–1308.
19. Mendiola C, Davidenko I, Colombo N *et al.*: ROSIA: a single-arm study in more than 1000 patients (pts) receiving front-line bevacizumab (BEV) + chemotherapy (CT) for ovarian cancer (OC). *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 9): ix322–ix323.
20. Colombo N, Conte PF, Pignata S *et al.*: Bevacizumab in ovarian cancer: focus on clinical data and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 97: 335–348.
21. Zhao H, Du N, Fu Y *et al.*: Clinical study of intraperitoneal injection bevacizumab (BV) combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy (CT) in treatment of malignant ascites of ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol*. 2013; 31 (Suppl), abstr. 46F.
22. Pujade-Lauraine E: Bevacizumab and oral metronomic cyclophosphamide in platinum-resistant ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2013; 24: 209–211.
23. Vives M, Ginestà MM, Gracova K *et al.*: Metronomic chemotherapy following the maximum tolerated dose is an effective anti-tumour therapy affecting angiogenesis, tumour dissemination and cancer stem cells. *Int J Cancer* 2013; 133: 2464–2472.
24. Robinson WR, Beyer J, Griffin S *et al.*: Extraperitoneal metastases from recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 43–46.
25. Rauh-Hain JA, Guseh SH, Esselen KM *et al.*: Patterns of recurrence in patients treated with bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1219–1225.
26. Bottsford-Miller JN, Coleman RL, Sood AK: Resistance and escape from antiangiogenesis therapy: clinical implications and future strategies. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4026–4034.
27. Selle F, Gouy S, Lambaudie E *et al.*: Safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: data from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer* 2015; 51 (Suppl 3): S553.
28. Monk BJ, Sill MW, Burger RA *et al.*: Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1069–1074.
29. Tewari KS, Sill MW, Long III HJ *et al.*: Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 734–743.
30. Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB *et al.*: Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol* 2015; 16: 301–311.
31. Redondo A, Colombo N, McCormack M *et al.*: CECILIA: an open-label global safety study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel therapy in patients with metastatic, recurrent or persistent cervical cancer. *ESGO 2015*: abstr. 1078.
32. Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM *et al.*: Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2259–2265.

Anita Olejek, Ewa Horzelska

Received: 07.12.2015

Accepted: 17.12.2015

Published: 31.12.2015

## Choroba zakrzepowo-zatorowa jako istotny problem kliniczny w grupie pacjentek z nowotworami narządu płciowego

### Venous thromboembolism as an essential clinical problem in the group of patients with gynecologic cancer

### Тромбоэмболия, как важная клиническая проблема у больных с генитальными опухолями

Klinika Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu. Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Anita Olejek  
Adres do korespondencji: Klinika Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu, ul. Batorego 15, 41-902 Bytom

Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecological Oncology in Bytom. Head of the Department: Professor Anita Olejek, MD, PhD  
Correspondence: Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecological Oncology in Bytom, Batorego 15, 41-902 Bytom

#### Streszczenie

Nowotwory złośliwe stanowią czynnik dużego i bardzo dużego ryzyka powikłań zakrzepowych. Ryzyko zakrzepicy żyłnej u pacjentów z chorobą nowotworową wzrasta 4–7-krotnie i jest ono szczególnie wysokie w pierwszych miesiącach po ustaleniu rozpoznania. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa najczęściej występuje w postaci zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru tętnicy płucnej. Stanowi najczęstsze powikłanie, a jednocześnie jest drugą po nowotworze przyczyną śmierci pacjentów onkologicznych. Obecnie stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych jest postępowaniem rekomendowanym zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową rekomenduje się w przypadku pacjentów onkologicznych poddawanych operacjom w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej, a jej stosowanie powinno zostać wydłużone do co najmniej 4 tygodni po zabiegu, z rozważeniem kontynuacji do 6 miesięcy, a nawet bezterminowo. Ocena ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz włączenie odpowiedniej profilaktyki/leczenia przeciwzakrzepowego jest nieodzownym elementem opieki nad pacjentami onkologicznymi. Jednocześnie istnieje potrzeba edukacji pacjentek z chorobą nowotworową w zakresie podwyższonego ryzyka wystąpienia u nich żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Rosnąca świadomość pacjentek przyczyni się do łatwiejszej akceptacji stosowanych leków.

**Słowa kluczowe:** zakrzepica żylna, profilaktyka, nowotwór, heparyna

#### Abstract

Malignancies are a high and a very high risk factor for thrombotic complications. The risk of venous thromboembolism is 4–7 fold increased in patients with cancer, and is particularly high in the first months after diagnosis. Venous thromboembolism most often occurs as deep vein thrombosis and pulmonary embolism. It is the most common complication and, at the same time, the second leading cause of death in cancer patients, after cancer itself. At present, low molecular weight heparins are recommended for both, prophylaxis and treatment of venous thromboembolism. Pharmacological antithrombotic prophylaxis is recommended for cancer patients undergoing abdominal or pelvic surgical procedures, and should be extended to at least 4 weeks after the procedure. Prophylaxis of up to 6 months or even for an indefinite period of time can be considered. Risk assessment for thromboembolic complications as well as the inclusion of appropriate antithrombotic prevention/treatment are essential components of care for cancer patients. At the same time, there is a need to educate cancer patients on their increased risk of venous thromboembolism. The growing awareness of patients will help them accept medications they use.

**Key words:** venous thromboembolism, prophylaxis, cancer, heparin

## Содержание

Злокачественные опухоли являются важным фактором и характеризуются очень высоким риском тромботических осложнений. Риск развития венозной тромбоэмболии у пациентов с раком повышается в 4–7 раз, и он чрезвычайно высок в первые месяцы после установления диагноза. Венозная тромбоэмболия встречается чаще всего в виде тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Это самое частое осложнение, и одновременно являющееся второй, после опухоли, причиной смерти у онкологических больных. В настоящее время применение низкомолекулярного гепарина рекомендуется в качестве процедуры для профилактики и лечения венозных тромбозов. Фармакологическая антитромботическая профилактика рекомендуется в случае онкологических больных, перенесших операцию в области брюшной полости или меньшего таза, а ее применение должно длиться минимум 4 недели после операции, с рассмотрением продолжения до 6 месяцев, или даже на неопределенный срок. Оценка риска тромбоемболических осложнений и включение соответствующих мер профилактики/антикоагулянтного лечения является важным компонентом помощи онкологическим пациентам. В то же время, существует необходимость информирования пациенток, больных раком, о повышенном риске выступления у них венозной тромбоэмболии. Растущая осведомленность пациенток позволит легче смириться с необходимостью принятия лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** венозный тромбоз, профилактика, рак, гепарин

**N**owotwory złośliwe stanowią czynnik dużego i bardzo dużego ryzyka powikłań zakrzepowych<sup>(1)</sup>. Ryzyko zakrzepicy żyłnej u chorych na nowotwory wzrasta 4–7-krotnie i jest ono szczególnie wysokie w pierwszych miesiącach po ustaleniu rozpoznania<sup>(2,3)</sup>. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) najczęściej występuje w postaci zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru tętnicy płucnej. Wśród innych powikłań zakrzepowych choroby nowotworowej należy wymienić zakrzepicę wędrującą (zespół Trousseau), zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation*, DIC), zakrzepicę żył wątrobowych i żyły wrotnej, zakrzepową płamicę małopłytkową czy niebakteryjne zapalenie wsierdzia. ŻChZZ w wielu przypadkach poprzedza rozpoznanie nowotworu, jednak nie zaleca się poszukiwania nowotworu u pacjentów z idiopatyczną ŻChZZ. Wskazane jest natomiast przeprowadzenie w tej grupie chorych badania na krew utajoną w kale, badania radiologicznego klatki piersiowej oraz oceny urologicznej i ginekologicznej<sup>(4)</sup>. Istotę klinicznego problemu, jakim dla pacjentek onkologicznych jest ŻChZZ, podkreśla fakt, iż jest to najczęstsze powikłanie, a jednocześnie druga po samym nowotworze przyczyna śmierci w tej grupie chorych<sup>(5)</sup>. Co więcej, leczenie onkologiczne (operacja, chemioterapia i radioterapia) nasila tendencje zakrzepowo-zatorowe, a ryzyko nawrotu ŻChZZ u osób z nowotworem złośliwym jest 2–5 razy większe w porównaniu z pacjentami bez nowotworu<sup>(6)</sup>. Ponadto wystąpienie ŻChZZ u chorych z nowotworem złośliwym znacznie pogarsza rokowanie, co przekłada się na skrócenie czasu przeżycia pacjentów<sup>(7)</sup>. Za mechanizmy prokoagulatoryjne w chorobie nowotworowej odpowiadają czynnik tkankowy i prokoagulant nowotworowy. Czynnik tkankowy jest glikoproteiną produkowaną przez komórki nabłonka w odpowiedzi na jego uszkodzenie, natomiast prokoagulant nowotworowy (*cancer procoagulant*, CP), będący proteinazą cysteinową wytwarzaną jedynie przez komórki nowotworowe, uruchamia kaskadę krzepnięcia poprzez aktywację czynnika X.

**M**alignancies are a high and a very high risk factor for thrombotic complications<sup>(1)</sup>. The risk of venous thromboembolism (VTE) is 4–7 fold increased in patients with cancer, and is particularly high in the first months after diagnosis<sup>(2,3)</sup>. VTE most often occurs as deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Other thrombotic complications in cancer patients include Trousseau's syndrome, disseminated intravascular coagulation (DIC), the Budd–Chiari syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and non-bacterial thrombotic endocarditis (NBTE). Although VTE precedes cancer diagnosis in many cases, the search for tumor in patients with idiopathic VTE is not recommended. However, these patients should undergo fecal occult blood testing, chest x-ray as well as urological and gynecologic evaluation<sup>(4)</sup>. The importance of the clinical problem of VTE in cancer patients is emphasized by the fact that this is the most common complication and, at the same time, the second leading cause of death in this group of patients, after cancer itself<sup>(5)</sup>. Furthermore, cancer treatment (surgery, chemotherapy and radiotherapy) increases thromboembolic tendency, with a 2–5-fold higher risk of VTE recurrence in cancer patients compared to cancer-free individuals<sup>(6)</sup>. Also, VTE significantly worsens the prognosis in patients with malignancies, leading to a reduction in the survival time<sup>(7)</sup>. Tissue factor and cancer procoagulant are factors that play a role in the procoagulatory mechanisms in cancer patients. The tissue factor is a glycoprotein produced by the epithelial cells in response to their damage, while the cancer procoagulant (CP) is a cysteine proteinase produced only by cancer cells, which triggers the coagulation cascade through factor X activation. Other factors responsible for the increased coagulation in neoplastic processes include inflammatory responses to tumor, increased platelet activation and aggregation as well as inhibition of fibrinolysis<sup>(8–11)</sup>. The risk of VTE is particularly high in patients with mucinous adenocarcinomas

Pozostałe czynniki odpowiedzialne za wzmożone procesy krzepnięcia w przypadkach procesu nowotworowego to odpowiedź zapalna na obecność guza, wzmożona aktywacja i agregacja płytek krwi oraz hamowanie procesu fibrylizacji<sup>(8-11)</sup>. Ryzyko ŻChZZ jest szczególnie wysokie w przypadku gruczolakoraków śluzowotwórczych (rak jajnika), które produkują częściowo wydzielane do krwi zmienione, glikozylowane cząstki mucyny o właściwościach trombogennych<sup>(12)</sup>.

Zwiększone ryzyko wystąpienia ŻChZZ u pacjentek z nowotworem narządów płciowych wynika z występujących w tej grupie chorych wspólnych dla nowotworu oraz ŻChZZ czynników ryzyka. W przypadku raka trzonu macicy są nimi starszy wiek (>60 lat), otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy też zaburzenia równowagi estrogeno-progesteronowej. Ponadto metodą leczenia z wyboru w przypadku większości raków narządu płciowego jest leczenie chirurgiczne. Zabiegi te w zdecydowanej większości trwają długo i obejmują swoim zasięgiem rozległy obszar jamy brzusznej i miednicy mniejszej, co powoduje długotrwałe unieruchomienie, często uszkodzenie ściany naczyń żylnych i uwalnianie do krwi czynników aktywujących krzepnięcie. Zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych wiąże się również z chemioterapią, radioterapią, hormonoterapią, a także terapią bewacyzumabem czy tamoksyfenem.

Częstość występowania klinicznie jawnej ŻChZZ w grupie pacjentek z nowotworem narządów płciowych sięga 3,4%; w przypadku raka jajnika odsetek ten wynosi 2,8–6,1%, z czego 70% powikłań zakrzepowych występuje w pierwszych 2 miesiącach po rozpoczęciu chemioterapii<sup>(13-15)</sup>. Kobiety chorujące na raka trzonu macicy obciążone są 11-krotnie większym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ w porównaniu z populacją kobiet bez nowotworu. W przypadku raka szyjki macicy we wczesnym stopniu zaawansowania ryzyko ŻChZZ sięga 2–8%<sup>(16)</sup>.

Zgodnie z polskimi wytycznymi profilaktyki i leczenia ŻChZZ u pacjentów poddawanych operacjom w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej należy ocenić ryzyko wystąpienia ŻChZZ na podstawie skali Capriniego, a następnie wdrożyć odpowiednie postępowanie<sup>(1)</sup>.

W profilaktyce przeciwzakrzepowej dysponujemy metodami mechanicznymi (pończochy o stopniowym ucisku oraz przerywany ucisk pneumatyczny kończyn dolnych), heparynami niefrakcjonowanymi (HNF) oraz heparynami drobnocząsteczkowymi (HDCz), wybiórczymi inhibitorami czynnika Xa, antagonistami witaminy K oraz bezpośrednimi inhibitorami trombiny. Dobór metody profilaktyki ŻChZZ powinien być zawsze indywidualny, uzależniony od charakterystyki danej pacjentki. Ponadto należy zawsze uwzględnić dostępność danego środka, jego koszt oraz możliwości monitorowania efektu przeciwwkrzepliwego.

HDCz są lekami o dobrze udokumentowanej skuteczności zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu ŻChZZ. Do ich niewątpliwych zalet należą łatwość podawania oraz brak konieczności regularnej kontroli układu krzepnięcia w odróżnieniu

(ovarian cancer), which produce altered glycosylated mucin particles with thrombogenic properties<sup>(12)</sup>.

The increased risk of VTE in patients with gynecologic cancer is due to risk factors common for cancer and VTE. For endometrial cancer, these are advanced age (>60 years), obesity, hypertension, diabetes or estrogen-progesterone imbalance. Furthermore, surgery is the treatment of choice for most genital cancers. Such procedures usually last long and cover large abdominal and pelvic areas, which results in a long-term immobilization, frequent venous wall damage and the release of blood clotting factors into the bloodstream. The increased risk of thromboembolism is also related to chemotherapy, radiotherapy and hormone therapy as well as therapy using bevacizumab or tamoxifen.

The incidence of clinically definite VTE reaches 3.4% in the group of patients with gynecologic cancer, including 2.8–6.1% in ovarian cancer patients, with 70% of thrombotic complications in the first 2 years after the onset of chemotherapy<sup>(13-15)</sup>. Patients with endometrial cancer have an 11-fold higher risk of VTE compared to cancer-free women. For early stage cervical cancer, the risk of VTE is 2–8%<sup>(16)</sup>.

According to Polish guidelines on VTE prevention and treatment in patients undergoing abdominal or pelvic surgeries, VTE risk assessment based on Caprini score followed by appropriate clinical management is necessary<sup>(1)</sup>.

Mechanical methods (graduated compression stockings and intermittent pneumatic compression of the lower limbs), unfractionated heparins (UFH) and low molecular weight heparins (LMWH), selective factor Xa inhibitors, vitamin K antagonists as well as direct thrombin inhibitors are available for antithrombotic prophylaxis. The choice of VTE prophylactic method should be always patient-tailored and based on patient characteristics. Furthermore, the availability and the cost of a certain method as well as the possibilities of anticoagulant effect monitoring should be always taken into account.

LMWHs are drugs with well-documented efficacy both in VTE prophylaxis and treatment. Their unquestionable advantages include easy administration and no need for regular coagulation system monitoring as opposed to unfractionated heparin therapy, which requires activated partial thromboplastin time (APTT) monitoring. The angiostatic activity, which is due to e.g. activation of tissue factor pathway inhibitor (TFPI/TFPI2), modulation of TF/VIIa activity as well as direct effects on matrix degradation enzymes, and thus the first stage of angiogenesis, is unquestionably a significant benefit of LMWHs<sup>(17-20)</sup>.

According to the guidelines of the National Comprehensive Cancer Network and the International Society on Thrombosis and Haemostasis, antithrombotic prophylaxis should be implemented in all hospital patients with active neoplastic disease, regardless of the reason for admission to hospital, unless there are contraindications to its use<sup>(21,22)</sup>.

od terapii heparynami niefrakcjonowanymi, która wymaga kontroli czasu kaolinowo-kefalinowego (*activated partial thromboplastin time*, APTT). Niewątpliwie istotną zaletą HDCz, szczególnie w aspekcie choroby nowotworowej, jest ich działanie angiostatyczne, które wynika m.in. z aktywacji tkankowego inhibitora wzrostu naczyń TFPI/TFPI2, modulowania aktywności kompleksu TF/VIIa oraz bezpośredniego wpływu na aktywność enzymów degradujących matryks, a więc pierwszy etap angiogenezy<sup>(17–20)</sup>.

Zgodnie z zaleceniami National Comprehensive Cancer Network oraz International Society on Thrombosis and Haemostasis profilaktykę przeciwzakrzepową należy wdrożyć u każdego hospitalizowanego pacjenta z aktywną chorobą nowotworową niezależnie od przyczyny przyjęcia do szpitala, o ile nie istnieją przeciwwskazania do jej stosowania<sup>(21,22)</sup>. Farmakologiczna profilaktyka przeciwzakrzepowa jest również rekomendowana w przypadku pacjentów onkologicznych poddawanych operacjom w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej i powinna być kontynuowana przez co najmniej 4 tygodnie po zabiegu<sup>(23–27)</sup>. Jak wykazali Schmeler i wsp., postępowanie takie zmniejsza ryzyko wystąpienia ŻChZZ w okresie 30 dni po operacji, jednak nie ma wpływu na ryzyko powikłań zakrzepowych w późniejszym okresie pooperacyjnym<sup>(15)</sup>. Stąd też w przypadku chorych z aktywną chorobą nowotworową zasadne jest stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej HDCz przez co najmniej 3–6 miesięcy, a nawet przewlekle. Postępowanie to jest zgodne z wieloma wytycznymi<sup>(21–23)</sup>. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne u chorych poddawanych chemioterapii, szczególnie w przypadku współistnienia wielu czynników ryzyka ŻChZZ, rekomenduje rozważenie ciągłego stosowania nadroparyny wapniowej<sup>(26)</sup>.

Optymalny czas stosowania przeciwzakrzepowej profilaktyki pooperacyjnej wciąż jest tematem dyskusji. Przewlekle stosowanie leków przeciwkrzepliwych wiąże się bowiem z ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych. W wielośrodkowym badaniu DALTECAN oceniano częstość powikłań krwotocznych oraz nawrotów ŻChZZ w grupie pacjentów z aktywną chorobą nowotworową i rozpoznaną ŻChZZ w trakcie stosowania dalteparyny przez okres 12 miesięcy<sup>(27)</sup>. Wykazano podobny odsetek nawrotów ŻChZZ i epizodów krwawień w okresie wydłużonego leczenia między 6. a 12. miesiącem co w okresie między 2. a 6. miesiącem<sup>(27)</sup>. Całkowita częstość występowania dużych krwawień wyniosła 10,2%, przy czym większość krwawień odnotowano w pierwszym miesiącu leczenia (3,6%)<sup>(27)</sup>. Odsetek nawrotów ŻChZZ wyniósł 11,1%.

Przed włączeniem profilaktyki ŻChZZ bardzo istotna jest ocena ryzyka krwawienia. Ryzyko powikłań krwotocznych jest podwyższone w przypadku: wieku >75 lat, przebytego krwawienia, niewydolności nerek oraz wątroby, przebytego udaru mózgu, małopłytkowości, niedokrwistości, cukrzycy, stosowania leków przeciwplateletowych, nadużywania alkoholu. Największe ryzyko krwawienia związane ze stosowaniem leków przeciwkrzepliwych występuje w przypadku: czynnej choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy,

Pharmacological antithrombotic prophylaxis is also recommended in cancer patients undergoing abdominal or pelvic procedures and should be continued for at least 4 weeks after procedure<sup>(23–27)</sup>. As shown by Schmeler *et al.*, this type of management reduces the risk of VTE within 30 days after procedure, but has no effects on the risk of thrombotic complications in the later postoperative period<sup>(15)</sup>. Therefore, antithrombotic LMWH prophylaxis should be used for at least 3–6 months or even chronically in patients with active neoplastic disease. Such management is in line with a number of guidelines<sup>(21–23)</sup>. Polish Gynaecological Society recommends considering a continuous administration of nadroparin calcium in patients receiving chemotherapy, particularly in the case of multiple VTE risk factors coexistence<sup>(26)</sup>.

The optimal duration of postoperative anticoagulation prophylaxis is still a subject of discussion as the chronic use of anticoagulants involves the risk of hemorrhagic complications. A multicenter DALTECAN trial assessed the incidence of hemorrhagic complications and VTE recurrence in a group of patients with active neoplastic disease, who were diagnosed with VTE during dalteparin administration for a period of 12 months<sup>(27)</sup>. A similar rate of VTE recurrence and bleeding episodes was shown for a prolonged treatment period between month 6 and 12 and in the period between month 2 and 6<sup>(27)</sup>. The overall incidence of major bleeding episodes was 10.2%, with most episodes reported in the first month of treatment (3.6%)<sup>(27)</sup>. VTE recurrence rate was 11.1%.

Bleeding risk assessment prior to VTE prophylaxis is crucial. The risk of bleeding is increased in the following cases: age >75 years, previous hemorrhage, renal/hepatic failure, previous stroke, thrombocytopenia, anemia, diabetes, use of antiplatelet drugs, alcohol abuse. The highest risk of anticoagulant-associated hemorrhage occurs in the following cases: active gastric and duodenal ulcer, a history of serious bleeding in the last 3 months, thrombocytopenia of <50,000/μL and hepatic failure with INR (international normalized ratio) >1.5<sup>(28)</sup>. Platelet count of 50,000/μL is considered as a safe limit for antithrombotic treatment<sup>(4)</sup>.

It should be noted that mechanical techniques cannot be used as the only antithrombotic prophylactic method in the postoperative period in patients with malignancies, and LMWHs are associated with lower thrombocytopenic rate compared to UFHs.

Routine thromboprophylaxis is not necessary in ambulatory patients with malignancies with no additional VTE risk factors. This is in line with the guidelines of the American College of Chest Physicians, American Society of Clinical Oncology as well as with the Polish guidelines on VTE prevention and treatment<sup>(1,22,23)</sup>. LMWH or UFH prophylaxis is recommended in patients with additional risk factors but with low risk of bleeding<sup>(1)</sup>. Cancer patients with a central venous catheter predisposing to thrombosis do not require routine antithrombotic prophylaxis, unless additional risk factors are present<sup>(1,21)</sup>. The incidence of

przebytego poważnego krwawienia w ciągu ostatnich 3 miesięcy, małopłytkowości  $<50\ 000/\mu\text{l}$  oraz niewydolności wątroby z międzynarodowym współczynnikiem znormalizowanym (*international normalized ratio*) INR  $>1,5$ <sup>(28)</sup>. Za bezpieczną dla pełnego leczenia przeciwzakrzepowego granicę ilości płytek krwi uznaje się  $50\ 000/\mu\text{l}$ <sup>(4)</sup>.

Należy pamiętać, iż w okresie pooperacyjnym u kobiet chorych na nowotwór złośliwy metody mechaniczne nie mogą być stosowane jako jedyna metoda profilaktyki przeciwzakrzepowej, a HDCz wiąże się z mniejszym odsetkiem małopłytkowości w porównaniu z HNF.

Leczone ambulatoryjnie chore na nowotwór złośliwy, u których nie występują dodatkowe czynniki ryzyka ŻChZZ, nie wymagają rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Stanowisko to jest zgodne w wytycznych American College of Chest Physicians, American Society of Clinical Oncology oraz polskich wytycznych profilaktyki i leczenia ŻChZZ<sup>(1,22,23)</sup>. W przypadku pacjentek z dodatkowymi czynnikami ryzyka, obciążonych małym ryzykiem krwawienia zaleca się profilaktyczne stosowania HDCz lub HNF<sup>(1)</sup>. Chore na nowotwór z cewnikiem naczyniowym w żyłę centralnej, predysponującym do wystąpienia zakrzepicy, nie wymagają rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej, o ile nie występują dodatkowe czynniki ryzyka<sup>(1,21)</sup>. Częstość powikłań zakrzepowych jest najmniejsza, gdy cewnik zlokalizowany jest w prawej żyły szyjnej<sup>(28)</sup>.

Jako że zabieg operacyjny w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej znacząco zwiększa ryzyko ŻChZZ, wszystkie pacjentki leczone operacyjnie z powodu nowotworu złośliwego wymagają stosowania największej profilaktycznej dawki HDCz<sup>(1,23,29)</sup>. HDCz stosuje się raz na dobę, a pierwsza dawka powinna zostać podana 2–12 godzin przed zabiegiem<sup>(1)</sup>.

Profilaktyczne stosowanie HDCz u chorych poddanych zabiegom laparoskopowym nie różni się od profilaktyki stosowanej w przypadku laparotomii<sup>(1)</sup>.

Pończochy o stopniowym ucisku powinny być stosowane razem z heparynami u wszystkich pacjentek, o ile nie występują przeciwwskazania do takiego postępowania (obwód uda  $>81$  cm, nietrzymanie moczu)<sup>(1,29)</sup>. Skuteczność w profilaktyce okołoperacyjnej nowszych leków, takich jak fondaparinux, nie została dotychczas dostatecznie udokumentowana. W leczeniu zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej u pacjentek z nowotworem preferowane są HDCz zarówno w leczeniu wstępnym, jak i długoterminowym. Terapia powinna być kontynuowana co najmniej 3–6 miesięcy<sup>(1,22)</sup>.

W przypadku chorych z nowotworem, u których występuje nawrotowa ŻChZZ, zwiększenie dawki HDCz o 20–25% najczęściej jest wystarczające, aby uniknąć kolejnych nawrotów zakrzepicy<sup>(30)</sup>.

Do leków, które łączą się z istotnym wzrostem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, należą bewacyzumab, stosowany m.in. w leczeniu raka jajnika, tamoksyfen, ordynowany przede wszystkim w terapii raka piersi, oraz leki hormonalne. Fakt ten należy uwzględnić, dobierając profilaktykę w tej grupie chorych.

thrombotic complications is the lowest if the catheter is inserted in the right jugular vein<sup>(28)</sup>.

Since abdominal and pelvic surgeries significantly increase the risk of VTE, all patients undergoing surgical treatment due to malignancy require the highest prophylactic dose of LMWH<sup>(1,23,29)</sup>. LMWH is used once daily, and the first dose should be administered 2–12 hours prior to surgery<sup>(1)</sup>.

There are no differences between the prophylactic use of LMWHs in patients undergoing laparoscopic procedures and that used in laparotomy<sup>(1)</sup>.

The use of graduated compression stockings should be combined with heparins in all patients unless there are contraindications to such therapy (thigh circumference  $>81$  cm, urinary incontinence)<sup>(1,29)</sup>. The efficacy of new drugs, such as fondaparinux, has not yet been sufficiently established in perioperative prophylaxis.

LMWHs are preferred in both, initial and long-term treatment of deep vein thrombosis in patients with cancer. The therapy should be continued for at least 3–6 months<sup>(1,22)</sup>. For cancer patients with recurrent VTE, a 20–25% increase in LMWH dose is usually sufficient to avoid further recurrences of thrombosis<sup>(30)</sup>.

Drugs associated with a significant increase in the risk of thromboembolic complications include bevacizumab, used e.g. in ovarian cancer, tamoxifen recommended primarily for breast cancer therapy as well as hormonal agents. This fact should be considered when choosing prophylactic method in this group of patients.

Risk assessment for thromboembolic complications and the inclusion of appropriate antithrombotic prophylaxis/treatment are essential elements of care in patients with malignancies due to the prevalence of VTE as well as its adverse impact on prognosis in these patients. Although LMWHs are currently recommended for both VTE prophylaxis and treatment, they seem ineffective when used as monotherapy in some patients, and the rate of bleeding is still high. Therefore, alternative anticoagulant therapies using oral targeted agents should be considered. There is also a need to educate patients with malignancies on their increased risk of VTE. The growing awareness of patients will help them accept medications they use.

#### Conflict of interest

*Authors of this publication do not report any financial or personal connections with other people or organizations which would have bad influence on the content of the publication or which would claim the rights to this publication.*



Ze względu na rozpowszechnienie ŻChZZ oraz jej wpływ na pogorszenie rokowania w grupie chorych na nowotwory złośliwe ocena ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz włączenie odpowiedniej profilaktyki/leczenia przeciwzakrzepowego stanowią nieodzowny element opieki w tej grupie pacjentów. Jakkolwiek obecnie stosowanie HDCz jest postępowaniem rekomendowanym zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu ŻChZZ, to jednak u części chorych HDCz w monoterapii nie przynoszą pożądanego skutku, a odsetek krwawień w pierwszych miesiącach leczenia jest nadal wysoki. Z tego względu należy rozważyć alternatywne terapie przeciwkrzepliwie z zastosowaniem dostępnych leków ukierunkowanych. Istnieje ponadto potrzeba edukacji pacjentek chorujących na nowotwór złośliwy w zakresie podwyższonego ryzyka wystąpienia u nich ŻChZZ. Rosnąca świadomość pacjentek przyczyni się do łatwiejszej akceptacji stosowanych leków.

#### 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.*

#### Piśmiennictwo / References

1. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012.
2. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S *et al.*: Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–722.
3. Walker AJ, Card TR, West J *et al.*: Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1404–1413.
4. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group: Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 6: vi85–vi92.
5. Goad KE, Gralnick HR: Coagulation disorders in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 457–484.
6. Fijałkowska A, Szawłowski A, Wojtukiewicz M *et al.*: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Profilaktyka i przeciwzakrzepowe leczenie u pacjentów z nowotworami złośliwymi. *Nowotwory J Oncol* 2008; 58: 78–81.
7. O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M *et al.*: Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 305–311.
8. Satoh T, Matsumoto K, Uno K *et al.*: Silent venous thromboembolism before treatment in endometrial cancer and the risk factors. *Br J Cancer* 2008; 99: 1034–1039.
9. De Cicco M: The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 187–196.
10. Piccioli A, Falanga A, Baccaglioni U *et al.*: Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 694–699.
11. Tateo S, Mereu L, Salamano S *et al.*: Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 119–125.
12. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D *et al.*: Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2003; 112: 853–862.
13. Fotopoulou C, Karavas A, Trappe R *et al.*: Venous thromboembolism in recurrent ovarian cancer-patients: a systematic evaluation of the North-Eastern German Society of Gynaecologic Oncology Ovarian Cancer Study Group (NOGGO). *Thromb Res* 2009; 124: 531–535.
14. Fotopoulou C, duBois A, Karavas AN *et al.*; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group: Incidence of venous thromboembolism in patients with ovarian cancer undergoing platinum/paclitaxel-containing first-line chemotherapy: an exploratory analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2683–2689.
15. Schmeler KM, Wilson GL, Cain K *et al.*: Venous thromboembolism (VTE) rates following the implementation of extended duration prophylaxis for patients undergoing surgery for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 204–208.
16. Sivanesaratnam V, Sen DK, Jayalakshmi P *et al.*: Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for early invasive cancer of the cervix – 14-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 231–238.
17. Mousa SA: Low-molecular-weight heparins in thrombosis and cancer: emerging links. *Cardiovasc Drug Rev* 2004; 22: 121–134.
18. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Zacharski LR *et al.*: Tissue factor-dependent coagulation activation and impaired fibrinolysis in situ in gastric cancer. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 291–300.
19. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF *et al.*: Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975–982.
20. Kakkar AK, Williamson RC: Thromboprophylaxis in malignant disease. *Br J Surg* 1995; 82: 724–725.
21. Farge D, Deboudeau P, Beckers M *et al.*: International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 56–70.
22. Gould MK, Garcia DA, Wren SM *et al.*; American College of Chest Physicians: Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e227S–e277S.
23. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA *et al.*; American Society of Clinical Oncology: Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015; 33: 654–656.
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical practice guidelines in oncology: venous thromboembolic disease, v. 1.2010. Available from: [www.nccn.org](http://www.nccn.org) [accessed September 2012].
25. Committee on Practice Bulletins – Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 84: Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 429–440.
26. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej – nadroparyny wapniowej (Fraxiparine) w położnictwie i ginekologii. *Ginekol Pol* 2011; 82: 230–233.
27. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ *et al.*: Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1028–1035.
28. Chojnacki T, Rzepecki P: Zakrzepica w chorobie nowotworowej. *Pediatr Med Rodz* 2015; 11: 48–67.
29. Kahn SR, Lim W, Dunn AS *et al.*; American College of Chest Physicians: Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl): e195S–e226S.
30. Carrier M, Le Gal G, Cho R *et al.*: Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 760–765.

Michał Solecki

Received: 02.12.2015

Accepted: 14.12.2015

Published: 31.12.2015

## Czy profilaktyka żylna choroby zakrzepowo-zatorowej jest konieczna przy zabiegach laparoskopowych? Komentarz do wytycznych SAGES – Guidelines for Deep Venous Thrombosis Prophylaxis During Laparoscopic Surgery

Is venous thromboembolism prophylaxis necessary during laparoscopic procedures? A commentary to SAGES guidelines – Guidelines for Deep Venous Thrombosis Prophylaxis During Laparoscopic Surgery

Является ли профилактика венозной тромбоземболии необходимой при лапароскопии? Комментарий для рекомендаций SAGES – Guidelines for Deep Venous Thrombosis Prophylaxis During Laparoscopic Surgery

II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Nowotworów Układu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny, Lublin. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner

Adres do korespondencji: Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1, II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Nowotworów Układu Pokarmowego, ul. Staszica 16, 30-081 Lublin, tel./faks: +48 81 532 88 10, e-mail: [michal.solecki77@gmail.com](mailto:michal.solecki77@gmail.com)

II Chair and Department of General and Gastrointestinal Surgery and Surgical Oncology of the Alimentary Tract, Medical University of Lublin, Poland. Head of the Department: Professor Grzegorz Wallner, MD, PhD

Correspondence: Independent Public Clinical Hospital No. 1 in Lublin, II Chair and Department of General and Gastrointestinal Surgery and Surgical Oncology of the Alimentary Tract, Staszica 16, 30-081 Lublin, Poland, tel./fax: +48 81 532 88 10, e-mail: [michal.solecki77@gmail.com](mailto:michal.solecki77@gmail.com)

### Streszczenie

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje zarówno zakrzepicę żył głębokich, jak i zatorowość płucną – związane z powstaniem zakrzepu w obrębie żył głębokich, głównie w kończynach dolnych. W Polsce skala problemu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej nie została dotąd zbyt dokładnie oszacowana. W Stanach Zjednoczonych odnotowuje się około 200 tys. nowych zachorowań rocznie, w Polsce jest ich 50–60 tys. rocznie. Śmiertelność z powodu zatorowości płucnej, najczęściej będącej następstwem zakrzepicy żył głębokich, ocenia się na 15–25%. Coraz szerzej stosowane metody małoinwazyjne leżą obecnie w kręgu zainteresowań młodego pokolenia chirurgów i cieszą się dużym zainteresowaniem pacjentów. Standardem stały się laparoskopowa cholecystektomia czy chirurgia bariatryczna. Istnieje wiele kontrowersji dotyczących konieczności stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych poddawanych zabiegom laparoskopowym. Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Gastroenterologicznych i Endoskopowych podjęło starania, aby ułatwić praktykującym lekarzom decydowanie w tym zakresie. Każda procedura laparoskopowa powoduje nadkrzepliwość surowicy krwi. Polskie towarzystwa nie sprecyzowały swoich ustaleń co do profilaktyki w przypadku chirurgii laparoskopowej, zalecono jedynie stosowanie się do zasad ogólnych. Opracowanie takich wskazań lub zaadaptowanie już istniejących standardów na podstawie danych literaturowych i doświadczenia wydaje się w pełni uzasadnione.

**Słowa kluczowe:** żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zatorowość płucna, laparoscopia, profilaktyka, wytyczne

### Abstract

Venous thromboembolism is a disease that includes both deep vein thrombosis and pulmonary embolism, which are associated with the formation of a blood clot (thrombus) within a deep vein, mainly in the lower limbs. So far, the scale of the problem of deep vein thrombosis and pulmonary embolism has not been thoroughly estimated in Poland. About 200,000 new cases per year are reported in the United States, and between 50,000 and 60,000 in Poland. Mortality due to pulmonary embolism, usually as a consequence of deep vein thrombosis, is estimated at 15–25%. Increasingly used minimally invasive surgical techniques are currently of interest to both, the young generation of surgeons and their patients.

Laparoscopic cholecystectomy or bariatric surgery have become a standard. There is much controversy regarding the need for thromboprophylaxis in patients undergoing laparoscopic procedures. Efforts have been made by the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons to help medical practitioners decide in this regard. All laparoscopic procedures cause serum hypercoagulability. Polish societies have not specified their decisions regarding prophylaxis in laparoscopic surgery. Following general rules was only recommended. It seems fully justified to develop such indications or adopt the already existing standards based on literature data and experience.

**Key words:** venous thromboembolism, pulmonary embolism, laparoscopy, prophylaxis, guidelines

## Содержание

Венозная тромбоземболия включает как тромбоз глубоких вен так и тромбоземболию легочной артерии – связанные с образованием сгустка крови в области глубоких вен, прежде всего в нижних конечностях. В Польше масштаб тромбоза глубоких вен и легочной тромбоземболии до этого времени не слишком точно оценен. В Соединенных Штатах насчитывается примерно 200 тысяч новых случаев заболевания в год, в Польше насчитывается примерно 50–60 тысяч в год. Смертность в связи с легочной эмболией, являющейся чаще всего последствием тромбоза глубоких вен, оценивается в 15–25%. Все более широко используемые минимально инвазивные методы в настоящее время представляют интерес для молодого поколения хирургов и пользуются большой популярностью у пациентов. Стандартными стали лапароскопическая холецистэктомия и бариатрическая хирургия. Существует много дискуссий, относительно необходимости применения профилактики тромбоза у пациентов, перенесших лапароскопию. Американская гастроэнтерологическая ассоциация попыталась помочь практикующим врачам облегчить принятие решения в этой области. Каждая лапароскопическая процедура вызывает гиперкоагуляцию сыворотки крови. Польские ассоциации не уточнили своих выводов по поводу профилактики в случае лапароскопической хирургии, рекомендуются только соблюдение общих правил. Разработка таких рекомендаций и адаптация существующих стандартов на основании литературы и опыта вполне обоснованы.

**Ключевые слова:** венозная тромбоземболия, легочная эмболия, лапароскопия, профилактика, рекомендации

Zylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje zarówno zakrzepicę żył głębokich, jak i zatorowość płucną<sup>(1)</sup> – związane z powstaniem zakrzepu w obrębie żył głębokich, głównie w kończynach dolnych. W Polsce skala problemu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej nie została dotąd zbyt dokładnie oszacowana. W Stanach Zjednoczonych odnotowuje się około 200 tys. nowych zachorowań rocznie, w Polsce jest ich 50–60 tys. rocznie<sup>(2)</sup>. Śmiertelność z powodu zatorowości płucnej, najczęściej będącej następstwem zakrzepicy żył głębokich, ocenia się na 15–25%<sup>(3)</sup>.

## PATOGENEZA I PODZIAŁ

Pod koniec XIX wieku Rudolf Virchow opisał trzy główne czynniki odpowiedzialne za powstawanie zakrzepicy: uszkodzenie śródbłonka naczyniowego, zwolnienie przepływu i zmiany składu krwi. Do uszkodzenia ściany naczynia może dojść nie tylko w wyniku urazu mechanicznego, np. zabiegu chirurgicznego, złamania, urazu tępego, lecz także w przebiegu choroby nowotworowej (naciek, zwiększone stężenie kortyzolu we krwi w trakcie terapii sterydowej lub za sprawą hormonalnie czynnych guzów nadnercza) czy niedotlenienia komórek (niedokrwistość).

Wolniejszy przepływ krwi w dystalnych częściach kończyn dolnych jest zjawiskiem naturalnym. Upośledzenie przepływu wiąże się również z uciskiem mechanicznym (zablokowanie przepływu w niżej położonych naczyniach), zastoinową niewydolnością krążenia czy leukostazą

Venous thromboembolism is a disease that includes both deep vein thrombosis and pulmonary embolism<sup>(1)</sup>, which are associated with the formation of a blood clot (thrombus) within a deep vein, particularly in the lower limbs. So far, the scale of the problem of deep vein thrombosis and pulmonary embolism has not been thoroughly estimated in Poland. About 200,000 new cases per year are reported in the United States, and between 50,000 and 60,000 in Poland<sup>(2)</sup>. Mortality due to pulmonary embolism, usually as a consequence of deep vein thrombosis, is estimated at 15–25%<sup>(3)</sup>.

## PATHOGENESIS AND DIVISION

At the end of the nineteenth century, Rudolf Virchow described three main factors accounting for the development of thrombosis: vascular endothelial damage, decreased blood flow and altered blood composition. Vascular endothelial damage can result not only from mechanical injury, such as surgery, fractures or blunt trauma, but also from cancer (infiltration, increased serum cortisol levels during steroid therapy or due to hormonally active adrenal tumors) and cellular hypoxia (anemia).

Lower blood flow in the distal parts of the lower extremities is a natural phenomenon. Impaired blood flow can be also related to mechanical compression (flow obstruction in lower-lying vessels), congestive heart failure or leukostasis and the presence of paraproteins in cancer patients. Changes in blood composition result from patient's hydration

i występowaniem paraprotein u pacjentów onkologicznych. Zmiany związane ze składem krwi wynikają natomiast ze stanu nawodnienia pacjenta i nieprawidłowości w składzie elementów morfotycznych (erytrocytów, płytek krwi)<sup>(4)</sup>. Zakrzepica zwykle dotyczy kończyn dolnych. Bywa dzielona na dwie grupy:

- zakrzepica poniżej kolana – występuje częściej, rozpoczyna się w żyłach głębokich łylen;
- zakrzepica biodrowo-udowa – jest związana z bezpośrednim urazem ściany żył, zwykle w wyniku operacji stawu biodrowego lub kolanowego albo obecności cewnika w żyłę centralnej.

Znacznie rzadziej występuje zakrzepica w obrębie żył kończyn górnych, zazwyczaj będąca skutkiem wprowadzenia i obecności cewnika centralnego<sup>(5)</sup>.

## CZNNIKI RYZYKA

Objawy żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej zwykle obejmują ból, obrzęk, podwyższenie temperatury ciała oraz miejscowe ocieplenie i zaczerwienie zajętej kończyny, choć zdarzają się pacjenci ze słabo wyrażonymi objawami.

Do czynników ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej i zatorowości płucnej należą:

- wiek;
- unieruchomienie;
- nowotwory złośliwe;
- przebyta zakrzepica;
- operacje;
- choroby serca;
- ciąża i połóg;
- doustna antykoncepcja;
- wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia;
- żylaki kończyn dolnych;
- zespół nerczycowy;
- zawał serca;
- udar mózgu;
- choroby zapalne jelita grubego.

Szczególną uwagę należy zwrócić na rzadko oznaczane – i dlatego niewzględniane w codziennej praktyce – zmiany w badaniach laboratoryjnych dotyczące układu krzepnięcia. Do takich odchyłeń od normy zalicza się:

- niski poziom antytrombiny III, białka C i S;
- oporność na aktywowane białko C;
- mutacje czynnika V i II;
- podwyższony poziom czynnika VIII;
- zaburzenia fibrynolizy (spadek plazminogenu, wzrost PAI-1);
- dysfibrinogemię;
- krążące antykoagulanty;
- hiperhomocysteinemię;
- przeciwciała antyfosfolipidowe.

Coraz częstszym czynnikiem ryzyka staje się zespół mieloproliferacyjny związany z poliglobulią i nadmierną lepkością krwi. Częstotliwość występowania tego zespołu (zarówno w postaci ostrej, jak i przewlekłej) szacuje się

status and abnormal cellular components of blood (red blood cells, platelets)<sup>(4)</sup>.

Thrombosis usually affects the lower extremities and can be classified into two groups:

- thrombosis below the knee – more common, begins in deep tibial veins;
- iliofemoral thrombosis – associated with the direct venous wall injury, usually due to hip or knee injury or the presence of a central venous catheter.

Upper limb thrombosis is much less common, and is usually a consequence of central catheter insertion<sup>(5)</sup>.

## RISK FACTORS

The symptoms of venous thromboembolism generally include pain, edema, increased body temperature as well as local warmth and reddening in the affected limb. However, some patients may be poorly-symptomatic.

Risk factors for venous thromboembolism and pulmonary embolism include:

- age;
- immobilization;
- malignancies;
- history of venous thromboembolism;
- surgeries;
- heart diseases
- pregnancy and peripartum;
- oral contraceptive use;
- varicose veins in the lower extremities;
- congenital or acquired blood clotting disorders;
- chronic renal failure;
- myocardial infarction;
- stroke;
- inflammatory bowel disease.

Particular attention should be paid to abnormal laboratory coagulation findings, which are rarely evaluated, and therefore not included in daily clinical practice.

These include:

- low antithrombin III, protein C and S levels;
- resistance to activated protein C;
- factor V and II mutation;
- increased factor VIII levels;
- impaired fibrinolysis (decreased plasminogen, increased PAI-1);
- dysfibrinogememia;
- circulating anticoagulants;
- hyperhomocysteinemia;
- antiphospholipid antibodies.

Myeloproliferative syndrome, which leads to polyglobulia and increased blood viscosity, is an increasingly common risk factor. The incidence of this syndrome, both acute and chronic, is estimated at 3.3 and 2.1 per 100,000, respectively. A 3-year observational study in the United States indicated slow, yet continuous growth in incidence. Only 4% of patients diagnosed with proliferative syndromes are reported by their physicians in the

odpowiednio na 3,3 i 2,1 na 100 tys. Trzyletnia obserwacja prowadzona w Stanach Zjednoczonych przyniosła wyniki wskazujące na powolny, ale stały wzrost zapadalności, przy czym jedynie 4% pacjentów z rozpoznanymi zespołami proliferacyjnymi lekarze zgłaszali do rejestru, co przekłada się na poważne niedoszacowanie liczby chorych<sup>(6)</sup>.

Na podstawie danych literaturowych grupa polskich ekspertów przygotowała wytyczne odnośnie do profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Czynniki ryzyka podzielono na grupy. Ryzyko małe obejmuje małe zabiegi chirurgiczne (<45 minut operacji poza jamą brzuszną) przeprowadzane u osób poniżej 40. roku życia, jeżeli nie występują inne czynniki zwiększające ryzyko. Ryzyko średnie dotyczy pacjentów poddanych małemu zabiegowi chirurgicznemu przed 40. rokiem życia przy współistniejących dodatkowych czynnikach ryzyka i pacjentów w wieku 40–60 lat przy braku takich czynników oraz chorych przed 40. rokiem życia poddanych dużemu zabiegowi (każdy zabieg w obrębie jamy brzusznej lub inny trwający >45 minut) bez dodatkowych czynników ryzyka. Ryzyko duże odnosi się zaś do osób po 60. roku życia, które przeszły mały zabieg chirurgiczny, lub obciążonych dodatkowymi czynnikami oraz chorych po 40. roku życia i dużym zabiegu chirurgicznym.

Grupę najbardziej narażoną na wystąpienie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej tworzą pacjenci, u których występują liczne czynniki ryzyka, poddawani alloplastyce stawów kończyny dolnej, ze złamaniem kości udowej, po ciężkich urazach bądź z ostrym uszkodzeniem rdzenia kręgowego<sup>(7)</sup>.

## CHIRURGIA LAPAROSKOPOWA

Metody małoinwazyjne, obecnie coraz szerzej stosowane, leżą w kręgu zainteresowań młodego pokolenia chirurgów i cieszą się dużym zainteresowaniem pacjentów. Standardem stały się laparoskopowa cholecystektomia czy chirurgia bariatryczna.

Istnieje wiele kontrowersji dotyczących konieczności stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych poddawanych zabiegom laparoskopowym. Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Gastroenterologicznych i Endoskopowych (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons, SAGES) podjęło starania, aby ułatwić praktykującym lekarzom podejmowanie decyzji w tym zakresie. Autorzy założyli, że wytyczne nie mają stanowić jednoznacznych zaleceń, a jedynie służyć pomocą. Pomimo przytaczania konkretnych procedur laparoskopowych całości przyświeca idea zindywidualizowanego podejścia do pacjenta (*tailored therapy*). Z uwagi na charakter tworzonych wytycznych autorzy podzielili je w zależności od dostępnych dowodów naukowych. W wielu przypadkach nie ma danych dotyczących chirurgii laparoskopowej (istnieją jedynie dane odnoszące się do dostępu otwartego) – w takich przypadkach siła zaleceń jest obniżona.

register, and thus the number of affected patients is underestimated<sup>(6)</sup>.

Polish team of experts developed, based on literature data, guidelines for venous thromboembolic prevention and treatment. Risk factors were classified into three groups. Low risk involves minor surgeries (surgeries outside the abdominal cavity lasting <45 minutes) in patients under 40 years of age with no other risk factors. Patients under 40 years of age with additional risk factors who undergo minor surgical procedures as well as patients aged 40–60 years without additional risk factors and those under 40 years of age who undergo major surgery (all abdominal cavity surgeries and other procedures lasting >45 minutes) without additional risk factors are at medium risk. Patients over 60 years of age after a minor surgery or with additional risk factors as well as patients over 40 years of age after a major surgery are at high risk.

Patients with multiple risk factors who undergo lower limb arthroplasty, patients with femoral fracture, after serious trauma or with acute spinal cord injury are at highest risk of venous thromboembolism<sup>(7)</sup>.

## LAPAROSCOPIC SURGERY

Minimally invasive techniques, which are increasingly used, are of interest to both, the young generation of surgeons and their patients. Laparoscopic cholecystectomy or bariatric surgery have become a standard.

There is much controversy regarding the need for thromboprophylaxis in patients undergoing laparoscopic procedures. Efforts have been made by the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) to help medical practitioners decide in this regard. The authors assumed that the aim of the guidelines is not to impose recommendations, but to provide assistance. Although different laparoscopic procedures are mentioned, the whole idea is based on patient-tailored therapy. Due to the nature of the developed guidelines, they were classified based on the available scientific evidence. In a number of cases, the data on laparoscopic surgery are missing (only data regarding an open access are available) – the strength of recommendations is lower in such cases.

The guidelines were developed under the auspices of the SAGES and were approved by the head of this Society<sup>(8)</sup>. The guidelines met validity criteria at the time of publication. Furthermore, authors declared permanent updating and publishing of these guidelines.

## RISK STRATIFICATION

All laparoscopic procedures cause serum hypercoagulability. Simple procedures lasting less than one hour, such as laparoscopic cholecystectomy, involve lower risk of thrombosis (level III evidence) compared to more complex and longer-lasting procedures, such as gastrointestinal bypass surgery (level II evidence). Although the position of the patient's

Wytyczne powstały pod auspicjami Amerykańskiego Towarzystwa Chirurgów Gastroenterologicznych i Endoskopowych oraz zostały zatwierdzone przez władze towarzystwa<sup>(8)</sup>. W chwili opublikowania spełniały kryteria aktualności, ponadto autorzy założyli ich stałe uaktualnianie i publikowanie.

## STRATYFIKACJA RYZYKA

Każdy rodzaj procedury laparoskopowej powoduje nadkrzepliwość surowicy krwi. Zabiegi trwające krócej niż godzinę i niezbyt skomplikowane, takie jak prosta cholecysektomia laparoskopowa, wiążą się z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia zakrzepicy (poziom III) niż bardziej złożone i dłuższe procedury, takie jak bypass żołądkowo-jelitowy (poziom II). Choć sama pozycja ciała pacjenta w trakcie operacji może wpływać na ryzyko zakrzepicy, nie ma dowodów na konieczność wprowadzania szczególnych zmian w profilaktyce związanej jedynie z ułożeniem na stole operacyjnym.

Czynniki bezpośrednio dotyczące pacjenta – wiek, wcześniejsze epizody zakrzepicy, żylaki, nowotwór, ciężka infekcja, przewlekła niewydolność nerek, więcej niż trzy porody i wiek rozrodzony (u kobiet), przewlekła choroba niedokrwienna serca lub przeżyty zawał, choroby zapalne jelit, hormonalna terapia zastępcza, doustna antykoncepcja i otyłość – zwiększają ryzyko zakrzepicy (poziom II). Podobnie rzecz się ma z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia, takimi jak mutacja Leiden czynnika V, niedobory białka C i S oraz niedobór antytrombiny, które znacząco zwiększają ryzyko (poziom II). Wywiad rodzinny w kierunku występowania zatorów i zakrzepów również powinien być brany pod uwagę i mieć wpływ na strategię postępowania profilaktycznego.

## METODY PROFILAKTYKI

**Heparyna niefrakcjonowana** w dawce 5000 j. jest podawana podskórnie dwie godziny przed zabiegiem (poziom II), a następnie co 8–12 godzin. Skuteczność powtarzanych dawek przy takim samym ryzyku wystąpienia istotnego krwawienia okazuje się większa dla schematu co 8 godzin (poziom II). Podawanie dożylna zwiększa ryzyko krwawienia, nie wpływa natomiast na profilaktyczne działanie leku (poziom III).

**Heparyny drobnocząsteczkowe** dawkuje się według schematu podanego przez producenta leku, aczkolwiek masa ciała pacjenta może mieć wpływ na wielkość dawki. Są one równie skuteczne jak heparyna niefrakcjonowana, jednakże ich stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem wyidukowanej trombocytopenii. Szczególną uwagę na profilaktykę heparynami drobnocząsteczkowymi należy zwrócić przy zastosowaniu znieczulenia regionalnego podpajęczynówkowego lub zewnątrzoponowego, które bywają powikłane powstaniem krwiaka w trakcie wprowadzania bądź usuwania cewnika czy igły (poziom II).

body during surgery can have some influence on the risk of thrombosis, there is no evidence supporting the need for specific changes in the prevention related to patient's position on the operating table.

Factors directly related to the patient, such as age, previous thrombotic episodes, varicose veins, cancer, severe infection, chronic renal failure, more than three childbirths and the reproductive age (females), chronic ischemic heart disease or a history of myocardial infarction, inflammatory bowel disease, hormone replacement therapy, oral contraception and obesity, increase the thrombotic risk (level II evidence). Similarly, the risk is significantly increased (level II evidence) in the case of congenital or acquired bleeding disorders, such as factor V Leiden mutation, protein C and S deficiency, and antithrombin deficiency. Family history of embolism and thrombosis should also be taken into account when choosing the strategy of preventive management.

## PROPHYLACTIC METHODS

**Unfractionated heparin (UH)** is administered subcutaneously at a dose of 5000 U two hours prior to procedure (level II evidence), and then every 8 or 12 hours. Efficacy of repeated doses at the same risk of significant bleeding seems higher for the regimen involving 8-hour intervals (level II evidence). Intravenous administration increases the risk of bleeding without any impact on the preventive effects of the drug (level III evidence).

**Low molecular weight heparin (LMWH)** is administered in accordance with the regimen recommended by the manufacturer, however, the doses may be adjusted to patient's body weight. Although LMWH is as effective as unfractionated heparin, its use involves lower risk of induced thrombocytopenia. Special consideration should be given when using LMWH with regional epidural or spinal anesthesia due to the risk of hematoma formation during catheter insertion or removal (level II evidence).

**Pneumatic compression devices (PCDs)** seem to offer the same protection as LMWH or UH (level II evidence). An efficacy comparison between foot and calf length pneumatic compression devices showed no differences, and the use of calf length compression in extremely obese patients is impossible in some cases (level III evidence). Pneumatic compression devices do not increase the risk of bleeding. There are no data to support the use of PCDs on only one extremity or the upper extremities during laparoscopic surgery.

**Combination therapy** involving the use of UH or LMWH with PCDs may decrease the risk of venous thromboembolism and/or pulmonary embolism more effectively compared to single line therapy (level II evidence).

**Inferior vena cava filters (IVC filters)** are used in patients at very high risk. They were successfully used in patients with chronic venous insufficiency, extreme obesity (BMI >59 kg/m<sup>2</sup>), abdominal obesity, obstructive sleep apnea

**Metody uciskowe (pneumatyczne)** wydają się tak samo skuteczne jak heparyny drobnocząsteczkowe albo małe dawki heparyny niefrakcjonowanej (poziom II). Porównanie skuteczności urządzeń pneumatycznych obejmujących jedynie stopy z tymi obejmującymi również golenie nie wykazało różnicy, a zastosowanie ucisku obejmującego golenie u pacjentów skrajnie otyłych okazuje się niekiedy niemożliwe (poziom III). W przypadku metod pneumatycznych nie zwiększa się ryzyko krwawienia. W chirurgii laparoskopowej nie ma dowodów dotyczących stosowania ucisku na tylko jednej kończynie lub na kończynach górnych.

**Profilaktyka złożona**, obejmująca zastosowanie heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej razem z metodami uciskowymi, może zmniejszyć ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i/lub zatorowości płucnej skuteczniej niż profilaktyka jedną z metod (poziom II).

**Filtry wewnątrznaczyniowe wprowadzane do żyły głównej dolnej** mają zastosowanie u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka. Z dobrym rezultatem stosowano je u chorych z przewlekłą niewydolnością żylną, skrajną otyłością (BMI >59 kg/m<sup>2</sup>), otyłością trzewną, zespołem obturacyjnego bezdechu sennego lub hipowentylacji poddawanych zabiegowi typu *gastric bypass* (poziom III). Na rynku dostępne są filtry usuwalne, które można usunąć w ciągu roku od założenia lub pozostawić na stałe. Do czasu usunięcia filtra należy stosować doustne antykoagulanty.

**Pończochy uciskowe i warfaryna** według dostępnej wiedzy mają znacznie mniejsze znaczenie w profilaktyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zatorowości płucnej. Pończochy nie zapewniają wystarczającego ucisku na żyły głębokie, a czas działania warfaryny od przyjęcia pierwszej dawki jest zbyt długi, aby lek skutecznie zapobiegał żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej i zatorowości płucnej w przypadku podania tuż przed zabiegiem.

**Czas stosowania profilaktyki** pozostaje kwestią kontrowersyjną. SAGES rekomenduje kontynuację profilaktyki aż do pełnego uruchomienia chorego lud do dnia wypisu ze szpitala, chyba że wystąpiły nabyte zaburzenia krzepnięcia z nadkrzepliwością. W takiej sytuacji trzeba wydłużyć okres stosowania profilaktyki do dwóch lub więcej tygodni. Wątpliwości związane z ustaleniem skutecznej dawki i czasu stosowania należy skonsultować z hematologiem.

**Przeciwwskazania** do profilaktyki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zatorowości płucnej zależą od oceny klinicznej oraz bilansu zysków i strat. Na etapie podejmowania decyzji o wstrzymaniu profilaktyki należy stosować się do zaleceń podanych przez producenta preparatu i uwzględnić własną ocenę kliniczną.

## OMÓWIENIE

Aktualne polskie wytyczne opracowane przez zespół ekspertów nie omawiają dokładnie problemu zabiegów laparoskopowych. Odnoszą się tylko do czasu trwania

or hypoventilation undergoing gastric bypass procedure (level III evidence). Retrieval filters, which can be removed within a year of their placement or left in place, are commercially available. Oral anticoagulants should be used until filter removal.

**Compression stockings and warfarin**, according to the available knowledge, represent inferior methods for the prevention of venous thromboembolism and pulmonary embolism. Stockings do not provide sufficient compression on deep veins, and the onset of the anticoagulative effect of warfarin starts too late to prevent venous thromboembolism and pulmonary embolism if given immediately prior to a surgical procedure.

**Length of preventive treatment** remains controversial. SAGES recommends treatment until patients are fully mobile or until discharge from the hospital, unless the patient developed an acquired blood clotting disorder (hypercoagulable states). In this case, treatment duration should be extended to 14 days or more. Consultation with a hematologist may be helpful in determining adequate doses and treatment duration.

**Contraindications** to anticoagulation preventive therapy for venous thromboembolism and pulmonary embolism vary depending on the clinical assessment and the risk-benefit ratio.

The clinician should refer to individual manufacturer recommendations and utilize sound clinical judgment regarding the decision to discontinue prophylactic therapy.

## DISCUSSION

Current Polish guidelines developed by a team of experts do not thoroughly discuss the issue of laparoscopic surgeries. They refer only to the duration of laparoscopic procedure based on the Caprini score, according to which laparoscopic procedure of >45 minutes receives 2 points. Thus, a young non-obese patient undergoing laparoscopic cholecystectomy is classified into low risk group, i.e. prophylaxis is not necessary or compression methods are sufficient, as in accordance with the guidelines. The authors of the US guidelines went one step further and provided examples of laparoscopic procedures along with the assessment of risk factors and recommendations on prophylaxis. This approach seems to be more pragmatic. Polish guidelines naturally assume that procedures associated with the prevention of venous thromboembolism and pulmonary embolism are developed internally by healthcare institutions. However, all guidelines of this type are merely sets of instructions. In the era of evidence-based medicine, it seems appropriate to seek the best possible preventive measures, which, as seen from both Polish and US guidelines, is impossible due to missing data from meta-analyses of randomized trials. Therefore, surgeons have no other option but to rely on their own common sense and use an accurate clinical assessment taking into account all risk factors in a given patient.

<b>Procedura</b> <i>Procedure</i>	<b>Czynniki ryzyka</b> <i>Risk factors</i>	<b>Zalecenia</b> <i>Recommendation</i>	<b>Poziom rekomendacji/dowodu</b> <i>Level of recommendation/level of evidence</i>
Cholecystektomia laparoskopowa <i>Laparoscopic cholecystectomy</i>	0 lub 1 <i>0 or 1</i>	Bez profilaktyki, PCD, UH lub LMWH <i>None, PCDs, UH or LMWH</i>	C/II, III
Cholecystektomia laparoskopowa <i>Laparoscopic cholecystectomy</i>	2 lub więcej <i>2 or more</i>	PCD, UH lub LMWH <i>PCDs, UH or LMWH</i>	C/II, III
Appendektomia laparoskopowa <i>Laparoscopic appendectomy</i>	0 lub 1 <i>0 or 1</i>	Bez profilaktyki, PCD, UH lub LMWH <i>None, PCDs, UH or LMWH</i>	C/II, III
Appendektomia laparoskopowa <i>Laparoscopic appendectomy</i>	2 lub więcej <i>2 or more</i>	PCD, UH lub LMWH <i>PCDs, UH or LMWH</i>	C/II, III
Diagnostyczna laparoscopia <i>Diagnostic laparoscopy</i>	2 lub więcej <i>2 or more</i>	PCD, UH lub LMWH <i>PCDs, UH or LMWH</i>	C/II, III
Laparoskopowa plastyka przepukliny pachwinowej <i>Laparoscopic inguinal hernia repair</i>	2 lub więcej <i>2 or more</i>	PCD, UH lub LMWH <i>PCDs, UH or LMWH</i>	C/II, III
Fundoplikacja Nissena <i>Nissen fundoplication</i>	0 lub 1 <i>0 or 1</i>	PCD, UH lub LMWH <i>PCDs, UH or LMWH</i>	B/II
Fundoplikacja Nissena <i>Nissen fundoplication</i>	2 lub więcej <i>2 or more</i>	PCD i UH lub LMWH <i>PCDs and UH or LMWH</i>	B/I, II
Splenektomia <i>Splenectomy</i>	0 lub 1 <i>0 or 1</i>	PCD, UH lub LMWH <i>PCDs, UH or LMWH</i>	B/II
Splenektomia <i>Splenectomy</i>	2 lub więcej <i>2 or more</i>	PCD i UH lub LMWH <i>PCDs and UH or LMWH</i>	B/II
Pozostałe duże zabiegi laparoskopowe: Roux-Y itp. <i>Other major laparoscopic procedures: Roux-Y, etc.</i>	0 lub więcej <i>0 or more</i>	PCD i UH lub LMWH <i>PCDs and UH or LMWH</i>	B/III

**Skróty:** PCD – pneumatyczne urządzenia uciskowe; UH – heparyna niefrakcjonowana; LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa.  
*Abbreviations: PCDs – pneumatic compression devices; UH – unfractionated heparin; LMWH – low molecular weight heparin.*

Tab. 1. Sugerowana profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej w chirurgii laparoskopowej  
Tab. 1. Suggested venous thromboembolism prophylaxis in laparoscopic surgery

zabiegu laparoskopowego na podstawie skali Capriniego, w której jedynie w grupie czynników ocenianych na 2 punkty znajduje się pozycja „zabieg laparoskopowy trwający >45 minut”. Młody nieotyły pacjent poddany laparoskopowej prostej cholecystektomii trafia więc do grupy małego ryzyka – czyli według tych wytycznych profilaktyka nie musi być stosowana albo wystarczą metody uciskowe. Autorzy wytycznych amerykańskich poszli krok dalej: podali przykładowe procedury laparoskopowe wraz z oceną czynników ryzyka i rekomendacjami co do profilaktyki. Takie podejście wydaje się bardziej pragmatyczne. Wytyczne polskiej grupy ekspertów oczywiście zakładają wewnętrzne opracowywanie procedur związanych z profilaktyką żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej i zatorowości płucnej przez zakłady opieki zdrowotnej. Wszystkie opracowania tego typu są jednak

Uncritical approach to medical guidelines can have disastrous consequences for the patient<sup>(9)</sup>.

## CONCLUSION

The use of all available preventive methods for venous thromboembolism significantly reduces the risk of its occurrence and patient's death. The choice of method is made by the attending physician; therefore it should consider risk factors and the planned laparoscopic procedure.

### 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.



wyłącznie zbiorami wskazówek. W dobie medycyny opartej na faktach celowe wydaje się poszukiwanie możliwości najlepiej udokumentowanych działań profilaktycznych, co – jak widać zarówno w wytycznych polskich, jak i amerykańskich – jest niewykonalne z powodu braku opracowań w postaci metaanaliz badań z randomizacją. Chirurgowie pozostają więc zdrowy rozsądek i dokładna ocena kliniczna z uwzględnieniem wszystkich czynników ryzyka występujących u chorego. Bezskrytyczne podejście lekarza do wytycznych może mieć fatalne skutki dla pacjenta<sup>(9)</sup>.

## WNIOSEK

Stosowanie wszelkich dostępnych metod profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej znacznie obniża ryzyko jej wystąpienia i zgonu pacjenta. Wybór metody lub metod należy do lekarza prowadzącego; powinien pozostawać w ścisłym związku z czynnikami ryzyka i planowaną procedurą laparoskopową.

### Konflikt interesów

*Autor 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.*

## Piśmiennictwo / References

1. Szczeklik A (ed.): Choroby wewnętrzne. 1<sup>st</sup> ed., Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
2. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D *et al.*: A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155–160.
3. Meissner MH, Strandness DE: Pathophysiology and natural history of acute deep venous thrombosis. In: Rutherford RB (ed.): *Vascular Surgery*. 5<sup>th</sup> ed., Saunders, Philadelphia 2000: 1920–1937.
4. Szawłowski AW, Stojcev Z: Zakrzepica. In: Szawłowski AW, Walner G (eds.): *Stany nagłe w onkologii. Występowanie i leczenie*. Vol. I, 1<sup>st</sup> ed., Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2015.
5. Ferri FF: Deep vein thrombosis. In: Ferri FF (ed.): *2014 Ferri's Clinical Advisor: 5 Books in 1*. Mosby, Philadelphia 2014: 315–317.
6. Rollison DE, Howlader N, Smith MT *et al.*: Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008; 112: 45–52.
7. Clagett GP, Anderson FA Jr, Geerts W *et al.*: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998; 114 (Suppl): 531S–560S.
8. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES): Guidelines for Deep Venous Thrombosis Prophylaxis During Laparoscopic Surgery. Available from: [www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-deep-venous-thrombosis-prophylaxis-during-laparoscopic-surgery](http://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-deep-venous-thrombosis-prophylaxis-during-laparoscopic-surgery).
9. Zawilska K, Bała M, Błędowski P *et al.*: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012. *Med Prakt* 2012, wydanie specjalne.

## Lista Recenzentów w 2015 roku/List of Reviewers 2015

Serdecznie dziękujemy wszystkim Recenzentom, którzy w 2015 roku wspierali nasze pismo, dbając o jakość prac publikowanych w „Current Gynecologic Oncology”.

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

### Recenzenci wewnętrzni/Internal Reviewers

Jörg Baltzer	Piotr Knapp	Lukáš Rob	Ignace Vergote
Antoni Basta	Zbigniew Kojs	Andrzej Roszak	Ludmyla I. Vorobyeva
Tengiz Charkviani	Maria Marchetti	Hüseyin Sahinbas	Holger Wehner
Janusz Emerich	Janusz Marcickiewicz	Stefan Sajdak	Lukasz Wicherek
Krzysztof Gawrychowski	Anna Markowska	Joseph G. Schenker	
Gerald Gitsch	Janina Markowska	Jan Stencel	
Vesna Kesić	Marc Possover	Laszlo Ungar	

### Recenzenci zewnętrzni/External Reviewers

Andrzej Bieńkiewicz	Norbert Piotrkowicz	Andrzej Stelmach
Bożena Czarkowska-Pączek	Piotr Radziszewski	

# 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 biotycznej 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. Skrótowe nazwy 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<sup>\*</sup>, 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 coma 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. Abbreviations of the names of other journals must conform

\* 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. kropek, 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 przesyłać 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

do 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 justification for their evaluation of the submitted paper

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.

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.