

# Current Gynecologic Oncology

Official publication of Polish Gynecological Oncology Society

Organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej

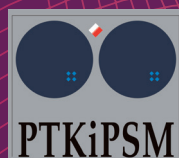
Journal affiliated by Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology, and Polish Society for Hyperthermic Oncology

Pismo afiliowane przy Polskim Towarzystwie Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy oraz przy Polskim Towarzystwie Hipertermii Onkologicznej

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

- s. 5 Elektrochemioterapia w nowotworach piersi
- s. 13 Wiedza ciężarnych na temat szkodliwości palenia dla płodu i świadomość wpływu zakażenia wirusem HPV na rozwój raka szyjki macicy
- s. 23 Usunięcie węzłów chłonnych pachwinowych w przypadku raka sromu – punkt widzenia chirurga i patomorfologa
- s. 30 Czy istnieje możliwość diagnostyki endometriozy z poziomu endometrium?
- s. 39 Rola witamin antyoksydacyjnych w złośliwych nowotworach ginekologicznych
- s. 53 Wskazania do niestandardowego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z rakiem jajnika – opis dwóch przypadków i przegląd piśmiennictwa
- s. 63 Późna wznowa raka jajnika po operacji oszczędzającej u kobiety w wieku rozrodczym – analiza przypadku

- p. 5 Electrochemotherapy in breast cancer
- p. 13 Gravida's knowledge concerning harmful effect of smoking on the fetus and the awareness of HPV infection impact on the development of cervical cancer
- p. 23 Inguinal lymphadenectomy in case of vulvar carcinoma – point of view of a surgeon and a pathologist
- p. 30 Is it possible to diagnose endometriosis at the level of endometrium?
- p. 39 The role of antioxidant vitamins in gynecologic malignancies
- p. 53 Indications for a non-standard use of thromboprophylaxis in patients with ovarian cancer – two case reports and a literature review
- s. 63 Late ovarian cancer relapse following conservative surgery in a patient of childbearing age – a case study





*Zapraszamy!*

## 8TH ALICE AND ALBERT NETTER DAYS EUROPEAN GYNECOLOGICAL SOCIETY

20-22 października 2016 roku  
Uniwersytet Wrocławski i Wrocławskie Centrum Kongresowe

European Society of Gynecology



Société Européenne de Gynécologie



PTEG  
Polskie Towarzystwo Ginekologii i Ginekologów



*Rejestracja oraz szczegółowe informacje na stronie internetowej:*

 **SYMPOSION**  
Gwarancja Dostawionej Organizacji od 1993 r.

<http://info.symposion.pl/2016/albertnetterdays>

# Current Gynecologic Oncology

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

## Publisher:

Małgorzata Pachecka

## Redakcja/Wydawnictwo:

Editorial office:

Medical Communications

ul. Powsińska 34

02-903 Warszawa

tel.: 22 651 97 83

e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl

www.ginekologia.com.pl

## Chief of Editorial Staff:

Małgorzata Pachecka

501 507 055

## Editorial Secretary:

Marcin Mruwczyński

501 235 577

marcin.mruwczyński@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 Mruwczyński

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

## Table of 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 68

Copyright 2016  
by Medical  
Communications

„Current Gynecologic Oncology”  
jest czasopiśmie 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 ..... 5

**Jacek Piechocki, Sławomir Mazur,  
Zbigniew I. Nowecki**

Elektrochemioterapia w nowotworach piersi  
*Electrochemotherapy in breast cancer* ..... 5

**Barbara Kozakiewicz, Małgorzata Chądzyńska,  
Ewa Dmoch-Gajzlerska**

Wiedza ciężarnych na temat szkodliwości palenia  
dla płodu i świadomość wpływu zakażenia wirusem HPV  
na rozwój raka szyjki macicy  
*Gravida's knowledge concerning harmful effect of smoking  
on the fetus and the awareness of HPV infection impact  
on the development of cervical cancer* ..... 13

### PRACE POGLĄDOWE

REVIEWS ..... 23

**Jerzy W. Mituś, Joanna Wysocka,  
Ewelina Kojs-Pasińska, Jakub Kenig,  
Andrzej Komorowski, Wojciech M. Wysocki,  
Zbigniew Kojs**

Usunięcie węzłów chłonnych pachwinowych w przypadku  
raka sromu – punkt widzenia chirurga i patomorfologa  
*Inguinal lymphadenectomy in case of vulvar carcinoma –  
point of view of a surgeon and a pathologist* ..... 23

**Maria Szubert, Magdalena Ziętara, Jacek Suzin**

Czy istnieje możliwość diagnostyki endometriozy  
z poziomu endometrium?  
*Is it possible to diagnose endometriosis at the level  
of endometrium?* ..... 30

**Anna Markowska, Karolina Jaszczyńska-Nowinka,  
Joanna Kaysiewicz, Anna Makówka, Janina Markowska**

Rola witamin antyoksydacyjnych w złośliwych nowotworach  
ginekologicznych  
*The role of antioxidant vitamins in gynecologic  
malignancies* ..... 39

### PRACE KAZUISTYCZNE

CASE REPORTS ..... 53

**Zbigniew Krasieński, Radosław Lisiecki,  
Aleksandra Krasieńska**

Wskazania do niestandardowego stosowania profilaktyki  
przeciwzakrzepowej u chorych z rakiem jajnika –  
opis dwóch przypadków i przegląd piśmiennictwa  
*Indications for a non-standard use of thromboprophylaxis  
in patients with ovarian cancer – two case reports  
and a literature review* ..... 53

**Martyna Sikora, Katarzyna Kowalczyk-Amico,  
Jacek Suzin, Maria Szubert**

Późna wznowa raka jajnika po operacji oszczędzającej  
u kobiety w wieku rozrodczym – analiza przypadku  
*Late ovarian cancer relapse following conservative surgery  
in a patient of childbearing age – a case study* ..... 63

### REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS ..... 69

Jacek Piechocki, Sławomir Mazur, Zbigniew I. Nowecki

## Elektrochemioterapia w nowotworach piersi

### Electrochemotherapy in breast cancer

### Электрoхимиотерапия при раке молочной железы

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Jacek Piechocki, Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: +48 22 546 25 71, e-mail: jacek.piechocki@coi.waw.pl

Department of Breast Cancer and Reconstructive Surgery, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, Warsaw, Poland

Correspondence: Jacek Piechocki, MD, PhD, Department of Breast Cancer and Reconstructive Surgery, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, Roentgena 5, 02-781 Warsaw, Poland, Poland, tel.: +48 22 546 25 71, e-mail: jacek.piechocki@coi.waw.pl

#### Streszczenie

Elektrochemioterapia jest metodą terapii miejscowej zarezerwowaną dla przypadków nieoperacyjnych w zaawansowanych nowotworach zlokalizowanych powierzchownie w powłokach ciała. Może być stosowana zarówno w leczeniu pierwotnych nowotworów skóry (raki i czerniaki), jak i przerzutów innych nowotworów do skóry/tkanki podskórnej niekwalifikujących się do innej terapii (np. miejscowego wycięcia lub izolowanej perfuzji kończynowej, radioterapii), niezależnie od typu histologicznego nowotworu. Jest to z założenia leczenie paliatywne, a jego celem jest uzyskanie miejscowej kontroli nad zmianami nowotworowymi pogarszającymi jakość życia chorych (zakażenia, krwawienia, ograniczenie funkcji kończyn). W wybranych przypadkach możliwe jest uzyskanie długotrwałej kontroli miejscowej (np. w zaawansowanych, nieresekcyjnych lub kwalifikujących się do rozległego zabiegu okaleczającego nowotworach skóry głowy i szyi oraz rakach piersi z rozległym naciekiem skóry, słabo reagujących na leczenie systemowe). Zwłaszcza wznovy miejscowe raka piersi, nierzadko o dużej powierzchni lub liczne z naciekiem tkanek, utrzymujące się pomimo leczenia systemowego, mogą być poddane elektrochemioterapii. Dotyczy to szczególnie chorych z rozsianą chorobą nowotworową. W niniejszej pracy autorzy podsumowują własne doświadczenie w zastosowaniu tej metody u chorych na raka piersi.

**Słowa kluczowe:** elektrochemioterapia, rak piersi, wznova miejscowa

#### Abstract

Electrochemotherapy is a local therapy method reserved for cases not subject to surgery in advanced surface-localized cancers in the integuments. It may be applied in treating primary skin neoplasms (cancer and melanoma) as well as metastases of other neoplasms to the skin/hypodermis not qualified for another therapy (e.g. local removal or isolated limb perfusion, radiotherapy), regardless of the histological type of the neoplasm. It is a palliative type of treatment, and its objective is to obtain local control over cancerous lesions deteriorating the quality of life of the patients (infections, hemorrhages, limb function limitation). In selected cases, it is possible to obtain a long-term local control (e.g. in advanced, unresectable or qualifying to an extensive procedure on scalp and neck neoplasms and breast cancers with extensive dermis infiltration, reacting poorly to systemic treatment). Especially local breast cancer recurrence, frequently of large area or multiple with tissue infiltration, persisting despite systemic treatment, may be subject to electrochemotherapy. It especially applies to patients with disseminated cancer. In the paper, the authors are summarizing their experience in the application of that method among patients with breast cancer.

**Key words:** electrochemotherapy, breast cancer, local recurrence

#### Содержание

Электрoхимиотерапия представляет собой метод локальной терапии, зарезервированный для случаев неоперабельных опухолей на поздних стадиях, расположенных поверхностно в покрытиях тела. Он может использоваться как при лечении первичных опухолей кожи (карциномы и меланомы), так и в случае метастазирования других опухолей на кожу/подкожные ткани непригодные для других видов лечения

(например, местного вырезания или изолированной перфузии конечности, радиотерапии), независимо от гистологического типа опухоли. Это, по своей сути, паллиативное лечение, а его цель заключается в том, чтобы получить местный контроль опухолевых поражений, ухудшающих качество жизни пациентов (инфекция, кровотечение, ограничение функции конечностей). В некоторых случаях можно получить местный долгосрочный контроль (например, в продвинутых, неоперабельных или квалифицирующихся для обширной хирургии калечащих видах рака кожи, головы и шеи и раке молочной железы, с обширной инфильтрацией кожи, плохо реагирующих на системное лечение). В частности местный рецидив рака молочной железы, часто, с большой площадью, или обширной инфильтрацией ткани, удерживающийся, несмотря на системное лечение, может лечиться электрохимиотерапией. Это касается, в частности, у пациентов с метастатическим раком. В данной работе авторы подытоживают свой опыт в использовании этого метода у больных с раком молочной железы.

**Ключевые слова:** электрохимиотерапия, рак молочной железы, местный рецидив

## WPROWADZENIE

**E**лектрохимиотерапия (*electrochemotherapy*, ECT) jest metodą nietermicznej ablacji nowotworu. Wykorzystuje zjawisko elektroporacji w celu podniesienia efektywnego stężenia chemioterapeutyków we wnętrzu komórek nowotworu. Polega na czasowej destabilizacji błon komórkowych, występującej pod wpływem pola elektrycznego. Destabilizacja ta przejawia się powstawaniem w błonie komórkowej mikroporów, o średnicach do kilku nanometrów. W metodzie ECT utworzenie elektroporów ma na celu umożliwienie, na krótki czas, swobodnej dyfuzji cząsteczek pomiędzy środowiskiem zewnątrzkomórkowym a cytoplazmą. Pozwala to uzyskać wysokie, nieosiągalne innymi metodami, stężenia niektórych substancji w cytoplazmie. Stosowanymi chemioterapeutykami są najczęściej bleomycyna podawana systemowo lub doguzowo albo cisplatyna podawana miejscowo do guza. Efekt terapeutyczny związany jest ze stosowaniem leku, a nie działaniem pola elektrycznego.

ECT jest jednocześnie metodą bezpieczną, gdyż nie wywiera wpływu na tkanki niepoddane działaniu impulsów elektrycznych. W razie potrzeby zabiegi można powtarzać co kilka tygodni celem osiągnięcia maksymalnego efektu.

Standardowe procedury dla ECT opracowano w ramach projektu Unii Europejskiej ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) dla urządzenia Cliniporator. Zabieg przeprowadza się z reguły w krótkotrwałym znieczuleniu ogólnym w celu złagodzenia dolegliwości związanych ze stosowaniem impulsów elektrycznych (bolesne skurcze mięśni). Stosowane dawki chemioterapeutyku podawanego 8–10 minut przed elektroporacją to: bleomycyna dożylnie 15 j/m<sup>2</sup> w czasie 40–45 sekund lub doguzowo 0,25–1 j/cm<sup>3</sup> guza bądź cisplatyna doguzowo 0,5–2 mg/cm<sup>3</sup> guza. Czas powtarzanej elektroporacji musi mieścić się w zakresie od 8–10 minut (w zależności od sposobu podania leku) do 28 minut od podania chemioterapeutyku. W razie potrzeby zabiegi można powtarzać co kilka tygodni.

W zależności od rozległości obszaru planowanego do zastosowania ECT należy dobrać odpowiednią elektrodę.

## INTRODUCTION

**E**lectrochemotherapy (ECT) is a method of non-thermal neoplasm ablation. It utilizes the phenomenon of electroporation to increase the effective chemotherapeutic agents concentration inside the neoplastic cells. It consists in periodical destabilization of cell membranes present under the influence of magnetic field. Destabilization is observed by the creation of micropores in the cell membrane, having diameters of up to a few nanometers. In the ECT method, the creation of electropores is intended to enable, for a short period of time, free diffusion of particles between the extracellular environment and the cytoplasm. It makes it possible to obtain high, otherwise impossible to be obtained, concentrations of some substances in the cytoplasm. Chemotherapeutic agents most often applied as bleomycin administered systemically or intratumorally or cisplatin administered locally to the tumor. The therapeutic effect is related to the application of the drug, rather than the magnetic field operation.

ECT is simultaneously a safe method, since it exerts no pressure on the tissues not subject to the operation of electric impulses. If needed, the procedures may be re-taken every few weeks to obtain the maximum effect.

Standard procedures for ECT were developed under the European Union ESOPE project (European Standard Operating Procedure of Electrochemotherapy) for the Cliniporator device. The procedure is usually performed in a short-time general anesthesia to alleviate the symptoms related to the application of electric impulses (painful muscle cramps). The applied dosages of chemotherapeutic agents administered 8–10 minutes prior to electroporation include: bleomycin intravenously 15 units/m<sup>2</sup> in the period of 40–45 seconds or intratumorally 0.25–1 unit/cm<sup>3</sup> of the tumor, or cisplatin intratumorally 0.5–2 mg/cm<sup>3</sup> of the tumor. The time of repeated electroporation must fall within the scope of 8–10 minutes (depending on the manner of medicine administering) to 28 minutes from the time of chemotherapeutic agent administration. If needed, the procedures may be re-taken every few weeks.

Są one zaopatrzone w igły o różnej liczbie, które po zniesieniu chorej i podaniu chemioterapeutyku wkłują się w zmianę i przez które przepuszcza się prąd o odpowiednich wartościach.

Skuteczność ECT zależy od zewnątrzkomórkowego stężenia cytotatyku w czasie elektroporacji i dystrybucji impulsu elektrycznego w obrębie guza nowotworowego. Pierwszy czynnik jest pochodną perfuzji tkanek, w obrębie których występuje guz nowotworowy zakwalifikowany do leczenia. Przebyte wcześniej leczenie (operacje prowadzące do powstania blizn lub pooperacyjny obrzęk chłonny, radioterapia prowadząca do włóknienia tkanek) zaburzą perfuzję i mogą być przyczyną zmniejszonej skuteczności zabiegu ECT w następstwie nieprawidłowej dystrybucji lub zbyt niskich stężeń chemioterapeutyku w tkankach. Zaburzenia perfuzji są także bardziej prawdopodobne u chorych z patologią układu naczyniowego (np. mikroangiopatia cukrzycowa, przewlekłe niedokrwienie kończyn w przebiegu miażdżycy). Powyższe czynniki, a także niektóre lokalizacje anatomiczne guza (takie jak choćby bliskość kości) mogą wpływać na rozkład pola elektrycznego w tkankach, zmniejszając skuteczność elektroporacji. Wpływ tych czynników na skuteczność ECT nie został dotychczas dokładnie oceniony. Wiadomo jedynie, że efektywność ECT jest mniejsza w terapii zmian o wielkości powyżej 3 cm. Analiza 1466 zmian poddanych ECT wykazała, że odsetek odpowiedzi w takich przypadkach wynosi jedynie 33%, a obiektywnych odpowiedzi – 68%, w porównaniu z całkowitymi remisjami wynoszącymi około 60% przy zmianach mniejszych<sup>(1)</sup>.

Przeciwwskazania do ECT obejmują przewlekłą niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny >150 mmol/l, znane uczulenie na bleomycynę lub cisplatynę, zwłóknienie śródmiąższowe płuc (w przypadku stosowania bleomycyny), osiągnięcie skumulowanej dawki bleomycyny >350 j/m<sup>2</sup> i lokalizacji zmian kwalifikowanych do ECT na przedniej powierzchni klatki piersiowej u chorych ze wszczepionym stymulatorem serca.

ECT jest bezpieczną procedurą, najczęstsze objawy uboczne obejmują ból i zaburzenia czucia w miejscu elektroporacji (do 75%), a także zaczerwienienie tej okolicy oraz bolesny skurcz mięśni (25%). Większość pacjentów wymaga jedynie łagodnych środków przeciwbólowych, a przeważająca część chorych nie zgłasza dolegliwości bólowych po zabiegu<sup>(2)</sup>. ECT stosuje się głównie do nowotworów skóry, czerniaków i nieoperacyjnych wznów miejscowych raków piersi. Nieliczne doświadczenia wskazują także na dobre wyniki zastosowania ECT w mięsakach tkanek miękkich, zwłaszcza nieoperacyjnych wznowach miejscowych *dermatofibrosarcoma protuberans* oraz mięsakach Kaposiego. Szczególnie w tej ostatniej postaci mięsaków stanowić może nowy standardowy sposób leczenia<sup>(3)</sup>.

U chorych na zaawansowanego czerniaka skóry skuteczności ECT wynosi 48–90%<sup>(4,5)</sup>.

Przyszłość w leczeniu czerniaków za pomocą ECT może stanowić jej skojarzenie z immunoterapią (np. za pomocą

Depending on the area planned for ECT to be applied, appropriate electrode should be selected. They are provided with needles in various numbers, which following anesthesia of the patient and administering the chemotherapeutic agent are inserted into the lesion with current of appropriate values transmitted.

The effectiveness of ECT depends of extracellular cytotoxic agents concentration at the time of electroporation and distribution of the electric impulse within the neoplasm. The first agent is a derivative of tissue perfusion, within which the tumor qualified to be treated occurs. Previous treatments (procedures leading to the creation of scars or postoperative lymphedema, radiotherapy leading to tissue fibrosis) disturb the perfusion and may be the cause of decreased effectiveness of the ECT procedure, being the consequence of improper distribution or too low concentrations of the chemotherapeutic agent in the tissues. Disturbed perfusion is also very possible in patients with pathological conditions of the vascular system (e.g. diabetic microangiopathy, chronic limb ischemia in the course of atherosclerosis). The above factors as well as some anatomical localizations of the tumor (for instance the proximity of the bone) may have an impact on the distribution of the magnetic field in the tissues, thus decreasing the effectiveness of electroporation. The effect of these factors on the effectiveness of ECT has not been well-researched so far. What is known is the fact that the effectiveness of ECT is lower in the therapy of lesions exceeding 3 cm. The analysis of 1466 lesions subject to ECT shown that the response rate in such cases amounts only to 33%, while objective responses – 68% as compared to the total number of remissions amounting to approx. 60% in the case of minor lesions<sup>(1)</sup>.

Contraindications to perform ECT include chronic renal failure with creatinine concentration >150 mmol/L, the well-known allergy to bleomycin or cisplatin, pulmonary interstitial fibrosis (in the case of administering bleomycin), reaching the accumulated bleomycin dosage >350 units/m<sup>2</sup> and the localization of lesions qualified for ECT on the anterior portion of the thoracic cavity in patients with implanted pacemaker.

ECT is a safe procedure, most common side effects include pain and numbness at the place of electroporation (to 75%), and redness around that area and painful muscle cramps (25%). The majority of patients require only being administered mild analgesics, and the majority of patients report no pain following the procedure<sup>(2)</sup>. ECT is utilized mainly in the case of skin neoplasms, melanomas and non-operative recurrence of localized breast cancers. Few experiments also indicate good results of ECT application in soft tissue sarcomas, especially non-operative local recurrence of *dermatofibrosarcoma protuberans* and Kaposi's sarcomas. Especially the latter form of sarcomas may constitute a new standard manner of treatment<sup>(3)</sup>.

In patients suffering from advanced melanoma, the effectiveness of ECT amounts to 48–90%<sup>(4,5)</sup>.



ipilimumabu lub przeciwciał anty-PD-1, interleukiny 2) w celu poprawy systemowej kontroli nowotworu.

Doświadczenia w leczeniu nawrotów raków skóry są niewielkie. Podsumowując, ECT ma znaczenie jako nowa opcja terapeutyczna w leczeniu zaawansowanych niemelanocytarnych nowotworów złośliwych skóry, jednak jej ostateczne miejsce nie zostało nadal zdefiniowane.

Drugim najczęstszym nowotworem, w którym we wznowach skórnych wykorzystuje się ECT, jest rak piersi.

Wznovy miejscowe po leczeniu raków piersi stwierdza się u około 6% chorych po operacji oszczędzającej i radioterapii oraz u 6–23% po przebytej mastektomii.

W przypadku wznovy miejscowej w raku piersi standardem jest radykalne leczenie chirurgiczne. Leczenie chirurgiczne wiąże się z dobrym rokowaniem, szczególnie jeśli nie stwierdza się rozsiewu choroby, a wznowa nastąpiła w okresie powyżej 24 miesięcy po operacji, u chorej bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Po leczeniu chirurgicznym wznovy miejscowej należy rozważyć radioterapię (teleradioterapię lub radioterapię miejscową). Rola systemowej chemioterapii po leczeniu miejscowym u chorych bez współistniejącego rozsiewu choroby jest nadal tematem badań klinicznych.

Jeśli zaawansowanie miejscowe wyklucza radykalny zabieg chirurgiczny, należy rozważyć postępowanie miejscowe: radioterapię, radioterapię z hipertermią, chemioterapię miejscową lub ECT. Postępowanie takie ma doprowadzić do kontroli miejscowej – wyleczenia lub jeśli wyleczenie jest niemożliwe, to do zmniejszenia dolegliwości: owrzodzenia, krwawienia, obrzęku, bólu czy też zmniejszenia odoru wydzielającego się z rany, który znacznie ogranicza aktywność chorej.

Pomimo względnie częstego występowania nawrotów miejscowych raka piersi doświadczenie z zastosowania ECT opiera się na nielicznych badaniach klinicznych i doniesieniach ośrodków<sup>(6)</sup>. Doświadczenie w leczeniu raków piersi jest zdecydowanie mniejsze niż w przypadku czerniaków skóry. Powodem jest wysoka skuteczność i dostępność innych metod terapii miejscowej. Po ECT sięgają tylko nieliczne ośrodki, i to w przypadku, kiedy inne sposoby leczenia okazały się nieskuteczne. ECT w przypadku nieoperacyjnej wznovy raka piersi w chwili obecnej jest przykładem paliatywnego postępowania miejscowego.

Do ECT w przypadku raka piersi kwalifikowane są chore z izolowaną wznową miejscową, po radykalnym leczeniu miejscowym (z reguły po mastektomii) lub też w trakcie terapii systemowej ze względu na współistniejący rozsiew choroby. Nie zaleca się wykonywania ECT u chorych: z niewydolnością nerek, alergią na lek stosowany podczas zabiegu, mających śródmiąższowe włóknienie płuc (przeciwwskazana bleomycyna) lub po wcześniejszym podaniu skumulowanej dawki oraz w pobliżu portu dożylnego i/lub rozrusznika serca.

Decyzja o zastosowaniu ECT powinna zapaść po przeprowadzeniu szeregu badań dodatkowych, weryfikacji histologicznej zmiany i oceny jej charakteru (owrzodzenie,

The future of melanoma treatment utilizing ECT may be pairing it with immunotherapy (e.g. with the help of ipilimumab or anti-PD-1 antibodies, interleukin 2) to improve systemic neoplasm control.

The experience in treating cancer recurrence is small. Concluding, ECT is of importance as a new therapeutic option in treating advanced non-melanocyte skin cancers, but its final place has not yet been defined.

Second most common neoplasm, where in skin recurrence ECT is utilized, is a breast cancer.

Local recurrence following breast cancer treatment is observed in approx. 6% of the patients following sparing operation and radiotherapy and in 6–23% following mastectomy.

In the case of local recurrence, in the case of breast cancer, radical surgical treatment is a standard. Surgical treatment entails good prognosis, especially in the case of no dissemination of the disease, and the recurrence took place above 24 months following the procedure, in a patient with no metastases to regional lymph nodes. Radiotherapy should be considered following the surgical treatment of the local recurrence (teleradiotherapy or local radiotherapy). The role of systemic chemotherapy following local treatment in patients with no concomitant disease dissemination is still the subject matter of clinical trials.

In the case local advancement excludes radical surgical procedure, local procedure should be taken into account: radiotherapy, radiotherapy with hyperthermia, local chemotherapy or ECT. Such a process is supposed to lead to local control – recovery, or if impossible, reducing the ailment: ulceration, hemorrhage, edema, pain or reducing the smell from the wound, which significantly limits the activity of the patient.

Despite quite frequent occurrence of local relapse of breast cancer, the experience with ECT application is based on few clinical trials and information from the centers<sup>(6)</sup>. The experience in treating breast cancer is significantly smaller than in the case of melanomas. The reason is high effectiveness and availability of other methods of local therapy. ECT is utilized only by some centers, and it is in the case when other methods of treatment proved ineffective. ECT in the case of non-operative recurrence of a breast cancer is – for now – an example of palliative local procedure.

In the case of breast cancer, patients are qualified for ECT, who had isolated local recurrence, following radical local treatment (usually following mastectomy), or in the course of systemic therapy owing to the concomitant disease dissemination. It is not advised to perform ECT in patients: with renal failure, allergy to the medication used in the course of the procedure, with pulmonary interstitial fibrosis (contraindication: bleomycin), or following the previous administration of accumulated dosage and in the vicinity of an intravenous port and/or pacemaker.

The decision to apply ECT should be made after a series of additional tests, verification of the histological lesion and assessing its nature (ulceration, hemorrhage etc.).

krwawienie itp.). Wprowadzenie ECT powinno poprzedzać konsylium lekarskie z udziałem specjalistów chirurgii, onkologii klinicznej i radioterapii.

Zabieg ECT wykonywany jest w ramach procedury ambulatoryjnej lub krótkiej (z reguły 3-dniowej) hospitalizacji. Zabieg przeprowadza się zwykle w krótkotrwałym znieczuleniu ogólnym, w celu złagodzenia dolegliwości związanych ze stosowaniem impulsów elektrycznych<sup>(7,8)</sup>.

Z doświadczenia ośrodków wykonujących ECT u chorych ze wznową raka piersi wynika, że jest to metoda stosowana u większości pacjentów więcej niż jeden raz (mediana – 2 zabiegi ECT/pacjenta). Jak wynika z doświadczenia, ECT może być skutecznie powtarzana nawet po kilkunastu miesiącach od wcześniejszej odpowiedzi w przypadku nawrotu miejscowego choroby lub z powodu nowych zmian poza polem elektroporacji<sup>(9)</sup>. ECT może być także zastosowana jako metoda cytoredukcyjna przed resekcją wznowy raka piersi.

Najczęstszymi powodami odstąpienia od kolejnych ECT były odmowa dalszego takiego leczenia oraz pogorszenie stanu ogólnego z powodu progresji choroby i/lub chorób współistniejących.

Chemioterapeutykami stosowanymi w przypadkach wznów miejscowych raka piersi są aktualnie bleomycyna i cisplatylna. Doguzowe podanie chemioterapeutyku możliwe jest w przypadku leczenia nielicznych (<7) i małych (<20 mm średnicy) zmian nowotworowych. Natomiast w przypadku licznych i dużych (>20 mm) guzów stosuje się bleomycynę podawaną dożylnie. Przy powtarzaniu procedury ECT z zastosowaniem dożylnym bleomycyny wskazane jest zachowanie minimum tygodniowego odstępu pomiędzy procedurami. W bezpośrednim okresie od zastosowania ECT nie obserwowano poważnych działań ubocznych i zgonów. Najczęstszym powikłaniem tego typu zabiegów u chorych z rakiem piersi jest miejscowy odczyn zapalny z obrzękiem i zaczerwienieniem, u 17% chorych odnotowywano podwyższoną temperaturę ciała. Innym objawem są nudności i wymioty, u 9% chorych stwierdzano wypadanie włosów po podaniu bleomycyny. Stosunkowo częstym objawem związanym z zastosowaniem ECT jest ból. Jego obecność i nasilenie wiąże się z liczbą wykonanych zabiegów elektroporacji – dotyczy 17% chorych poddanych 3 zabiegom. W jednym z badań wykazano, że odpowiedź na leczenie nie była związana z drogą podania bleomycyny (dożylnie vs doguzowo, vs dożylnie + doguzowo), tylko z wielkością guza nowotworowego<sup>(10)</sup>. Dodatkowy efekt ECT wzmacniają jej działania immunologiczne i naczyniowe.

## CEL PRACY

W Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w latach 2010–2013 zabiegom ECT poddano 13 chorych, u których wykonano 15 zabiegów elektroporacji (u 2 chorych dwukrotnie).

Autorzy postanowili podsumować własne doświadczenie w zastosowaniu tej metody u chorych na raka piersi.

The introduction of ECT should be preceded by a Medical Council with the presence of specialists in surgery, clinical oncology or radiotherapy.

ECT is performed under outpatient procedure or a short (usually 3-day) hospitalization. The procedure is usually performed in a short-time general anesthesia to alleviate the symptoms related to the application of electric impulses<sup>(7,8)</sup>.

The experience of the centers performing ECT in patients with breast cancer recurrence shows that it is a method applied in the majority of patients more than once (median – 2 ECT procedures/patient). Experience shows that ECT may be effectively repeated even after over ten months since the response in the case of local disease relapse, or due to new lesions outside the electroporation field<sup>(9)</sup>. ECT may be also applied as a cytoreduction method prior to the resection of breast cancer recurrence.

The most common reasons for abandoning further ECT was the refusal of further treatment with that method and deterioration in the general condition due to disease progress and/or concomitant diseases.

Chemotherapeutic agents applied in the case of local recurrence of the breast cancer currently include bleomycin and cisplatin. Intratumoral chemotherapeutic agent administration is possible in the case of treating some (<7) and small (<20 mm in diameter) neoplastic lesions. However, in the case of treating many and large (>20 mm) tumors, intravenously administered bleomycin is used. When repeating the ECT procedure with the intravenous application of bleomycin, it is recommended to apply a one-week break between the procedures. In the period directly following the application of ECT, no serious side effects or deaths were observed. The most common complication concerning such procedures in patients with breast cancers is local inflammation with edema and redness, in 17% of the patients increased body temperature was observed. Other symptoms were nausea and vomiting, in 9% of the patients hair loss was observed after bleomycin administration. A quite frequent symptom related to the application of ECT is pain. Its presence and intensification is related to the number of performed electroporation procedures – it applies to 17% of the patients subject to 3 procedures.

One research showed that the response to treatment was not related to the manner of bleomycin administration (intravenously vs. intratumorally, vs. intravenously + intratumorally), but to the size of the neoplasm<sup>(10)</sup>. The additional effect of ECT is reinforced by the immune and vascular activities.

## AIM OF THE PAPER

At the Department of Breast Cancer and Reconstructive Surgery, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw, in the period of 2010–2013, 13 patients were subject to ECT, who were subject to 15 electroporation procedures (in 2 patients twice).

## MATERIAŁ I METODY

Do wykonywania zabiegów ECT wykorzystano sprzęt Cliniporator (IGEA Clinical Piophysics, Włochy) z użyciem jednorazowych elektrod heksagonalnych igłowych 10 HG. Podawano cisplatynę doguzowo (*i.t.*) w dawce 1 mg/cm<sup>3</sup> guza na 10–20 minut przed zabiegiem lub bleomycynę w dawce 15 j./m<sup>2</sup> na około 8–10 minut przed zabiegiem ECT. Całkowitą remisję (*complete remission*, CR) uzyskano u 1 (8%) chorej, częściową odpowiedź (*partial remission*, PR) – u 9 (70%) leczonych, a brak reakcji (*no change*, NC) – u 3 (22%) chorych.

Leczenie doguzowe z wykorzystaniem cisplatyny przeprowadzono u 9 chorych, u których uzyskano: u 1 chorej CR, u 5 chorych PR, u 3 chorych NC. U 1 pacjentki podawano bleomycynę systemowo i uzyskano PR. Natomiast u 2 chorych podanie systemowe bleomycyny połączone z leczeniem doguzowym (1 chora cisplatyna, 1 chora bleomycyna) – u obu pacjentek uzyskano PR (tab. 1).

W związku z zastosowaniem ECT w analizowanej grupie chorych obserwowano przejściowe zaczerwienienie jako proces zapalny w miejscu użycia elektrod u wszystkich leczonych.

U 11 (85%) osób wystąpiły miejscowe dolegliwości bólowe ustępujące po podaniu podstawowych leków bólowych. U 2 (15%) pacjentek wyjściowo z rozległymi zmianami martwiczymi w okresie ECT obserwowano powiększenie się martwicy, która po kilku tygodniach uległa wygojeniu, co wiązało się z uzyskaniem remisji zmian. Nie obserwowano objawów ogólnych w tej grupie chorych.

## OMÓWIENIE

Problemem klinicznym leczenia miejscowego wznów lokoregionalnych u chorych z rakiem piersi z zastosowaniem ECT, poza progresją zmian poddanych leczeniu, jest także pojawienie się nowych zmian w polu leczenia. Pamiętać należy również, że wznowy miejscowe u tych chorych nierzadko łączą się z występowaniem przerzutów odległych. Mamy więc do czynienia z rozsiewem choroby wymagającym leczenia systemowego i złym rokowaniem.

W analizie obejmującej 8 badań leczono 49 chorych ze wznową miejscową raka piersi i oceniano 397 zmian skórnych/podskórnych. Odpowiedź całkowitą uzyskano w 59% zmian, a odpowiedź częściową w 30% zmian; oznacza to, że obiektywną odpowiedź na leczenie zaobserwowano w 89% zmian poddanych leczeniu i obserwacji<sup>(11)</sup>.

W innym badaniu oceniono wyniki leczenia, biorąc pod uwagę wiek chorych ( $\geq 70$  lat i  $< 70$  lat) oraz ich sprawność. Odpowiedź całkowitą uzyskano u 57% starszych chorych w porównaniu z 26% w młodszej grupie wiekowej ( $p = 0,023$ ). Lepsze wyniki leczenia uzyskano u osób w lepszym stanie ogólnym (*performance status*, PS), CR uzyskano odpowiednio u 53% leczonych z PS = 0–1 i u 21% chorych z PS = 2 ( $p = 0,048$ ). Odpowiedź na leczenie nie była związana z przebytą chemioterapią

The authors have decided to summarize their experience in the application of that method among patients with breast cancer.

## MATERIAL AND METHODS

Cliniporator equipment (IGEA Clinical Piophysics, Italy) with the use of disposable hexagonal needle electrodes 10 HG was used to perform the ECT procedure. Cisplatin was administered intratumorally, dosage: 1 mg/cm<sup>3</sup> of the tumor, 10–20 minutes before the procedure or bleomycin, dosage: 15 units/m<sup>2</sup>, 8–10 minutes before the ECT procedure. Complete remission (CR) was obtained in 1 (8%) patient, partial remission (PR) – in 9 (70%) patients and no change (NC) – in 3 (22%) patients.

Intratumoral treatment with the application of cisplatin was conducted in 9 patients with the following results: CR in 1 patient, PR in 5 patients and NC in 3 patients. One patient was administered bleomycin systemically and PR was obtained. Yet, in 2 patients, the systemic administration of bleomycin was combined with intratumoral treatment (1 patient – cisplatin, 1 patient – bleomycin) – PR in the case of both patients (Tab. 1).

In connection with the application of ECT in the analyzed group of patients, temporary redness was observed, being inflammation at the place of electrodes use in all the patients.

In 11 (85%) of the patients, local pain was observed, which subsided after the administration of standard analgesics. In 2 (15%) of the patients, at the beginning with extensive necrotic lesions, at the time of ECT application the enlargement of necrosis was observed, which after several weeks was healed – it entailed the remission of lesions. No general symptoms observed in this group of patients.

## DISCUSSION

The clinical problem concerning local treatment of locoregional recurrence in patients having breast cancer with the application of ECT, apart from progressing lesions subject to treatment, is also the occurrence of new lesions within the area subject to treatment. It should be also borne in mind that local recurrence in these patients often entails distant metastases. What results is the dissemination of the disease requiring systemic treatment and bad prognosis.

In the analysis covering 8 studies, 49 patients with local recurrence of the breast cancer were treated and 397 cutaneous/subcutaneous lesions were examined. Complete remission was observed in 59% of the lesions and partial remission in 30% of the lesions; it means that the objective response to the treatment was observed in 89% of the lesions subject to treatment and observation<sup>(11)</sup>.

Another study assessed the results of treatment, taking into consideration the age of the patients ( $\geq 70$  and  $< 70$ ) and their fitness. Complete remission was obtained in

( $p = 0,885$ ), leczeniem hormonalnym ( $p = 0,271$ ) ani charakterystyką biologiczną nowotworu<sup>(12)</sup>.

Z przeprowadzonej analizy odpowiedzi na leczenie ECT chorych ze wznową skórną/podskórną raka piersi wynika, że odpowiedź ta związana jest z wielkością zmian nowotworowych. Przy guzach o wielkości  $>3$  cm odpowiedź na leczenie (całkowite i częściowe remisje – CR + PR) zanotowano u 41,7% leczonych, a w przypadku nowotworów mniejszych ( $<3$  cm) – u 91,8% chorych. Przy leczeniu licznych ( $\geq 10$  zmian) i małych zmian ( $<3$  cm) korzyść z leczenia (CR + PR) zaobserwowano w 92,5% guzów, w tym w 70,1% uzyskano całkowitą regresję nowotworu<sup>(12)</sup>. Należy jednak pamiętać, że zabiegi ECT wykonywane są najczęściej w grupie chorych także z uogólnionym procesem nowotworowym. Możliwa kontynuacja ECT nierzadko ograniczona jest pogarszającym się stanem ogólnym pacjentów i rezygnacją z dalszego leczenia.

57% of older patients as compared to 26% in the younger age group ( $p = 0.023$ ). Better results were observed in people in a better general condition (performance status, PS), CR was obtained in 53% of the patients with PS = 0–1 and in 21% of the patients with PS = 2 ( $p = 0.048$ ), respectively. The response to treatment was not related to the chemotherapy the patients were subject to ( $p = 0.885$ ), hormone treatment ( $p = 0.271$ ), nor the biological nature of the neoplasm<sup>(12)</sup>.

The conducted analysis of response to ECT treatment of patients with cutaneous/subcutaneous recurrence of the breast cancer shows that the response is related to the size of neoplastic lesions. In the case of tumors with the size  $>3$  cm, the response to treatment (complete and partial remissions – CR + PR) were observed in the case of 41.7% of the patients, and in the case of smaller neoplasms ( $<3$  cm) – in 91.8% of the patients. When treating multiple ( $\geq 10$  lesions)

Lp. <i>Item</i>	ECT	Liczba zmian <i>Number of lesions</i>	Wielkość zmian (cm) <i>Size of lesions (cm)</i>	Odpowiedź <i>Remission/change</i>
1.	Bleomycyna i.t./i.v. (wykonano dwukrotnie) <i>Bleomycin i.t./i.v. (twice)</i>	3	2–5	PR
2.	Bleomycyna i.v. <i>Bleomycin i.v.</i>	6	3	PR
3.	Bleomycyna i.v. Cisplatyna i.t. <i>Bleomycin i.v. Cisplatin i.t.</i>	4	7	PR
4.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	1	6	PR
5.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	3	2–4	NC
6.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	4	10	PR
7.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	1	3	PR
8.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	1	10	NC
9.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	1	3	PR
10.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	8	3	PR
11.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	5	2	PR
12.	Cisplatyna i.t. <i>Cisplatin i.t.</i>	1	4	CR
13.	Cisplatyna i.t. (wykonano dwukrotnie) <i>Cisplatin i.t. (twice)</i>	2	$>10$	NC

NC – brak remisji; PR – częściowa remisja; CR – całkowita remisja; i.t. – podanie doguzowe; i.v. – podanie dożylnie chemioterapeutyku.  
NC – no change; PR – partial remission; CR – complete remission; i.t. – intratumorally; i.v. – intravenously administered chemotherapeutic agent.

Tab. 1. Chore leczone ECT w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Tab. 1. Patients treated at the Department of Breast Cancer and Reconstructive Surgery, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw

## WNIOSKI

W Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie przeprowadzono 15 zabiegów ECT u 12 chorych. Przy stosunkowo niewielkiej toksyczności odpowiedź na leczenie uzyskano u 10 (78%) chorych (CR 1, PR 9 leczonych). ECT ma jedynie na celu kontrolę miejscową wznów miejscowych jako prosty, małoinwazyjny zabieg z krótkotrwałą hospitalizacją. Procedura ta jest dobrze tolerowana przez pacjentki i poprawia jakość życia. Niewielka grupa chorych poddana takiej terapii zalecają Working Group for Gynaecological Oncology i German Cancer Society.

Niestety pomimo korzystnej opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) ECT nie znajduje się w koszyku świadczeń refundowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

### Konflikt interesów

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

### Piśmiennictwo / References

1. Mali B, Miklavcic D, Campana LG et al.: Tumor size and effectiveness of electrochemotherapy. *Radiol Oncol* 2013; 47: 32–41.
2. Quaglino P, Mortera C, Osella-Abate S et al.: Electrochemotherapy with intravenous bleomycin in the local treatment of skin melanoma metastases. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2215–2222.
3. Di Monta G, Caracò C, Benedetto L et al.: Electrochemotherapy as “new standard of care” treatment for cutaneous Kaposi’s sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 61–66.
4. Mir LM, Glass LF, Sersa G et al.: Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. *Br J Cancer* 1998; 77: 2336–2342.
5. Byrne CM, Thompson JF, Johnston H et al.: Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy). *Melanoma Res* 2005; 15: 45–51.
6. Campana LG, Valpione S, Falci C et al.: The activity and safety of electrochemotherapy in persistent chest wall recurrence from breast cancer after mastectomy: a phase-II study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 1169–1178.
7. Sersa G, Cufer T, Paulin SM et al.: Electrochemotherapy of chest wall breast cancer recurrence. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 379–386.
8. Rutkowski P, Zdzienicki M, Nowecki ZI: Elektrochemioterapia – przydatność kliniczna w leczeniu nowotworów zlokalizowanych w powłokach ciała. *Med Prakt Onkol* 2013; 6: 43–47.

and small lesions (<3 cm), the advantage of the treatment (CR + PR) was observed in 92.5% of the tumors, including in 70.1% of the cases complete subsidence of the neoplasm was observed<sup>(12)</sup>. However, it should be borne in mind that the ECT procedures are most often performed in a group of patients also with general neoplastic process. The possible continuation of ECT is often limited due to the deteriorating general condition of the patients and resigning from further treatment.

## CONCLUSIONS

At the Department of Breast Cancer and Reconstructive Surgery, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw there were 15 ECT procedures conducted in 12 patients. At a relatively low toxicity, response to treatment was obtained in 10 (78%) patients (CR 1, PR 9). ECT is solely aimed at local control of local recurrence as a simple, non-invasive procedure with short-time hospitalization. The procedure is well-tolerated by the patients and improves the quality of life. A small group of patients undergoing that type of therapy limits the multiple variant analysis. That kind of therapy is recommended by the Working Group for Gynaecological Oncology and German Cancer Society.

Unfortunately, despite the favorable opinion of the Agency for Health Technology Assessment, ECT is not included in the package of services refunded by the National Health Fund.

### Conflict of interest

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

9. Larkin JO, Collins CG, Aarons S et al.: Electrochemotherapy: aspects of preclinical development and early clinical experience. *Ann Surg* 2007; 245: 469–479.
10. Campana LG, Mocellin S, Basso M et al.: Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution’s experience with 52 patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 191–199.
11. Rutkowski P (ed.): Elektrochemioterapia – przydatność kliniczna w leczeniu nowotworów zlokalizowanych w powłokach ciała. Biblioteka Chirurga Onkologa, Vol. 2, Via Medica, Gdańsk 2015: 24.
12. Campana LG, Galuppo S, Valpione S et al.: Bleomycin electrochemotherapy in elderly metastatic breast cancer patients: clinical outcome and management considerations. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 1557–1565.

Barbara Kozakiewicz<sup>1,2</sup>, Małgorzata Chądzyńska<sup>3</sup>, Ewa Dmoch-Gajzlerska<sup>1</sup>

## Wiedza ciężarnych na temat szkodliwości palenia dla płodu i świadomość wpływu zakażenia wirusem HPV na rozwój raka szyjki macicy

Gravida's knowledge concerning harmful effect of smoking on the fetus

and the awareness of HPV infection impact on the development of cervical cancer

Знания беременных женщин о вреде курения для плода и осознание влияния

ВПЧ-инфекции на развитие рака шейки матки

<sup>1</sup> Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa, Polska

<sup>3</sup> Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Barbara Kozakiewicz, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Wawelska 15, 02-034 Warszawa, e-mail: onko11@wp.pl

<sup>1</sup> Gynecology-Obstetrics Teaching Center, Faculty of Health Sciences, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

<sup>2</sup> Department of Radiotherapy, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, Warsaw, Poland

<sup>3</sup> Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

Correspondence: Barbara Kozakiewicz, MD, PhD, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, Wawelska 15, 02-034 Warsaw, Poland, e-mail: onko11@wp.pl

### Streszczenie

**Cel pracy:** Celem pracy była ocena wiedzy ciężarnych na temat szkodliwości palenia tytoniu dla płodu oraz wpływu nikotyny na rozwój raka szyjki macicy u kobiet zainfekowanych wirusem HPV. **Materiał i metoda:** Badaniem objęto 127 kobiet – zdrowych ciężarnych będących pod opieką specjalistycznej poradni K, mieszkanek miast i wsi. Badanie prowadzono od marca do czerwca 2015 roku metodą sondażu diagnostycznego. W tym celu skonstruowano autorską ankietę, złożoną z 23 pytań dotyczących palenia tytoniu i wiedzy uczestniczek na temat infekcji HPV. **Wyniki:** Oceniono wypowiedzi 127 kobiet, spośród których 76% nigdy nie paliło tytoniu, 8% zaprzestało palenia ze względu na ciążę, a 16% ograniczyło w tym czasie palenie lub zmieniło papierosy na „light”, lub stosowało plastry nikotynowe i jednocześnie ograniczyło palenie. Przeważająca część ciężarnych (94%) była świadoma, że palenie szkodzi dziecku, a substancje toksyczne przechodzą przez łożysko; 76% wiedziało, iż substancje toksyczne przedostają się również do pokarmu matki. Na bierne palenie najliczniejsza grupa kobiet (36%) była narażona we własnym domu, w towarzystwie najbliższej rodziny. W grupie ciężarnych palaczek występuje problem motywacyjny – być może należy więc rozważyć obowiązkową poradę u psychologa związaną z obszarem motywacji i nałogu dla wszystkich palaczek w ciąży i planujących ciążę. Ponadto badanie wykazało, że młode kobiety nie mają podstawowej wiedzy na temat infekcji wirusem HPV.

**Słowa kluczowe:** palenie w ciąży, wirus HPV, rak szyjki macicy, dym nikotynowy, bierne i czynne palenie

### Abstract

**Aim of the paper:** The aim of the paper was to evaluate gravida's knowledge concerning the harmful effect of smoking on the fetus and the awareness concerning the impact of nicotine on the development of cervical cancer in women infected with HPV. **Material and method:** The study covered 127 women – healthy gravidas provided with a specialist care of K clinic, inhabitants of cities and villages. The study was conducted from March to June 2015 with the utilization of a diagnostic survey. To that end, an author's questionnaire was drafted, which consisted of 23 questions concerning smoking tobacco and respondent's knowledge in terms of the HPV infection. **Results:** Responses of 127 women were evaluated, out of whom 76% had never smoked tobacco, 8% stopped smoking due to pregnancy and 16% limited smoking in that time or moved to “light” cigarettes, or used nicotine patches and limited smoking simultaneously. The majority of gravidas (94%) were aware that smoking is harmful to the child and toxic substances penetrate through the placenta; 76% knew that toxic substances also penetrate to breast milk. The largest group of women (36%) was exposed to passive smoking in own houses, among the closest family.

A problem with motivation may be observed in the group of smoking gravidas – it may be necessary to consider obligatory consultations with a psychologist related to motivation and addiction for all the smokers being pregnant or planning their pregnancy. Moreover, the survey proved that young women lack basic knowledge in the field of HPV infection.

**Key words:** smoking while pregnant, HPV, cervical cancer, nicotine smoke, passive and active smoking

## Содержание

**Цель работы:** Цель данного исследования заключается в оценке знаний беременных женщин о вреде курения для плода и воздействия никотина на развитие рака шейки матки у женщин, инфицированных ВПЧ. **Материал и метод:** В исследовании приняли участие 127 женщин – здоровых женщин, находящихся под контролем специалиста клиники К, жителей городов и сел. Исследование проводилось с марта по июнь 2015 года по методу диагностического обследования. С этой целью подготовлена авторская анкета, состоящая из 23 вопросов, связанных с курением табака и знаний участниц о ВПЧ-инфекции. **Результаты:** Проанализировали заявления 127 женщин, среди которых 76% никогда не курили табак, 8% бросили курить в связи с беременностью, и 16% ограничили в это время курить сигареты либо заменили сигареты на «light», либо использовали никотиновые пластыри и одновременно ограничили курение. Большинство беременных женщин (94%) осознавало, что курение вредит ребенку, а токсичные вещества проходят сквозь плаценту; 76% знали, что токсичные вещества попадают в молоко матери. С пассивным курением сталкивалась самая большая группа женщин (36%) в собственном доме, в компании и семье. В группе беременных курильщиц существует проблема мотивации – возможно, следует рассмотреть возможность обязательной консультации у психолога, связанный с областью мотивации и наркомании для всех курящих беременных и планирующих беременность. Кроме того, исследование показало, что молодые женщины не имеют базовых знаний о ВПЧ-инфекции.

**Ключевые слова:** курение во время беременности, вирус ВПЧ, рак шейки матки, никотиновый дым, пассивное и активное курение

## WSTĘP

**T**ytoń – nazwa gatunkowa *Nicotiana tabacum* – jest rośliną z rodziny psiankowatych. Do Europy tytoń przywiózł żeglarz Romano Pane, uczestnik drugiej wyprawy Krzysztofa Kolumba do Ameryki w roku 1496. Sposoby zażywania tytoniu Pane omówił w dziele *O przyzwyczajeniach i obyczajach mieszkańców Ameryki*. W 1669 roku Benedetto Stella opublikował książkę wychwalającą zalety tytoniu, któremu przypisywał właściwości lecznicze; zalecenie palenia umieścił przy najróżniejszych dolegliwościach. Do Polski tytoń przywiózł z Turcji poseł Paweł Uchański w XVI wieku. Nałóg zażywania tabaki i palenia tytoniu bardzo szybko rozszerzył się na cały Stary Kontynent. Zainteresowanie tytoniem znacznie wzrosło w XVII wieku podczas epidemii dżumy, gdy uznano, że dym tytoniowy zapobiega zarażeniu się tą chorobą. Nie wszyscy władcy byli entuzjastami tytoniu. Car Mikołaj III w XVII wieku skazywał palaczy na deportację, a cesarz Imperium Osmańskiego Murad IV wbijał ich na pal lub kazał obcinać im ręce<sup>(1-4)</sup>. Dziś palacze skazują samych siebie, a palące ciężarne – także swoje nienarodzone dzieci na zachorowania i zaburzenia rozwoju.

W **dymie tytoniowym** występuje 3–4 tys. składników, które powstają w wyniku pirolizy i destylacji tytoniu oraz bibułki papierosowej w temperaturze 600–1000°C. Dym tytoniowy jest pełnym karcynogenem, zawierającym 40 substancji o udokumentowanym działaniu inicjującym proces nowotworowy. Ponadto dym zawiera substancje promocyjne i współrakotwórcze – kokarcynogeny<sup>(5-7)</sup>.

## INTRODUCTION

**T**obacco – species name of *Nicotiana tabacum* – is a plant of the Solanaceae family. Tobacco was brought to Europe by a sailor: Romano Pane, the participant of the second Christopher Columbus' voyage to America in 1496. The methods of using tobacco were discussed in Pane's work *On the customs and habits of America's inhabitants*. In 1669, Benedetto Stella published his book glorifying the good sides of tobacco, which he ascribed healing properties; it included recommendations to smoke for various ailments. Deputy Paweł Uchański brought tobacco from Turkey in the 16<sup>th</sup> century. The habit of taking snuff and smoking tobacco became rapidly widespread throughout the whole Old Continent. Interest in tobacco has greatly increased in the 17<sup>th</sup> century during the epidemic of plague, when it was deemed that tobacco smoke prevents contracting that disease. Not all the rulers were tobacco enthusiasts. Tsar Nicholas III sentenced smokers to deportation in the 17<sup>th</sup> century, and the Emperor of the Ottoman Empire Murad IV impaled them or ordered to cut their hands off<sup>(1-4)</sup>. Nowadays, smokers sentence themselves, while smoking gravidas – also their unborn children, to diseases and development disturbance.

**Tobacco smoke** has 3–4 thousand ingredients created as a result of pyrolysis and distillation of tobacco and the cigarette paper at the temperature of 600–1000°C. Tobacco smoke is a full carcinogen with the content of 40 substances with documented action initiating the neoplastic process. Additionally, smoke contains promoting and co-carcinogenic substances – carcinogens<sup>(5-7)</sup>.

Składniki dymu tytoniowego mają **działanie miejscowe i ogólne**. Działanie miejscowe ogranicza się do wpływu na jamę ustną i układ oddechowy, a ogólne dotyczy narządów i tkanek, do których substancje zawarte w dymie trafiają po jego wchłonięciu do krwi. Skład dymu inhalowanego przez palacza i skład dymu emitowanego do środowiska znacznie się różnią. Dym tytoniowy jest bowiem sumą dwóch strumieni: głównego – wdychanego przez palacza oraz bocznego – powstającego w przerwach między zaciąganiem. Niezupełne spalanie składników papierosa prowadzi do różnic w zakresie składu chemicznego i stężenia substancji toksycznych w dymach tytoniowych. Stężenie niektórych substancji chemicznych, np. tlenku węgla, w bocznym strumieniu jest nawet kilkakrotnie wyższe niż w strumieniu głównym. Dlatego palenie oddziałuje negatywnie nie tylko na palacza, lecz także na jego otoczenie. Bierne palenie w nie mniejszym stopniu niż czynne powoduje choroby i zgon<sup>(8-11)</sup>.

**Nikotyna wchłania się do krwiobiegu** z błony śluzowej jamy ustnej i pęcherzyków płucnych oraz przez nieuszkodzoną skórę. Ulega biotransformacji do kotyniny, kwasu  $\gamma$ -(3-pirydylo)- $\gamma$ -hydroksymasłowego, kwasu 3-pirydylooctowego i *N*-tlenku nikotyny. Należy do induktorów enzymów mikrosomalnych. Jest wydalana głównie z moczem (w postaci niezmienionej i metabolitów, zwłaszcza kotyniny) i w mniejszej ilości ze śliną oraz wydzielana do soku żołądkowego. Wszystkie składniki dymu tytoniowego przedostające się do krwi przekraczają barierę łożyskową i oddziałują na płód w takim samym stopniu jak na matkę. Są także obecne w mleku kobiecym<sup>(7,12,13)</sup>.

**Czynne palenie** w czasie ciąży może powodować opóźnienie rozwoju fizycznego, intelektualnego i emocjonalnego dziecka. W badaniach przeprowadzonych w grupie 17 tys. dziewcząt i chłopców w wieku 7 i 11 lat wykazano, że dzieci matek, które w czasie ciąży paliły 10 i więcej papierosów dziennie, były o 3–5 miesięcy cofnięte w rozwoju intelektualnym (czytanie, rozwiązywanie zadań matematycznych) w stosunku do dzieci matek niepalących. Stopień niedorozwoju rósł wraz ze wzrostem liczby wypalanych papierosów.

**Bierne palenie** jest tak samo szkodliwe w czasie ciąży jak palenie czynne i wiąże się z następstwami na każdym etapie życia dziecka. Niemowlęta mają mniejszą masę ciała, ponadto wzrasta zapadalność na nawracające zapalenia oskrzeli i ucha środkowego oraz dochodzi do zahamowania dojrzewania tkanki płucnej, co powoduje nawroty infekcji górnych dróg oddechowych<sup>(12-14)</sup>. Nie ma bezpiecznego poziomu palenia – każda liczba papierosów wypalanych przez matkę i narażenie jej na środowiskowy dym tytoniowy (*environmental tobacco smoke*, ETS) niekorzystnie wpływają na dziecko.

Do niedawna w ocenie **wpływu nikotyny na zachorowania na nowotwory** brano pod uwagę obserwacje wyłącznie epidemiologiczne. Jednak w 1996 roku naukowcy ze Stanów Zjednoczonych opisali badania molekularne nad wpływem dymu tytoniowego na organizmy zwierząt i ludzi. Stwierdzili, że bezpośrednią przyczyną nowotworów są zmiany w strukturze DNA komórki.

Tobacco smoke ingredients have **local and systemic action**. Local action is limited to the influence on the oral cavity and the respiratory system, while systemic pertains to the organs and tissues which substances included in the smoke reach after being absorbed to the blood. The composition of the smoke inhaled by the smoker and the composition of the smoke emitted to the environment differ to a great extent. Tobacco smoke is the sum of two streams: the main one – inhaled by the smoker, and the secondary one – created during the breaks in smoking. Incomplete burning of the cigarette ingredients leads to difference in the field of chemical composition and the concentration of toxic substances in tobacco smoke. The concentration of some chemical substances, e.g. carbon oxide, in the secondary stream is even several times higher than in the main one. Therefore, smoking negatively affects not only the smoker but also their environment. Passive smoking leads to the development of diseases and deaths to no smaller extent than active one<sup>(8-11)</sup>.

**Nicotine is absorbed to the bloodstream** from the mucous membrane of the oral cavity and alveoli and through uninjured skin. It undergoes biotransformation to cotinine,  $\gamma$ -(3-pyridyl)- $\gamma$ -hydroxybutyric acid, 3-pyridylacetic acid and *N*-nicotine oxide. It is one of microsomal enzyme inductor. It is excreted mainly with urine (untransformed as well as metabolites, especially cotinine) and in a smaller amount with saliva and excreted to the gastric juice. All the ingredients of the tobacco smoke penetrating to the blood cross the placenta barrier and have an impact on the fetus in the same manner as on the mother. They are also present in breast milk<sup>(7,12,13)</sup>.

**Smoking actively** in pregnancy may result in child's physical, intellectual and emotional development retardation. Survey conducted among 17 thousand girls and boys aged 7 and 11 showed that the children of mothers who smoked when pregnant 10 and more cigarettes a day were 3–5 months retarded in intellectual development (reading, solving mathematical exercises) as compared to children of non-smoking mothers. The degree of retardation increased along with the number of cigarettes smoked.

**Passive smoking** is as harmful during pregnancy as active smoking and entails consequences at every stage of the child's life. Infants are born with a lower body weight; additionally the incidence of recurring bronchitis and otitis media increases and the development of the lung tissue is inhibited, which results in the recurrence of upper respiratory tract infections<sup>(12-14)</sup>. There is no safe level of smoking – every number of cigarettes smoked by the mother and exposure to the environmental tobacco smoke (ETS) have an unfavorable effect on the child.

Until recently, the evaluation of **the influence of nicotine on the incidence of neoplasms** covered only epidemiological observations. However, in 1996, scientists from the USA described molecular tests over the impact of tobacco smoke on the bodies of animals and people. They observed that the direct cause of neoplasms are changes in the DNA structure of a cell. Chemical compounds in tobacco smoke



Związki chemiczne z dymu tytoniowego wywołują uszkodzenia DNA, przez co powstaje błędny kod genetyczny. Szczególną rolę odgrywa benzopiren, który powoduje mutację genu supresorowego *TP53* i w ten sposób inicjuje powstanie wielu nowotworów.

W końcu lat 90. Światowa Organizacja Zdrowia uznała istotną rolę wirusa brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus*, HPV) w zachorowaniu na raka szyjki macicy. Obecnie wiadomo na pewno, że infekcja ta, zwłaszcza spowodowana wirusami typu 16. i 18., stanowi przyczynę zachorowania na raka szyjki macicy (u 95% chorych), raka sromu i prącia<sup>(1)</sup>. Lata obserwacji pacjentek zainfekowanych HPV pokazały, że palenie tytoniu przez zakażone kobiety prowadzi do szybszego pojawienia się stanów śródnamionkowej neoplazji, a w konsekwencji – do zachorowania na inwazyjnego raka szyjki macicy<sup>(13)</sup>. Ponadto rośnie liczba doniesień o wpływie infekcji HPV na zachorowania na nowotwory spoza okolic narządów rozrodczych: głowy i szyi, odbytnicy, a nawet płuc<sup>(7-9)</sup>.

U palaczy zainfekowanych HPV działaniem nikotyny jest szczególnie szkodliwe, gdyż nikotyna wpływa na naskórkowy czynnik wzrostu (*epidermal growth factor*, EGF), który – indukując czynnik wzrostu śródbłonka naczyń krwionośnych (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) – powoduje proliferację komórek, co prowadzi m.in. do wzrostu guza nowotworowego. Wzmożenie ekspresji receptora VEGF-C przyczynia się do szybszego rozsiewu raka przez wpływ na angiogenezę<sup>(10,11)</sup>.

**Celami niniejszej pracy** są: ocena stanu wiedzy ciężarnych na temat szkodliwości tytoniu, poznanie zachowań tych kobiet i ich rodzin w zakresie palenia oraz zbadanie wiedzy o wpływie infekcji HPV na zachorowania na raka.

## MATERIAŁ I METODA

Badaniem objęto 127 zdrowych ciężarnych będących pod opieką specjalistycznej poradni ginekologicznej. Badania prowadzono od marca do czerwca 2015 roku metodą sondażu diagnostycznego. W tym celu samodzielnie skonstruowano ankietę, która zawierała 23 pytania: 17 zamkniętych i 6 otwartych.

Wiek, miejsce zamieszkania i wykształcenie badanych zaprezentowano w tab. 1. Większość (95%) uczestniczek była w wieku 19–40 lat, średnia wyniosła 25,3 roku. Ponad połowa badanych (51%) była w pierwszej ciąży, 23% – w drugiej, 12% – w trzeciej; pozostałe kobiety miały za sobą więcej niż dwie ciążę.

## WYNIKI

Spośród 127 badanych 96 (76%) nigdy nie paliło tytoniu, 10 (8%) rzuciło palenie, a 21 (16%) nadal paliło mimo ciąży. Za niepalące w trakcie badania uznano 106 (84%) kobiet. Przebywanie wśród dymu tytoniowego w roli biernych palaczy potwierdziło 36 (28%) uczestniczek. Średni czas narażenia ciężarnych na bierne

damage the DNA, thus creating an erroneous genetic code. Benzopyrene is of special importance, since it results in the suppressor gene *TP53* mutation, thus initiating the development of many neoplasms.

At the end of the 1990s, the World Health Organization considered the crucial role of the human papillomavirus (HPV) in cervical cancer incidence. At present, it is undoubtedly certain that the infection, especially induced by viruses of type 16 and 18, constitutes the reason for cervical cancer incidence (in 95% of patients), vulvar cancer or penile cancer<sup>(1)</sup>. Years of observation of patients infected with HPV showed that smoking tobacco by infected women leads to faster conditions of intraepithelial neoplasia and – as a consequence – to the incidence of invasive cervical cancer<sup>(13)</sup>. In addition, there are more and more reports concerning the influence of the HPV infection on the rate of neoplasm incidence beyond the region of the reproductive organs: head, neck, rectum and even lungs<sup>(7-9)</sup>.

Among smokers infected with HPV, the operation of nicotine is particularly harmful, since nicotine has an impact on the epidermal growth factor (EGF), which – by inducing the vascular endothelial growth factor (VEGF) – leads to the proliferation of cells, which is the cause e.g. of neoplastic tumor growth. Increased expression of the VEGF-C receptor contributes to faster dissemination of the cancer through its impact on angiogenesis<sup>(10,11)</sup>.

**The aims of this paper** are: to evaluate the knowledge of gravidas on the harmful effect of tobacco, learning the behavior of these women and their families as regards smoking and verifying knowledge as regards the HPV infection on the incidence of cancer.

## MATERIAL AND METHOD

The study covered 127 healthy gravidas provided with specialist care of the gynecology clinic. The study was conducted from March to June 2015 with the utilization of a diagnostic survey. To that end, a questionnaire was drafted autonomously, which covered 23 questions: 17 closed-end and 6 open questions.

The age, place of residence and education of the respondents is presented in Tab. 1. The majority (95%) of the respondents were aged 19–40, mean being 25.3. Over half of the respondents (51%) were primiparas, 23% – secundiparas, 12% – tertiparas; the remaining women were multiparas (over two pregnancies).

## RESULTS

From among 127 respondents, 96 (76%) never smoked tobacco, 10 (8%) quitted smoking, while 21 (16%) continued to smoke despite being pregnant; 106 (84%) women were deemed non-smokers in the course of the study. Being present – when there was tobacco smoke around – in the role of passive smokers was confirmed by 36 (28%) of the respondents. The average time of gravidas' exposure to passive

wdychanie dymu tytoniowego to 4 godziny dziennie. Miejsca narażenia na dym wskazano w tab. 2.

Rozkład częstości narażenia na dym tytoniowy w poszczególnych miejscach nie był równomierny (test Kruskala–Wallisa: chi-kwadrat = 35,00;  $df = 5$ ;  $p_v < 0,001$ ). Najczęściej ciężarne były narażone na bierne palenie we własnym domu (36%), następnie – w miejscach publicznych i w pracy (19%) oraz w domach rodziców i znajomych (11%).

Palenie tytoniu okazało się „tradycją rodzinną” u 94 (74%) badanych. Częstość palenia wśród rodziców uczestniczek zaprezentowano w tab. 3. Częstość palenia w rodzinach nie była związana z paleniem badanych (chi-kwadrat = 4,533;  $df = 3$ ;  $p_v = 0,209$ ).

Spśród 31 (24%) kobiet, które wcześniej paliły, wszystkie deklarowały zaprzestanie lub ograniczenie palenia ze względu na obecną ciążę: 10 (8%) uczestniczek zupełnie przestało palić, a pozostałe 21 (16%) ograniczyło palenie. Zachowania związane z paleniem i jego ograniczaniem obserwowane w badanej grupie wyszczególniono w tab. 4.

Kobiety wybierały poszczególne zachowania z różną częstotliwością (test Kruskala–Wallisa: chi-kwadrat = 30,33;  $df = 3$ ;  $p_v < 0,001$ ). Trzydzieści dwa procent badanych przestało palić, jednak podobne liczebnie grupy tylko ograniczyły palenie lub przestawiły się na papierosy „light” (odpowiednio 29% i 32%). Najrzadziej (6%) uczestniczki decydowały się na używanie plastrów z nikotyną, by ograniczyć liczbę wypalanych papierosów.

tobacco smoke inhalation amounts to 4 hours per day. Places of being exposed to smoke are indicated in Tab. 2.

The distribution of the frequency of exposure to tobacco smoke in particular places was not equal (Kruskal–Wallis test: chi-square = 35.00;  $df = 5$ ;  $p_v < 0.001$ ). Most often, gravidas were exposed to passive smoking at their own home (36%), then – in public places and at work (19%) as well as parents' and friends' houses (11%).

Smoking tobacco proved a “family tradition” among 94 (74%) of the respondents. The frequency of smoking among the respondents' parents is presented in Tab. 3. The frequency of smoking in families was not related to respondents' smoking (chi-square = 4.533;  $df = 3$ ;  $p_v = 0.209$ ).

From among 31 (24%) women who used to smoke, all of them declared quitting or limiting smoking owing to the present pregnancy: 10 (8%) of the respondents quit smoking fully, while the remaining 21 (16%) limited smoking. Approach towards smoking and its limitation observed in the surveyed group is presented in Tab. 4.

Women would choose particular approaches with different frequency (Kruskal–Wallis test: chi-square = 30.33;  $df = 3$ ;  $p_v < 0.001$ ). Thirty-two per cent of the respondents quit smoking, yet groups similar in terms of size only limited smoking or moved to “light” cigarette (29% and 32%, respectively). The least frequently (6%), the respondents decided to use nicotine patches to limit the number of cigarettes smoked.

Wiek badanych <i>Age of the respondents</i>				Miejsce zamieszkania <i>Place of residence</i>		Wykształcenie <i>Education</i>		
<18 lat <18	19–30 lat 19–30	31–40 lat 31–40	>40 lat >40	Wieś Village	Miasto Town/city	Podstawowe/zawodowe Elementary/high school vocational	Średnie High school	Wyższe University
4 (3%)	105 (83%)	15 (12%)	2 (2%)	49 (38%)	78 (62%)	37 (29%)	50 (40%)	40 (31%)

Tab. 1. Charakterystyka demograficzna badanej grupy

Tab. 1. Demographic characteristics of the surveyed group

Miejsce narażenia <i>Place of exposure</i>	<i>n</i>
Szkoła <i>School</i>	1 (4%)
Miejsca publiczne <i>Public places</i>	7 (19%)
Domy znajomych i krewnych <i>Relatives' and friends' houses</i>	4 (11%)
Praca <i>Work</i>	7 (19%)
Dom rodziców <i>Parents' house</i>	4 (11%)
Dom własny <i>Own house</i>	13 (36%)
<b>Razem</b> <i>Total</i>	<b>36 (100%)</b>

Tab. 2. Liczba i odsetek badanych palących biernie narażonych na dym tytoniowy w wyszczególnionych miejscach

Tab. 2. Number and rate of passive smokers exposed to tobacco smoke in particular places

Palący rodzice w grupie niepalących ciężarnych <i>Parents-smokers in the group of non-smoking gravidas</i>		Palący rodzice w grupie palących ciężarnych <i>Parents-smokers in the group of smoking gravidas</i>	Razem <i>Total</i>
Ojciec <i>Father</i>	35 (33%)	5 (24%)	40 (32%)
Matka <i>Mother</i>	12 (11%)	5 (24%)	17 (13%)
Oboje rodzice palący <i>Both parents smoking</i>	29 (27%)	8 (38%)	37 (29%)
Oboje rodzice niepalący <i>Both parents not smoking</i>	30 (28%)	3 (14%)	33 (26%)
<b>Razem</b> <i>Total</i>	<b>106</b>	<b>21</b>	<b>127</b>

Tab. 3. Palenie tytoniu wśród rodziców badanych kobiet

Tab. 3. Smoking among the respondents' parents

Dwadzieścia jeden ciężarnych nie zaprzestało palenia tytoniu. Najliczniejsza grupa (8 osób, 38%) paliła po 5 papierosów dziennie, 4 kobiety (19%) – od 10 do 20, pozostałe – od 1 do 2. Palenie 5 papierosów na dobę za nieszkodliwe dla dziecka uznało 6% wszystkich badanych (8/127) i 9% aktywnych palaczy (2/21). Kobiety, które akceptowały palenie do 5 papierosów dziennie, były w wieku 19–30 lat, deklarowały wykształcenie zawodowe, mieszkaly w mieście oraz miały zarówno niepalących, jak i palących rodziców.

Wśród badanych stwierdzono wysoką świadomość szkodliwości palenia. O tym, że palenie uzależnia, wiedziało 116 (91%) uczestniczek. Także większość kobiet (114 osób, 90%) zdawała sobie sprawę z tego, że nikotyna przechodzi przez łożysko do płodu. Z kolei 97 (76%) ciężarnych było świadomych, iż substancje toksyczne przenikają również do mleka karmiących matek.

Sto dziewięćnaście badanych (94%) stwierdziło, że palenie ma negatywny wpływ na dziecko i powoduje wzrost ryzyka zachorowania na różne choroby. Choroby, które zdaniem ciężarnych mogą wystąpić u dziecka, wskazano w tab. 5. Badane wskazywały poszczególne choroby z różną częstotliwością (test Kruskala–Wallisa: chi-kwadrat = 388,00;  $df = 9$ ;  $p_v < 0,001$ ). Najczęściej wskazywały na ryzyko infekcji układu oddechowego i astmy (około 80%), następnie – na ryzyko nowotworów, chorób układu krążenia, nadciśnienia, zespołu nagłej śmierci łóżeczkowej (19–40%).

Zdaniem 81 (64%) ciężarnych palenie bierne i palenie czynne są tak samo szkodliwe. Z kolei w odczuciu 29 (23%) uczestniczek palenie bierne jest bardziej szkodliwe i dla matki, i dla dziecka.

Na negatywny wpływ palenia na masę urodzeniową dziecka wskazało 68% (87) badanych. Większość kobiet (61%, 77 osób) uważała, że palaczki nie powinny karmić piersią, ale żadna z badanych nie zaproponowała zaniechania palenia w tym okresie. Aż 98% badanych pragnęło, aby ich dziecko nie było palaczem tytoniu.

Wiedzę badanych na temat wpływu infekcji HPV na rozwój nowotworów bez wątplenia należy ocenić negatywnie. Jedynie 6% kobiet wiedziało o wpływie infekcji HPV na zachorowanie na raka szyjki macicy, żadna zaś nie łączyła tej infekcji z innymi nowotworami. Żadna też nie była szczepiona przeciwko HPV, a 70% nawet nie wiedziało o istnieniu szczepionki. U 2 ciężarnych palaczy, które nie zrezygnowały z palenia podczas ciąży, w rozmazie cytologicznym według PAP (pięciostopniowa skala Papanicolaou)

Twenty-one gravidas did not stop smoking. The largest group (8 people, 38%) smoked 5 cigarettes a day, 4 women (19%) – 10 to 20, the remaining – 1 to 2. Smoking 5 cigarettes a day was deemed not harmful to the child by 6% of all the respondents (8/127) and 9% of active smokers (2/21). Women who accepted smoking up to 5 cigarettes a day were aged 19–30, declared to have higher school vocational education, lived in the city and had both smoking and non-smoking parents.

High awareness of the harmful effect of smoking was observed among the respondents. The fact that smoking is addictive was known by 116 (91%) of the respondents. Moreover, the majority of women (114, 90%) were aware of the fact that nicotine penetrates to the fetus through placenta. In turn, 97 (76%) of gravidas were aware that toxic substances penetrate also to breast milk.

One hundred and nineteen respondents (94%) claimed that smoking has a harmful effect on the child and causes increase in the risk of incidence of various diseases. Diseases that in the opinion of gravidas may occur in children are shown in Tab. 5.

The respondents indicated particular diseases with different frequency (Kruskal–Wallis test: chi-square = 388.00;  $df = 9$ ;  $p_v < 0.001$ ). Most often they indicated the risk of respiratory tract infection and asthma (approx. 80%), then – the risk of neoplasms, circulatory system diseases, hypertension, sudden infant death syndrome (19–40%).

In the opinion of 81 (64%) gravidas, passive smoking is as harmful as active smoking. On the other hand, in the

Zachowanie <i>Approach</i>	<i>n</i>
Całkowite zaprzestanie palenia <i>Quitting smoking completely</i>	10 (32%)
Ograniczenie liczby wypalanych papierosów <i>Limiting the number of cigarettes</i>	9 (29%)
Palenie papierosów „light” <i>Smoking “light” cigarettes</i>	10 (32%)
Stosowanie plastrów z nikotyną i ograniczenie liczby papierosów <i>Using nicotine patches and limiting the number of cigarettes</i>	2 (6%)

Tab. 4. Zachowania związane z paleniem obserwowane wśród ciężarnych, które paliły przed ciążą

Tab. 4. Approach towards smoking observed among gravidas who used to smoke prior to pregnancy

Cukrzyca, <i>n</i> wskazań <i>Diabetes, n of indications</i>	Infekcje układu pokarmowego, <i>n</i> wskazań <i>Digestive tract infections, n of indications</i>	Porażenie mózgowe, <i>n</i> wskazań <i>Cerebral palsy, n of indications</i>	ADHD, <i>n</i> wskazań <i>ADHD, n of indications</i>	Zespół nagłej śmierci łożeczkowej, <i>n</i> wskazań <i>Sudden infant death syndrome, n of indications</i>	Nadciśnienie tętniczne, <i>n</i> wskazań <i>Hypertension, n of indications</i>	Choroby układu krążenia, <i>n</i> wskazań <i>Circulatory system diseases, n of indications</i>	Nowotwory, <i>n</i> wskazań <i>Neoplasms, n of indications</i>	Astma, <i>n</i> wskazań <i>Asthma, n of indications</i>	Infekcje układu odde- chowego, <i>n</i> wskazań <i>Respiratory tract infections, n of indications</i>
4 (3%)	13 (10%)	15 (12%)	20 (16%)	24 (19%)	26 (20%)	37 (29%)	51 (40%)	96 (76%)	103 (81%)

Tab. 5. Choroby, na które zdaniem 127 ciężarnych zapadają dzieci palaczy

Tab. 5. Diseases that in the opinion of 127 gravidas occur in smokers' children

modyfikowanym zgodnie z systemem Bethesda w ósmym tygodniu ciąży rozpoznano CIN I (*cervical intraepithelial neoplasia I*, śródnaślona neoplazja szyjki macicy małego stopnia). Żadnej z tych pacjentek nie wytłumaczono znaczenia wyniku – zalecono jedynie ponowne wykonanie rozmazu po porodzie. Omawiana część badania pokazuje, jak wielkie są zaniedbania w informowaniu młodych ludzi o zagrożeniach zdrowotnych dotyczących tej grupy wiekowej.

## OMÓWIENIE

Palenie tytoniu jest od wielu lat przedmiotem licznych badań naukowych. Co roku przybywa dowodów na jego wyjątkową szkodliwość, jednak przybywa też palaczy wśród ludzi młodych. Pod względem liczby wypalanych papierosów przypadających na osobę Polska zajmuje jedno z pierwszych miejsc na świecie. W 1938 roku statystyczny Polak wypalił 270 papierosów, a w roku 1986 – już 2585. Do kontaktu z papierosami przyznaje się aż 70% 15-letnich dziewcząt. Około 40% palących Polek zapala pierwszego papierosa tuż po przebudzeniu – jest to zachowanie uznawane za przejaw uzależnienia od nikotyny<sup>(10-13)</sup>.

Okres ciąży, kształtowania się nowego człowieka to okres szczególnej dbałości kobiet o przestrzeganie zasad zdrowego stylu życia. Wydawałoby się więc, że papierosy, jako używka szkodząca zarówno matce, jak i dziecku, powinny zostać całkowicie odrzucone. Tymczasem w Polsce 20–30% ciężarnych jest stałymi palaczkami<sup>(14-16)</sup>. W prezentowanym badaniu 16% ciężarnych paliło papierosy – kobiety ograniczyły ich liczbę i zamieniły formę na „light” lub stosowały plastry z nikotyną, ale nadal paliły. Całkowicie zaprzestało palenia 32% spośród palących badanych. Wiele kobiet nadal żywi błędne przekonanie, że ograniczenie palenia podczas ciąży, najczęściej do 5 papierosów dziennie, jest właściwe i bezpieczne dla dziecka. Również w badaniu Gomółki i wsp. ciężarne najczęściej (23%) ograniczały palenie do 5 papierosów dziennie – i tę liczbę uznawały za nieszkodliwą dla dziecka<sup>(17)</sup>. Większość autorów jest zgodna co do tego, że negatywny wpływ na dziecko nie wiąże się z liczbą wypalanych papierosów, lecz z samym faktem palenia tytoniu<sup>(15-22)</sup>.

Niezmiernie rzadko spotyka się poglądy odmienne – takie, jakie formułują Sochaczewska i wsp.<sup>(23)</sup> Autorzy ci na podstawie badania krwi z tętnicy pępowinowej, oceny wartości pH i pO<sub>2</sub>, stężeń erytropoetyny, a także oceny noworodka w skali Apgar wysnuli wnioski o braku szkodliwości palenia dla dziecka. Uznali, że wypalanie przez ciężarne do 15 papierosów dziennie nie wpływa na płód. Opinii tej nie podzielają inni badacze, pozostaje ona odosobniona<sup>(24)</sup>.

Znane są zależności między obecnością nikotyny lub jej metabolitów, np. kotyniny, a rozwojem fizycznym i psychicznym dziecka<sup>(17,19,25,26)</sup>. Najnowsze doniesienia wskazują, że nikotyna z okresu życia płodowego wpływa na zdrowie dziecka także w wieku późniejszym. U 12–16-letnich dzieci palaczek częściej rozpoznaje się

opinion of 29 (23%) respondents, passive smoking is more harmful both to the mother and the child.

Negative impact of smoking on birthweight of the child was indicated by 68% (87) of the respondents. The majority of women (61%, 77 people) claimed that smokers should not breast feed, but none of the respondents suggested quitting smoking in that period. As many as 98% of the respondents wanted their child not to be a tobacco smoker.

The knowledge of the respondents on the impact of the HPV infection on the development of neoplasms should be undoubtedly assessed as negative. Only 6% of the women knew about the impact of the HPV infection on the incidence of cervical cancer, but none of them combined the infection with other neoplasms. None of them was vaccinated against HPV, and 70% were not aware of the existence of such a vaccine. In 2 smoking gravidas who failed to resign from smoking during pregnancy, the cytological smear according to PAP (five-degree scale of Papanicolaou) modified in accordance with the Bethesda System, in the eighth week of pregnancy diagnosed CIN I (*cervical intraepithelial neoplasia I*). None of the patients was provided with an explanation concerning the result – only taking the smear again after delivery was ordered. The discussed part of the study shows the size of negligence as regards informing young people about health dangers concerning this age group.

## DISCUSSION

Smoking tobacco has been the subject of many scientific researches for years. Every year, there is more evidence proving its harmful effect, yet the number of smokers among young people is growing. As regards the number of cigarettes smoked per one person, Poland occupies one of the first places in the world. In 1938, an average Pole smoked 270 cigarettes, while in 1986 – as many as 2585. Contact with cigarettes is acknowledged by 70% of 15-year-old girls. Approx. 40% of smoking women in Poland smoke their first cigarette right after waking up – this is the type of conduct regarded as nicotine addiction<sup>(10-13)</sup>.

The period of pregnancy, the development of a new person, is the period of particular care among women as regards the principles of healthy lifestyle. It would appear then that cigarettes, being a drug harmful to the mother as well as the child, should be totally rejected. However, 20–30% of gravidas in Poland are habitual smokers<sup>(14-16)</sup>. The presented study covers 16% of gravidas smoking cigarettes – women limited their number and exchanged with the “light” form or applied nicotine patches, yet continued to smoke; 32% from among the smoking respondents fully abandoned smoking. Many women still believe that limiting smoking in the period of pregnancy, most often to 5 cigarettes a day, is appropriate and safe for the child. Also, the study of Gomółka *et al.* showed that gravidas most often (23%) limited smoking to 5 cigarettes a day – and the number was believed to be safe for the child<sup>(17)</sup>. The majority of authors agree on the fact that negative impact on the child

uszkodzenie dużych pni naczyniowych, nadciśnienie tętnicze i udary mózgu<sup>(27)</sup>.

W ocenie autorek palaczka w ciąży to kobieta bez preferencji wiekowej, ze średnim wykształceniem (43%), mieszkanka miasta (86%). Podobną charakterystykę ciężarnych palaczek przedstawili w Polsce Florek<sup>(18)</sup> oraz Gomółka i wsp.<sup>(17)</sup>, a w USA – Williams i wsp.<sup>(27)</sup> Autorzy ci dodali jeszcze jedną cechę – ciężarne palaczki to dzieci palaczy tytoniu. Prezentowane tu badanie tej zależności nie potwierdziło.

U palaczy występuje silne uzależnienie psychiczne. Tolerancja na nikotynę rozwija się bardzo szybko. Wiele osób przyjmuje w ciągu doby ilości nikotyny wielokrotnie przekraczające dawkę śmiertelną. Wydaje się, że u niektórych dochodzi także do nieznacznego uzależnienia fizycznego<sup>(10)</sup>.

Jak wykazało badanie, istotna większość kobiet (91%) ma świadomość uzależniającego charakteru palenia i jego negatywnego oddziaływania na płód. Ciężarne wiedzą także (90%), że toksyny z dymu przechodzą przez łożysko, a duża część badanych (76%) zdaje sobie sprawę z tego, iż toksyny przedostają się też do mleka matki. Wiedza ta nie wpływała jednak na rezygnację z papierosów – zaledwie 32% palących zaprzestało palenia, a 67% tylko je ograniczyło. Dwie uczestniczki usiłowały rzucić palenie, stosując plastry. Metoda ta była dotąd uważana za bezpieczną w walce z nałogiem. Jednakże najnowsze doniesienia kalifornijskich uczonych kwestionują ten sposób walki z nikotynizmem u ciężarnych. Autorzy ci wykazali, że dzieci matek stosujących plastry z nikotyną są predestynowane do zachorowania na nadciśnienie i zmiany naczyniowe w późniejszym wieku<sup>(27)</sup>.

Wiele ciężarnych jest narażonych na bierne palenie. Do kontaktu z dymem najczęściej dochodzi we własnym domu (w 36%), w pracy (19%) i w domu rodzinnym (11%). Aż u 74% badanych to domownicy palili tytoń. Podobnie wysoki odsetek (80%) palących rodzin kobiet ciężarnych podali Pirogowicz i wsp.<sup>(19)</sup>

Nikotyna łatwo przenika przez łożysko, a stężenie u płodu może być aż o 15% wyższe niż u matki. Tlenek węgla, składnik dymu tytoniowego, hamuje uwalnianie tlenu do tkanek płodu. Oba te czynniki łącznie wpływają na opóźnienia rozwojowe często spotykane u płodów i noworodków matek palących. Aby ocenić rozwój psychiczny dzieci kobiet palących, Fergusson i wsp. zbadali grupę 1000 dzieci, których matki paliły tytoń podczas ciąży – do 20 papierosów dziennie. W wieku 16–18 lat ich dzieci były częściej uzależnione od nikotyny, narkotyków i alkoholu niż dzieci kobiet niepalących<sup>(20)</sup>. Inni autorzy wykazali związek palenia papierosów przez matki w ciąży z ilorazem inteligencji (IQ) u czterolatków. Dzieci kobiet, które przez cały czas ciąży paliły 10 lub więcej papierosów dziennie, miały niższy IQ niż dzieci niepalących<sup>(28)</sup>.

Światowa Organizacja Zdrowia zaleca zwalczanie palenia tytoniu, co wpłynęłoby na przedłużenie życia i poprawę stanu zdrowotnego ludności krajów uprzemysłowionych skuteczniej niż jakiegokolwiek inne działanie w zakresie profilaktyki medycznej<sup>(10)</sup>. W grupie ciężarnych palaczek

does not involve the number of cigarettes smoked but the mere fact of smoking tobacco<sup>(15–22)</sup>.

It is a very rare situation to observe different opinions – ones formulated by Sochaczewska *et al.*<sup>(23)</sup> The authors, on the grounds of umbilical artery blood test, the assessment of pH and pO<sub>2</sub> value, the concentration of erythropoietin as well as the infant's evaluation in accordance with the Apgar score came to a conclusion of no harmful effect of smoking on the child. They claimed that 15 cigarettes a day smoked by gravidas have no impact on the fetus. This opinion is not shared by other researchers, it remains the only one<sup>(24)</sup>.

There are dependencies known between the presence of nicotine or its metabolites, e.g. cotinine, and the physical and mental development of the child<sup>(17,19,25,26)</sup>. Latest reports show that nicotine absorbed in fetal life has an impact on the child also later. In 12–16 years old children of smokers, the most common diagnosis is damage to the large vascular trunk, hypertension and strokes<sup>(27)</sup>.

In the authors' opinion, a smoking gravida is a woman of no age preference, with high school education (43%), living in the city (86%). A similar characteristic of smoking gravidas was presented in Poland by Florek<sup>(18)</sup> and Gomółka *et al.*<sup>(17)</sup>, and in the USA – Williams *et al.*<sup>(27)</sup> These authors also added one more feature – smoking gravidas are children to tobacco smokers. The presented study did not confirm that dependence.

Strong mental addiction is observed among smokers. Tolerance to nicotine develops very quickly. Many people absorb daily the amount of nicotine many times exceeding the lethal dose. It seems that among some people also slight physical addiction is observed<sup>(10)</sup>.

The study showed that a significant majority of women (91%) is aware of the addictive nature of smoking and its negative impact on the fetus. Gravidas also know (90%) that toxins from the smoke penetrate through the placenta, and a great number of the respondents (76%) is aware that toxins also penetrate to breast milk. The awareness, however, had no impact on resigning from cigarettes – only 32% of the smokers ceased to smoke, 67% only limited it. Two respondents quit smoking using patches. The method has so far been deemed a safe one when fighting with the addiction. However, the latest report of scientists from California questions such a manner of fighting nicotine addiction among gravidas. The authors showed that the children of mothers using nicotine patches are predestined to suffer from hypertension and vascular changes at a later age<sup>(27)</sup>.

Many gravidas are exposed to passive smoking. Contact with the smoke most often occurs at home (36%), at work (19%) and in family house (11%). Among as many as 74% of the respondents, people sharing the apartment were the ones to smoke tobacco. A similarly high rate (80%) of gravidas' smoking families was reported by Pirogowicz *et al.*<sup>(19)</sup>

Nicotine penetrates easily through the placenta and the concentration in the fetus may be even 15% higher than in the mother. Carbon oxide, the ingredient of tobacco smoke, inhibits the release of oxygen to the tissues of the

większość jedynie ogranicza palenie – mimo posiadania wiedzy o szkodliwym wpływie dymu tytoniowego na nie-narodzone dzieci. Pozwala to sądzić, że u kobiet występuje problem motywacyjny, a działanie mechanizmów obronnych utrudnia utożsamianie własnej sytuacji ze zgromadzoną ogólną wiedzą. Być może należy rozważyć obowiązkowy program porad psychologicznych ukierunkowany na leczenie nałogu, adresowany do wszystkich palaczek w ciąży i planujących ciążę. Ważne jest edukowanie w tym zakresie personelu medycznego opiekującego się ciężarnymi i matkami, tak by pielęgniarki i położne mogły wspierać swoje pacjentki w rzucaniu palenia bądź odstawianiu papierosów na czas ciąży i karmienia.

Ponadto prezentowane badanie wykazało, że ciężarnym brakuje wiedzy na temat zagrożeń związanych z infekcją wirusem HPV. Badanie Uhman-Włodarz i wsp., przeprowadzone wśród kobiet starszych od badanej grupy zgłaszających się do poradni K, wykazało, iż przeciętna Polka ma niedostateczną wiedzę na temat przyczyn zachorowania na raka szyjki macicy<sup>(29)</sup>. Podobne dane zawiera raport Centrum Badania Opinii Społecznej stworzony na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w marcu 2002 roku. Wykazało ono niską świadomość kobiet w zakresie profilaktyki raka szyjki i małą aktywność personelu medycznego uczestniczącego w profilaktyce tego nowotworu<sup>(30)</sup>. W badaniu Pacewicz i wsp. mężczyźni i kobiety oceniali swoją wiedzę o przyczynach zachorowań na raka szyjki macicy. Uznali, że niedostatecznie dużo wiedzą na ten temat. Jednocześnie wyrazili wolę, aby edukacja wśród dziewcząt rozpoczynała się w gimnazjum (tak wypowiedziały się kobiety) lub w liceum (tak wypowiedzieli się mężczyźni)<sup>(31)</sup>.

## WNIOSKI

1. Kobiety, choć są świadome szkodliwości palenia, stosunkowo rzadko odstawiają papierosy w czasie ciąży. Być może zdobycie wiedzy szczegółowej, czyli znajomości mechanizmów oddziaływania dymu tytoniowego na płód, w większym stopniu wpłynęłoby na zaniechanie palenia.
2. Na bierne palenie kobiety ciężarne narażone są przede wszystkim we własnych domach lub domach swoich bliskich, którzy częściej palą we wspólnych pomieszczeniach niż osoby obce.
3. Większość ciężarnych ma świadomość, iż palenie bierne jest szkodliwe w takim samym stopniu jak palenie czynne.
4. Młode kobiety nie mają wiedzy na temat wpływu infekcji HPV na zachorowania na raka.
5. Wśród ciężarnych palaczek występuje problem motywacyjny, dlatego należy rozważyć obowiązkowy program porad psychologicznych ukierunkowany na leczenie nałogu – adresowany do wszystkich palaczek w ciąży i planujących ciążę.

fetus. Both the factors combined have an impact on development retardation often observed in fetus and infants of mothers-smokers. To evaluate mental development of women-smokers' children, Fergusson *et al.* studied a group of 1000 children, whose mothers smoked tobacco during pregnancy – up to 20 cigarettes a day. At the age of 16–18, their children were more frequently addicted to nicotine, drugs or alcohol than the children of non-smokers<sup>(20)</sup>. Other authors showed the relation between smoking cigarettes by pregnant mothers and IQ among 4-year-olds. The children of women who smoked all the time during pregnancy, smoked 10 or more cigarettes a day, their IQ was lower than among non-smoking children<sup>(28)</sup>.

The World Health Organization recommends combating smoking tobacco, which would have an impact on extending the life and improving the health condition of citizens of industrialized countries more effectively than any other medical preventive actions<sup>(10)</sup>. In the group of smoking gravidas, the majority only limits smoking – despite the knowledge on the destructive impact of tobacco smoke on the unborn children. It allows one to think that women have a motivation issue, and the operation of defense mechanisms hinders the identification of own situation with the possessed general knowledge. It may prove useful to consider a compulsory program of psychological advice directed only at addiction treatment, addressed to all the pregnant smokers and smokers planning their pregnancy. It is imperative to educate in that field the medical personnel taking care over gravidas and the mothers, so that nurses and midwives could support their patients when quitting or limiting the number of cigarettes smoked within the period of pregnancy and breast feeding.

Moreover, the presented study proved that gravidas lack the knowledge concerning the HPV infection related dangers. Study by Uhman-Włodarz *et al.* conducted among women older than the studied group reporting at the K clinic, showed that an average Polish woman lacks the sufficient knowledge on the reasons for cervical cancer incidence<sup>(29)</sup>. Similar data can be found in the report of the Public Opinion Research Center drafted based on a questionnaire carried out in March 2002. It proved little awareness among women as regards the prophylaxis of cervical cancer and low activity of the medical personnel participating in the neoplasm prevention<sup>(30)</sup>. In the study by Pacewicz *et al.*, men and women evaluated their knowledge concerning the reasons for cervical cancer incidence. They concluded that they lack the sufficient knowledge in the field. At the same time, they expressed their will for education among girls to start as early as in junior high school (as women stated) or in high school (as men stated)<sup>(31)</sup>.

## CONCLUSIONS

1. Women, despite the awareness of the harmful effect of smoking, relatively rarely abandon smoking when pregnant. Maybe, being provided with specific knowledge,

**Konflikt interesów**

*Autorki 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.*

**Piśmiennictwo / References**

- Zalewska M, Jagielska I, Kazdepka-Ziemińska A et al.: Nikotynizm – rys historyczny. Uzależnienie od nikotyny a zdrowie kobiety. *Przegl Lek* 2009; 66: 885–887.
- Kubicki J, Chowaniec M: Historia palenia tytoniu. *Przegl Lek* 2005; 62: 1226–1230.
- Grzybowski A: Historia działań antynikotynowych w okresie ostatnich 500 lat. Część I. Działania o charakterze pozamedycznym. *Przegl Lek* 2006; 63: 1126–1130.
- Grzybowski A: Historia działań antynikotynowych w okresie ostatnich 500 lat. Część II. Działania o charakterze medycznym. *Przegl Lek* 2006; 63: 1131–1134.
- Piekoszewski W, Florek E, Bręborowicz GH: Palenie tytoniu jako źródło narażenia kobiet ciężarnych i noworodków na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne. *Przegl Lek* 2006; 63: 16–20.
- Król M, Florek E, Kornacka MK et al.: Stan kliniczny noworodka a stopień narażenia na dym tytoniowy w życiu płodowym. *Przegl Lek* 2009; 66: 548–553.
- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer: Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2007; 90.
- Gunnell AS, Tran TN, Torräng A et al.: Synergy between cigarette smoking and human papillomavirus type 16 in cervical cancer *in situ* development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2141–2147.
- Wierzbicka M, Józefiak A, Szydłowski J et al.: Rekomendacje dotyczące diagnostyki wirusów brodawczaka ludzkiego (HPV) wysokiego (HR) i niskiego ryzyka (LR) w profilaktyce i leczeniu chorób jamy ustnej, gardła i krtani. Stanowisko ekspertów PTORL i KIDL. *Otolaryngol Pol* 2013; 67: 113–134.
- Seńczuk W (ed.): Toksykologia współczesna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
- Lane D, Gray EA, Mathur RS et al.: Up-regulation of vascular endothelial growth factor-C by nicotine in cervical cancer cell lines. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53: 153–158.
- Pirogowicz I, Gwiazda E, Hoffmann K et al.: Palenie papierosów a zaburzenia odporności. *Przegl Lek* 2007; 64: 886–887.
- Trimble C, Genkinger J, Burke AE et al.: Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 174–181.
- Zatoński W, Górecka D, Opolski G et al. (eds.): Konsensus dotyczący rozpoznawania i leczenia zespołu uzależnienia od tytoniu. Aktualizacja 2005. *Med Prakt* 2006, special issue 7.
- Kałucka S: Następstwa biernego palenia tytoniu w środowisku domowym. *Przegl Lek* 2007; 64: 632–636.
- Gajewska E, Malak R, Mojs E et al.: Palenie papierosów – zagrożenie od pierwszych dni życia. *Przegl Lek* 2008; 65: 709–711.
- Gomółka E, Piekoszewski W, Florek E et al.: Wpływ palenia tytoniu przez kobiety ciężarne na stężenie ołowiu i kadmu w moczu oraz na stan zdrowotny noworodka. *Przegl Lek* 2006; 63: 985–991.
- Florek E: Co tkwi w dymie? *Poradnik Aptekarski* 2006; 6: 20–23.
- Pirogowicz I, Joniec Ł, Guzikowski W et al.: Wpływ palenia tytoniu na rozwój dziecka i jego stan zdrowotny. *Przegl Lek* 2008; 65: 427–431.
- Fergusson D, Woodward L, Horwood L: Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 721–727.

namely the knowledge of the mechanisms of tobacco smoke impact on the fetus, would to a greater extent have an impact on ceasing to smoke.

- Gravidas are exposed to passive smoking mainly at their own homes or their relatives' houses, who smoke more frequently in shared rooms than non-related persons.
- The majority of gravidas are aware that passive smoking is harmful to the same extent as active smoking.
- Young women lack the knowledge on the impact of the HPV infection on cancer incidence.
- There is a problem with motivation among pregnant smokers, so it may prove useful to consider a compulsory program of psychological advice directed only at addiction treatment – addressed to all the pregnant smokers and smokers planning their pregnancy.

**Conflict of interest**

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

- Gajewska E, Mojs E: Wpływ palenia papierosów podczas ciąży na rozwój psychoruchowy dziecka. *Przegl Lek* 2008; 65: 712–714.
- Szymanowski K, Chmaj-Wierzchowska K, Florek E et al.: Wpływ dymu tytoniowego na rozwój płodu, noworodka i dziecka – przegląd piśmiennictwa. *Przegl Lek* 2006; 63: 1135–1137.
- Sochaczewska D, Czeszyńska MB, Konefał H et al.: Ocena zależności między stężeniem kotyniny we krwi pepowinowej a wybranymi wskaźnikami niedotlenienia okolicy porodowej. *Ginekol Pol* 2009; 80: 920–926.
- Florek E, Bręborowicz GH, Lechowicz W et al.: Kotynina w moczu matki i noworodka oraz w surowicy krwi pepowinowej i łożysku jako marker narażenia płodu na dym tytoniowy. *Przegl Lek* 2006; 63: 900–906.
- Seńczuk M, Florek E, Piekoszewski W et al.: Nikotyna we włosach noworodków jako wskaźnik palenia tytoniu przez kobiety w czasie ciąży. Badania wstępne. *Przegl Lek* 2007; 64: 729–733.
- Xiao D, Huang X, Yang S et al.: Antenatal nicotine induces heightened oxidative stress and vascular dysfunction in rat offspring. *Br J Pharmacol* 2011; 164: 1400–1409.
- Williams G, O'Callaghan M, Najman J et al.: Maternal cigarette smoking and child psychiatric morbidity: a longitudinal study. *Pediatrics* 1998; 102: e11.
- Thakur GA, Sengupta SM, Grizenko N et al.: Maternal smoking during pregnancy and ADHD: a comprehensive clinical and neurocognitive characterization. *Nicotine Tob Res* 2013; 15: 149–157.
- Uhman-Włodarz I, Nowosielski K, Romanik M et al.: Świadomość profilaktyki raka szyjki macicy wśród kobiet zgłaszających się do poradni K. *Ginekol Pol* 2011; 82: 22–25.
- Centrum Badania Opinii Społecznej: Kobiety o profilaktyce raka piersi i szyjki macicy. Komunikat z badań. Available from: [http://www.cbos.pl/SPISKOM.POL/2002/K\\_057\\_02.PDF](http://www.cbos.pl/SPISKOM.POL/2002/K_057_02.PDF).
- Pacewicz M, Krajewska-Kulać E, Krajewska-Ferishah K: Profilaktyka raka szyjki macicy – poziom wiedzy kobiet i mężczyzn. *Medycyna Paliatywna* 2012; 4: 217–228.

Jerzy W. Mituś<sup>1,2</sup>, Joanna Wysocka<sup>3</sup>, Ewelina Kojs-Pasińska<sup>4</sup>, Jakub Kenig<sup>5</sup>,  
Andrzej Komorowski<sup>1</sup>, Wojciech M. Wysocki<sup>1</sup>, Zbigniew Kojs<sup>6</sup>

Received: 04.04.2016  
Accepted: 21.04.2016  
Published: 29.04.2016

## Usunięcie węzłów chłonnych pachwinowych w przypadku raka sromu – punkt widzenia chirurga i patomorfologa

Inguinal lymphadenectomy in case of vulvar carcinoma – point of view of a surgeon and a pathologist

Удаление паховых лимфатических узлов при раке вульвы – точка зрения хирурга и патологоанатома

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

<sup>2</sup> Katedra Anatomii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie, Kraków, Polska

<sup>3</sup> Zakład Patomorfologii Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

<sup>4</sup> Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków, Polska

<sup>5</sup> III Katedra Chirurgii Ogólnej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie, Kraków, Polska

<sup>6</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Jerzy W. Mituś, Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, tel.: +48 12 422 49 28, e-mail: jerzy.mitus@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Oncologic Surgery, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow, Krakow, Poland

<sup>2</sup> Department of Anatomy, Jagiellonian University Medical College in Krakow, Krakow, Poland

<sup>3</sup> Department of Tumor Pathology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow, Krakow, Poland

<sup>4</sup> Clinical Department of Oncology, University Hospital in Krakow, Krakow, Poland

<sup>5</sup> III Department of General Surgery, Jagiellonian University Medical College in Krakow, Krakow, Poland

<sup>6</sup> Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow, Krakow, Poland

Correspondence: Jerzy W. Mituś, MD, PhD, Department of Oncologic Surgery, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow, Garncarska 11, 31-115 Krakow, Poland, tel.: +48 12 422 49 28, e-mail: jerzy.mitus@gmail.com

### Streszczenie

Rak sromu plasuje się na czwartym miejscu wśród najczęstszych nowotworów narządów płciowych u kobiet (stanowi około 5% zachorowań na nowotwory z tej grupy). Histologicznie wyróżnia się zmiany pochodzenia nabłonkowego – w 90% jest to rak płaskonabłonkowy rogowaciejący – i nienabłonkowy. Większość raków sromu występuje w wieku pomenopauzalnym i ma związek z przewlekłą infekcją bakteryjną bądź wirusową (wirus brodawczaka ludzkiego). Chłonka ze sromu drenowana jest do trzech grup węzłów chłonnych pachwinowych i do węzłów biodrowych. W zależności od lokalizacji zmiany nowotworowej rak sromu przerzutuje jednostronnie lub obustronnie. Podstawowymi metodami leczenia pozostają chirurgiczne wycięcie oraz limfadenektomia pachwinowa powierzchowna i głęboka. W artykule zaprezentowano szczegółową budowę anatomiczną układu chłonnego pachwinowo-biodrowego, a także najpowszechniej wykorzystywane techniki operacyjne i najczęstsze powikłania zabiegu. Kluczowa dla przedstawienia wartościowego raportu patomorfologicznego jest współpraca z klinicystą. W szpitalach dysponujących własnym zakładem patomorfologii chirurg powinien przesłać materiał nieutrwalony, optymalnie – w sposób jałowy. W szpitalach bez zakładu patomorfologii preparat należy utrwalić. Aby patomorfolog mógł dokonać wiarygodnej oceny cechy pN – zgodnie z klasyfikacją TNM z 2010 roku – preparat operacyjny obejmujący pachwinowy układ chłonny powinien zawierać co najmniej sześć węzłów chłonnych. Podstawowe znaczenie dla osiągnięcia dobrych wyników leczenia mają poznanie budowy anatomicznej tego regionu i technik operacyjnych oraz prawidłowe przygotowanie preparatu do badania patomorfologicznego.

**Słowa kluczowe:** rak sromu, limfadenektomia pachwinowa, spływ chłonki, przerzuty, badania patomorfologiczne



## Abstract

Vulvar carcinoma is the fourth most prevalent cancer of genitals in women (accounting for 5% of all neoplasms from this group). Histologically, we differentiate epithelial neoplasms – in 90% of cases we are dealing keratotic squamous cell carcinoma – and non-epithelial ones. The majority of vulvar carcinomas occur at a postmenopausal age and are related to chronic bacterial or viral infection (human papilloma virus). Lymph from the vulva is drained to three groups of inguinal lymph nodes and to iliac lymph nodes. Depending on the location of a neoplastic lesion, vulvar carcinoma metastasizes unilaterally or bilaterally. The basic methods of treatment are surgical removal or inguinal lymphadenectomy – both superficial and deep. This article presents a detailed anatomy of the inguinal-iliac lymphatic system as well as the most widely used surgical techniques and the most common postoperative complications. Cooperation with the clinician is crucial to present a valuable pathology report. In hospitals with an anatomic pathology unit on-site, the surgeon should send a non-fixed material, and optimally – in sterile conditions. In hospitals without an anatomic pathology unit, the specimen must be fixed. For the pathologist's assessment of pN stage – in accordance with the TNM classification of 2010 – to be reliable, the operative specimen comprising the inguinal lymphatic system must include at least six lymph nodes. Obtaining satisfactory management results requires a good knowledge of anatomy of this area and surgical techniques as well as a proper preparation of the specimen for pathologic examination.

**Key words:** vulvar carcinoma, inguinal lymphadenectomy, lymph drainage, metastases, pathologic examination

## Содержание

Рак вульвы занимает четвертое место среди наиболее распространенных раковых заболеваний половых органов у женщин (примерно 5% случаев рака в этой группе). Гистологически выделяют изменения эпителиального происхождения – в 90% это плоскоклеточный, роговеющий рак – и неэпителиального происхождения. Большинство случаев рака вульвы встречается у женщин после менопаузы и связано с хронической бактериальной или вирусной инфекцией (папилломавирус человека). Лимфа из вульвы отводится в три группы паховых лимфатических узлов и подвздошных узлов. В зависимости от локализации опухоли метастазы рака переходят на одну или обе стороны. Основными методами лечения остаются хирургическое удаление и паховая, поверхностная и глубокая лимфаденэктомия. В статье представлена подробная анатомическая лимфатическая пахово-бедренная система, а также наиболее часто используемые хирургические методы и наиболее распространенные осложнения процедуры. Ключевым для представления стоящего патологического доклада является сотрудничество с врачом. В больницах с собственной лабораторией патоморфологии хирург должен отправить нефиксированный материал, оптимально – в стерильных условиях. В больницах без патоморфологической лаборатории препарат необходимо фиксировать. Чтобы патоморфолог мог провести достоверную оценку pN – в соответствии с классификацией TNM с 2010 года – операционный препарат, охватывающий паховую лимфатическую систему, должен содержать как минимум шесть лимфоузлов. Существенное значение для достижения хороших результатов лечения имеет понимание анатомической структуры этой области и хирургических методов, а также правильная подготовка препарата к патологическому исследованию.

**Ключевые слова:** рак вульвы, паховая лимфаденэктомия, лимфоток, метастазирование, патологическое исследование

## WPROWADZENIE

Nowotwory sromu należą do grupy chorób rzadko występujących i plasują się na czwartym miejscu wśród najczęstszych nowotworów narządów płciowych u kobiet (stanowią około 5% zachorowań na nowotwory z tej grupy)<sup>(1)</sup>. W Polsce standaryzowany współczynnik zachorowalności na nowotwory sromu i pochwy wynosił w 2010 roku 1,4/100 tys., a umieralności – 0,7/100 tys.

Histologicznie wyróżnia się zmiany pochodzenia nabłonkowego (90% – rak płaskonabłonkowy rogowaciejący) i nienabłonkowego<sup>(2)</sup>. Większość zachorowań na raka sromu (RS) występuje w wieku pomenopauzalnym, a ryzyko zapadnięcia na tę chorobę znacząco wzrasta od 60. roku życia<sup>(3,4)</sup>. Rozwój RS jest związany z udziałem przewlekłej infekcji

## INTRODUCTION

Vulvar carcinomas belong to a group of rare diseases and are the fourth most prevalent cancers of genitals in women (accounting for 5% of all cases from this group)<sup>(1)</sup>. In Poland, the standardized vulvar and vaginal carcinoma incidence rate in 2010 was 1.4/100,000, and the mortality rate – 0.7/100,000.

Histologically, we differentiate epithelial neoplasms (in 90% of cases we are dealing keratotic squamous cell carcinoma) and non-epithelial ones<sup>(2)</sup>. The majority of vulvar carcinomas (VCs) occur at a postmenopausal with a significantly higher incidence risk after the age of 60<sup>(3,4)</sup>. The development of VC is related to a chronic viral or bacterial infection. Risk factors include human papilloma virus (HPV) infection. The classification of VC includes

bakteryjnej bądź wirusowej. Do czynników ryzyka należy zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus*, HPV). Klasyfikacja obejmuje dwie główne grupy RS: związaną z zakażeniem HPV (30–60%), głównie u kobiet w wieku 35–65 lat, oraz niezwiązaną z infekcją HPV – u kobiet starszych<sup>(2,5)</sup>.

## SPŁYW CHŁONKI

Układ chłonny pachwinowy dzieli się na:

1. węzły chłonne pachwinowe powierzchowne;
2. węzły chłonne pachwinowe głębokie;
3. węzły chłonne w obrębie kanału pachwinowego<sup>(6)</sup>.

Chłonka ze sromu drenowana jest w pierwszej kolejności do węzłów chłonnych pachwinowych powierzchownych, znajdujących się między powięzią powierzchowną a powięzią szeroką. Następnie przez powięź sitową (*fascia cribrosa* – część powięzi szerokiej, przez którą przechodzą naczynia i nerwy) chłonka jest odprowadzana głównie do węzłów chłonnych pachwinowych głębokich, położonych podpowięziowo.

Węzły chłonne pachwinowe powierzchowne można podzielić na pięć grup:

1. węzły górno-boczne – położone wzdłuż żyły okalającej biodro powierzchownej, poniżej przysrodkowego przyczepu więzadła pachwinowego;
2. węzły górno-przysrodkowe – położone wzdłuż żyły nabrzusznej powierzchownej, do 1 cm powyżej więzadła pachwinowego;
3. węzły dolno-boczne – położone wzdłuż żyły odpiszczelowej dodatkowej bocznej;
4. węzły dolno-przysrodkowe – położone wzdłuż żyły sromowej zewnętrznej;
5. węzły centralne – położone w miejscu ujścia żyły odpiszczelowej do żyły udowej (ryc. 1)<sup>(6,7)</sup>.

two main groups: related to HPV infection (30–60%), mainly in women aged 35–65, and not related to HPV infection – in elderly women<sup>(2,5)</sup>.

## LYMPH DRAINAGE

The inguinal lymphatic system includes:

1. superficial inguinal lymph nodes;
2. deep inguinal lymph nodes;
3. lymph nodes in the area of the inguinal canal<sup>(6)</sup>.

In the first place, lymph from the vulva is drained to superficial inguinal lymph nodes located between the superficial fascia and the fascia lata. Next, passing through the cribriform fascia (a part of the fascia lata through which blood vessels and nerves pass) lymph is drained mainly to deep inguinal lymph nodes laying below the fascia.

Superficial inguinal lymph nodes can be divided into five groups:

1. superolateral nodes – located alongside the superficial circumflex iliac vein, below of the medial attachment of the inguinal ligament;
2. superomedial nodes – located alongside the superficial epigastric vein, up to 1 cm above the inguinal ligament;
3. inferolateral nodes – located alongside the lateral accessory saphenous vein;
4. inferomedial nodes – located alongside the external pudendal vein;
5. central nodes – located where the saphenous vein merges into the femoral vein (Fig. 1)<sup>(6,7)</sup>.

As the results of studies show, the average number of these lymph nodes is 8.25 on one side (ranging from 4 to 25)<sup>(4,6,8,9)</sup>.

Another stop on lymph's way are deep inguinal lymph nodes (2–4), from which lymph is drained through the



Ryc. 1. Grupy węzłów chłonnych pachwinowych (opis w tekście)

Fig. 1. Groups of inguinal lymph nodes (description in the body of the publication)

Zgodnie z wynikami badań średnia liczba tych węzłów chłonnych wynosi 8,25 po jednej stronie (zakres 4–25)<sup>(4,6,8,9)</sup>. Kolejną stacją węzłową są węzły chłonne pachwinowe głębokie (w liczbie 2–4), z których chłonka odprowadzana jest przez kanał udowy do węzłów chłonnych biodrowych zewnętrznych<sup>(8)</sup>. W kanale udowym prawie zawsze obecny jest węzeł chłonny pierścienia udowego – zwany węzłem Cloqueta (Rosenmüllera) – który łączy układ chłonny pachwinowy z układem chłonnym biodrowym. Obecność przerzutów w tym węźle pogarsza rokowanie<sup>(6,10)</sup>. W przypadku RS praktycznie nie obserwuje się przerzutów skaczących (*skip metastases*)<sup>(11)</sup>.

Droga przerzutowania zależy od lokalizacji zmiany nowotworowej. Zmiany zlokalizowane  $\geq 1$  cm od linii pośrodkowej przerzutują typowo jednostronnie, a zmiany zlokalizowane  $< 1$  cm od linii pośrodkowej – zwykle obustronnie. Jeśli jednak w przypadku zmian położonych  $\geq 1$  cm od linii pośrodkowej zajęte są węzły po stronie guza, przerzuty mogą zajmować również przeciwstronne węzły chłonne. Do rzadkości należy natomiast zajęcie przeciwstronnych węzłów chłonnych przy jednoczesnym braku przerzutów w węzłach po stronie guza. Podobnie rzadko dochodzi do zajęcia węzłów pachwinowych głębokich (poniżej powięzi sitowej) w przypadku nieobecności przerzutów w węzłach pachwinowych powierzchownych<sup>(4)</sup>.

## LECZENIE CHIRURGICZNE

Wskazane wyżej grupy węzłów chłonnych znajdują się w obszarze radykalnej limfadenektomii<sup>(6)</sup> (ryc. 2).

Wybór cięcia skórniego zależy od zakresu wycięcia węzłów, zaawansowania nowotworu i preferencji operatora. Najczęściej stosowane cięcia to:

1. cięcie „S” lub „Z” wraz z fragmentem skóry ponad węzłami albo bez niego;
2. cięcie skośne, bocznie od więzadła pachwinowego, przyśrodkowo ponad kanałem przywodzicieli;
3. cięcie linijne, 1 cm poniżej więzadła pachwinowego (ryc. 3).

Cięcia poprzeczne ani równoległe do więzadła pachwinowego nie są zalecane, gdyż powodują większe uszkodzenie naczyń chłonnych leżących podskórnie oraz ograniczają dostęp i wycięcie węzłów chłonnych<sup>(12)</sup>.

Standardowym postępowaniem terapeutycznym pozostaje limfadenektomia pachwinowa (LP), która pozwala ocenić regionalne węzły chłonne i zaawansowanie nowotworu u kobiet z RS. Ze względu na zakres wyróżnia się LP „powierzchnową” i „głęboką”. W przypadku LP „powierzchnowej” usuwane są węzły chłonne towarzyszące żył odpiszczelowej wielkiej wchodzące do otworu owalnego w powięzi sitowej, bocznie od krawędzi mięśnia krawiec-kiego, a przyśrodkowo – od krawędzi mięśnia przywodziciela długiego. W celu zmniejszenia częstości występowania pooperacyjnego obrzęku kończyny dolnej żyła odpiszczelowa zostaje zachowana<sup>(13)</sup>. W przypadku decyzji o usunięciu żyły odpiszczelowej należy ją odciąć około

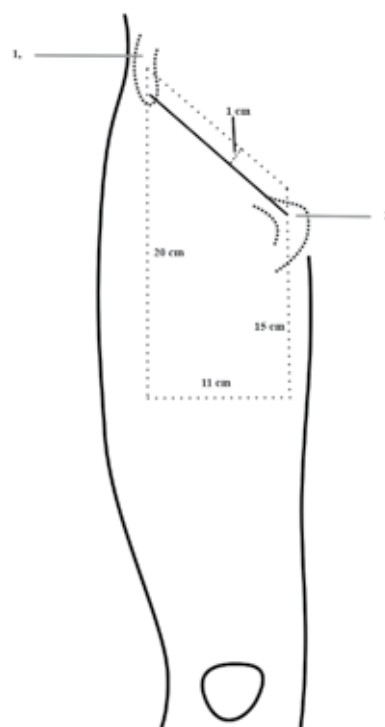
femoral canal do external iliac lymph nodes<sup>(8)</sup>. Almost always in the femoral canal there is a lymph node of the femoral ring, referred to as Cloquet’s node (or Rosenmüller’s node) that combines the inguinal lymphatic system with the iliac lymphatic system. Metastases found in this node decrease prognosis<sup>(6,10)</sup>. In case of VC skip metastases are barely observed<sup>(11)</sup>.

The metastasis route is highly dependent on the location of the neoplastic lesion. For lesions located  $\geq 1$  cm from the midline it is typical to metastasize unilaterally, whereas those located  $< 1$  cm from the midline metastasize – bilaterally. However, if in case of lesions located  $\geq 1$  cm from the midline lymph nodes on the side of tumor are affected, metastases may also involve contralateral lymph nodes. Yet it is rare to see affected contralateral lymph nodes with no metastases in lymph nodes on the side of the tumor at the same time. Consequently, rare are cases when deep inguinal lymph nodes are affected (below the cribriform fascia) and, at the same time, no metastases in superficial inguinal lymph nodes are found<sup>(4)</sup>.

## SURGICAL TREATMENT

The aforementioned groups of lymph nodes are all located in the area of a radical lymphadenectomy<sup>(6)</sup> (Fig. 2).

The selection of the skin incision depends on the range of lymph node dissection, cancer advancement and the



Ryc. 2. Obszar radykalnej limfadenektomii pachwinowej; 1 – kolec biodrowy przedni górny, 2 – guzek łonowy  
Fig. 2. The site of radical inguinal lymphadenectomy; 1 – anterior superior iliac spine, 2 – pubic tubercle

5 mm przed ujściem do żyły udowej, aby zapobiec jej zwężeniu. Kikut bliższy trzeba podwiązać i podkłuć, a dalszy – podwiązać lub podkłuć. Limfadenektomia „głęboka” obejmuje zaś usunięcie węzłów chłonnych położonych w sąsiedztwie krawędzi otworu owalnego (rozstęp żyły odpiszczelowej). Otwarcie kanału przywodzicieli (kanał prowadzący z przestrzeni podpowięziowej trójkąta udowego do dołu podkolanowego, zawierający tętnicę i żyłę udową oraz nerw udowo-goleniowy) ułatwia wycięcie węzłów i poprawia doszczętność zabiegu, ale też zwiększa ryzyko wystąpienia wysięku surowiczego i obrzęku kończyny dolnej.

W przypadku zajęcia węzłów chłonnych miednicznych wykonuje się limfadenektomię biodrową – wzdłuż naczyń biodrowych zewnętrznych, do wysokości podziału tętnicy biodrowej wspólnej. Usunięcie więzadła pachwinowego pozwala na szerszą ekspozycję pola operacyjnego (w tym na usunięcie węzła Cloqueta). Obecnie jednak przy potwierdzonych przerzutach w węzłach pachwinowych (pN+) stosuje się radioterapię adiuwantową obejmującą pachwinę i węzły chłonne miedniczne, co wiąże się z wyższym odsetkiem przeżyć<sup>(14)</sup>.

### OCENA PATOMORFOLOGICZNA

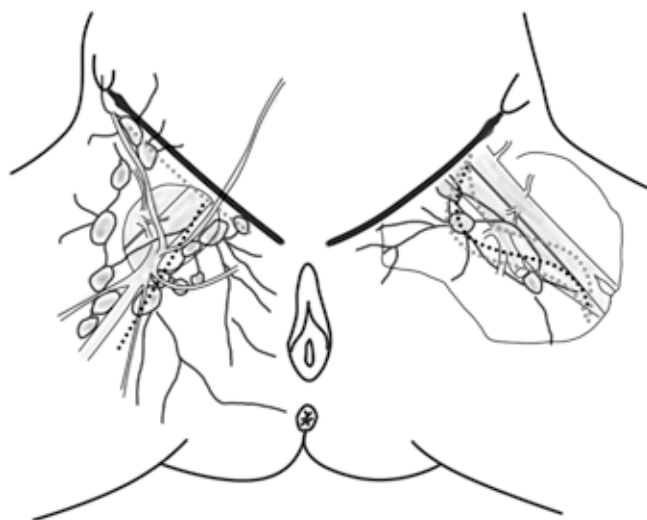
Z punktu widzenia patomorfologa kluczowa dla przedstawienia wartościowego raportu patomorfologicznego jest współpraca z klinicystą od chwili odcięcia materiału operacyjnego do momentu jego dostarczenia do zakładu patomorfologii.

Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Patologów z 2016 roku w szpitalach dysponujących własnym zakładem patomorfologii chirurg powinien przesłać materiał neutralny (optymalnie – w sposób jałowy), a na skierowaniu odnotować dane identyfikacyjne chorego, rozpoznanie kliniczne oraz – co niezwykle ważne – lokalizację anatomiczną

operating surgeon's preferences. The most commonly used incisions are as follows:

1. S-shaped or Z-shaped incision with a part of skin above the nodes or without it;
  2. oblique incision, laterally against the inguinal ligament, medially above the adductor canal;
  3. linear incision, 1 cm below the inguinal ligament (Fig. 3).
- Neither transverse nor parallel incisions are recommended as they provoke more damage to lymphatic vessels lying subcutaneously and limit the access to lymph nodes, and consequently – their dissection<sup>(12)</sup>.

Having said that, inguinal lymphadenectomy remains the standard therapeutic procedure as it allows to assess regional lymph nodes as well as the advancement of cancer in women affected by VC. Depending on the scope of dissection, we differentiate “superficial” and “deep” inguinal lymphadenectomy. In case of the former, lymph nodes that accompany the great saphenous vein and enter the saphenous opening in the cribriform fascia are dissected, laterally against the edge of the sartorius muscle and medially – against the edge of the long adductor muscle. In order to decrease the frequency of postoperative lower limb swelling, the saphenous vein is preserved<sup>(13)</sup>. If a decision is made to remove the saphenous vein, it must be cut app. 5 mm below its junction with the femoral vein so as to avoid its constriction. The nearer stump must be tied off and then ligated, and the distant one – tied off or ligated. “Deep” lymphadenectomy involves the dissection of lymph nodes adjacent to the edge of the saphenous opening (saphenous vein space). Opening of the adductor canal (a tunnel leading from the subfascial space of the femoral triangle to the popliteal fossa, comprising the femoral artery and vein as well as the saphenous nerve) facilitates the dissection of lymph nodes and improves the treatment's radicality, but increases the risk of serous exudate and lower limb swelling.



Ryc. 3. Rodzaje cięć skórnych stosowanych w limfadenektomii pachwinowej  
Fig. 3. Types of skin incisions used in inguinal lymphadenectomy

i rodzaj pobranego materiału (np. układ chłonny pachwiny). Z kolei w szpitalach bez zakładu patomorfologii preparat trzeba utrwalić (np. za pomocą 10-procentowej zburowanej formaliny). Objętość użytego utrwalacza powinna być dziesięciokrotnie większa od objętości materiału tkanekowego, dlatego należy utrvalać w odpowiednio dużych pojemnikach.

Preparat węzłowy powinien być prawidłowo zorientowany w przestrzeni – przez rozpięcie na styropianowej tacy lub oznaczenie nitkami. Nitki albo kierunki na tacy trzeba czytelnie opisać. Istotne jest wskazanie strony kranialnej i kaudalnej preparatu, a także przyśrodkowej<sup>(15)</sup>.

Aby patomorfolog mógł dokonać wiarygodnej oceny cechy pN – zgodnie z klasyfikacją TNM z 2010 roku – preparat operacyjny obejmujący pachwinowy układ chłonny powinien zawierać co najmniej sześć węzłów chłonnych. Jeżeli odnalezionych węzłów jest mniej niż sześć, zgodnie ze wskazaną klasyfikacją należy opisać ich liczbę, a zaawansowanie węzłowe ocenić według kryteriów klasyfikacji pTNM. Trzeba zauważyć, że według klasyfikacji FIGO z 2008 roku cechę N należy w takim przypadku ocenić jako pNx, co oznacza, iż ocena regionalnych węzłów chłonnych w klasyfikacji TNM nie jest możliwa. Ocena zaawansowania patologicznego cechy N wymaga znajomości zarówno liczby zajętych węzłów, jak i wielkości przerzutu obecnego w węzle chłonnym<sup>(16)</sup>.

## POWIKŁANIA POOPERACYJNE

Drenaż ssący wyprowadzony z dolnego bieguna rany lub z dodatkowego nacięcia w płacie skórny zmniejsza ryzyko pozabiegowego wysięku surowiczego i pozwala na kontrolę ewentualnego krwawienia. Drenaż trzeba utrzymać przez dwa kolejne dni, gdy wynosi poniżej 100 ml na dobę, albo przez trzy dni, gdy wykazuje tendencję spadkową poniżej 150 ml na dobę. Ze względu na rozwijającą się reakcję zapalną nie powinno się utrzymywać drenu zbyt długo, jednak w przypadku infekcji miejsca operowanego nie należy przedwcześnie rezygnować z drenażu. Po limfadenektomii biodrowej stosuje się drenaż bierny.

Powikłania mogące wystąpić po zabiegu to martwica brzeżna, surowiczak (*seroma*), infekcja miejsca operowanego, obrzęk kończyny dolnej i (rzadko występujący) zespół Stewarta–Trevesa. Martwicy brzeżnej nie należy wycinać we wczesnym okresie, lecz dopiero po pełnej demarkacji martwicy do brzegów zdrowej skóry. Rozległe ubytki powłok zamyka się lub pokrywa płåtami skóry po ustąpieniu stanu zapalnego; niewskazane jest zakładanie szwów doraźnych i zbliżających. Surowiczak, czyli zbiornik płynu w pachwinie, rzadko występuje po usunięciu układu chłonnego pachwinowego. Postępowanie polega na nakłuciu i opróżnieniu zbiornika oraz makroskopowej ocenie płynu (płyn słomkowo-różowy, krwisty, ropny). W przypadku wytworzenia torebki rzekomej zbiornika mówi się o postaci przewlekłej surowiczaka. W przypadku infekcji miejsca operowanego wykonuje się posiew z rany i/lub płynu

If pelvic lymph nodes are affected, iliac lymphadenectomy is performed along external iliac vessels up till the bifurcation of the common iliac artery. The removal of the inguinal ligament allows for a wider exposure of the surgical site (including the dissection of Cloquet's node). However, at present, if metastases are confirmed to be present in inguinal lymph nodes (pN+), an adjuvant radiotherapy of the groin and pelvic lymph nodes is used, which translates to a higher survival percentage<sup>(14)</sup>.

## PATHOLOGIC ASSESSMENT

From the point of view of a pathologist, if their report is to be reliable, cooperation with the clinician is necessary from the moment of dissection of the operative specimen until it is delivered to the relevant anatomic pathology unit.

In accordance with the recommendations of the Polish Society of Pathologists of 2016, in hospitals with an anatomic pathology unit on-site, the surgeon should send a non-fixed material (optimally – in sterile conditions), filling in the referral with the patient's identification data, clinical diagnosis and, what is particularly important, the anatomic placement and type of the dissected specimen (for instance the inguinal lymphatic system). For hospitals without an anatomic pathology unit, the specimen must be fixed (for instance with 10% neutral buffered formalin). Volume of the employed fixative must be ten times greater than tissue volume, therefore it must be fixed in large containers.

An operative specimen must be properly placed in space – by way of stretching it on a styrofoam tray or marking with threads. It is crucial to indicate the cranial and the caudal side of the specimen, as well as the medial one<sup>(15)</sup>.

For the pathologist's assessment of pN stage – in accordance with the TNM classification – to be reliable, the operative specimen comprising the inguinal lymphatic system must include at least six lymph nodes. If there are less nodes, their number must be described, as stipulated in the aforementioned classification, and the evaluation of nodal staging must be done in accordance with the criteria of pTNM classification. Note that in accordance with FIGO staging system of 2008, in such case the "N" trait must be assessed as pNx which means that regional lymph nodes cannot be assessed based on the TNM classification. The assessment of "N" trait pathologic staging requires both the knowledge of the number of the affected lymph nodes as well as the size of metastasis in the node<sup>(16)</sup>.

## POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

Suction drainage coming out from the lower end of the surgical wound or from an additional incision in a patch of skin decreases the risk of a postoperative serous exudate and allows for a good control of potential bleeding. If lower than 100 mL/day, the drainage must be maintained for two consecutive days, or for three consecutive days if it shows a downward trend below 150 mL/day. Due to inflammation,

z drenu. Ranę należy zasączkować, a ewentualne zbiorniki – zdrenować. Zespół Stewarta–Trevesa może wystąpić po 15–25 latach utrzymywania się obrzęku kończyny dolnej. Charakteryzuje się obecnością agresywnego mięsaka naczyniopochodnego (*angiosarcoma*) o bardzo złym rokowaniu<sup>(17–19)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Rak sromu to rzadka choroba, którą leczy się przede wszystkim chirurgicznie. W przypadkach nowotworu zaawansowanego miejscowo leczenie powinno się odbywać w ośrodkach doświadczonych, ponieważ istnieje możliwość osiągnięcia wysokiego odsetka wyleczeń i jednocześnie niskiego odsetka powikłań pooperacyjnych. Podstawowe znaczenie dla osiągnięcia dobrych wyników leczenia mają poznanie budowy anatomicznej tego regionu i technik operacyjnych oraz prawidłowe przygotowanie preparatu do badania patomorfologicznego.

### Konflikt interesów

*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.*

### Piśmiennictwo / References

1. Siegel R, Ma J, Zou Z et al.: Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9–29.
2. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N et al.: Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health* 2015; 7: 305–313.
3. Krajowy Rejestr Nowotworów 2010. Available from: [www.onkologia.org.pl](http://www.onkologia.org.pl) [accessed 8 April 2016].
4. Desimone CP, Elder J, van Nagell JR Jr.: Selective inguinal lymphadenectomy in the treatment of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Surg Oncol* 2011; 2011: 284374.
5. Monk BJ, Burger RA, Lin F et al.: Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 709–715.
6. Skandalakis JE, Colborn GE, Weidman TA et al.: *Skandalakis' Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery*. 2 Volumes, Paschalidis Medical Publications, Athens, Greece 2004.
7. Hansen JT, Netter FH: *Netter's Clinical Anatomy*. 3<sup>rd</sup> ed., Saunders/Elsevier, Philadelphia 2014.
8. Sosnowski R, Zdun R, Demkow T: Anatomia układu chłonnego narządów moczowo-płciowych. *Urol Pol* 2008; 61: 318–325.
9. Bochenek A, Reicher M: *Anatomia człowieka*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2012.
10. Cesmebasi A, Baker A, Du Plessis M et al.: The surgical anatomy of the inguinal lymphatics. *Am Surg* 2015; 81: 365–369.
11. Curry SL, Wharton JT, Rutledge F: Positive lymph nodes in vulvar squamous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1980; 9: 63–67.
12. Jeziorski A, Szawłowski AW, Towpik E (eds.): *Chirurgia onkologiczna*. 1<sup>st</sup> ed., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009.
13. Zhang X, Sheng X, Niu J et al.: Sparing of saphenous vein during inguinal lymphadenectomy for vulval malignancies. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 722–726.
14. Wernicke AG, Nori D: Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a random-

ized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 189–190; author reply 190.

the drain should not be maintained for too long, yet it should not be removed too early in case of infection of the surgical site. Following iliac lymphadenectomy a passive drainage is applied. Postoperative complications may include: marginal skin necrosis, seroma, surgical site infection, lower limb swelling, and (in rare cases) Stewart–Treves syndrome. Marginal skin necrosis must not be dissected at an early stage but only following its full demarcation to the edges of a healthy skin. Vast losses of skin patches are closed or covered with skin grafts once the inflammation has withdrawn; it is not recommended to use interim or closing sutures. Seroma – a pocket of fluid in the groin – is a rare occurrence after inguinal lymphadenectomy. The management involves inserting a needle into the seroma and emptying the pocket followed by the macroscopic evaluation of the fluid (straw-to-pink, bloody, purulent). If a pseudobursa is formed, we are dealing with a chronic seroma. In case of infection of the surgical site, a postsurgical wound and/or drained fluid culture is performed. The wound must be filtered and any potential fluid pockets – drained. Stewart–Treves syndrome may manifest after 15–25 years of a continuous swelling of the lower limb. It is characterized by the occurrence of an aggressive angiosarcoma with an extremely poor prognosis<sup>(17–19)</sup>.

## CONCLUSIONS

Vulvar carcinoma is a rare disease, managed mainly through surgical intervention. If the cancer is advanced topically, the management should be carried out in experienced centers, as it is possible to achieve a high recovery percentage with a low percentage of postoperative complications at the same time. Obtaining satisfactory management results requires a good knowledge of anatomy of this area and surgical techniques as well as a proper preparation of the specimen for pathologic examination.

### Conflict of interest

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

15. Nasierowska-Guttmejer A, Górnicka B: Standardy oceny makroskopowej materiału biopsyjnego i operacyjnego u chorych na nowotwory złośliwe. *Pol J Pathol* 2015; 66 (Suppl 1): 1–2.
16. Edge S, Byrd DR, Compton CC et al. (eds.): *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer-Verlag, New York 2010.
17. Wysocki WM, Komorowski A: Stewart–Treves syndrome. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 194–195; author reply 195.
18. Komorowski AL, Wysocki WM, Mituś J: [Stewart–Treves syndrome]. *Pol Merkur Lekarski* 2004; 16: 493–494.
19. Komorowski AL, Wysocki WM, Mituś J: Angiosarcoma in a chronically lymphedematous leg: an unusual presentation of Stewart–Treves syndrome. *South Med J* 2003; 96: 807–808.

Maria Szubert<sup>1</sup>, Magdalena Ziętara<sup>2</sup>, Jacek Suzin<sup>1</sup>

## Czy istnieje możliwość diagnostyki endometriozy z poziomu endometrium? Is it possible to diagnose endometriosis at the level of endometrium?

Существует ли возможность диагностики эндометриоза с уровня эндометрия?

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa w Łodzi, Łódź, Polska. Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek Suzin

<sup>2</sup> Studenckie Koło Naukowe przy I Katedrze Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska. Opiekun Koła: dr n. med. Maria Szubert  
Adres do korespondencji: Dr n. med. Maria Szubert, Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, tel.: +48 42 680 47 22, faks: +48 42 686 04 71, e-mail: maria.szubert@umed.lodz.pl

<sup>1</sup> Clinic of Operative and Oncologic Gynecology, 1<sup>st</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Medical University of Lodz, M. Pirogow's Teaching Hospital, Lodz, Poland. Head of the Department and Clinic: Professor Jacek Suzin, MD, PhD

<sup>2</sup> Students Scientific Society at the 1<sup>st</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Medical University of Lodz, Lodz, Poland. Tutor: Maria Szubert, MD, PhD  
Correspondence: Maria Szubert, MD, PhD, Clinic of Operative and Oncologic Gynecology, M. Pirogow's Teaching Hospital, Wileńska 37, 94-029 Lodz, Poland, tel.: +48 42 680 47 22, fax: +48 42 686 04 71, e-mail: maria.szubert@umed.lodz.pl

### Streszczenie

Endometrium pacjentek z endometriozą charakteryzuje się inną ekspresją cytokin, czynników angiogennych i hormonalnych niż u kobiet zdrowych. Endometriozą występuje głównie u kobiet w wieku reprodukcyjnym, z częstością około 7–10%. Mimo wielu badań i hipotez dotyczących patogenezы nie wykryto dotychczas swoistego markera dla endometriozy. Złotym standardem diagnostycznym, zwłaszcza w przypadku postaci otrzewnowej, której nie udaje się uwidocznic w badaniu ultrasonograficznym, pozostaje laparoscopia. Inne formy endometriozy – jajnikową (torbiele czekoladowe) i głęboko naciekającą – można rozpoznać w badaniu ultrasonograficznym. Obecnie poszukuje się markerów, które w określonej kombinacji zapewniłyby maksymalną czułość i swoistość nieinwazyjnego wykrywania endometriozy, nawet we wczesnych stadiach. Czułość oznaczeń wykonywanych z krwi nie jest niestety satysfakcjonująca w odniesieniu do otrzewnowej postaci choroby. W artykule zaprezentowano potencjalne cele diagnostyczne – wybrane czynniki wykrywane w endometrium, czyli interleukinę 8, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, płytkopochodny czynnik wzrostu i czynnik wzrostu nerwów. Pobranie endometrium do badań jest łatwe i może być wykonywane ambulatoryjnie. Diagnostowanie z poziomu endometrium ułatwiłoby rozpoznawanie endometriozy i znacząco zmniejszyło koszty związane z koniecznością przeprowadzania laparoskopii.

**Słowa kluczowe:** endometriozą, endometrium, IL-8, VEGF, PDGF, NGF

### Abstract

The endometrium of women with endometriosis has a different expression of cytokines, angiogenic and hormonal factors compared to healthy women. Endometriosis is a disease occurring mostly in women at a reproductive age with a frequency of 7–10%. Despite many studies and hypotheses on the pathogenesis of the disease, marker specific to endometriosis has not yet been detected. Thus, laparoscopy remains the gold standard in the diagnosis, particularly in the case of peritoneal form that cannot be visualized by means of an ultrasound test. Other forms of endometriosis – ovarian (chocolate cysts) and deep infiltrating – can be identified in an ultrasound test. Scientists are currently searching for markers that in a specific combination would ensure maximum sensitivity and specificity of the non-invasive detection of endometriosis, even at early stages. The article presents selected factors, such as interleukin 8, vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, nerve growth factor, detected in the endometrium, which can be a potential diagnostic target. Diagnoses made at the level of endometrium would facilitate the identification of endometriosis and would significantly reduce costs associated with the necessity to conduct laparoscopy.

**Key words:** endometriosis, endometrium IL-8, VEGF, PDGF, NGF

## Содержание

Эндометрий пациентов с эндометриозом характеризуется отличающейся экспрессией различных ангиогенных цитокинов и гормональных факторов от здоровых женщин. Эндометрий выступает, прежде всего у женщин в репродуктивном возрасте, с частотой примерно 7–10%. Несмотря на множество исследований и гипотез, касающихся патогенеза, до этого времени не обнаружен соответствующий маркер для эндометриоза. Золотым диагностическим стандартом, особенно в случае брюшной формы, которую не получается визуализировать с помощью ультразвукового исследования является лапароскопия. Другие формы эндометриоза – в виде очагов на поверхности яичника и в виде эндометриоидных кист – могут быть диагностированы с помощью ультразвука. В настоящее время ведется поиск маркеров, которые, в определенной комбинации обеспечивали бы максимальную чувствительность и специфичность для неинвазивного выявления эндометриоза, даже на ранних стадиях. Чувствительность определений, проводимых из крови, к сожалению, не удовлетворительна в отношении к брюшной форме заболевания. В статье представлены потенциальные диагностические цели – некоторые факторы обнаруживаемые в эндометрии, то есть интерлейкин-8, фактор роста эндотелия сосудов, тромбоцитарный фактор роста и фактор роста нервов. Отбор эндометрия для исследования легких и может проводится в амбулаторных условиях. Диагностика с уровня эндометрия облегчила бы диагностику эндометриоза и значительно сократила бы затраты, связанные с необходимостью проведения лапароскопии.

**Ключевые слова:** эндометриоз, эндометриум, IL-8, VEGF, PDGF, NGF

## WSTĘP

Endometriozę definiuje się jako występowanie tkanki podobnej do gruczołowej i podścieliska endometrium poza jamą macicy – przede wszystkim w jajnikach, jajowodach, więzadłach maciczo-krzyżowych, więzadle szerokim, więzadle obłym i zatoce Douglasa. Choroba spotykana jest również w jelicie grubym, moczowodach, pęcherzu moczowym i przegrodzie odbytniczo-pochwowej<sup>(1)</sup>. Endometriozę obserwuje się u 7–10% kobiet w wieku reprodukcyjnym. Około 60% chorych zmaga się z zespołem bólowym, a około 50% – z niepłodnością<sup>(2)</sup>. Ponadto u nawet 20% kobiet z endometriozą udowodniono jednoczesne występowanie zespołu jelita drażliwego, śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego, fibromialgii czy migreny<sup>(1)</sup>.

Badacze są zgodni co do tego, że endometriozę promują stany związane z hiperestrogenizmem, a ektopowe położenie endometrium indukuje miejscową reakcję immunologiczną. Do czynników ryzyka mogących mieć wpływ na rozwój i progresję choroby zalicza się m.in. rasę kaukaską, wiek między 25. a 35. rokiem życia, codzienne spożycie alkoholu około 10 g, pozytywny wywiad w kierunku występowania endometriozy u matki, wczesną *menarche* (poniżej 11. roku życia) i krótkie cykle miesięczkowe (poniżej 25 dni) z obfitymi krwawieniami<sup>(3)</sup>. Co więcej, z badań wynika, że czynniki środowiskowe – przewlekła ekspozycja na formaldehyd, nikiel czy benzen, palenie tytoniu, picie kawy, spożywanie jedzenia zawierającego hormony, ekspozycja na promieniowanie magnetyczne z kuchenek mikrofalowych, kontakt z pestycydami – również warunkują rozwój schorzenia<sup>(4–6)</sup>.

Choć endometriozę jest chorobą, której patogenezy poszukuje się już od XIX wieku i która występuje z wysoką częstością, mechanizmy jej powstawania pozostają niewyjaśnione. Co zaskakujące, coraz większa liczba badań nad

## INTRODUCTION

Endometriosis is defined as the presence of a tissue similar to a glandular one and endometrial stroma outside the uterine cavity – mostly in the ovaries, uterine tubes, uterosacral ligaments, broad ligament, round ligament and Douglas cavity. The disease is also found in the large intestine, ureters, urinary bladder and rectovaginal septum<sup>(1)</sup>. Endometriosis is observed with 7–10% of women at a reproductive age. Roughly 60% of patients struggle against a pain syndrome, and ca. 50% – infertility<sup>(2)</sup>. Moreover, as many as 20% of women with endometriosis is also diagnosed with irritable bowel syndrome, urinary bladder inflammation, fibromyalgia and migraine<sup>(1)</sup>.

Researchers are unanimous in that endometriosis is promoted by conditions associated with hyperestrogenism, and the ectopic location of the endometrium induces an immunological reaction. Risk factors that may affect the development and progression of the disease involve: e.g. Caucasian race, age of 25–35, daily alcohol consumption of ca. 10 g, positive history towards the presence of endometriosis in the patient's mother, early menarche (below 11 years of age) and short menstrual cycles (under 25 days) with heavy bleeding<sup>(3)</sup>. What is more, the studies point to the fact that environmental factors – chronic exposition to formaldehyde, nickel or benzene, tobacco smoking, coffee drinking, consumption of food containing hormones, exposition to magnetic radiation from microwave ovens, contact with pesticides – as well contribute to the development of the disease<sup>(4–6)</sup>.

Though endometriosis is a disease whose pathogenesis has already been sought after since the 19<sup>th</sup> century and which is characterized by a high frequency, the mechanisms of its genesis remain unexplained. The surprising thing is that a constantly growing number of studies on pathogenesis, epidemiology and diagnostics fail to facilitate a better



patogenezą, epidemiologią i diagnostyką nie przekłada się na lepsze poznanie endometriozy, a diagnoza, stawiana najczęściej przez sukcesywne wykluczenie innych jednostek chorobowych, pojawia się zbyt późno, już po znacznej progresji choroby<sup>(1,7)</sup>. Istnieją liczne teorie, w większości przestarzałe, które próbują tłumaczyć etiologię schorzenia, m.in. teoria wstecznej transplantacji Sampsona, teoria metaplazji nabłonka Waldeyera, teoria Halbana (szerzenia się endometriozy drogą krwiopochodną i limfopochodną) i teoria powstawania choroby z pozostałości przewodów Müllera, jednak żadna z nich nie tłumaczy dokładnie wszystkich aspektów patogenetycznych<sup>(8)</sup>. W ostatnich latach zwraca się uwagę na znaczenie zmian genetycznych<sup>(9)</sup>.

Należy podkreślić ważną rolę diagnostyki w endometriozie. Według stanowiska Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) na temat diagnostyki i leczenia endometriozy nieinwazyjnie chorobę rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych, palpacyjnego

understanding of endometriosis. Still, the diagnosis, most often based on successive exclusion of other disease entities, is made too late, already after a major progression of the disease<sup>(1,7)</sup>. There exist numerous theories, most of them outdated, that strive to explain the etiology of the disease, i.a. Sampson's theory of retrograde transplantation, Waldeyer's theory of epithelial metaplasia, Halban's theory (of spreading of endometriosis in a blood- and lymph-derived manner) and a theory of disease formation from the remains of Müllerian ducts. However, none of these precisely explains all aspects of the pathogenesis<sup>(8)</sup>. In recent years researchers have paid a special attention to the significance of genetic changes<sup>(9)</sup>.

The role of diagnostics in endometriosis should not be underestimated. In terms of diagnostics and non-invasive treatment of endometriosis, the Team of Experts at the Polish Gynaecological Society (*Polskie Towarzystwo Ginekologiczne*, PTG) claims that the disease is

#### A: Ból w miednicy

A: Pelvic pain

Brak	0
None	0
Łagodny	1 = okazjonalny dyskomfort w miednicy
Mild	1 = occasional pelvic discomfort
Umiarkowany	2 = zauważalny dyskomfort podczas większości cykli menstruacyjnych
Moderate	2 = noticeable discomfort for most of the cycle
Ciężki	3 = ból wymaga silnych leków przeciwbólowych, trwa podczas cyklu menstruacyjnego, kiedy nie ma krwawienia
Severe	3 = requires strong analgesics, persists during cycle when not menstruating

#### B: Bóle miesiączkowe

B: Dysmenorrhea

Brak	0
None	0
Łagodne	1 = powodujące straty w wydajności podczas pracy
Mild	1 = some loss in work efficiency
Umiarkowane	2 = występujące w porze nocnej, okazjonalnie powodujące straty w wydajności podczas pracy
Moderate	2 = in bed part of the day, occasional loss in work efficiency
Ciężkie	3 = występujące w nocy przez kilka dni, powodujące ubezwłasnowolnienie
Severe	3 = in bed one or more days of incapacitation

#### C: Ból podczas współżycia

C: Dyspareunia

Brak	0
None	0
Łagodny	1 = dyskomfort tolerowany
Mild	1 = tolerated discomfort
Umiarkowany	2 = bolesność stosunku płciowego prowadząca do jego przerwania
Moderate	2 = intercourse painful to the point of causing interdiction
Ciężki	3 = unikanie stosunków płciowych z powodu dolegliwości bólowych
Severe	3 = avoids intercourse because of pain

#### Wynik łączny uzyskany za ból miednicowy (A + B + C)

Total pelvic pain score (A + B + C)

Brak	0
None	0
Łagodny	1–3
Mild	1–3
Umiarkowany	4–6
Moderate	4–6
Ciężki	7–9
Severe	7–9

Tab. 1. Skala Biberoglu–Behrmana<sup>(11)</sup> (tłumaczenie własne)

Tab. 1. Biberoglu-Behrman Score<sup>(11)</sup>

badania ginekologicznego i badań obrazowych: ultrasonografii przezpochwowej i przezodbytniczej, a niekiedy rezonansu magnetycznego miednicy mniejszej<sup>(10)</sup>. Oceny narządu rodnego w badaniu dwuręcznym zestawionym można dokonać opisowo lub za pomocą skali Biberoglu–Behrmana, używanej jako narzędzie obiektywizacji w większości badań i prób klinicznych (tab. 1)<sup>(11)</sup>.

Zgodnie z wytycznymi European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) z 2005 roku, zmodyfikowanymi i opublikowanymi w roku 2014, badanie ultrasonograficzne miednicy mniejszej nie ma wartości diagnostycznej w odniesieniu do endometriozy otrzewnowej (poziom wiarygodności danych: A). Na podstawie systematycznego przeglądu literatury eksperci stwierdzili, że badanie ultrasonograficzne wykonywane głowicą przezpochwową lub przezodbytniczą może być narzędziem pomocnym w rozpoznawaniu torbieli endometrialnych

recognized on the basis of clinic symptoms, palpable gynecologic tests and imaging tests: transvaginal and transrectal ultrasound, and sometimes magnetic resonance of the pelvis minor<sup>(10)</sup>. The evaluation of the reproductive organ in a bimanual examination can be made in a descriptive manner or by means of Biberoglu–Behrman score, used as a tool of objectification in most clinical tests and trials (Tab. 1)<sup>(11)</sup>.

According to the guidelines of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) of 2005, modified and published in 2014, the ultrasound test of the pelvis minor has no diagnostic value with reference to peritoneal endometriosis (level of data credibility: A). On the basis of a systematic literature review, the experts have observed that an ultrasound examination – transvaginal or transrectal – may complement the recognition of endometrial cysts and – in specific cases – diagnosing

<b>D. Tkliwość miednicy</b>	
<i>D. Pelvic tenderness</i>	
Brak	0
<i>None</i>	0
Łagodna	1 = minimalna tkliwość przy palpacji
<i>Mild</i>	1 = minimal tenderness on palpitation
Umiarkowana	2 = rozległa tkliwość przy palpacji
<i>Moderate</i>	2 = extensive tenderness on palpitation
Ciężka	3 = niemożliwość wykonania palpacji z powodu tkliwości miednicy
<i>Severe</i>	3 = unable to palpate because of tenderness
<b>E. Twardość (zmiany guzkowe)</b>	
<i>E. Induration</i>	
Brak	0
<i>None</i>	0
Łagodna	1 = macica swobodnie ruchoma, twardość w zatoce Douglasa
<i>Mild</i>	1 = uterus freely mobile, induration in the cul-de-sac
Umiarkowana	2 = zgrubienie i twardość przydatków oraz zatoki Douglasa, ograniczona ruchomość macicy
<i>Moderate</i>	2 = thickened and indurated adnexa and cul-de-sac, restricted uterine mobility
Ciężka	3 = guzkowate przydatki i zatoka Douglasa, brak ruchomości macicy
<i>Severe</i>	3 = adnexa and cul-de-sac, uterus frequently frozen
<b>Wynik łączny uzyskany za objawy w badaniu fizykalnym (D + E)</b>	
<i>Total physical sign pain score (D + E)</i>	
Brak	0
<i>None</i>	0
Łagodne	1–2
<i>Mild</i>	1–2
Umiarkowane	3–4
<i>Moderate</i>	3–4
Ciężkie	5–6
<i>Severe</i>	5–6
<b>Wynik łączny objawów i nasilenia choroby (A + B + C + D + E)</b>	
<i>Total symptom and sign severity score (A + B + C + D + E)</i>	
Brak	0
<i>None</i>	0
Łagodne	1–2
<i>Mild</i>	1–2
Umiarkowane	3–5
<i>Moderate</i>	3–5
Ciężkie	6–10
<i>Severe</i>	6–10
Bardzo ciężkie	11–15
<i>Very severe</i>	11–15

Tab. 1. Skala Biberoglu–Behrmana<sup>(11)</sup> (tłumaczenie własne) (cd.)

Tab. 1. Biberoglu–Behrman Score<sup>(11)</sup> (cont.)

i – w specyficznych przypadkach – w diagnozowaniu głęboko naciekającej endometriozы pęcherza moczowego albo odbytnicy<sup>(12,13)</sup>. Według stanowiska cytowanego już Zespołu Ekspertów PTG bardzo istotnym aspektem diagnostyki jest obraz stwierdzony podczas inwazyjnej interwencji operacyjnej, potwierdzony badaniem histopatologicznym wycinków endometrium<sup>(10)</sup>. Wskazania do wykonania zabiegu diagnostycznego powinny być jednak ustalane ostrożnie, ponieważ laparoscopia, choć jest określana jako procedura minimalnie inwazyjna, niesie ze sobą ryzyko powikłań (mniejszych i większych) ocenione na 8,9%. Wskazania do laparotomii ustalane są zazwyczaj w zaawansowanej endometriozie – u pacjentek, które nie reagują na leczenie zachowawcze i u których ostateczną formę leczenia stanowi usunięcie jajników i macicy<sup>(14,15)</sup>. Niekwestionowalne jest zatem obecnie stwierdzenie, że pewną diagnozę endometriozы można postawić tylko operacyjnie. Zazwyczaj pacjentki są zmuszone czekać latami, aby przyczyna ich dyskomfortu w końcu została właściwie rozpoznana<sup>(1)</sup>. W związku z tym liczni badacze podejmują próby diagnozowania endometriozы z wykorzystaniem dostępnych nieinwazyjnie materiałów biologicznych: osocza, surowicy, biopłatów endometrium, moczu. Badania są jednak limitowane małymi grupami chorych, co przekłada się na niską jakość uzyskiwanych danych<sup>(16,17)</sup>.

### DIAGNOSTYKA ENDOMETRIOZY Z POZIOMU ENDOMETRIUM

Swoisty marker dla endometriozы nie został dotychczas zidentyfikowany. Obecnie poszukuje się grup związków, które w określonej kombinacji zapewniłyby maksymalną czułość i swoistość nieinwazyjnego wykrywania tej choroby, zwłaszcza we wczesnych stadiach<sup>(18,19)</sup>. Ponieważ ani surowica, ani osocze nie są dobrym materiałem diagnostycznym w przypadku endometriozы otrzewnej, zwrócono uwagę na tkankę endometrium eutopowego. Tkanka ta jest łatwo dostępna dzięki możliwości pobrania bez znieczulenia, przez biopsję endometrium. Udowodniono, że zmiany w ekspresji genów i białek typowe dla ognisk ektopowych choroby można znaleźć również w endometrium w jamie macicy<sup>(20,21)</sup>. Ocena tych procesów jest przedmiotem licznych ostatnio analiz i opracowań. Parafrazując badaczy Liu i Langa, można zapytać, czy ścieżka patogenetyczna nie wygląda następująco: pierwotnie zmienione komórki endometrium – przyleganie – inwazja – angiogeneza – ogniska endometriozы w jamie otrzewnej. Jeśli tak jest, to idealny, minimalnie inwazyjny test diagnostyczny powinien się opierać na oznaczeniach wykonywanych w biopłatach endometrium<sup>(22)</sup>.

W niniejszym artykule zostały przeanalizowane cztery czynniki: interleukina 8 (IL-8), czynnik wzrostu śródbłónki naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), płytkopochodny czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor*, PDGF) oraz czynnik wzrostu nerwów (*nerve growth factor*, NGF), mogące być celem diagnostycznym.

deep infiltrating endometriosis of the urinary bladder or the rectum<sup>(12,13)</sup>. The above mentioned PTG claims that a significant diagnostic aspect is an image observed during an invasive operative intervention, confirmed by a histopathological test of endometrial specimens<sup>(10)</sup>. However, the indications for performing a diagnostic treatment should be carefully identified, as laparoscopy, though described as a minimally invasive procedure, involves a risk of complications (major and minor) assessed at 8.9%. The indications for laparotomy are generally made in the case of advanced endometriosis – in patients who do not react to conservative treatment and in whose case the ultimate form of treatment leads to the removal of ovaries and the uterus<sup>(14,15)</sup>. Therefore, it currently becomes unquestionable to claim that only by means of an operation it is possible to diagnose endometriosis in a reliable way. Often the patients are made to wait for years so that the cause of their discomfort can adequately be recognized<sup>(1)</sup>. Consequently, many researchers strive to diagnose endometriosis with the use of non-invasively available biological materials: plasma, serum, endometrium bioplates, and urine. However, these studies are limited in terms of small groups of patients, which translates into a low quality of obtained data<sup>(16,17)</sup>.

### DIAGNOSING ENDOMETRIOSIS AT THE LEVEL OF THE ENDOMETRIUM

A marker specific to endometriosis has not been identified yet. Scientists are currently searching for markers that in a specific combination would ensure maximum sensitivity and specificity of a non-invasive detection of endometriosis, even at early stages<sup>(18,19)</sup>. As neither serum nor plasma are a good diagnostic material in case of peritoneal endometriosis, the studies were shifted to the tissue of eutopic endometrium. This tissue is easily accessible due to its sampling without anesthesia, by means of endometrial biopsy. It was proven that changes in gene and protein expression specific to ectopic foci of the disease can also be found in the endometrium in the uterine cavity<sup>(20,21)</sup>. The assessment of these processes has recently fallen within the scope of numerous analyses and papers. Paraphrasing the researchers Liu and Lang, there arises a question if the pathogenic pathway looks as follows: initially changed endometrial cells – adhesion – invasion – angiogenesis – endometriosis foci in the peritoneal cavity. If so, such an ideal, minimally invasive diagnostic test should be based on markings made in endometrial bioplates<sup>(22)</sup>.

This article focuses on analyzing four factors: interleukin 8 (IL-8), vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF), and nerve growth factor (NGF) that could be the subject of diagnostic tests. Their significance in endometriosis was partly proven. In an analysis of a number of potential biomarkers for endometriosis, May *et al.*<sup>(23)</sup> distinguished the above mentioned as significant. The clinic, which the authors of this paper are

Ich znaczenie w endometriozie zostało częściowo udowodnione. May i wsp.<sup>(23)</sup> podczas analizy szeregu potencjalnych biomarkerów dla endometriozy wyróżnili te wyżej wspomniane jako istotne. W klinice, w której pracują autorzy niniejszej pracy, prowadzony jest projekt badawczy dotyczący wykorzystania wymienionych czynników w diagnostyce endometriozy.

### Interleukina 8 (IL-8)

IL-8 jest cytokiną odpowiedzialną za indukcję chemotaksji neutrofilów, ma silne działanie angiogenne i stymuluje proliferację różnego rodzaju komórek organizmu<sup>(24)</sup>. Nie ulega wątpliwości, że jest to jedna z bardziej swoistych cytokin powiązanych z patogenezą endometriozy (jako drugą tak swoistą cytokiną wymienia się interleukinę 6)<sup>(25)</sup>.

Udowodniono, iż w endometrium kobiet chorujących na endometriozę poziom mRNA i poziom białka IL-8 są znacznie podwyższone w okresie wczesnorozrostowym i w późnych fazach wydzielniczych w porównaniu z poziomami w połowie cyklu. Warto dodać, że istnieją doniesienia o wpływie IL-8 na wzrostowe czynniki autokryjne w endometrium. Ponadto zauważono tendencję do wyższej ekspresji receptora dla IL-8 w endometrium u pacjentek chorujących na endometriozę w porównaniu z grupą kobiet zdrowych<sup>(24)</sup>. Obserwacje Ulukusa i wsp. udowadniają, iż IL-8 oraz jej receptory CXCR1 i CXCR2, znajdujące się w endometrium, mają istotny wpływ na patogenezę schorzenia<sup>(26)</sup>. Jak zaobserwowano, IL-8 pobudza adhezję komórek endometrium do fibronektyny, co może wpływać na mechanizm błędnego koła adhezji komórek endometrium, wzrostu komórek i dalszego wydzielania tej cytokiny<sup>(24)</sup>.

### Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF)

VEGF to jeden z najważniejszych czynników angiogennych. Odpowiada za przebieg angiogenezy fizjologicznej i tej zachodzącej w warunkach patologicznych. W trakcie cyklu miesięczkowego angiogeneza jest niezbędna do odnowy endometrium i formowania się ciała żółtego, a w trakcie wczesnej ciąży jest konieczna w embriogenezie<sup>(27)</sup>. Sugeruje się, że VEGF odgrywa znaczącą rolę w procesie angiogenezy w rozwoju endometriozy. Uważa się też, iż ektopowy nabłonek gruczołowy u pacjentek z endometriozą ma duży potencjał do tworzenia nowych naczyń za sprawą wysokiego poziomu VEGF w późnym okresie fazy wydzielniczej cyklu w porównaniu z endometrium kobiet zdrowych<sup>(28)</sup>.

VEGF łączy się z jednym z receptorów dla kinazy tyrozynowej – Flt (*fms-like tyrosine kinase*) i KDR (*kinase domain receptor*), które są znajdowane na komórkach endotelialnych. Ich aktywacja przez VEGF skutkuje zwiększeniem proliferacji komórek i przepuszczalności błon komórkowych oraz uwolnieniem licznych enzymów proteolitycznych zaangażowanych w proces angiogenezy. Aktywne ogniska endometriozy charakteryzują się bogatym unaczynieniem,

affiliated with, conducts a research project concerning the use of the above enumerated factors in diagnosing endometriosis.

### Interleukin 8 (IL-8)

IL-8 is a cytokine responsible for inducing neutrophil chemotaxis, it has highly angiogenic properties and stimulates the proliferation of various types of the body's cells<sup>(24)</sup>. It is beyond any doubt that it is one of the most specific cytokines connected with the pathogenesis of endometriosis (interleukin 6 is another specific cytokine of this kind)<sup>(25)</sup>. There is evidence that in the endometrium of patients with endometriosis, the levels of mRNA and protein IL-8 are significantly elevated at early stages of hyperplasia and in late secretory phases, as compared to such levels in the mid-cycle. Additionally, some reports claim that IL-8 has an impact on the growing autocrine factors in the endometrium. What is more, there exists a tendency for a higher expression of IL-8 receptor in the endometrium in patients with endometriosis in comparison with a group of healthy women<sup>(24)</sup>. The observations made by Ulukus *et al.* prove that IL-8 and its receptors CXCR1 and CXCR2, present in the endometrium, have a significant impact on the pathogenesis of the disease<sup>(26)</sup>. As observed, IL-8 excites the adhesion of endometrial cells to fibronectin. This may influence the mechanism of a vicious circle of endometrial cell adhesion, cell growth and further secretion of this cytokine<sup>(24)</sup>.

### Vascular endothelial growth factor (VEGF)

VEGF is one of the most important angiogenic factors. It is responsible for the course of physiological angiogenesis and the one that occurs in pathological conditions. During a menstrual cycle angiogenesis facilitates the regeneration of the endometrium and formation of the corpus luteum, whereas at the early stage of pregnancy it is crucial in embryogenesis<sup>(27)</sup>. Scientists suggest that VEGF plays a significant role in the process of angiogenesis in the development of endometriosis. It is also believed that the ectopic glandular endothelium in patients with endometriosis has a huge potential for forming new vessels. This is due to a high level of VEGF in a late secretory phase of the cycle in comparison with healthy women<sup>(28)</sup>.

VEGF binds with one of the receptors for tyrosine kinase – Flt (*fms-like tyrosine kinase*) and KDR (*kinase domain receptor*) that are found in endothelial cells. Their VEGF-induced activation leads to growing cell proliferation, cell membrane permeability and the release of proteolytic enzymes engaged in the process of angiogenesis. Active endometriosis foci are characterized by rich vascularization, through which the ectopic endometrial tissue is provided with growth factors and nutritional substances<sup>(29)</sup>. Li *et al.*, scientifically striving to prove

przez które ectopowa tkanka endometrialna zaopatrywana jest w czynniki wzrostu i substancje odżywcze<sup>(29)</sup>. Li i wsp., chcący udowodnić znaczną ekspresję mRNA dla VEGF w komórkach eutopowego endometrium, potwierdzili w swoich badaniach, że w grupie kobiet z endometriozą ekspresja ta jest istotnie wyższa<sup>(30)</sup>. Cho i wsp.<sup>(31)</sup> wykazali zaś, iż w płynie otrzewnowym ekspresja VEGF i jego rozpuszczalnego receptora (sFlt-1) jest znacząco wyższa u pacjentek z endometriozą w porównaniu z grupą kontrolną. Ekspresja VEGF i rozpuszczalnego receptora sFlt-1 w tkance otrzewnowej także była podwyższona, z kolei w tkance endometrium ekspresja sFlt-1 okazała się znacząco niższa u pacjentek z endometriozą.

Jak dowodzą powyższe badania, w patogenezie endometriozy bierze udział nie tylko nieprawidłowa ekspresja czynników angiogennych – w rozwój choroby może być zaangażowana również zaburzona ekspresja czynników antiangiogennych w płynie otrzewnowym i w endometrium.

### **Płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF)**

PDGF to dobrze znany czynnik odpowiedzialny za indukcję proliferacji wielu rodzajów komórek<sup>(32)</sup>. Syntetyzowany jest nie tylko przez płytki krwi, lecz także przez komórki endotelialne, fibroblasty czy komórki mięśni gładkich.

PDGF, którego ekspresja zachodzi w prawidłowym endometrium, jest czynnikiem mitogennym dla komórek endometrium, dzięki czemu są one pobudzane do proliferacji<sup>(28)</sup>. Badania immunohistochemiczne potwierdzają, że PDGF znajduje się w śluzówce macicy, a intensywność barwienia jego receptora PDGFR- $\beta$  rośnie w fazie wydzielniczej cyklu. Ponadto badania *in vitro* wykazały, iż w endometriozie PDGF odgrywa ważną rolę w proliferacji komórek zrębu. Stało się to podstawą do sformułowania hipotezy, że proces angiogenezy w endometriozie nie zależy wyłącznie od VEGF – może zależeć też od wzajemnego oddziaływania wszystkich trzech czynników wzrostowych (jako trzeci wymienia się czynnik wzrostu fibroblastów: *fibroblast growth factor*, FGF)<sup>(33)</sup>. Ponadto PDGF jest opisywany jako czynnik ważny w patogenezie endometriozy jako produkt wydzielania makrofagów w fazie proliferacji komórek endometrium<sup>(34)</sup>. Zagadnienie ekspresji PDGF w endometrium u kobiet z endometriozą będących w pierwszej fazie cyklu zostało po raz pierwszy przedstawione przez autorów niniejszej pracy. Warto dodać, że w endometrium eutopowym chorych PDGF jest praktycznie niewykrywalny<sup>(35)</sup>.

### **Czynnik wzrostu nerwów (NGF)**

NGF to główny biomarker odpowiedzialny za promowanie wzrostu włókien nerwowych, a zarazem czynnik inicjujący i podtrzymujący ból w różnych chorobach<sup>(36)</sup>. Niewątpliwie ma też znaczący wpływ na żeński układ rozrodczy. Udowodniono, że czynnik wzrostu nerwów wpływa na wiele procesów zachodzących w jajniku: dojrzewanie pęcherzyka, sekrecję steroidów, owulację i utrzymanie ciąży przez

a significant expression of mRNA for VEGF in the cells of eutopic endometrium, confirm that in a group of women with endometriosis, this expression is significantly higher<sup>(30)</sup>. Still, Cho *et al.*<sup>(31)</sup> prove that in the peritoneal fluid the expression of VEGF and its soluble receptor (sFlt-1) is significantly higher in patients with endometriosis, as compared to the control group. The expression of VEGF and a soluble receptor sFlt-1 in the peritoneal tissue was elevated as well, whereas in the endometrial tissue sFlt-1 expression appeared to be significantly lower in patients with endometriosis.

As the above studies prove, the pathogenesis of endometriosis is affected not only by an abnormal expression of angiogenic factors. The development of the disease may also involve a disturbed expression of anti-angiogenic factors in the peritoneal fluid and in the endometrium.

### **Platelet-derived growth factor (PDGF)**

PDGF is a well-known factor responsible for inducing proliferation of many types of cells<sup>(32)</sup>. It is synthesized not only by blood platelets but also by endothelial cells, fibroblasts and smooth muscle cells.

PDGF, whose expression takes place in the normal endometrium, is a mitogenic factor for endometrial cells. Thanks to this, these cells are activated for proliferation<sup>(28)</sup>. Immunohistochemical studies confirm that PDGF is present in the uterine mucous membrane, whereas the staining intensity of its receptor, PDGFR- $\beta$ , grows in the secretory phase of the cycle. Moreover, *in vitro* studies prove that in endometriosis PDGF plays a significant role in the stromal cells proliferation. It led to the hypothesis that the process of angiogenesis in endometriosis does not solely depend on VEGF. It may also be triggered by a mutual interaction between all three growth factors (the third being the fibroblast growth factor – FGF)<sup>(33)</sup>. Moreover, PDGF is described as a key factor for the pathogenesis of endometriosis, being a product of secreting macrophages in the phase of endometrial cell proliferation<sup>(34)</sup>. The concept of PDGF expression in the endometrium of women with endometriosis in the first phase of the cycle was for the first time presented by the authors of this paper. It is worth mentioning that in the eutopic endometrium of the patients, PDGF is practically untraceable<sup>(35)</sup>.

### **Nerve growth factor (NGF)**

NGF is the major biomarker responsible for promoting nerve fiber growth and thus becomes an initiating factor that as well sustains pain in many diseases<sup>(36)</sup>. Beyond doubt, it significantly affects a woman's reproductive organ. It is proven that the nerve growth factor influences many processes taking place in the ovary: alveolar maturation, steroid secretion, ovulation and sustaining pregnancy by inducing the FSH receptor (sensitizing ovular alveoli to gonadotropin effect). The right level of

indukowanie receptora dla FSH (uwrażliwianie pęcherzyków jajnikowych na działanie gonadotropin). Prawidłowy poziom tego czynnika w macicy jest warunkowany przez progesteron. NGF bierze udział w patogenezie raka piersi i nabłonkowego raka jajnika. Ponadto istnieją przypuszczenia, że wpływa na rozwój zespołu policystycznych jajników i endometriozy<sup>(37)</sup>.

Główny objaw omawianego schorzenia, czyli ból, towarzyszy około 60% kobiet z endometriozą, a istotną rolę w jego powstawaniu i utrzymywaniu odgrywa właśnie NGF. Ma to szczególne znaczenie w najbardziej objawowej formie choroby – głęboko naciekającej endometriozie z zajęciem węzłów chłonnych i włókien nerwowych<sup>(38)</sup>. Warto dodać, że w porównaniu ze zmianami powierzchniowymi głębokie zmiany w endometriozie mają bardzo bogate unerwienie i silniejszą ekspresję NGF. Uwagę zwraca też fakt, iż najsilniejszym unerwieniem wśród zmian głęboko naciekających cechują się zmiany odbytnicze<sup>(39)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Endometrioza występuje u 7–10% kobiet w wieku reprodukcyjnym. Mniej więcej połowa tych pacjentek zmaga się z dwiema głównymi dolegliwościami: zespołem bólowym i niepłodnością. W wielu przypadkach diagnoza stawiana jest zbyt późno, mimo że objawy zaczynają się już we wczesnych latach życia. Dopiero przewlekłe bóle miednicy nasilające się w okresie miesiączki, bezpłodność, *dysmenorrhea*, dyspareunia i tkliwość obszaru miednicy skłaniają kobiety do szukania pomocy u lekarza. Niewątpliwie wpływa na to brak nieinwazyjnych metod diagnostycznych, a opóźnienie w diagnostyce często ma znaczące konsekwencje w postaci progresji choroby. Poszukiwanie markera w endometrium jest trudne, ponieważ prowadzone badania nie są jednolite, jeśli chodzi o grupy pacjentek i fazy cyklu, w których różni badacze badają stężenia czynników angiogennych. Dlatego ważnym wyzwaniem jest obecnie wykrycie najbardziej odpowiedniej, minimalnie inwazyjnej metody rozpoznawania endometriozy, co będzie skutkowało wielkimi korzyściami zarówno dla lekarzy, jak i dla pacjentek. Zgodnie z aktualnymi doniesieniami taki test diagnostyczny – jako złoty standard – powinien się opierać na oznaczeniach wykonywanych z bioptatów endometrium.

### 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.*

### Źródło finansowania

*Niniejsza praca powstała w ramach grantu dla młodych naukowców „Nowe metody diagnostyki endometriozy” nr 502-03/1-004-01/502-14-236, przyznanego dr Marii Szubert przez UM w Łodzi.*

this factor in the uterus is regulated by progesterone. NGF takes part in the pathogenesis of breast cancer and epithelial ovarian cancer. Moreover, it is assumed to affect the development of polycystic ovary syndrome and endometriosis<sup>(37)</sup>.

The main symptom of the described condition, namely pain, accompanies ca. 60% of women with endometriosis. NGF plays here an important role in the formation and sustention of the disease. This is particularly crucial in the case of the most symptomatic form of the disease – deep infiltrating endometriosis affecting lymph nodes and nerve fibers<sup>(38)</sup>. What is more, deep changes in endometriosis have very rich innervation and a stronger NGF expression, as compared to superficial changes. It should be emphasized that among deep infiltrating changes these are rectal changes that are characterized by the strongest innervation<sup>(39)</sup>.

## SUMMARY

Endometriosis is observed in 7–10% of women at a reproductive age. Roughly half of these patients struggle with two main symptoms: pain syndrome and infertility. In many cases the diagnosis is made too late, although the changes begin already in early years of life. Not until women develop chronic pelvic pains that intensify during a cycle do they turn for the doctor's help due to infertility, dysmenorrhea, dyspareunia and tenderness in the pelvic area. This is undoubtedly influenced by the lack of non-invasive diagnostic methods, whereas delays in diagnostics often lead to significant consequences, i.e. disease progression. Searching for a marker in the endometrium is difficult as the conducted studies are not uniform in the case of different groups of patients and phases of cycles, where researchers analyze the concentration of angiogenic factors. Therefore, the main challenge is currently to detect the most responsible, minimally invasive method of diagnosing endometriosis, which shall bring great benefits both to the doctors as well as patients. According to current reports, such a diagnostic test – as a gold standard – should be based on markings performed in endometrial biopsies.

### Conflict of interest

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

### Source of financing

*This paper was financed within a grant for young scientists “New methods of endometriosis diagnostics” No. 502-03/1-004-01/502-14-236 awarded to Dr. Maria Szubert by the Medical University of Lodz.*

**Piśmiennictwo / References**

1. Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P: Invasive and noninvasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 413–419.
2. Marana R, Lecca A, Biscione A *et al.*: [Endometriosis: the gynecologist's opinion]. *Urologia* 2012; 79: 160–166.
3. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D *et al.*: Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 784–796.
4. Alexeyev VB, Balashov SY, Dugina OY: [Prevalence and risk of endometriosis in industrial territories]. *Med Tr Prom Ekol* 2015; (8): 14–18.
5. Cooney MA, Buck Louis GM, Hediger ML *et al.*: Organochlorine pesticides and endometriosis. *Reprod Toxicol* 2010; 30: 365–369.
6. Sadeu JC, Hughes CL, Agarwal S *et al.*: Alcohol, drugs, caffeine, tobacco, and environmental contaminant exposure: reproductive health consequences and clinical implications. *Crit Rev Toxicol* 2010; 40: 633–652.
7. Fassbender A, Burney RO, O DF *et al.*: Update on biomarkers for the detection of endometriosis. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 130854.
8. Jiang QY, Wu RJ: Growth mechanisms of endometriotic cells in implanted places: a review. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 562–567.
9. Nyholt DR, Low SK, Anderson CA *et al.*: Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet* 2012; 44: 1355–1359.
10. Basta A, Brucka A, Górski J *et al.*; Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego: Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące diagnostyki i metod leczenia endometriozy. *Ginekol Pol* 2012; 83: 871–876.
11. Biberoglu KO, Behrman SJ: Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 645–654.
12. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C *et al.*; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group: ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698–2704.
13. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C *et al.*; European Society of Human Reproduction and Embryology: ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29: 400–412.
14. Leyland N, Casper R, Laberge P *et al.*: Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32 (Suppl 2): S1–S32.
15. Chapron C, Fauconnier A, Goffinet F *et al.*: Laparoscopic surgery is not inherently dangerous for patients presenting with benign gynaecologic pathology. Results of a meta-analysis. *Hum Reprod* 2002; 17: 1334–1342.
16. Gjavotchanoff R: CYFRA 21-1 in urine: a diagnostic marker for endometriosis? *Int J Womens Health* 2015; 7: 205–211.
17. Markowska J, Kowalska M, Gogacz M *et al.*: Cytokines and endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31: 269–270.
18. Othman Eel-D, Hornung D, Salem HT *et al.*: Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 240–246.
19. Mihalyi A, Gevaert O, Kyama CM *et al.*: Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers. *Hum Reprod* 2010; 25: 654–664.
20. Laudanski P, Charkiewicz R, Kuzmicki M *et al.*: Profiling of selected angiogenesis-related genes in proliferative eutopic endometrium of women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 172: 85–92.
21. Khan MA, Sengupta J, Mittal S *et al.*: Genome-wide expressions in autologous eutopic and ectopic endometrium of fertile women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 84.
22. Liu H, Lang JH: Is abnormal eutopic endometrium the cause of endometriosis? The role of eutopic endometrium in pathogenesis of endometriosis. *Med Sci Monit* 2011; 17: RA92–RA99.
23. May KE, Villar J, Kirtley S *et al.*: Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 637–653.
24. Arici A: Local cytokines in endometrial tissue: the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 101–109; discussion 118, 396–406.
25. Carmona F, Chapron C, Martínez-Zamora MÁ *et al.*: Ovarian endometrioma but not deep infiltrating endometriosis is associated with increased serum levels of interleukin-8 and interleukin-6. *J Reprod Immunol* 2012; 95: 80–86.
26. Ulukus M, Ulukus EC, Seval Y *et al.*: Expression of interleukin-8 receptors in endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 794–801.
27. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS *et al.*: Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest* 1996; 98: 482–489.
28. Mueller MD, Taylor RN: Angiogenesis in endometriosis. In: Augustin HG, Iruela-Arispe ML, Rogers PAW *et al.* (eds.): *Vascular Morphogenesis in the Female Reproductive System*. Birkhäuser, Boston 2001: 245–270.
29. Barcz E, Kamiński P, Marianowski L: [VEGF concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis]. *Ginekol Pol* 2001; 72: 442–448.
30. Li YZ, Wang LJ, Li X *et al.*: Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms contribute to the risk of endometriosis: an updated systematic review and meta-analysis of 14 case-control studies. *Genet Mol Res* 2013; 12: 1035–1044.
31. Cho S, Choi YS, Jeon YE *et al.*: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor-1 in endometriosis. *Microvasc Res* 2012; 83: 237–242.
32. Wang DB, Xu YL, Chen P *et al.*: Silencing Cofilin-1 blocks PDGF-induced proliferation in eutopic endometrium of endometriosis patients. *Cell Biol Int* 2013; 37: 799–804.
33. Laschke MW, Elitzsch A, Vollmar B *et al.*: Combined inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor, but not inhibition of VEGF alone, effectively suppresses angiogenesis and vessel maturation in endometriotic lesions. *Hum Reprod* 2006; 21: 262–268.
34. Surrey ES, Halme J: Effect of platelet-derived growth factor on endometrial stromal cell proliferation in vitro: a model for endometriosis? *Fertil Steril* 1991; 56: 672–679.
35. Szubert M, Suzin J, Duechler M *et al.*: Evaluation of selected angiogenic and inflammatory markers in endometriosis before and after danazol treatment. *Reprod Fertil Dev* 2014; 26: 414–420.
36. Kajitani T, Maruyama T, Asada H *et al.*: Possible involvement of nerve growth factor in dysmenorrhea and dyspareunia associated with endometriosis. *Endocr J* 2013; 60: 1155–1164.
37. Bose CK: Neurotrophin in obstetrics and gynaecology. *J Stem Cells* 2009; 4: 217–227.
38. Anaf V, Simon P, El Nakadi I *et al.*: Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2002; 17: 1895–1900.
39. Wang G, Tokushige N, Markham R *et al.*: Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 827–834.

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: 10.04.2016  
Accepted: 18.04.2016  
Published: 29.04.2016

## Rola witamin antyoksydacyjnych w złośliwych nowotworach ginekologicznych

### The role of antioxidant vitamins in gynecologic malignancies

### Роль антиоксидантных витаминов 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, Poland

#### Streszczenie

Witamina D oraz witaminy C, E i A, należące do antyoksydantów, wykazują aktywność przeciwnowotworową. Mechanizm działania witaminy D obejmuje hamowanie proliferacji komórkowej, stymulację apoptozy, hamowanie angiogenezy i zwiększanie aktywności metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej. Witamina D zapobiega rozwojowi raka piersi i progresji choroby; niższe jej stężenia w surowicy kobiet przed menopauzą wiążą się z rozwojem raków potrójnie negatywnych (E-, PR-, HER2-). Badania kohortowe dotyczące wpływu polimorfizmów genu *VDR* (*vitamin D receptor*) oraz badania nad suplementacją witaminy D po menopauzie w kontekście redukcji rozwoju raka piersi są kontrowersyjne. Witamina D ma protekcyjny wpływ w przypadku raka jajnika i endometrium. Witamina C chroni komórki przed mutagennym tworzeniem nitrozwiązków, wzmacnia funkcjonowanie układu immunologicznego przez wzrost aktywności komórek NK oraz limfocytów T i B. Stosowanie witaminy C poprawia wyniki leczenia rozlanego raka piersi; działa ona synergistycznie z cisplatyną, zwiększa cytotoksyczność paklitakselu i doxorubicyny, znosi toksyczny wpływ tamoksyfenu. Witamina C w skojarzeniu z chemioterapią przyczynia się do dłuższego przeżycia pacjentek z rakiem jajnika i poprawia wrażliwość na stosowaną cisplatynę. Witamina E działa przeciwnowotworowo przez wiele ścieżek. Jej zwiększona podaż wiąże się ze spadkiem ryzyka wystąpienia raka piersi i raka jajnika. Obniżenie ryzyka zachorowania na raka endometrium jest kontrowersyjne. Witamina A także ma działanie antyoksydacyjne. Obniża częstość uszkodzeń DNA indukowanych nadtlenkiem wodoru i chroni organella komórkowe (w tym mitochondria) przed negatywnymi skutkami peroksydacji lipidów. Zmniejsza ryzyko rozwoju wielu nowotworów, w tym raka piersi i szyjki macicy.

**Słowa kluczowe:** witamina D, witamina C, witamina E, witamina A, rak piersi, rak jajnika, rak endometrium, rak szyjki macicy

#### Abstract

Vitamins D, C, E and A, which belong to antioxidants, exhibit anticancer activity. The mechanism of vitamin D antitumor activity involves the inhibition of cell proliferation, stimulation of apoptosis, inhibition of angiogenesis and an increased activity of metalloproteinases in the extracellular matrix. Vitamin D prevents the development and progression of breast cancer; its lower levels in the serum of premenopausal women are linked to the development of triple negative cancer (E-, PR-, HER2-). Cohort studies on the effects of *VDR* (*vitamin D receptor*) polymorphisms and studies related to vitamin D supplementation in postmenopausal women in the context of reduced risk of breast cancer are controversial. Vitamin D exerts a protective effect against ovarian and endometrial cancer. Vitamin C protects cells against the formation of mutagenic nitro compounds, enhances the immune system by promoting the activity of NK, T and B cells. Vitamin C supplementation improves treatment outcomes in disseminated breast cancer; the vitamin acts synergistically with cisplatin, it increases paclitaxel and doxorubicin cytotoxicity and abolishes toxic effects of tamoxifen. Vitamin C combined with chemotherapy in



ovarian cancer prolongs patient's survival. It increases sensitivity to cisplatin. Vitamin E exerts anticancer effects via multiple pathways. Its increased administration reduces the risk of breast cancer and ovarian cancer. The reduction in the incidence of endometrial cancer remains controversial. Vitamin A also exerts antioxidant effects. The compound reduces the incidence of DNA damage in cells exposed to hydrogen peroxide and protects cell organelles (including mitochondria) against the negative impact of lipid peroxidation. It reduces the risk of multiple tumors, including breast and cervical cancer.

**Key words:** vitamin D, vitamin C, vitamin E, vitamin A, breast cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, cervical cancer

## Содержание

Витамин D и витамин C, E и A принадлежащие к антиоксидантам, проявляют противоопухолевую активность. Механизм действия витамина D включает ингибирование клеточной пролиферации, стимуляции апоптоза, ингибирования ангиогенеза, а также повышение активности металлопротеиназа внеклеточного матрикса. Витамин D предотвращает развитие рака груди и прогрессии болезни; низшая его концентрация в сыворотке женщин перед менопаузой связана с развитием тройне-отрицательного рака (E-, PR-, HER2-). Когортные исследования, касающиеся влияния полиморфизма генов *VRD (vitamin D receptor)* и исследования приема витамина D после менопаузы в контексте снижения развития рака груди являются спорными. Витамин D оказывает защитное действие при лечении рака яичников и эндометрия. Витамин C защищает клетки от мутагенного образования нитросоединений, усиливает работу иммунной системы путем повышения активности NK-клеток и лимфоцитов T и B. Применение витамина C улучшает лечение метастатического рака молочной железы; он оказывает синергическое действие с цисплатином, повышает цитотоксичность паклитаксела и доксорубина, снимает токсические эффекты тамоксифена. Витамин C в сочетании с химиотерапией способствует длительной выживаемости пациентов с раком яичников и улучшает чувствительность к используемому цисплатину. Витамин E проявляет противораковую активность в течении нескольких путей. Его увеличенное предложение связано со снижением риска развития рака молочной железы и рака яичников. Снижение риска развития рака эндометрия является спорным. Витамин A также проявляет антиоксидантную активность. Снижает частоту повреждений ДНК, индуцированных перекисью водорода и защищает клеточные органеллы (в том числе митохондрии) от вредного воздействия перекисного окисления липидов. Снижает риск развития многих видов рака, включая рак молочной железы и рак шейки матки.

**Ключевые слова:** витамин D, витамин C, витамин E, витамин A, рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия, рак шейки матки

## WSTĘP

Witaminy są grupą organicznych związków o pleiotropowym działaniu, niezbędnym dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Niektóre wykazują aktywność przeciwnowotworową. Należą do nich witamina D oraz witaminy C, E i A, zaliczane do antyoksydantów. Antyoksydanty (przeciwutleniacze) niszczą nadmiar wolnych rodników, które mogą wpływać na materiał genetyczny komórek, powodować ich uszkodzenia i mutacje. Wskutek braku kontroli nad wzrostem, różnicowaniem, apoptozą i zaburzeniem sygnałowania, a także za sprawą zmienionej aktywności cytokin i cząstek adhezyjnych dochodzić może do transformacji nowotworowej i rozwoju raka.

### WITAMINA D

Źródłami witaminy D są pożywienie i synteza w skórze pod wpływem światła słonecznego – promieniowania UVB o długości fali 290–375 nm. Po wchłonięciu do krwi witamina podlega enzymatycznym reakcjom hydroksylacji (głównie w wątrobie, ale też w innych tkankach organizmu, m.in. w nerkach i płucach) do aktywnego

## INTRODUCTION

Vitamins are organic compounds with pleiotropic activity essential for the proper functioning of the body. Some vitamins have shown anticancer activity. These are vitamins D, C, E and A, which belong to antioxidants. Antioxidants neutralize the excess of free radicals, which can affect cellular genetic material, causing damage and mutations. Uncontrolled growth, differentiation, apoptosis and impaired signaling as well as altered activity of cytokines and adhesion molecules can lead to neoplastic transformation and the development of cancer.

### VITAMIN D

Sources of vitamin D include food and skin synthesis induced by UVB at wavelengths between 290 and 375 nm. Once absorbed into the blood, vitamin D undergoes hydroxylation (mainly in the liver, but also in other tissues, e.g. kidneys and lungs) to form a biologically active metabolite – 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], known as calcitriol<sup>(1)</sup>. In addition to the well-known regulation of calcium and phosphate balance, vitamin D

biologicznie metabolitu – 1,25-dihydroksycholekalcyferolu [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], nazywanego kalcytriolem<sup>(1)</sup>. Poza dobrze poznaną regulacją gospodarki wapniowo-fosforanowej w organizmie witamina D bierze udział w utrzymaniu homeostazy wielu tkanek i wykazuje protekcyjny wpływ w przypadku nowotworów.

Istnieją dwa mechanizmy działania witaminy D na komórki docelowe: pozagenomowy, polegający na aktywacji kinaz tyrozynowych z uruchomieniem licznych szlaków sygnalowania, oraz aktywność genomowa przez receptor jądrowy VDR (*vitamin D receptor*). VDR działa jako czynnik transkrypcyjny zależny od liganda, reguluje ekspresję wielu genów<sup>(2,3)</sup>.

Aktywność przeciwnowotworowa witaminy D dotyczy wielu mechanizmów, w tym hamowania proliferacji komórkowej i aktywacji apoptozy oraz wpływu na angiogenezę, białka adhezyjne i procesy zapalne<sup>(4-6)</sup>. Hamowanie proliferacji komórkowej odbywa się po połączeniu witaminy z VDR. Kompleks ten wiąże się z promotorami genów *p21* i *p27*, zwiększając ich ekspresję – w ten sposób dochodzi do hamowania aktywności cyklin zależnych od kinaz (*cyclin-dependent kinases*, CDK), które tracą zdolność fosforylacji białka niezbędnego do przejścia komórek z fazy G1 do fazy S cyklu komórkowego. Efektem jest zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1<sup>(2,3)</sup>.

Poznanymi mechanizmami aktywacji apoptozy są: hamowanie ekspresji protoonkogenu *bcl-2*, zwiększanie ekspresji proapoptycznego białka Bax oraz intensywniejsze uwalnianie z mitochondriów cytochromu C, który po połączeniu z odpowiednimi białkami uruchamia kaskadę proapoptycznych kaspaz<sup>(2,5)</sup>. Metodą określania poziomu witaminy D w organizmie jest pomiar 25(OH)D, czyli 25-hydroksycholekalcyferolu, w surowicy. Norma dla dorosłych wynosi 30–80 ng/ml.

Witamina D wpływa na hamowanie angiogenezy, powodując wzrost stężenia endoteliny 1 (ET-1) i syntezę tlenu azotu (NO) w komórkach endotelialnych. Ponadto hamuje ekspresję proangiogennej interleukiny 8 (IL-8)<sup>(5)</sup>. Innymi aktywnościami przeciwnowotworowymi witaminy D są hamowanie aktywności metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej związanej z progresją nowotworu, a także wpływ na wzrost ekspresji białek adhezyjnych, w tym kadheryny E, co ogranicza ruchliwość komórek odpowiedzialnych za przerzutowanie<sup>(2,3)</sup>. Znany jest związek zapalenia z nowotworzeniem, a witamina D ma właściwości przeciwzapalne – stymuluje syntezę peptydów działających przeciwbakteryjnie<sup>(6)</sup>.

Uważa się, że niedobór witaminy D prowadzi do wzrostu ryzyka rozwoju raka w wielu lokalizacjach, w tym rozwoju złośliwych nowotworów ginekologicznych<sup>(4,7,8)</sup>.

## Rak piersi

Dane laboratoryjne i obserwacje wskazują, że witamina D odgrywa rolę w zapobieganiu zarówno wystąpieniu, jak i progresji raka piersi. Amerykańskie badania populacyjne

helps maintain homeostasis in many tissues and exhibits protective effects against tumors.

Two mechanisms underlying the effects of vitamin D on targeted cells have been distinguished: extragenomic, involving the activation of tyrosine kinases with the triggering of multiple signaling pathways as well as genomic activity via nuclear vitamin D receptor (VDR). VDR act as a ligand-dependent transcription factor by regulating the expression of many genes<sup>(2,3)</sup>.

The anticancer activity of vitamin D involves a number of mechanisms, including cellular proliferation inhibition and apoptosis activation as well as effects on angiogenesis, adhesion proteins and inflammatory processes<sup>(4-6)</sup>. The inhibition of cellular proliferation occurs when vitamin D binds to the VDR. The formed complex binds to *p21* and *p27* gene promoters, thus up-regulating their expression. This leads to the inhibition of the activity of cyclin-dependent kinases (CDK), which lose their ability to phosphorylate protein required for transition from G1 phase of the cell cycle to S phase. As a result, G1-phase cell-cycle arrest occurs<sup>(2,3)</sup>.

Well-known mechanisms of apoptosis activation include: inhibition of *bcl-2* proto-oncogene expression, up-regulation of proapoptotic Bax protein expression and enhanced release of mitochondrial cytochrome C, which triggers the cascade of proapoptotic caspases when bound to appropriate proteins<sup>(2,5)</sup>. Vitamin D levels are monitored based on serum 25(OH)D, i.e. serum hydroxycholecalciferol levels. The standard for adults is 30–80 ng/mL.

Vitamin D inhibits angiogenesis by increasing endothelin 1 (ET-1) levels and nitric oxide (NO) synthesis in the endothelial cells. Furthermore, it inhibits the expression of proangiogenic interleukin 8 (IL-8)<sup>(5)</sup>. Other anticancer effects of vitamin D include the inhibition of the activity of extracellular matrix metalloproteinases, which is associated with tumor progression as well as an impact on the up-regulation in the expression of adhesion proteins, including E-cadherin, which limits the mobility of the cells responsible for metastasis<sup>(2,3)</sup>. There is a well-known relationship between inflammation and oncogenesis, and vitamin D displays anti-inflammatory effects by stimulating the synthesis of antibacterial peptides<sup>(6)</sup>. It is believed that vitamin D deficiency increases the risk of cancer in multiple locations, including gynecologic malignancies<sup>(4,7,8)</sup>.

## Breast cancer

Laboratory studies and observations indicate the role of vitamin D in the prevention of breast cancer development and progression. The US population-based studies in women of African (AA) and European (EA) descent showed higher breast cancer incidence among African-American women below the age of 40 years. Breast cancer in the AA group shows higher aggression: advanced clinical stage as well as estrogen, progesterone,

kobiet pochodzenia afrykańskiego (AA) i europejskiego (EA) wykazały, że te pierwsze częściej chorują na raka piersi przed 40. rokiem życia. Raki piersi stwierdzone w grupie AA wykazują większą agresję: zaawansowany stopień kliniczny z ujemnymi receptorami dla estrogenów, progesteronu i HER2. Jednocześnie wykazano, że AA mają niemal 10-krotnie niższe surowicze poziomy witaminy D niż EA. Zdaniem autorów związek między hipowitaminozą D u kobiet AA i rozwojem raka piersi jest oczywisty<sup>(9)</sup>.

W cytowanej pracy zbadano też surowicze poziomy witaminy D u ponad 570 kobiet pochodzenia europejskiego z rakiem piersi i 570 kobiet z grupy kontrolnej (również EA). Wśród pacjentek przed menopauzą rak piersi wiązał się z niższymi stężeniami surowiczymi witaminy D; receptorowo były to raki potrójnie negatywne (E-, PR-, HER2-). Suplementacja witaminą D, powodująca wzrost o 10 ng/ml jej stężenia w surowicy, przekładała się na 64-procentową redukcję prawdopodobieństwa rozwoju raka potrójnie negatywnego receptorowo. Podobne dane przedstawiają Rainville i wsp.<sup>(10)</sup> – wśród pacjentek z rakami potrójnie negatywnymi aż 87% miało niskie stężenia witaminy D.

W populacyjnych badaniach raków piersi u kobiet europejskich i wschodnioazjatyckich (1037 uczestniczek z rakami piersi i 1050 w grupie kontrolnej) sprawdzono zależność między chorobą a polimorfizmem dwóch genów związanych z witaminą D: *GC* (*group-specific component*), który koduje globulinę (globulina wiąże witaminę D i transportuje ją do krwi), oraz *VDR*. Nie zaobserwowano związku między polimorfizmami *GC* lub *VDR* a ryzykiem rozwoju raka piersi, ale stwierdzono modyfikację zależności polimorfizmów od statusu menopauzy i podtypu raka piersi. Część polimorfizmów miała związek z rakami potrójnie negatywnymi u kobiet przed menopauzą<sup>(10)</sup>.

W metaanalizie 29 badań nad polimorfizmami genu *VDR*, którą przedstawili Mun i wsp.<sup>(7)</sup>, polimorfizm genu *FokI* był związany ze wzrostem ryzyka rozwoju raka piersi, a polimorfizm *BsmI* – ze spadkiem tego ryzyka. Z kolei Shahbazi i wsp.<sup>(11)</sup> na podstawie badania wycinków 140 raków piersi i 156 kobiet z grupy kontrolnej stwierdzili wzrost ryzyka rozwoju raka piersi związany z polimorfizmem *BsmI* w genie *VDR*. Dane są zatem kontrowersyjne.

Sprzeczne wyniki zostały przedstawione także w dwóch innych badaniach<sup>(12,13)</sup>. Lappe i wsp.<sup>(12)</sup> przebadali w ciągu 4 lat 1179 mieszkank Stanów Zjednoczonych i dowiedli, że suplementacja witaminą D z wapnem istotnie redukuje ryzyko wszystkich raków u kobiet po menopauzie. Chlebowski i wsp.<sup>(13)</sup>, którzy badali kobiety po menopauzie z Women's Health Initiative (>36 000 uczestniczek) przyjmujące witaminę D z wapniem, nie wykazali jednak redukcji ryzyka rozwoju raka piersi.

Niemniej inne prace dowodzą, że witamina D jest związana z obniżeniem ryzyka rozwoju raka piersi, znajduje zastosowanie w zwiększaniu radioczułości leczonego raka piersi, a nawet bywa lokalnie podawana w terapii przerzutów skórnych raka piersi<sup>(14,15)</sup>.

and HER2-receptor negativity. At the same time it was shown that AA females have almost 10-fold lower serum levels of vitamin D compared to the EA group. The authors believe that there is a clear relationship between hypovitaminosis D in AA women and the development of breast cancer<sup>(9)</sup>.

The authors of the study also assessed serum vitamin D levels in more than 570 European women with breast cancer and 570 women in the control group (also EA women). Premenopausal women with breast cancer had lower serum levels of vitamin D; these were triple-negative breast cancers (E-, PR-, HER2-). Vitamin D supplementation increasing serum vitamin D levels by 10 ng/mL resulted in 64% reduction in the risk of triple-negative cancer. Similar findings were presented by Rainville *et al.*<sup>(10)</sup>, who showed low vitamin D levels in up to 87% of triple-negative cancer patients.

Population-based studies in European and East-Asian women (1,037 patients with breast cancer and 1,050 controls) assessed the relationship between the disease and the polymorphism of two vitamin D-related genes: *GC* (*group-specific component*), encoding globulin (globulin binds to vitamin D and transports it into the blood) and *VDR*. No relationship was found between *GC* or *VDR* polymorphism and the risk of breast cancer, but a modified relationship between polymorphism and the menopausal status and breast cancer subtype was found. Some of the polymorphisms were related to triple-negative cancers in premenopausal women<sup>(10)</sup>.

A meta-analysis of 29 studies on *VDR* gene polymorphism presented by Mun *et al.*<sup>(7)</sup> showed that *FokI* polymorphism was associated with an increased risk of breast cancer, while *BsmI* polymorphism reduced this risk. Shahbazi *et al.*<sup>(11)</sup> evaluated 140 breast cancer biopsy specimens and 156 controls and found that the increased risk of breast cancer was related to *VDR BsmI* polymorphism. The data is therefore controversial.

Contradictory findings were also presented in two other studies<sup>(12,13)</sup>. Lappe *et al.*<sup>(12)</sup> evaluated 1,179 US women in a period of 4 years and showed that vitamin D/calcium supplementation significantly reduced the risk of all types of cancers in postmenopausal women. Chlebowski *et al.*<sup>(13)</sup>, who investigated postmenopausal women participating in Women's Health Initiative (>36,000 participants), who supplemented vitamin D combined with calcium, showed no reduction in the risk of breast cancer.

However, other studies demonstrate that vitamin D is associated with a reduced risk of breast cancer, it is useful in increasing radiosensitivity of treated breast cancer, and is even administered locally in skin metastases of breast cancer<sup>(14,15)</sup>.

Krishnan *et al.*<sup>(16)</sup> and Shi *et al.*<sup>(17)</sup> emphasize in their analyses that the hormonally active vitamin D metabolite – 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> – has antiproliferative effects on breast cancer cells, it induces apoptosis and inhibits invasion, metastasis and angiogenesis in experimental models.

Krishnan i wsp.<sup>(16)</sup> oraz Shi i wsp.<sup>(17)</sup> podkreślają w swoich analizach, że hormonalnie aktywny metabolit witaminy D – 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> – ma działanie antyproliferacyjne w komórkach raka piersi, indukuje apoptozę oraz hamuje inwazję, przerzuty i angiogenezę w modelach eksperymentalnych.

Mechanizmy tego pozytywnego działania to przede wszystkim: supresja ekspresji COX-2 związana z hamowaniem aktywności prostaglandyn, obniżanie ekspresji aromatazy (enzymu katalizującego syntezę estrogenów w komórkach raka piersi i otaczającej je tkance tłuszczowej) oraz obniżanie ekspresji receptora estrogenowego  $\alpha$  i zmniejszenie sygnałowania z nim związanego.

### Rak jajnika

Wśród ponad 7200 kobiet z amerykańskiego programu NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) przeprowadzono badania typu *case-control* u pacjentek chorych na raka jajnika i w grupie kontrolnej – oznaczono stężenie 25(OH)D. Uczestniczki z rakiem jajnika miały ponad trzykrotnie niższe stężenie witaminy D (wzięto poprawkę na wiek, BMI i dietę) niż te z grupy kontrolnej<sup>(18)</sup>.

Wiele badań wskazuje na różnorodność mechanizmów związanych z hamującym działaniem witaminy D na rozwój raka jajnika. Jednym z proponowanych wyjaśnień jest interakcja sygnałowania między witaminą D a mikroRNA – rodziną małych i niekodujących cząstek RNA, co miałyby wpływać na hamowanie proliferacji, inwazyjności i migracji komórek raka<sup>(19)</sup>. W innych badaniach na ustalonych liniach komórek raka jajnika wykazano, że dodawanie zarówno witaminy D, jak i VDR hamuje inwazję komórek raka i zdolność przerzutowania<sup>(20)</sup>. Podobne badanie na ludzkich komórkach raka jajnika dowiodło, że witamina D hamuje aktywność enzymu COX-2, co wpływa supresyjnie na angiogenezę i migrację komórek raka<sup>(21)</sup>.

W metaanalizie obejmującej sześć badań (ponad 4000 chorych na raka jajnika i ponad 6000 kobiet z grupy kontrolnej) określano związek między ryzykiem zachorowania na raka jajnika a polimorfizmami genu *VDR* (*Cdx-2*, *FokI*, *BsmI*, *ApaI* i *TaqI*). Polimorfizmy *FokI* oraz *Cdx-2* były związane ze zwiększonym ryzykiem wznów raka, z kolei polimorfizm *BsmI* obniżał to ryzyko<sup>(7)</sup>. Jak podają Lurie i wsp.<sup>(22)</sup>, u kobiet kaukaskich również polimorfizm *FokI* zwiększa ryzyko zachorowania na raka jajnika.

### Rak endometrium

Sugeruje się, że progesteron i witamina D mogą działać prewencyjnie w przypadku tego raka, chociaż dokładny mechanizm takiej interakcji nie został poznany<sup>(23,24)</sup>. Być może to VDR hamuje proliferację komórek endometrium na drodze aktywacji kaspazy 3, indukując zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1 z obniżeniem aktywności cykliny D<sub>1</sub> i D<sub>3</sub>. Inną drogą jest prawdopodobnie stymulujący

The mechanisms underlying these beneficial effects primarily involve: suppression of COX-2 expression associated with prostaglandin activity inhibition, reduction in aromatase expression (an enzyme catalyzing estrogen synthesis in breast cancer cells and surrounding these cells in the adipose tissue) as well as reduced expression of estrogen receptor  $\alpha$  and reduced signaling associated with this receptor.

### Ovarian cancer

A total of 7,200 women participating in the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) were enrolled in case-control studies involving ovarian cancer patients and controls. The levels of 25(OH)D were measured. Ovarian cancer patients had more than 3-fold lower vitamin D levels (adjustment was made for age, BMI and diet) compared to controls<sup>(18)</sup>.

A number of studies indicate the existence of various mechanisms involving the inhibitory effects of vitamin D on ovarian cancer. One of the proposed explanations is the signaling interaction between vitamin D and microRNA, a family of small non-coding RNA molecules with potential inhibitory effects on cancer cell proliferation, invasiveness and migration<sup>(19)</sup>. Other studies using established ovarian cancer cell lines showed that the addition of both vitamin D and VDR inhibits cancer cell invasion and metastatic ability<sup>(20)</sup>. A similar study on human ovarian cancer cells demonstrated that vitamin D inhibits the activity of COX-2 enzyme, which has suppressive effects on angiogenesis and cancer cell migration<sup>(21)</sup>.

A meta-analysis of six studies (more than 4,000 ovarian cancer patients and more than 6,000 women in the control group) evaluated the relationship between the risk of ovarian cancer and *VDR* gene polymorphism (*Cdx-2*, *FokI*, *BsmI*, *ApaI* and *TaqI*). *FokI* and *Cdx-2* polymorphisms were associated with increased cancer recurrence, while *BsmI* polymorphism reduced this risk<sup>(7)</sup>. As reported by Lurie *et al.*<sup>(22)</sup>, *FokI* polymorphism also increases the risk of ovarian cancer in Caucasian women.

### Endometrial cancer

It has been suggested that progesterone and vitamin D can exhibit preventive effects in endometrial cancer. However, the exact mechanism of this interaction is unknown<sup>(23,24)</sup>. Perhaps VDR inhibits endometrial cell proliferation via caspase 3 activation, by inducing the arrest of G1 phase of the cell cycle with reduced activity of D<sub>1</sub> and D<sub>3</sub> cyclin. Stimulatory impact of progesterone and vitamin D on Bax protein is probably another pathway<sup>(23)</sup>. It was also shown that the production of calcitriol, which displays antiproliferative effects in cells, partly depends on the activity of certain CYP enzyme isoforms involved in hepatic vitamin D metabolism<sup>(24)</sup>. No relationship was found between *VDR* polymorphisms and the development of endometrial cancer<sup>(25)</sup>.

wpływ progesteronu i witaminy D na białko Bax<sup>(23)</sup>. Wykazano również, że produkcja kalcytriolu, mającego antyproliferacyjne działanie w komórkach, zależy częściowo od aktywności pewnych izoform enzymów CYP, biorących udział w metabolizmie witaminy D w wątrobie<sup>(24)</sup>. Nie stwierdzono związku między polimorfizmami VDR a występowaniem raka endometrium<sup>(25)</sup>.

## WITAMINA C (KWAS ASKORBINOWY)

Kwas askorbinowy (witamina C), który odkrył w 1928 roku Albert Szent-Györgyi<sup>(26)</sup>, jest rozpuszczalnym w wodzie sześciowęglowym ketolaktone syntetyzowanym z glukozy przez rośliny i większość zwierząt<sup>(27)</sup>. Człowiek, utraciłszy tę zdolność, dostarcza witaminę C do organizmu wraz z pożywieniem lub w postaci suplementów. Dobowe zapotrzebowanie organizmu ludzkiego na witaminę C wynosi średnio 60 mg. Jej niedobór ma poważne konsekwencje – prowadzi do uszkodzeń w potranslacyjnej modyfikacji kolagenu, wywołuje skorbut, a w skrajnych przypadkach może prowadzić do śmierci<sup>(28)</sup>.

Proces wchłaniania kwasu askorbinowego z przewodu pokarmowego zależy od przyjmowanej dawki – z uwagi na biodostępność, która dla pojedynczej dawki witaminy C wynosi 200 mg. Przyjmowanie doustne wyższych dawek prowadzi do zmniejszenia wchłaniania, za co odpowiadają mechanizmy obronne wyzwalane przez organizm. Wskutek ograniczenia zdolności absorpcyjnej jelit i wzmożonego wydalania przez nerki człowiek jest chroniony przed zbyt wysokim stężeniem witaminy w organizmie<sup>(29)</sup>.

Mechanizm działania kwasu askorbinowego jest niezwykle złożony. Jako donor elektronów witamina C ma silne właściwości redukujące. Jest też bardzo silnym antyoksydantem, zabezpieczającym inne składniki komórkowe przed utlenieniem. „Zmiatając” wolne rodniki (także wspierana innymi antyoksydantami), wpływa na zmniejszenie liczby uszkodzeń nie tylko DNA, lecz także białek i lipidów, a tym samym przyczynia się do osłabienia rozwoju raków<sup>(30)</sup>.

Właściwości przeciwnowotworowe kwasu askorbinowego są składową złożonych procesów. Witamina C chroni przed tworzeniem mutagennych N-nitrozwiązków, blokując reakcję nitrozowania, i wzmacnia funkcjonowanie układu immunologicznego, zwiększając *in vivo* aktywność komórek NK (*natural killers*, naturalni zabójcy) oraz limfocytów T i B. Jest ponadto uznawana za inhibitor angiogenezy i przyczynia się do spowolnienia procesu tworzenia przerzutów przez inhibicję hialuronidazy<sup>(31–34)</sup>.

Pomysł na wykorzystanie witaminy C w terapii przeciwnowotworowej zrodził się ponad 50 lat temu, kiedy Cameron i wsp.<sup>(35–37)</sup> wykazali, że zastosowanie jej w farmakologicznych dawkach (>10 g/dz.) doustnie i dożylnie powoduje redukcję wzrostu guza u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Doświadczenia te, pomimo zastosowania podobnych dawek, nie zostały jednak potwierdzone w dwóch randomizowanych badaniach (podwójnie zaślepionych, z użyciem placebo) przeprowadzonych w klinice

## VITAMIN C (ASCORBIC ACID)

Ascorbic acid (vitamin C) discovered by Albert Szent-Györgyi in 1928<sup>(26)</sup>, is a water-soluble 6-carbon ketolactone synthesized from glucose by plants and most animals<sup>(27)</sup>. Since humans are unable to synthesize vitamin C, they acquire it from diet or supplements. The average daily required intake of vitamin C is 60 mg. Vitamin C deficiency has serious consequences – it leads to damages in post-translational modification of collagen, it causes scurvy and, in extreme cases, may lead to death<sup>(28)</sup>.

Ascorbic acid absorption from the gastrointestinal tract depends on the received dose due to the bioavailability, which is 200 mg for a single vitamin C dose. Higher oral doses decrease absorption due to defense mechanisms triggered by the body. The limited intestinal absorption and increased renal excretion protect against excessive levels of vitamin C<sup>(29)</sup>.

The mechanism of action of ascorbic acid is very complex. Vitamin C displays strong reducing properties as an electron donor. It is also a very strong antioxidant, protecting other cellular components against oxidation. By sweeping away free radicals (supported by other antioxidants), it reduces DNA, protein and lipid damage, and thus limits cancer development<sup>(30)</sup>.

The anticancer properties of ascorbic acid are underlied by complex processes. Vitamin C protects against the formation of mutagenic N-nitro compounds by blocking the nitrosation reaction and enhances immune function by increasing the *in vivo* activity of natural killers (NK) as well T and B cells. Furthermore, the vitamin is considered an angiogenesis inhibitor and it delays the process of metastasis formation by hyaluronidase inhibition<sup>(31–34)</sup>.

The idea to use vitamin C in anticancer therapy arised more than 50 years ago, when Cameron *et al.*<sup>(35–37)</sup> demonstrated that the use of vitamin C at pharmacological *p.o.* and *i.v.* doses (>10 g/day) reduces tumor growth in patients with advanced cancer. These experiments have not been confirmed in two randomized (double-blind placebo-controlled) trials in Mayo Clinic despite the use of similar doses. The different results are probably due to pharmacokinetics: maximum tolerable oral doses of vitamin C (3 g 3 times a day) do not produce serum levels higher than 220 μmol/L; parenteral administration of a similar dose (10 g) produces more than 25-fold higher serum levels of the vitamin – due to the above mentioned body's control mechanisms.

As demonstrated in the studies, depending on ascorbic acid levels (at physiological concentration 60–100 μmol/L), the compound can display either antioxidant or prooxidant activity (at pharmacological concentration of 0.3–20 mmol/L)<sup>(38)</sup>. The mechanism of vitamin C cytotoxic activity at millimolar levels involves the production of hydrogen peroxide, which is formed via ascorbate autooxidation in the tumor interstitial fluid, which can affect cellular differentiation, proliferation and apoptosis. Cancer cells are significantly more susceptible to high H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Mayo. Różnicę w wynikach tłumaczy się farmakokinetyką: doustne przyjmowanie maksymalnej tolerowanej dawki witaminy C (3 g 3 razy dziennie) nie pozwala na uzyskanie stężenia we krwi wyższego niż 220  $\mu\text{mol/l}$ ; podanie pozajelitowe zbliżonej dawki (10 g) pozwala osiągnąć ponad 25-krotnie wyższe stężenie witaminy we krwi – z uwagi na ominięcie wyżej wspomnianych mechanizmów kontrolnych uruchamianych przez organizm.

Jak dowiedziono w badaniach, w zależności od stężenia kwas askorbinowy może wykazywać aktywność antyoksydacyjną (przy stężeniu fizjologicznym 60–100  $\mu\text{mol/l}$ ) lub prooksydacyjną (przy stężeniach farmakologicznych 0,3–20  $\text{mmol/l}$ )<sup>(38)</sup>. Mechanizm cytotoksycznego działania witaminy C w stężeniach milimolowych polega na produkcji nadtlenu wodoru – powstającego na drodze autooksydacji askorbinianu w płynie śródmiąższowym guza – który może wpływać na różnicowanie, proliferację, a także apoptozę komórek. Komórki raka wykazują zdecydowanie większą wrażliwość na wysokie stężenia  $\text{H}_2\text{O}_2$  niż prawidłowe komórki. Duża podatność komórek nowotworowych na wysokie stężenia nadtlenu wodoru ma związek m.in. z występującym deficytem katalazy, będącej enzymem rozkładającym  $\text{H}_2\text{O}_2$  do  $\text{O}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$ . Witamina C może zatem odgrywać istotną rolę jako prolek dla nadtlenu wodoru dostarczanego z krwią do tkanek guza. Ta wybiórcza cytotoksyczność witaminy C w wysokich stężeniach zachęca do badań nad wykorzystaniem jej w walce z procesami nowotworzenia.

Uzyskane wyniki badań *in vivo* i *in vitro* z zastosowaniem dużych stężeń kwasu askorbinowego mogą mieć fundamentalne znaczenie w leczeniu niektórych nowotworów złośliwych.

## Rak piersi

Badanie eksperymentalne przeprowadzone przez Riordana i wsp. wykazało poprawę wyników u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z przerzutami do kości po zastosowaniu terapii dożylną witaminą C (do 100 g dziennie). Autorzy wskazali, że zastosowanie więcej niż 50 g witaminy C *i.v.* dziennie niszczy komórki nowotworowe przy braku toksyczności dla pacjenta<sup>(39)</sup>.

W 1996 roku Kurbacher i wsp.<sup>(40)</sup> zaobserwowali synergię działania przeciwnowotworowego cisplatyny i witaminy C podawanej dożylnie. Zwrócili uwagę na zwiększenie przez kwas askorbinowy cytotoksyczności paklitakselu w tym wskazaniu oraz przynajmniej addytywny efekt skojarzonego leczenia doksorubicyną i witaminą C dożylnie.

Badanie nad efektywnością działania witaminy C u pacjentek z rakiem piersi otrzymujących tamoksifen – opublikowane w 2014 roku w „Journal of Cellular and Molecular Medicine”<sup>(41)</sup> – przyniosło nieoczekiwane rezultaty. Dowiedziono, że podawany jednocześnie kwas askorbinowy wykazuje efekt antagonistyczny do tamoksyfenu, czyli znosi jego działanie cytotoksyczne. Badacze wskazują

levels compared to normal cells. This high susceptibility is associated with e.g. deficiency in catalase, an enzyme degrading  $\text{H}_2\text{O}_2$  to  $\text{O}_2$  and  $\text{H}_2\text{O}$ . Therefore, vitamin C is likely to play a significant role as a prodrug for hydrogen peroxide supplied with blood into the tumor tissue. This selective cytotoxicity of high dosage vitamin C encourages research into the use of this compound in the combat against carcinogenesis.

The obtained results of *in vivo* and *in vitro* studies using high ascorbic acid levels may be of fundamental importance in the treatment of certain malignancies.

## Breast cancer

An experimental study conducted by Riordan *et al.* demonstrated improved outcomes in advanced breast cancer patients with bone metastases following *i.v.* vitamin C therapy (up to 100 g daily). The authors showed that *i.v.* vitamin C doses of more than 50 g/day destroy cancer cells, with no toxicity to the patient<sup>(39)</sup>.

In 1996, Kurbacher *et al.*<sup>(40)</sup> observed synergistic anticancer effects of cisplatin and *i.v.* vitamin C. The authors observed an ascorbic acid-induced increase in the cytotoxicity of paclitaxel and at least an additive effect of combined treatment with doxorubicin and *i.v.* vitamin C.

Unexpected results were obtained in a study on the efficacy of vitamin C in tamoxifen-treated breast cancer patients, which was published in the “Journal of Cellular and Molecular Medicine” in 2014<sup>(41)</sup>. It was demonstrated that simultaneously administered ascorbic acid has antagonistic effects to tamoxifen, i.e. it abolishes its cytotoxic effects. The authors point out the need for further studies on the use of vitamin C in patients receiving chemotherapy.

## Endometrial cancer

The activity and cytotoxic effects of vitamin C administered at pharmacological concentrations, which involve the inhibition of HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) activity, were studied in patients with endometrial cancer<sup>(42)</sup>.

The diverse potential for cellular accumulation of ascorbic acid may be related to inducing neoplastic processes. Studies in cancerous endometrial tissue demonstrated a relationship between low ascorbic acid levels and an increased HIF-1 activity in endometrial cancer cells.

## Ovarian cancer

The interest in alternative therapies, often including antioxidants, has recently increased among patients with ovarian cancer. Drisko *et al.*<sup>(43)</sup> presented cases of patients treated for advanced ovarian cancer (FIGO stage IIIC), who, in addition to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel, CT), received *i.v.* vitamin C (up to 60 g twice a week during chemotherapy and once a week for a year after cytostatic therapy). A check-up was performed 40 months of

na konieczność dalszych badań nad zastosowaniem witaminy C u pacjentów otrzymujących chemioterapię.

### Rak endometrium

Działanie witaminy C podawanej w stężeniach farmakologicznych i jej efekt cytotoksyczny, polegający na hamowaniu aktywności czynnika HIF-1 (*hypoxia-inducible factor 1*, czynnik indukowany hipoksją 1), były przedmiotem badań z udziałem pacjentek cierpiących na raka endometrium<sup>(42)</sup>. Zróżnicowana zdolność do akumulacji komórkowej kwasu askorbinowego może mieć związek z indukowaniem procesów nowotworowych. Badania na zmienionych nowotworowo tkankach endometrium dowiodły istnienia zależności między niskim poziomem stężenia kwasu askorbinowego a wzrostem aktywności HIF-1 w komórkach rakowych endometrium.

### Rak jajnika

Pacjentki z rakiem jajnika coraz liczniej sięgają po alternatywne terapie, wśród których częstym wyborem są antyoksydanty. Drisko i wsp.<sup>(43)</sup> zaprezentowali przypadki chorych leczonych z powodu zaawansowanego raka jajnika (FIGO IIIC), u których oprócz standardowej chemioterapii (karboplatyna i paklitaksel, KT) podawano dożylnie witaminę C (do 60 g 2 razy w tygodniu podczas trwania chemioterapii, a po ukończeniu leczenia cytostatykami – raz na tydzień przez rok). Po 40 miesiącach od diagnozy badania kontrolne nie wykazały progresji choroby, a marker CA-125 był w normie. Stwierdzono, że zastosowanie witaminy C może zwiększać efektywność i bezpieczeństwo leczenia.

Podobne wnioski wyciągnęli Ma i wsp.<sup>(44)</sup> W ich badaniu 25 kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika (FIGO III–IV) rozdzielono do dwóch ramion. W jednym ramieniu pacjentki otrzymywały standardowe leczenie (KT) przez 6 miesięcy, a pozostałe wraz z chemioterapią przyjmowały dożylnie witaminę C. Okazało się, że skojarzenie kwasu askorbinowego z chemioterapią może przyczynić się do wydłużenia życia i czasu do progresji, a także do poprawy jakości życia pacjentek. Potwierdzenie tych obserwacji wymaga jednak badań na większej grupie chorych.

### Rak szyjki macicy

Badania na myszach pozwoliły zaobserwować wpływ witaminy C na hamowanie rozwoju raka szyjki macicy. U chorych zwierząt odnotowano znacząco mniejsze wewnątrzkomórkowe stężenia witaminy C<sup>(45)</sup>. Zastosowanie cisplatin (2–10  $\mu\text{M}$ ) wraz z witaminą C (1  $\mu\text{M}$ ) zwiększyło cytotoksyczność terapii<sup>(46)</sup>. *In vitro* stwierdzono addytywny efekt działania. Wzrost wrażliwości komórek raka szyjki macicy na chemioterapię wskutek stabilizacji p53 przez kwas askorbinowy stanowi nowy kierunek badań i może mieć znaczenie kliniczne.

the diagnosis and showed no progression as well as normal CA-125 levels. It was found that the use of vitamin C can increase treatment efficacy and safety.

Similar findings were presented by Ma *et al.*<sup>(44)</sup> They conducted a study in 25 women with advanced ovarian cancer (FIGO stage III–IV) enrolled in two treatment arms. One group received standard therapy (CT) for 6 months, while the other group received chemotherapy and intravenous vitamin C. It was found that the combination of ascorbic acid with chemotherapy can improve survival and the time to progression as well as the quality of life in patients. However, these findings need to be confirmed in a larger patient population.

### Cervical cancer

Studies in mice allowed to observe the effects of vitamin C on the inhibition of cervical cancer development. Significantly lower intracellular vitamin C levels were found in cancer animals<sup>(45)</sup>. The combined use of cisplatin (2–10  $\mu\text{M}$ ) and vitamin C (1  $\mu\text{M}$ ) enhanced the therapeutic cytotoxicity<sup>(46)</sup>. Additive effects were demonstrated *in vitro*. The increased susceptibility of cervical cancer cells to chemotherapy as a result of ascorbic acid-induced p53 stabilization represents a new direction of research and may be of clinical importance.

## VITAMIN E

Vitamin E, which was isolated from wheat germ oil by Evans *et al.* in 1936<sup>(47)</sup>, has eight isomers: four tocopherols ( $\alpha$ -T,  $\beta$ -T,  $\gamma$ -T,  $\delta$ -T) and four tocotrienols ( $\alpha$ -TT,  $\beta$ -TT, TT- $\gamma$ ,  $\delta$ -TT)<sup>(48)</sup>. Tocopherols are most commonly found in nuts and vegetable oil, while tocotrienols – in palm oil, oats, life, wheat germ, barley and rice bran<sup>(49)</sup>.

Vitamin E is a potent antioxidant preventing the oxidation of polyunsaturated fatty acids and phospholipids comprising the cell membranes. The compound is involved in the supply of nutrients to the cells. It strengthens the walls of blood vessels and protects red blood cells against premature disintegration. It is used in the treatment of male infertility, muscle disorders, atherosclerosis and heart diseases.

Tocopherols and their metabolites have strong antioxidant effects by nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 activation<sup>(50)</sup>. Tocotrienols act through multiple signaling pathways, such as NF- $\kappa$ B, PI3K/Akt, Raf/Erk<sup>(51–55)</sup>. They also mediate a number of cellular processes, including a reduction in DNA damage, apoptosis activation, cellular cycle arrest induction, proteasome stabilization and a reduction in telomerase activity. Other important properties of tocotrienols include antiangiogenic activity and the ability to inhibit cancer invasion and metastasis. The antiangiogenic effects of  $\delta$ -TT are due to the regulation of PI3K/Akt signaling pathway and hypoxia-induced VEGF secretion.

## WITAMINA E

Witamina E, w 1936 roku wyizolowana z oleju z kielków pszenicy przez Evansa i wsp.<sup>(47)</sup>, składa się z ośmiu izomerów: czterech tokoferoli ( $\alpha$ -T,  $\beta$ -T,  $\gamma$ -T,  $\delta$ -T) i czterech tokotrienoli ( $\alpha$ -TT,  $\beta$ -TT,  $\gamma$ -TT,  $\delta$ -TT)<sup>(48)</sup>. Tokoferole najczęściej występują w orzechach i oleju roślinnym, tokotrienole zaś – w oleju palmowym, owsie, życie, kielkach pszenicy, jęczmieniu i otrębach ryżowych<sup>(49)</sup>.

Witamina E jest silnym antyoksydantem – zabezpiecza przed utlenianiem wielonienasycone kwasy tłuszczowe i fosfolipidy wchodzące w skład błon komórkowych. Bierze udział w dostarczaniu składników odżywczych do komórek. Wzmacnia ściany naczyń krwionośnych i chroni czerwone krwinki przed przedwczesnym rozpadem. Wykorzystuje się ją do leczenia męskiej niepłodności, zaburzeń mięśniowych, miażdżycy i chorób serca.

Tokoferole i ich metabolity mają silne działanie antyoksydacyjne za sprawą aktywacji NF-E2 (*nuclear factor-erythroid 2*), czynnika wiążącego 2<sup>(50)</sup>. Tokotrienole oddziałują przez wiele ścieżek sygnałowych w komórkach raka, np. NF- $\kappa$ B, PI3K/Akt, Raf/Erk<sup>(51-55)</sup>. Pośredniczą również w wielu procesach komórkowych, włącznie ze zmniejszeniem uszkodzeń DNA, aktywacją apoptozy, indukowaniem zatrzymania cyklu komórkowego, stabilizacją proteasomów i obniżeniem aktywności telomerazy. Inne ważne właściwości tokotrienoli to aktywność antyangiogenna oraz zdolność do hamowania inwazji raka i jego przerzutów. Za antyangiogeny efekt działania  $\delta$ -TT odpowiada regulacja ścieżki sygnałowej PI3K/Akt oraz indukowanie hipoksją sekrecji VEGF.

### Rak piersi

Od 1992 roku przeprowadzono wiele badań dotyczących potencjalnej zależności między witaminą E a ryzykiem zachorowania na raka piersi. Wykazano, że zwiększona podaż tej witaminy wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania<sup>(56-60)</sup>. Ray i Husain<sup>(61)</sup> w 2001 roku wykazali podwyższone poziomy witaminy E w surowicy kobiet chorych na raka piersi w porównaniu z grupą kontrolną. Z kolei w 2005 roku Tamimi i wsp.<sup>(62)</sup>, którzy zbadali 969 pacjentek z rakiem piersi, nie wykazali istotnych różnic, podobnie jak wielu innych autorów prowadzących badania w latach 90. ubiegłego stulecia<sup>(63-65)</sup>.

W 2015 roku ukazała się bardzo ciekawa praca na temat ekspresji białka wiążącego  $\alpha$ -tokoferol – TAP (*tocopherol-associated protein*). Przeprowadzono badania immunohistochemiczne, w wyniku których stwierdzono, że wysoka ekspresja TAP była związana z niską częstotliwością nawrotów raka piersi i dłuższym przeżyciem. Badacze wysunęli wniosek, że TAP może być kolejnym markerem prognostycznym, powinien więc posłużyć do badań określających rolę i użyteczność witaminy E jako prewencji raka piersi<sup>(66)</sup>.

## Breast cancer

A number of studies on the potential relationship between vitamin E and the risk of breast cancer have been conducted since 1992. It was shown that the increased intake of this vitamin is associated with a decreased risk of cancer<sup>(56-60)</sup>. In 2001, Ray and Husain<sup>(61)</sup> demonstrated increased serum vitamin E levels in women with breast cancer compared to controls. In 2005, Tamimi *et al.*<sup>(62)</sup>, who investigated 969 breast cancer patients, found no differences, and neither did many other authors who conducted research in the 90s of the last century<sup>(63-65)</sup>.

In 2015, a very interesting study was published on the expression of  $\alpha$ -tocopherol-associated protein (TAP). Immunohistochemical studies were conducted and it was found that the high expression of TAP was related to low incidence of breast cancer and longer survival. The authors concluded that TAP may represent another prognostic marker, therefore it should be used in studies to determine the role and usefulness of vitamin E in breast cancer prevention<sup>(66)</sup>.

## Ovarian cancer

Gifkins *et al.*<sup>(67)</sup> evaluated 205 ovarian cancer patients and 390 healthy women, but identified no relationship between vitamin E supplementation and the risk of cancer. Thomson *et al.*<sup>(68)</sup>, who assessed 451 patients with ovarian cancer also found no such correlation. Similar findings were presented by other researchers<sup>(69-72)</sup>. Only few authors found a reduced risk of ovarian cancer with increased vitamin E supplementation<sup>(73)</sup>. In 2009, Jeong *et al.*<sup>(74)</sup> reported that the risk of ovarian cancer in women with high serum levels of  $\alpha$ -tocopherol and  $\gamma$ -tocopherol is 0.23 and 0.28-fold lower, respectively.

Pan *et al.*<sup>(75)</sup> demonstrated that the risk of ovarian cancer decreased in women who additionally supplemented dietary vitamin E.

## Endometrial cancer

In 1996, Negri *et al.*<sup>(76)</sup> conducted a study in 368 endometrial cancer patients and 713 controls. The authors showed that vitamin E supplementation reduces the risk of endometrial cancer (a 0.9-fold decrease). Jain *et al.*<sup>(77)</sup> showed no relationship between vitamin E intake and the risk of endometrial cancer; study sample size was 221 patients. Another study (669 patients) also failed to demonstrate the relationship between vitamin E supplementation and the risk of endometrial cancer<sup>(78)</sup>. Another study by Gifkins *et al.*<sup>(79)</sup>, like the previous ones, did not show such a relationship.

## VITAMIN A

The fat-soluble vitamin A (retinol), which is one of the first well-known vitamins, belongs to the group of retinoids.



## Rak jajnika

Gifkins i wsp.<sup>(67)</sup> zbadali 205 chorych na raka jajnika i 390 kobiet zdrowych, nie znaleźli jednak zależności między przyjmowaniem witaminy E a ryzykiem wystąpienia tego nowotworu. Thomson i wsp.<sup>(68)</sup>, którzy przebadali 451 pacjentek z rakiem jajnika, również nie zauważyli takiej zależności. Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach<sup>(69-72)</sup>. Tylko kilku autorów stwierdziło zmniejszone ryzyko wystąpienia raka jajnika przy zwiększonej podaży witaminy E<sup>(73)</sup>. Jeong i wsp.<sup>(74)</sup> w 2009 roku podali, że u kobiet, które mają wysokie stężenie  $\alpha$ -tokoferolu i  $\gamma$ -tokoferolu w surowicy krwi, ryzyko zachorowania na raka jajnika jest odpowiednio 0,23 i 0,28 raza niższe.

Pan i wsp.<sup>(75)</sup> w swoich obserwacjach wykazali, że u kobiet dodatkowo przyjmujących w diecie witaminę E zmniejszyło się ryzyko zachorowania na raka jajnika.

## Rak endometrium

W 1996 roku Negri i wsp.<sup>(76)</sup> przeprowadzili badanie wśród 368 pacjentek chorujących na raka endometrium i 713 kobiet z grupy kontrolnej. Autorzy wykazali, że przyjmowanie witaminy E zmniejsza ryzyko zachorowania na raka endometrium (0,9 raza). Jain i wsp.<sup>(77)</sup> nie wykazali związku między przyjmowaniem witaminy E a ryzykiem zachorowania na raka endometrium; próba liczyła 221 pacjentek. W następnym badaniu – z udziałem 669 chorych – również nie stwierdzono zależności między przyjmowaniem witaminy E a ryzykiem zachorowania na raka endometrium<sup>(78)</sup>. Kolejna praca Gifkins i wsp.<sup>(79)</sup>, podobnie jak poprzednie, nie wykazała takiego związku.

## WITAMINA A

Witamina A (retinol), jedna z najwcześniej poznanych witamin, rozpuszczalna w tłuszczach, należy do grupy retinoidów. Dostarczana jest do organizmu z pożywieniem: produktami pochodzenia zwierzęcego (np. ryby i podroby) oraz roślinnego (niektóre warzywa i owoce). Warunkuje prawidłowe funkcjonowanie wzroku, wpływa na integralność błon komórkowych, wzmacnia układ odpornościowy, zapobiega zakażeniom, a także reguluje aktywność tkanki łącznej.

Badania epidemiologiczne wskazują na hamujący wpływ retinolu na rozwój wielu nowotworów, co wiąże się głównie z aktywnością antyoksydacyjną<sup>(80-82)</sup>. Witamina A może reagować z rodnikami nadtlenkowymi i wpływać na hamowanie procesu peroksydacji lipidów. W efekcie obniża się nadmierne wytwarzanie reaktywnych form tlenu, co chroni komórkę przed ich toksycznym działaniem<sup>(81,83)</sup>. Witamina A redukuje uszkodzenia DNA komórek indukowane nadtlenkiem wodoru, zmniejsza częstość aberracji chromosomowych i chroni organella komórki – w tym mitochondria – przed negatywnymi skutkami stresu oksydacyjnego<sup>(84,85)</sup>.

It is delivered into the body with diet, including animal products (e.g. fish and offal) and plants (some vegetables and fruits). Vitamin A is essential for a proper functioning of eyes, it maintains cellular membrane integrity, enhances the immune system, prevents infections as well as modulates connective tissue activity.

Epidemiological studies indicate inhibitory effects of retinol on many different types of cancer, which is mainly related to its antioxidant activity<sup>(80-82)</sup>. Vitamin A can react with peroxide radicals and inhibit the process of lipid peroxidation. As a result, the excessive generation of reactive oxygen species is reduced, protecting cells against their cytotoxic effects<sup>(81,83)</sup>. Vitamin A reduces cellular DNA damage induced by hydrogen peroxide, decreases the incidence of chromosomal aberrations and protects cellular organelles (including mitochondria) against the negative effects of oxidative stress<sup>(84,85)</sup>.

## Breast cancer

Studies in breast cancer cell lines and animal models have demonstrated that retinoids inhibit both, the growth of cultured cells and the growth of breast tumors in animals. It was found that retinoic acid, an active vitamin A metabolite, enhances the activity of breast cancer cell growth inhibitors both *in vivo* and *in vitro*. Such inhibitors include the retinoic acid receptor  $\beta 2$  (RAR- $\beta 2$ ) with down-regulated expression in a number of malignancies, including breast cancer. It is supposed that the mechanism of action of retinoic acid through RAR- $\beta 2$  could be used in breast cancer prevention<sup>(86)</sup>. Li *et al.*<sup>(87)</sup> demonstrated that both, retinol and retinoic acid belong to potent suppressors of breast cancer growth due to their strong inhibitory effects on the growth of breast cancer cells and cellular adhesion, which also results in reduced metastatic ability.

Two other mechanisms of retinoid effects on breast cancer have also been described. One of these mechanisms involves stimulation of microRNA-10a expression, which is significantly reduced in breast cancer. MicroRNA-10a belongs to small nucleopeptide non-coding RNA molecules, which are involved in regulating the expression of many genes at the stage of translation. Retinoic acid added to breast cancer cell culture (obtained intraoperatively) significantly increased microRNA-10a levels, which may have positive clinical implications<sup>(88)</sup>. The second mechanism is associated with decreased levels of retinoic acid by enzyme CYP26A1, affecting fascin expression (a cytoskeletal protein), which influences the invasive behavior of cancer cells (e.g. mobility). Administration of retinoids down-regulates fascin expression<sup>(89)</sup>.

Retinoids are considered promising in breast cancer prevention and treatment. Matos *et al.*<sup>(90)</sup> demonstrated that normal serum vitamin A levels in breast cancer patients receiving irradiation can minimize adverse effects of the therapy.

## Rak piersi

Badania na liniach komórkowych raka piersi i na modelach zwierzęcych wykazały, że retinoidy hamują zarówno wzrost komórek w hodowli, jak i wzrost guzów piersi u zwierząt. Stwierdzono, że kwas retinowy – aktywny metabolit witaminy A – wzmacnia działanie inhibitorów wzrostu komórek raka piersi *in vitro* i *in vivo*. Do takich inhibitorów zalicza się receptor  $\beta$  kwasu retinowego (RAR- $\beta$  – *retinoic acid receptor  $\beta$* ), którego ekspresja jest obniżona w wielu nowotworach złośliwych, w tym w raku piersi. Przypuszcza się, że mechanizm działania kwasu retinowego przez RAR- $\beta$  może zostać wykorzystany w prewencji raka piersi<sup>(86)</sup>. Li i wsp.<sup>(87)</sup> wykazali, że zarówno retinol, jak i kwas retinowy należą do silnych supresorów wzrostu raka piersi – za sprawą hamującego wpływu na wzrost komórek raka i adhezję komórek, co przekłada się również na mniejszą zdolność przerzutowania.

Opisano też dwa inne mechanizmy wpływu retinoidów na rozwój raka piersi. Jeden z nich polega na stymulacji ekspresji microRNA-10a, istotnie zmniejszonej w raku piersi. MicroRNA-10a należy do małych nukleopeptydowych niekodujących cząstek RNA, które biorą udział w regulacji ekspresji wielu innych genów na etapie translacji informacji genetycznej. Dodanie do hodowli komórek ludzkiego raka piersi (otrzymanych w czasie operacji) kwasu retinowego podwyższało znacznie stężenie microRNA-10a, co może mieć korzystne implikacje kliniczne<sup>(88)</sup>. Drugi mechanizm jest związany z obniżeniem stężenia kwasu retinowego przez enzym CYP26A1, który wpływa na ekspresję faszyny (białko cytoszkieletu komórki), oddziałującej na zachowanie inwazyjne komórek raka, m.in. ruchliwość. Podawanie retinoidów obniża ekspresję faszyny<sup>(89)</sup>.

Retinoidy uważa się za obiecujące w profilaktyce i leczeniu raka piersi. Matos i wsp.<sup>(90)</sup> wykazali, że prawidłowe stężenie witaminy A w surowicy kobiet z tym rakiem poddanych napromienianiu minimalizuje uciążliwe skutki uboczne terapii.

## Rak jajnika

Badania kohortowe przeprowadzone w Ameryce Północnej i Europie, obejmujące 501 878 kobiet, w tym 1973 przypadki raka jajnika, dotyczyły wpływu podawania witaminy A (także witamin C i E) na rozwój raka jajnika. Badania te oparto na kwestionariuszach odnoszących się do sposobu odżywiania, a nie na stężeniach retinoidów w surowicy krwi kobiet; monitorowanie prowadzono przez 7–16 lat. Wykazano brak związku między poborem witaminy A w dorosłym życiu a rozwojem raka jajnika<sup>(91)</sup>.

## Rak endometrium

Badania na liniach komórkowych Ishikawa (ustalona linia raka endometrium) i na modelach zwierzęcych (myszy, którym wstrzyknięto komórki Ishikawa) dowodzą,

## Ovarian cancer

Cohort studies in North America and Europe in 501,878 women, including 1,973 ovarian cancer cases, assessed the effects of vitamin A (as well as vitamins C and E) on ovarian cancer development. These questionnaire-based studies related to diet, as opposed to serum retinoid levels. Patients were monitored for 7–16 years. No relationship was shown between vitamin A intake in adult life and ovarian cancer development<sup>(91)</sup>.

## Endometrial cancer

Studies on Ishikawa cell lines (established endometrial cancer cell line) and in animal models (mice injected with Ishikawa cells) demonstrated that fenretinide, a synthetic retinoid, effectively inhibits the growth of endometrial cancer, which, according to authors, requires further research<sup>(92)</sup>.

Tanabe *et al.*<sup>(93)</sup> conducted a study on Ishikawa cell lines and postoperative human endometrium. They confirmed the down-regulated RAR- $\beta$  expression in endometrial hyperplasia, which indicates a limitation of the suppressor role of this receptor during the neoplastic process. Administration of retinoic acid synthetic analogue (AM580) inhibited the growth of the cultured endometrial cancer cells and increased the expression of suppressor RAR- $\beta$ .

## Cervical cancer

Most studies on the effects of vitamin A on the risk of cervical cancer indicate its protective role. Zhang *et al.*<sup>(94)</sup> conducted a meta-analysis of 11 published articles on the diet of women and 4 studies assessing serum vitamin A levels in women in England and China. A total of 12,000 women were included in the study.

The meta-analysis showed that a low intake of vitamin A and its low serum levels increase the risk of cervical cancer. Two case-control studies in Korea support this correlation<sup>(95,96)</sup>. French *et al.*<sup>(97)</sup> investigated serum retinol levels in 1,314 women with HIV. They observed vitamin A deficiency in cervical precancerous patients, which supports the hypothesis that vitamin A exerts protective effects. A study involving 98 women, including 36 patients with confirmed high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and 62 women without cancer (cervical biopsy), was conducted in Brazil. Serum retinol levels tended to be lower in HSIL patients compared to healthy participants, however, the difference was statistically insignificant<sup>(98)</sup>.

## 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.w

że fenretinoid – syntetyczny retinoid – skutecznie hamuje wzrost raka endometrium, co według autorów wymaga dalszych badań<sup>(92)</sup>.

Tanabe i wsp.<sup>(93)</sup> przeprowadzili badania na liniach komórkowych Ishikawa i na ludzkim endometrium otrzymanym po operacji. Potwierdzili, że ekspresja RAR- $\beta$  jest obniżona w przypadku przerostu endometrium i raka endometrium, co wskazuje na ograniczenie supresorowej roli tego receptora w trakcie procesu nowotworowego. Podawanie syntetycznego analogu kwasu retinowego (AM580) prowadziło do zahamowania wzrostu komórek raka endometrium w hodowli i wzrostu ekspresji supresorowego RAR- $\beta$ .

## Rak szyjki macicy

Większość badań dotyczących wpływu witaminy A na ryzyko rozwoju raka szyjki macicy wskazuje na jej ochronną rolę. Zhang i wsp.<sup>(94)</sup> przeprowadzili analizę 11 opublikowanych artykułów na temat sposobu odżywiania kobiet i 4 prac, w których opisano badanie surowiczego stężenia witaminy A u kobiet w Anglii i Chinach. Badania te obejmowały 12 tys. uczestniczek.

Metaanaliza wykazała, że niski pobór witaminy A i jej małe stężenie w surowicy krwi zwiększają ryzyko rozwoju tego raka. Wyniki dwóch badań typu *case-control* zrealizowanych w Korei potwierdzają powyższą zależność<sup>(95,96)</sup>. French i wsp.<sup>(97)</sup> zbadali surowicze stężenie retinolu u 1314 kobiet dotkniętych HIV. Stwierdzili, że niedobór witaminy A wystąpił u pacjentek ze stanem przedrakowym szyjki macicy, co wspiera hipotezę, iż witamina A ma działanie protekcyjne. W Brazylii przeprowadzono badanie z udziałem 98 kobiet, z których 36 miało potwierdzony stan przedrakowy szyjki macicy (*high-grade squamous intraepithelial lesion*, HSIL), a 62 były wolne od choroby (biopsja szyjki macicy). Stężenie retinolu w surowicy krwi pacjentek ze zmianami typu HSIL często było niższe niż u kobiet zdrowych; różnica nie okazała się jednak znamienna statystycznie<sup>(98)</sup>.

### 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.

### Piśmiennictwo / References

- Prosser DE, Jones G: Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 664–673.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A *et al.*: Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016; 96: 365–408.
- Kuryłowicz A, Bednarczuk T, Nauman J: [The influence of vitamin D deficiency on cancers and autoimmune diseases development]. *Endokrynol Pol* 2007; 58: 140–152.
- Tagliabue E, Raimondi S, Gandini S: Vitamin D, cancer risk, and mortality. *Adv Food Nutr Res* 2015; 75: 1–52.
- Martínez-Miguel P, Valdiviuelso JM, Medrano-Andrés D *et al.*: The active form of vitamin D, calcitriol, induces a complex dual upregulation of endothelin and nitric oxide in cultured endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 307: E1085–E1096.
- Meeker S, Seamons A, Maggio-Price L *et al.*: Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 933–948.
- Mun MJ, Kim TH, Hwang JY *et al.*: Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk for female reproductive cancers: a meta-analysis. *Maturitas* 2015; 81: 256–265.
- Redaniel MT, Gardner MP, Martin RM *et al.*: The association of vitamin D supplementation with the risk of cancer in postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 267–271.
- Yao S, Ambrosone CB: Associations between vitamin D deficiency and risk of aggressive breast cancer in African-American women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 337–341.
- Rainville C, Khan Y, Tisman G: Triple negative breast cancer patients presenting with low serum vitamin D levels: a case series. *Cases J* 2009; 2: 8390.
- Shahbazi S, Alavi S, Majidzadeh AK *et al.*: *BsmI* but not *FokI* polymorphism of *VDR* gene is contributed in breast cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 393.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM *et al.*: Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586–1591.
- Chlebowski RT, Pettinger M, Johnson KC *et al.*: Calcium plus vitamin D supplementation and joint symptoms in postmenopausal women in the women's health initiative randomized trial. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113: 1302–1310.
- Polar MK, Gennings C, Park M *et al.*: Effect of the vitamin D<sub>3</sub> analog ILX 23-7553 on apoptosis and sensitivity to fractionated radiation in breast tumor cells and normal human fibroblasts. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51: 415–421.
- Bower M, Colston KW, Stein RC *et al.*: Topical calcipotriol treatment in advanced breast cancer. *Lancet* 1991; 337: 701–702.
- Krishnan AV, Swami S, Feldman D: Vitamin D and breast cancer: inhibition of estrogen synthesis and signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 343–348.
- Shi J, Grundy A, Richardson H *et al.*: Genetic variation in vitamin D-related genes and risk of breast cancer among women of European and East Asian descent. *Tumour Biol* 2015; DOI: 10.1007/s13277-015-4417-8.
- Bakhru A, Mallinger JB, Buckanovich RJ *et al.*: Casting light on 25-hydroxyvitamin D deficiency in ovarian cancer: a study from the NHANES. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 314–318.
- Attar R, Gasparri ML, Donato VD *et al.*: Ovarian cancer: interplay of vitamin D signaling and miRNA action. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 3359–3362.
- Lungchukiet P, Sun Y, Kasiappan R *et al.*: Suppression of epithelial ovarian cancer invasion into the omentum by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its receptor. *J Steroid Biochem Met Biol* 2015; 148: 138–147.
- Thill M, Woeste A, Reichert K *et al.*: Vitamin D inhibits ovarian cancer cell line proliferation in combination with celecoxib and suppresses cyclooxygenase-2 expression. *Anticancer Res* 2015; 35: 1197–1203.
- Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ *et al.*: Vitamin D receptor gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2566–2571.
- Lee LR, Teng PN, Nguyen H *et al.*: Progesterone enhances calcitriol antitumor activity by upregulating vitamin D receptor expression and promoting apoptosis in endometrial cancer cells. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6: 731–743.
- Bergadà L, Pallares J, Maria Vittoria A *et al.*: Role of local bioactivation of vitamin D by CYP27A1 and CYP2R1 in the control of cell growth in normal endometrium and endometrial carcinoma. *Lab Invest* 2014; 94: 608–622.

25. Liu JJ, Bertrand KA, Karageorgi S *et al.*: Prospective analysis of vitamin D and endometrial cancer risk. *Ann Oncol* 2013; 24: 687–692.
26. Rosenfeld L: Vitamine–vitamin. The early years of discovery. *Clin Chem* 1997; 43: 680–685.
27. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y *et al.*: Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 18–35.
28. Halliwell B: Vitamin C and genomic stability. *Mutat Res* 2001; 475: 29–35.
29. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y *et al.*: Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3704–3709.
30. Suh J, Zhu BZ, Frei B: Ascorbate does not act as a pro-oxidant towards lipids and proteins in human plasma exposed to redox-active transition metal ions and hydrogen peroxide. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 1306–1314.
31. Liu C, Russell RM: Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev* 2008; 66: 237–249.
32. Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ: The use of antioxidant therapies during chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 434–439.
33. Ashino H, Shimamura M, Nakajima H *et al.*: Novel function of ascorbic acid as an angiostatic factor. *Angiogenesis* 2003; 6: 259–269.
34. Lokeshwar VB, Young MJ, Goudarzi G *et al.*: Identification of bladder tumor-derived hyaluronidase: its similarity to HYAL1. *Cancer Res* 1999; 59: 4464–4470.
35. Cameron E, Campbell A: The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact* 1974; 9: 285–315.
36. Cameron E, Pauling L: Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 3685–3689.
37. Cameron E, Pauling L: Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 4538–4542.
38. Chen Q, Espey MG, Krishna MC *et al.*: Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 13604–13609.
39. Riordan NH, Riordan HD, Casciari JP: Clinical and experimental experiences with intravenous vitamin C. *J Orthomolec Med* 2000; 15: 201–213.
40. Kurbacher CM, Wagner U, Kolster B *et al.*: Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells *in vitro*. *Cancer Letters* 1996; 103: 183–189.
41. Subramani T, Yeap SK, Ho WY *et al.*: Vitamin C suppresses cell death in MCF-7 human breast cancer cells induced by tamoxifen. *J Cell Mol Med* 2014; 18: 305–313.
42. Kuiper C, Molenaar IG, Dachs GU *et al.*: Low ascorbate levels are associated with increased hypoxia-inducible factor-1 activity and an aggressive tumor phenotype in endometrial cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 5749–5758.
43. Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ: The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 118–123.
44. Ma Y, Chapman J, Levine M *et al.*: High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med* 2014; 6: 222ra18.
45. Roomi MW, Cha J, Kalinowsky T *et al.*: Effect of a nutrient mixture on the localization of extracellular matrix proteins in HeLa human cervical cancer xenografts in female nude mice. *Exp Ther Med* 2015; 10: 901–906.
46. Reddy VG, Khanna N, Singh N: Vitamin C augments chemotherapeutic response of cervical carcinoma HeLa cells by stabilizing P53. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 282: 409–415.
47. Emerson OH, Emerson GA, Evans HM: The isolation from cottonseed oil of an alcohol resembling alpha tocopherol from wheat germ oil. *Science* 1936; 83: 421–444.
48. Traber MG: Vitamin E regulatory mechanisms. *Annu Rev Nutr* 2007; 27: 347–362.
49. Kamal-Eldin A, Appelqvist LA: The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols. *Lipids* 1996; 7: 671–701.
50. Ogawa Y, Saito Y, Nishio K *et al.*:  $\gamma$ -Tocopheryl quinone, not  $\alpha$ -tocopheryl quinone, induces adaptive response through up-regulation of cellular glutathione and cysteine availability via activation of ATF4. *Free Radic Res* 2008; 7: 674–687.
51. Ahn KS, Sethi G, Krishnan K *et al.*:  $\gamma$ -Tocotrienol inhibits nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway through inhibition of receptor-interacting protein and TAK1 leading to suppression of anti-apoptotic gene products and potentiation of apoptosis. *J Biol Chem* 2007; 282: 809–820.
52. Shah SJ, Sylvester PW:  $\gamma$ -Tocotrienol inhibits neoplastic mammary epithelial cell proliferation by decreasing Akt and nuclear factor  $\kappa$ B activity. *Exp Biol Med* (Maywood) 2005; 230: 235–241.
53. Samant GV, Sylvester PW:  $\gamma$ -Tocotrienol inhibits ErbB3-dependent PI3K/Akt mitogenic signalling in neoplastic mammary epithelial cells. *Cell Prolif* 2006; 39: 563–574.
54. Sun W, Xu W, Liu H *et al.*:  $\gamma$ -Tocotrienol induces mitochondria-mediated apoptosis in human gastric adenocarcinoma SGC-7901 cells. *J Nutr Biochem* 2009; 20: 276–284.
55. Sylvester PW, McIntyre BS, Gapor A *et al.*: Vitamin E inhibition of normal mammary epithelial cell growth is associated with a reduction in protein kinase C activation. *Cell Prolif* 2001; 34: 347–357.
56. Ronco A, De Stefani E, Boffetta P *et al.*: Vegetables, fruits, and related nutrients and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 1999; 35: 111–119.
57. Männistö S, Pietinen P, Virtanen M *et al.*: Diet and the risk of breast cancer in a case-control study: does the threat of disease have an influence on recall bias? *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 429–439.
58. Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE *et al.*: Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 340–348.
59. Braga C, La Vecchia C, Negri E *et al.*: Intake of selected foods and nutrients and breast cancer risk: an age- and menopause-specific analysis. *Nutr Cancer* 1997; 28: 258–263.
60. Bohlke K, Spiegelman D, Trichopoulos A *et al.*: Vitamins A, C and E and the risk of breast cancer: results from a case-control study in Greece. *Br J Cancer* 1999; 79: 23–29.
61. Ray G, Husain SA: Role of lipids, lipoproteins and vitamins in women with breast cancer. *Clin Biochem* 2001; 34: 71–76.
62. Tamimi RM, Hankinson SE, Campos H *et al.*: Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 153–160.
63. Zaroukian S, Pineault R, Gandini S *et al.*: Correlation between nutritional biomarkers and breast cancer: a case-control study. *Breast* 2005; 14: 209–223.
64. Sato R, Helzlsouer KJ, Alberg AJ *et al.*: Prospective study of carotenoids, tocopherols, and retinoid concentrations and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 451–457.
65. Simon MS, Djuric Z, Dunn B *et al.*: An evaluation of plasma antioxidant levels and the risk of breast cancer: a pilot case control study. *Breast J* 2000; 6: 388–395.
66. Wang X, Ring BZ, Seitz RS *et al.*: Expression of  $\alpha$ -tocopherol-associated protein (TAP) is associated with clinical outcome in breast cancer patients. *BMC Clin Pathol* 2015; 15: 21.
67. Gifkins D, Olson SH, Paddock L *et al.*: Total and individual antioxidant intake and risk of epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 211–215.
68. Thomson CA, Neuhaus ML, Shikany JM *et al.*: The role of antioxidants and vitamin A in ovarian cancer: results from the Women's Health Initiative. *Nutr Cancer* 2008; 60: 710–719.

69. Chang ET, Lee VS, Canchola AJ *et al.*: Diet and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 802–813.
70. Salazar-Martinez E, Lazcano-Ponce EC, Gonzalez Lira-Lira G *et al.*: Nutritional determinants of epithelial ovarian cancer risk: a case-control study in Mexico. *Oncology* 2002; 63: 151–157.
71. Bidoli E, La Vecchia C, Talamini R *et al.*: Micronutrients and ovarian cancer: a case-control study in Italy. *Ann Oncol* 2001; 12: 1589–1593.
72. Fleischauer AT, Olson SH, Mignone L *et al.*: Dietary antioxidants, supplements, and risk of epithelial ovarian cancer. *Nutr Cancer* 2001; 40: 92–98.
73. McCann SE, Moysich KB, Mettlin C: Intakes of selected nutrients and food groups and risk of ovarian cancer. *Nutr Cancer* 2001; 39: 19–28.
74. Jeong NH, Song ES, Lee JM *et al.*: Plasma carotenoids, retinol and tocopherol levels and the risk of ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 457–462.
75. Pan SY, Ugnat AM, Mao Y *et al.*: A case-control study of diet and the risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1521–1527.
76. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S *et al.*: Intake of selected micronutrients and the risk of endometrial carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 917–923.
77. Jain MG, Howe GR, Rohan TE: Nutritional factors and endometrial cancer in Ontario, Canada. *Cancer Control* 2000; 7: 288–296.
78. Cui X, Rosner B, Willett WC *et al.*: Antioxidant intake and risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer* 2011; 128: 1169–1178.
79. Gifkins D, Olson SH, Demissie K *et al.*: Total and individual antioxidant intake and endometrial cancer risk: results from a population-based case-control study in New Jersey. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 887–895.
80. Borek C: Dietary antioxidants and human cancer. *Integr Cancer Ther* 2004; 3: 333–341.
81. Edge R, McGarvey DJ, Truscott TG: The carotenoids as anti-oxidants – a review. *J Photochem Photobiol B* 1997; 41: 189–200.
82. McCullough ML, Giovannucci EL: Diet and cancer prevention. *Oncogene* 2004; 23: 6349–6364.
83. Palace VP, Khaper N, Qin Q *et al.*: Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 746–761.
84. Porrini M, Riso P: Lymphocyte lycopene concentration and DNA protection from oxidative damage is increased in women after a short period of tomato consumption. *J Nutr* 2000; 130: 189–192.
85. Palacios A, Piergiacomi VA, Catalá A: Inhibition of lipid peroxidation of microsomes and mitochondria by cytosolic proteins from rat liver: effect of vitamin A. *Int J Vitam Nutr Res* 1999; 69: 61–63.
86. Yang Q, Sakurai T, Kakudo K: Retinoid, retinoic acid receptor beta and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 167–173.
87. Li C, Imai M, Matsuura T *et al.*: Inhibitory effects of retinol are greater than retinoic acid on the growth and adhesion of human refractory cancer cells. *Biol Pharm Bull* 2016; 39: 636–640.
88. Khan S, Wall D, Curran C *et al.*: MicroRNA-10a is reduced in breast cancer and regulated in part through retinoic acid. *BMC Cancer* 2015; 15: 345.
89. Osanai M, Lee GH: The retinoic acid-metabolizing enzyme CYP26A1 upregulates fascin and promotes the malignant behavior of breast carcinoma cells. *Oncol Rep* 2015; 34: 850–858.
90. Matos A, Nogueira C, Franca C *et al.*: The relationship between serum vitamin A and breast cancer staging before and after radiotherapy. *Nutr Hosp* 2014; 29: 136–139.
91. Koushik A, Wang M, Anderson KE *et al.*: Intake of vitamins A, C, and E and folate and the risk of ovarian cancer in a pooled analysis of 10 cohort studies. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 1315–1327.
92. Mittal N, Malpani S, Dyson M *et al.*: Fenretinide: a novel treatment for endometrial cancer. *PLoS One* 2014; 9: e110410.
93. Tanabe K, Utsunomiya H, Tamura M *et al.*: Expression of retinoic acid receptors in human endometrial carcinoma. *Cancer Sci* 2008; 99: 267–271.
94. Zhang X, Dai B, Zhang B *et al.*: Vitamin A and risk of cervical cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 366–373.
95. Zhang YY, Lu L, Abliz G *et al.*: Serum carotenoid, retinol and tocopherol concentrations and risk of cervical cancer among Chinese women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 2981–2986.
96. Kim J, Kim MK, Lee JK *et al.*: Intakes of vitamin A, C, and E, and beta-carotene are associated with risk of cervical cancer: a case-control study in Korea. *Nutr Cancer* 2010; 62: 181–189.
97. French AL, Kirstein LM, Massad LS *et al.*: Association of vitamin A deficiency with cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-infected women. *J Infect Dis* 2000; 182: 1084–1089.
98. Eleutério J Jr, Giraldo PC, Gonçalves AK *et al.*: The risk of high-grade squamous intraepithelial lesions in women with low serum levels of vitamin A. *Gynecol Obstet Invest* 2014; 78: 235–238.

Zbigniew Krasieński<sup>1</sup>, Radosław Lisiecki<sup>2</sup>, Aleksandra Krasieńska<sup>3</sup>

## Wskazania do niestandardowego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z rakiem jajnika – opis dwóch przypadków i przegląd piśmiennictwa

Indications for a non-standard use of thromboprophylaxis in patients with ovarian cancer – two case reports and a literature review

Показания для нестандартного применения профилактики тромбозов у больных с раком яичников – описание двух случаев и обзор литературы

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

<sup>2</sup> Pleszewskie Centrum Medyczne w Pleszewie Sp. z o.o., Pleszew, Polska

<sup>3</sup> Studenckie Koło Naukowe Mikrobiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Krasieński, Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Długa 1/2, 60-848 Poznań, tel.: +48 603 126 484, e-mail: zbigniew.krasinski@gmail.com

<sup>1</sup> Department of General and Vascular Surgery, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>2</sup> Medical Center in Pleszew, Pleszew, Poland

<sup>3</sup> Microbiology Student Association, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

Correspondence: Professor Zbigniew Krasieński, MD, PhD, Department of General and Vascular Surgery, Poznan University of Medical Sciences, Długa 1/2, 60-848 Poznan, tel.: +48 603 126 484, e-mail: zbigniew.krasinski@gmail.com

### Streszczenie

Autorzy opisują dwa przypadki kobiet z nowotworami narządów rodnych, u których zastosowano różne schematy profilaktyki przeciwzakrzepowej. Obecnie dobrze opracowane standardy postępowania zapobiegającego żylną chorobę zatorowo-zakrzepową nie zawsze są w stanie rozwiązać problemy kliniczne dnia codziennego. W pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego zasad stosowania heparyn drobnocząsteczkowych u chorych poddawanych zabiegom onkologicznym, zwracając uwagę na aspekty ryzyka zakrzepowego oraz sugerując niestandardowe postępowanie w przypadkach, które nie są uwzględniane w wytycznych. Zalecenia towarzystw naukowych ze względu na swoją inercję ukazują się z pewnym opóźnieniem w stosunku do szeregu prowadzonych badań, a niekiedy ze względu na różny czas publikacji w pewnych zagadnieniach przedstawiają niespójne poglądy. Niniejszy artykuł ma uświadomić czytelnikom skalę problemu, wagę wpływu powikłań zatorowo-zakrzepowych na rokowania w chorobie nowotworowej. Należy podkreślać konieczność oceny ryzyka występowania tych powikłań na każdym etapie leczenia onkologicznego. Dodatkowo ocenę ryzyka można wykorzystać jako okazję do edukacji chorych w tym aspekcie.

**Słowa kluczowe:** rak, żylna choroba zatorowo-zakrzepowa, zakrzepica żył głębokich

### Abstract

The authors report two cases of gynecologic malignancy in women receiving different thromboprophylactic regimens. Presently, everyday clinical problems are not always solved based on the well-established standards for the preventive management in venous thromboembolism. The paper presents a review of the literature on the principles for the use of low-molecular-weight heparins in patients undergoing oncologic surgeries, with particular attention to the aspects of thrombotic risk and suggestions on non-standard management in cases not included in the guidelines. The recommendations of scientific associations, due to their inertia, are released with a delay relative to research, and may present inconsistent views due to the

differences in publication timing. This article is to raise readers' awareness of the scale of the problem and the importance of the effects of thromboembolic complications on prognosis in cancer. The need to assess the risk of these complications at every stage of cancer treatment should be emphasized. Additionally, risk assessment can be used as an opportunity to educate patients in this aspect.

**Key words:** cancer, venous thromboembolism, deep vein thrombosis

## Содержание

Авторы описывают два случая женщин с гинекологическим раком, у которых использованы разные схемы тромбозов. В данный момент хорошо разработанные стандарты предотвращения венозной тромбоэмболии не всегда могут решить клинические проблемы повседневной жизни. В статье представлен обзор литературы относительно правил применения низкомолекулярного гепарина у пациентов, перенесших онкологические операции, обращая внимание на аспекты тромботического риска и указывая на нестандартную процедуру для случаев, не включенных в указаниях. Рекомендации научных обществ, в связи со своей инерцией, появляются с некоторой задержкой по отношению к целому ряду исследований, а иногда, в связи с разным временем публикации, в некоторых вопросах представляют противоречивые взгляды. Эта статья должна осознать читателям масштаб проблемы, важность влияния тромбоземболических осложнений на прогноз при раке. Следует подчеркнуть необходимость оценки риска этих осложнений на каждом этапе онкологического лечения. Дополнительно, оценка риска может использоваться в качестве возможности для обучения пациентов в этом аспекте.

**Ключевые слова:** рак, венозная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен

## WSTĘP

Powikłania zatorowo-zakrzepowe w chorobie nowotworowej są drugą po infekcjach przyczyną zgonów w tej grupie chorych. Dotyczą około 15% chorych na nowotwory złośliwe<sup>(1)</sup>. W badaniach autopsyjnych zakrzepicę stwierdza się nawet w 90% przypadków (zależnie od typu nowotworu), a zatorowość płucna wykrywana jest u ponad 50% osób zmarłych z powodu choroby nowotworowej<sup>(1)</sup>. W grupie pacjentów z chorobą nowotworową opisano wiele przypadków różnych typów powikłań zatorowo-zakrzepowych, takich jak zakrzepica żył głębokich (ZŻG), zatorowość płucna, wędrujące zapalenie żył powierzchownych (*thrombophlebitis migrans*), zakrzepica tętnicza, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza i rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (*disseminated intravascular coagulation*, DIC)<sup>(2-4)</sup>. Można założyć, że procesy sprzyjające zakrzepicy występują już w momencie rozpoznania choroby nowotworowej, a wraz z powiększaniem się masy nowotworu mogą pojawić się również inne czynniki sprzyjające zakrzepicy żyłnej, takie jak ucisk guza na żyły, odwodnienie i spadek przepływu krwi związany z unieruchomieniem chorego<sup>(5)</sup>. Dodatkowo czynniki zwiększające ryzyko występują w momencie włączenia leczenia przeciwnowotworowego (zabieg operacyjny, chemio- i radioterapia)<sup>(6-9)</sup>. Postęp, jaki dokonał się w ostatnim czasie w leczeniu nowotworów, jest ogromny. Niestety, powoduje przesunięcie na dalszy plan innych zagadnień związanych pośrednio z chorobą zasadniczą, w tym również żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ). Część onkologów nie dostrzega problemu ŻChZZ oraz jej negatywnego wpływu na chorych nowotworowych i nie zna wyników badań dotyczących jej leczenia w tej grupie pacjentów. Przeprowadzone ankiety

## INTRODUCTION

Cancer-related thromboembolic complications are the second leading cause of death in this patient population, after cancer itself. They affect about 15% of patients with malignancies<sup>(1)</sup>. Autopsy findings of thrombosis are reported in up to 90% of cases (depending on the type of tumor), and pulmonary embolism is identified in 50% of patients who died of cancer<sup>(1)</sup>. A number of thromboembolic complications, such as deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism, thrombophlebitis migrans, arterial thrombosis, nonbacterial thrombotic endocarditis and disseminated intravascular coagulation (DIC), have been described in patients with cancer<sup>(2-4)</sup>. It can be assumed that processes promoting thrombosis occur already at the time of cancer diagnosis and other factors that promote venous thrombosis, such as vein compression by tumor, dehydration and reduced blood flow due to immobilization, can occur with the increase in tumor mass<sup>(5)</sup>. Additionally, risk factors occur at the time of anticancer treatment initiation (surgical treatment, chemotherapy, radiation therapy)<sup>(6-9)</sup>. Recently, there has been a huge progress in the treatment of cancer. Unfortunately, this has marginalized other issues that are indirectly related to the underlying disease, including venous thromboembolism (VTE). Some of oncologists do not see the problem of VTE and its adverse impact in cancer patients and are unfamiliar with research findings on VTE treatment in this patient population. Conducted surveys indicate that less than half of cancer patients for whom prophylaxis is indicated actually receive anticoagulants<sup>(10,11)</sup>. Therefore, it can be assumed that the use of prophylaxis is clearly insufficient. One of the studies demonstrated that less than

wskazują, że tylko mniej więcej połowa chorych onkologicznych, u których wskazana jest profilaktyka, otrzymuje preparaty przeciwkrzepliwe<sup>(10,11)</sup>. Można więc przypuszczać, że profilaktyka jest stosowana w sposób zdecydowanie niedostateczny. W jednym z opracowań wykazano, że objętych nią zostało niecałe 5% chorych, u których stwierdzono wskazania do jej wdrożenia<sup>(12)</sup>. Być może samo wydawanie przez różne towarzystwa zaleceń czy rekomendacji nie zmieni rutynowego postępowania. Między innymi z tego powodu zdecydowaliśmy się opisać dwa przypadki pacjentek z nowotworami narządów rodnych, u których z różnych powodów powinno się rozważyć profilaktykę w niestandardowych okolicznościach. Nie mieliśmy na celu rozpatrywania prawidłowości postępowania onkologicznego, jak również nie skupialiśmy się na rozpoznaniu histopatologicznym.

W rozwoju ŻChZZ u chorych z nowotworami złośliwymi uczestniczą wszystkie składowe klasycznej triady Virchowa, tj. zmiany w naczyniach krwionośnych, w przepływie krwi i w jej składzie<sup>(2)</sup>. Schemat obrazujący związek stanu klinicznego i chorób ze składowymi triady Virchowa przedstawia ryc. 1.

Zależność między rakiem narządów rodnych a ŻŻG ma charakter złożony. U chorych z ŻChZZ często wykrywane są nowotwory, z drugiej zaś strony zakrzepica występuje częściej u pacjentów z chorobą nowotworową<sup>(13)</sup>. Wystąpienie ŻŻG u pacjenta z rozpoznaniem rakiem narządów rodnych znacznie pogorsza rokowanie i skraca czas życia<sup>(14)</sup>. Bardzo dobrze obrazuje to ryc. 2 oparta na wynikach pracy Morgana i wsp.<sup>(14)</sup>

5% of patients with indications for antithrombotic prophylaxis actually received it<sup>(12)</sup>. Perhaps guidelines and recommendations issued by different societies are insufficient to change the routine proceedings. Therefore, we have decided to describe two cases of patients with gynecologic cancer, for whom non-standard use of prophylaxis should be considered due to various reasons. We neither intended to assess the correctness of oncologic management nor focused on pathological diagnosis.

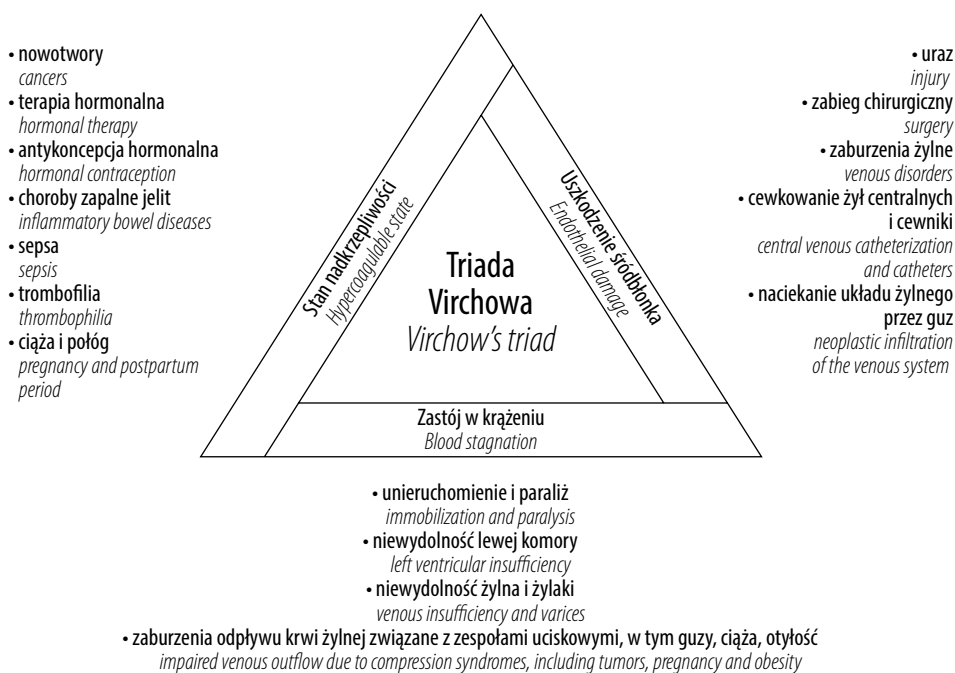
All elements comprising Virchow's triad, i.e. vascular lesions, altered blood flow and composition, are involved in the development of VTE in patients with malignancies<sup>(2)</sup>. A diagram illustrating connection between the clinical stage/diseases and the elements comprising Virchow's triad is shown in Fig. 1.

The relationship between gynecologic cancer and DVT is complex. VTE patients are often diagnosed with cancer; on the other hand, thrombosis is more common in patients with neoplastic diseases<sup>(13)</sup>. DVT significantly worsens prognosis and reduces survival in patients with cancer of the reproductive organs<sup>(14)</sup>. This is well illustrated in Fig. 2, which was based on the study by Morgan *et al.*<sup>(14)</sup>

## CASE REPORTS

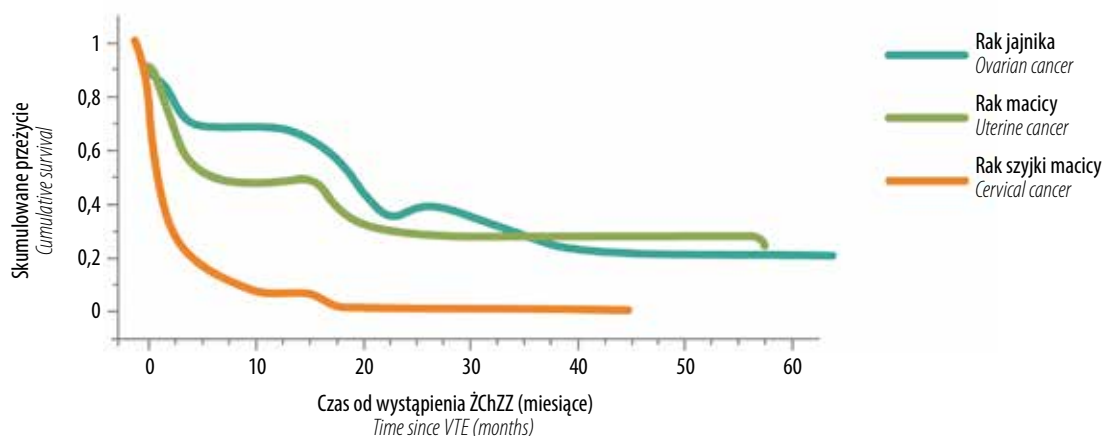
### Case 1

A 41-year-old woman reported to her family physician due to right lower limb edema. The painless, gradually increasing swelling did not resolve after night. The patient reported



Ryc. 1. Schemat obrazujący związek stanu klinicznego i chorób ze składowymi triady Virchowa  
 Fig. 1. A diagram illustrating the connection between the clinical state/diseases and the Virchow's triad





Ryc. 2. Krzywe przeżycia w zależności od lokalizacji nowotworu i czasu wystąpienia ŻChZZ<sup>(14)</sup>  
 Fig. 2. Survival curves depending on tumor location and the time of VTE onset<sup>(14)</sup>

## OPISY PRZYPADKÓW

### Przypadek nr 1

Kobieta, w wieku 41 lat, zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu obrzęku prawej kończyny dolnej. Obrzęk bez towarzyszącego bólu narastał stopniowo i nie znikał po nocy. Pacjentka zgłaszała dyskomfort w jamie brzusznej, zwłaszcza po posiłku, oraz wzdęcia. Wywiad w kierunku innych chorób ujemny. Dwukrotnie rodziła. BMI 33 kg/m<sup>2</sup>. Obecnie przyjmuje tabletki antykoncepcyjne. W wykonanym badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej ujawniono duży guz prawego jajnika. Pacjentka została skierowana do szpitala w celu dalszej diagnostyki i leczenia.

Przy przyjęciu do szpitala w badaniu przedmiotowym stwierdzono prawidłową wydzielinę pochwową oraz prawidłową szyjkę macicy. W badaniu palpacyjnym brzuch miękki, w prawym dole biodrowym wyczuwalny guz. W ocenie ultrasonograficznej przy zastosowaniu sondy pochwowej uwidocznił się duży guz jajnika prawego ze strefą płynową. W badaniu przedmiotowym kończyn dolnych odnotowano obrzęk prawej kończyny dolnej, niebolesny, powiększenie obwodu uda o 7 cm w stosunku do strony lewej (ryc. 3). W badaniach laboratoryjnych otrzymano następujące wyniki: fibrynogen 377 mg%, czas protrombinowy 11,7 s, wskaźnik protrombinowy 107,7%, INR 0,91, czas kaolinowo-kefalinowy 26,5 s, D-dimery >0,7 µg/ml, płytki krwi 308 tys. W przeprowadzonym badaniu angio-TK olbrzymi guz jajnika z uciskiem na żyłę biodrową prawą (ryc. 4).

Badanie ultrasonograficzne z testem uciskowym wykazało poszerzoną żyłę udową, niewydolną żyłę odpiszczelową po stronie lewej, bez cech zakrzepicy. Żyły biodrowe nie do oceny. Chorą ze względu na niejednoznaczne objawy i podejrzenie ŻChZZ skierowano na konsultację do chirurga naczyniowego.

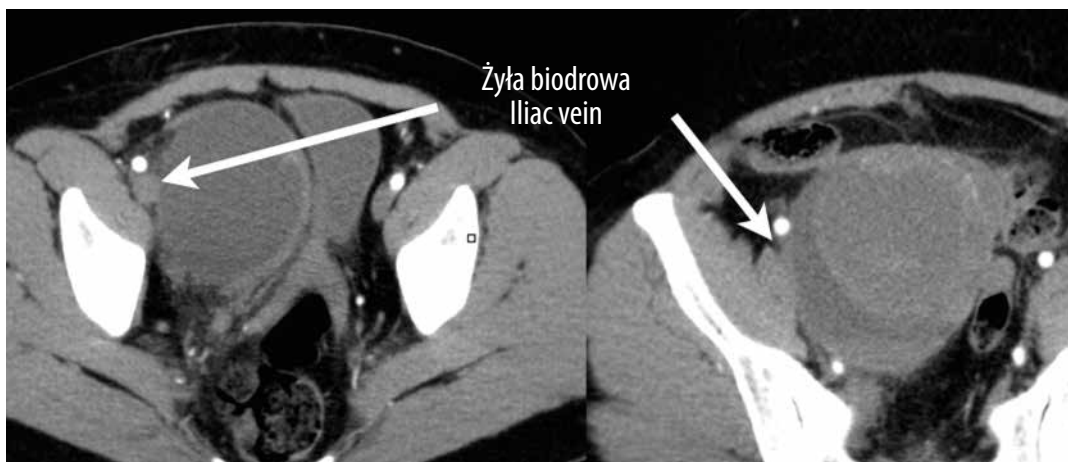
W wyniku konsultacji po ocenie podmiotowej i przedmiotowej, na podstawie obrazu tomografii komputerowej, a także po uwzględnieniu faktu, że chora z przyczyn

abdominal discomfort, especially after meals, and bloating. Medical history of other diseases was negative. She had two childbirths. Her BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. She is currently receiving oral contraceptives. Abdominal ultrasound revealed a large tumor of the right ovary. The patient was referred to hospital for further diagnosis and treatment. Physical examination on admission revealed normal vaginal secretions and normal cervix. Soft abdomen on palpation, palpable tumor in the right iliac fossa. Transvaginal ultrasound showed a large tumor of the right ovary with fluid component.



Ryc. 3. Widoczny znaczny obrzęk kończyny dolnej prawej związany z utrudnieniem odpływu krwi żyłnej w wyniku ucisku guza na żyłę biodrową prawą

Fig 3. Significant right lower limb edema due to venous outflow obstruction (right iliac vein obstruction due to compression by a tumor mass)



Ryc. 4. Obraz angio-TK z zaznaczonym uciskiem żyły biodrowej widocznym na dwóch kolejnych skanach  
Fig. 4. Angio-CT image showing significant iliac vein compression visible in the two consecutive scans

osobistych będzie mogła być operowana nie wcześniej niż po 2–3 tygodniach, zalecono pierwotną profilaktykę dalteparyną w dawce 5000 j. raz dziennie. W obserwacji do 6 miesięcy chora bez zakrzepicy.

### Przypadek nr 2

Trzydziestodwuletnia kobieta konsultowana i leczona w poradni naczyniowej, zamężna, troje dzieci, BMI 32 kg/m<sup>2</sup>, przed 6 laty przebyta zakrzepica żył głębokich, poza tym zdrowa. Dwa miesiące wcześniej rozpoznano u niej raka szyjki macicy w stadium IIA. Pacjentka zakwalifikowana do zabiegu. Wykonano radykalną histerektomię wraz z transpozycją jajników i wycięciem okołoaortalnych i miedniczych węzłów chłonnych. Jednocześnie zastosowano chemioterapię w 6 cotygodniowych cyklach (leki podawane przez wcześniej założony port). Rodzina zwróciła uwagę, że ze względu na dolegliwości bólowe i stan psychiczny pacjentka nie wychodzi z domu i praktycznie nie opuszcza łóżka. W badaniach laboratoryjnych wykonanych przed zabiegiem jedynie podwyższone stężenie fibrynogenu i białka C-reaktywnego oraz liczba płytek krwi 360 tys./ml. W momencie konsultacji naczyniowej 6 tygodni po zabiegu operacyjnym masywna zakrzepica w żyłę biodrową i udową po stronie prawej, 3 tygodnie wcześniej odstawiona profilaktyka okołoperacyjna. W badaniu przedmiotowym znaczny obrzęk kończyny dolnej prawej. Włączono klasyczne leczenie z użyciem heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) w dawce leczniczej. W 7. miesiącu po zabiegu chora zmarła.

### OMÓWIENIE

Przedstawione przypadki mają jeden wspólny mianownik, którym jest zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych – czynnikami ryzyka były otyłość, środki antykoncepcyjne oraz przede wszystkim nowotwór złośliwy.

Physical examination of the lower limbs showed painless right lower limb edema, an increase in thigh circumference by 7 cm compared to the left (Fig. 3).

The following laboratory findings were obtained: fibrinogen 377 mg%, prothrombin time 11.7 seconds, prothrombin index 107.7%, INR 0.91, activated partial thromboplastin time 26.5 seconds, D-dimers >0.7 µg/mL, platelets 308,000. Angio-CT revealed a huge ovarian tumor compressing the right iliac vein (Fig. 4).

Compression ultrasonography showed dilated iliac vein, insufficient saphenous vein on the left side, with no signs of thrombosis. The assessment of the iliac veins was impossible. The patient was referred for a vascular surgeon consultation due to ambiguous symptoms and suspected VTE. Based on consultation, medical history, physical examination, CT as well as considering the fact that the patient could not receive surgical treatment earlier than after 2–3 weeks due to personal reasons, primary prevention with dalteparin at a dose of 5,000 IU daily was recommended. A 6-month monitoring showed no thrombosis.

### Case 2

A 39-year-old woman consulted and treated at a vascular outpatient clinic, married, three children, BMI of 32 kg/m<sup>2</sup>, a history of deep vein thrombosis 6 years ago, otherwise healthy. She was diagnosed with stage IIA cervical cancer two months earlier. The patient was qualified for surgery. Radical hysterectomy with ovarian transposition and periaortal and pelvic lymphadenectomy was performed. Chemotherapy with 6 cycles at 1 week intervals (administered by a previously established port) was used. The family pointed out that the patient did not leave house and practically did not leave her bed due to pain and mental state. Preoperative laboratory findings showed an increase in fibrinogen levels and C-reactive protein as well as platelet count of 360,000/mL. At the time of vascular consultation 6 weeks after the surgery, a massive thrombosis in the right

U pierwszej opisywanej chorej zastosowanie HDCz już w momencie rozpoznania nowotworu i odroczenie zabiegu nie jest postępowaniem standardowym. U drugiej z omawianych pacjentek należało rozważyć profilaktykę dłuższą niż 3 tygodnie z kilku powodów, do których poza ww. należy zaliczyć chemioterapię i zwiększoną liczbę płytek krwi, a także ograniczoną aktywność fizyczną, a przede wszystkim przebyta zakrzepicę.

Badania dotyczące profilaktyki pierwotnej w chorobie nowotworowej należą do bardzo rzadkich, a tym samym wytyczne publikowane przez towarzystwa nie uwzględniają różnych sytuacji klinicznych, w których należałoby włączyć ją wcześniej. W badaniu, w którym stosowano profilaktykę pierwotną w chorobie nowotworowej i oceniano wpływ HDCz na wydłużenie życia<sup>(15)</sup>, przeanalizowano dane 385 chorych z nowotworami w dwóch grupach – placebo i grupie otrzymującej 5000 j.m. daltepariny raz dziennie przez okres jednego roku. W badaniu tym wśród pacjentek zakwalifikowanych do grupy HDCz nowotwory jajnika występowały u 17,4%, a nowotwory macicy u niewielkiego odsetka. W podgrupie pacjentów otrzymujących HDCz i żyjących dłużej niż 17 miesięcy długość przeżycia wzrosła znamienne w porównaniu z grupą placebo. Ta niespodziewana korzyść ze stosowania HDCz u chorych lepiej rokujących czy z nowotworami wykrytymi we wcześniejszym stadium zaawansowania została potwierdzona w analizie późnych wyników badania CLOT<sup>(16)</sup>. W badaniu tym wykazano, że wtórna profilaktyka z użyciem daltepariny w grupie osób z chorobą nowotworową i ZZG redukowała znamienne statystycznie umieralność chorych, u których w momencie randomizacji nie stwierdzano przerzutów. Inny sposób stosowania profilaktyki proponowali ostatnio polscy badacze<sup>(17)</sup>. Po raz pierwszy w tym badaniu podawano HDCz od momentu rozpoznania nowotworu i kwalifikacji do zabiegu. W obserwacji 3-miesięcznej skutkowało to istotnym zmniejszeniem liczby pooperacyjnych powikłań zatorowo-zakrzepowych w stosunku do grupy, która otrzymywała tylko profilaktykę okołoooperacyjną wg standardowych zaleceń – odpowiednio 2,7% vs 16,4% ( $p = 0,042$ )<sup>(17)</sup>. U żadnej chorej nie stwierdzono zatorowości płucnej lub dużego krwawienia. Postępowanie to pozwoliło wydłużyć czas profilaktyki łącznie do ponad 45 dni w nowo zaproponowanym schemacie podawania HDCz. Taki właśnie schemat zastosowano u pierwszej z opisywanych chorych, z perspektywy czasu wydaje się, że z dobrym skutkiem.

Stanowiska American College of Chest Physicians (ACCP) oraz American Society of Clinical Oncology (ASCO) są zbieżne w swoich rekomendacjach dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej w grupie pacjentów z chorobą nowotworową<sup>(18,19)</sup>. Zgodnie z zaleceniami u chorych operowanych farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową rozpoczyna się tuż przed zabiegiem i stosuje 7–11 dni po zabiegu, a u chorych z dużym ryzykiem nawet do 28 dni po zabiegu<sup>(18,19)</sup>. W przypadku drugiej pacjentki stosowano ją tylko przez 3 tygodnie, co obecnie, zwłaszcza przy

iliac and femoral vein was found; perioperative prophylaxis was discontinued 3 weeks earlier. Physical examination revealed significant edema of the right lower limb. Standard treatment using therapeutic doses of low molecular weight heparin (LMWH) was initiated. The patient died 7 months after the surgery.

## DISCUSSION

The presented cases have one common feature, i.e. an increased risk of thromboembolic complications. The risk factors included obesity, contraceptives and most of all malignant cancer.

In the first reported case, the use of LMWH already at the time of cancer diagnosis with surgery postponement is not a standard management. In the second case, prophylaxis longer than 3 weeks should have been considered due to several reasons, such as chemotherapy and increased platelet count as well as limited physical activity and, most of all, a history of thrombosis.

Studies on primary prophylaxis in cancer are very sparse, and thus guidelines published by different scientific societies do not relate to various clinical cases requiring an earlier inclusion of prophylaxis. A study using primary prophylaxis in cancer and assessing the effects of LMWH on prolonged survival<sup>(15)</sup> analyzed data from 385 cancer patients randomized into two groups – a placebo group and a group receiving 5,000 IU dalteparin once daily for one year. Ovarian cancer was found in 17.4% and uterine cancer in only a small percentage of patients in the LMWH group. There was a significant increase in the survival of patients in the subgroup receiving LMWH and with longer survival than 17 months compared to placebo. This unexpected benefit of LMWH in patients with a better prognosis or with cancer detected at an earlier stage was confirmed by CLOT findings<sup>(16)</sup>. The study showed that secondary prevention with dalteparin in patients with cancer and DVT statistically significantly reduced mortality among patients with no metastasis at the time of randomization. Another way to use prophylaxis has been recently proposed by Polish researchers<sup>(17)</sup>. In this study, LMWH was for the first time administered since the diagnosis and qualification for a procedure. A 3-month monitoring showed that the treatment resulted in a reduced incidence of postoperative thromboembolic complications compared to the group receiving perioperative prophylaxis according to standard recommendations – 2.7% vs. 16.4% ( $p = 0.042$ ), respectively<sup>(17)</sup>. Pulmonary embolism or major bleeding events were not reported in any of the patients. This management allowed to extend prophylaxis up to more than 45 days in the new proposed LMWH regimen. Such a regimen was successfully used in the first described patient.

The views of the American College of Chest Physicians (ACCP) and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) are similar in their recommendations on thromboprophylaxis in cancer patients<sup>(18,19)</sup>. According to the

uwzględnieniu dodatkowych czynników ryzyka ŻChZZ, wydaje się zbyt krótkim czasem. Badania wskazujące na wysoki odsetek występowania ZŻG jeszcze przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego u kobiet z rakiem jajnika nie spowodowały zmiany w rekomendacjach dotyczących czasu włączenia okołozabiegowej profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych<sup>(20)</sup>. Większość przypadków ŻChZZ występuje po leczeniu operacyjnym, z czego 2/3 do 4 tygodni po zabiegu, a 1/3 – co bardzo istotne – między 5. a 13. tygodniem<sup>(21)</sup>. W drugim z opisywanych przypadków ŻChZZ wystąpiła w 6. tygodniu. Należy zaznaczyć, że zakrzepica może się zdarzyć pomimo stosowanej profilaktyki. Tateo i wsp. w badaniach na grupie 253 pacjentek z rakiem jajnika wykazali, że nawet przy stosowaniu profilaktyki w okresie okołoperacyjnym ZŻG występuje u 15%<sup>(22)</sup>. Z randomizowanych badań klinicznych w onkologii ginekologicznej wynika, że ŻChZZ dotyczy 0–14,8% kobiet stosujących różne formy profilaktyki przeciwzakrzepowej i nawet 34,6% pacjentek bez profilaktyki<sup>(23)</sup>. W grupie 4158 pacjentek ocenianych pod kątem występowania powikłań zakrzepowych po zabiegach ginekologicznych z powodu nowotworu w Mayo Clinic nowotworem najczęściej związanym z występowaniem ŻChZZ był rak jajnika. W badaniu tym ponad połowa wszystkich przypadków ŻChZZ dotyczyła raka tego narządu. Rak jajnika był jedynym istotnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zakrzepicy pooperacyjnej w grupie 4158 chorych z nowotworami narządów rodnych<sup>(21)</sup>.

W świetle obecnej wiedzy problem pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem HDCz w grupie chorych z nowotworami złośliwymi jest bardzo aktualny i można przyjąć, że nie do końca rozwiązany.

Odrębnym zagadnieniem jest wybór profilaktyki okołoperacyjnej w rakach narządów rodnych. W stosowaniu heparyn w celu zapobiegania pooperacyjnym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z chorobą nowotworową można wymienić, oprócz decyzji o ich włączeniu, trzy newralgiczne punkty decyzyjne: moment rozpoczęcia profilaktyki i rodzaj heparyny (HDCz vs heparyna niefrakcjonowana – HNF), czas trwania oraz stosowana dawka. W przypadku preparatów HDCz, w zakresie których dostępne są zróżnicowane dawki profilaktyczne dla chorych chirurgicznych umiarkowanego i wysokiego ryzyka, istnieją poparte badaniami sugestie stosowania wyższych dawek profilaktycznych. Von Tempelhoff i wsp. wykazali mniejszą śmiertelność w grupie chorych operowanych z powodu raka jajnika, w której w profilaktyce okołoperacyjnej stosowano HDCz, w porównaniu z grupą HNF<sup>(24)</sup>. W badaniach dotyczących chorych poddawanych dużym zabiegom operacyjnym w zakresie jamy brzusznej i miednicy profilaktyka stosowana była zwykle do 7–11 dni po zabiegu operacyjnym, co jednak w świetle obecnej wiedzy może okazać się niewystarczające<sup>(25)</sup>. Wyniki czterech randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych oceniających efekty przedłużenia do 4 tygodni pierwotnej profilaktyki ŻChZZ po zabiegach chirurgicznych są rozbieżne<sup>(26–29)</sup>. Wnioski z badania ENOXACAN II (dedykowanego chorym

recomendations in surgically-treated patients, thromboprophylaxis should be initiated immediately before surgery and continued for 7–11 days after procedure. Thromboprophylaxis should be continued for up to 28 days post surgery in high-risk patients<sup>(18,19)</sup>. In the case of the second patient, prophylaxis was used for only 3 weeks, which presently seems to be an insufficient period of time, especially considering the additional VTE risk factors. Studies demonstrating high incidence of DVT in ovarian cancer patients already before the onset of chemotherapy did not lead to changes in the recommendations on the inclusion of perioperative thromboprophylaxis in this patient population<sup>(20)</sup>. Most VTE cases occur after operative treatment, including 2/3 up to 4 weeks post surgery, and, importantly, 1/3 between week 5 and 13<sup>(21)</sup>. In the second described case, VTE occurred in week 6. It should be noted that thrombosis can develop despite the use of prophylaxis. Tateo *et al.* assessed 253 patients with ovarian cancer and showed that DVT occurs in 15% of patients despite perioperative prophylaxis<sup>(22)</sup>. Randomized clinical trials in the field of gynecologic oncology demonstrated that VTE affects 0–14.8% of women receiving different forms of thromboprophylaxis and up to 34.6% of patients without prophylaxis<sup>(23)</sup>. Ovarian cancer was the most common malignancy in a group of 4,158 patients assessed for thrombotic complications after gynecologic procedures due to cancer at Mayo Clinic. VTE was associated with ovarian cancer in more than half of these patients. Ovarian cancer was the only significant predictor of postoperative thrombosis in the group of 4,158 patients with gynecologic malignancies<sup>(21)</sup>.

In the light of the current knowledge, the issue of primary thromboprophylaxis with LMWH in patients with malignancies is very current, and it can be assumed that the problem has not been solved.

The choice of perioperative prophylaxis in gynecologic cancer is another issue. Apart from the decision on LMWH inclusion, three critical decision points, i.e. prophylaxis onset and the type of heparin (LMWH vs. unfractionated heparin – UFH), duration and the dosage, can be distinguished in the use of heparins to prevent postoperative thromboembolic complications in cancer patients. In the case of LMWH preparations, for which different prophylactic doses for use in surgical moderate to high risk patients are available, it has been suggested, based on studies, to use higher prophylactic doses. Von Tempelhoff *et al.* demonstrated lower mortality in patients surgically treated due to cancer who received perioperative prophylaxis with LMWH compared to UFH group<sup>(24)</sup>. Studies in patients undergoing major abdominal and pelvic surgeries usually used prophylaxis for up to 7–11 days after the surgery, which seems insufficient in the light of the current knowledge<sup>(25)</sup>. Divergent results were obtained in four randomized placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy of postoperative VTE prophylaxis extended up to 4 weeks<sup>(26–29)</sup>. ENOXACAN II (cancer patients) and FAME (patients undergoing major general

onkologicznym), jak również badania FAME (dedykowanego populacji chorych poddawanych rozległym zabiegom ogólnochirurgicznym w zakresie jamy brzusznej i miednicy) wskazują na potencjalne korzyści z powyższego postępowania u chorych z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. W obu tych badaniach 4-tygodniowe stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej (ENOXACAN II – enoksaparyna 1 × 40 mg, FAME – dalteparyna 1 × 5000 j.) okazało się skutecznym sposobem redukcji częstości ŻChZZ po rozległych zabiegach chirurgicznych w stosunku do standardowego (7–11 dni) czasu trwania profilaktyki; co istotne, nie odnotowano istotnego wzrostu liczby powikłań krwotocznych<sup>(26,27)</sup>. W dwóch kolejnych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych dedykowanych przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej u pacjentów chirurgicznych z chorobą nowotworową (bemiparyna) lub też u chorych ogólnochirurgicznych (tinzaparyna) nie potwierdzono jednak korzyści z przedłużonej profilaktyki okołoperacyjnej<sup>(28,29)</sup>. Opublikowane trzy metaanalizy wydają się rozwiewać wszelkie wątpliwości. Porównując przedłużoną profilaktykę HDCz (3–4 tygodnie po zabiegu operacyjnym) z profilaktyką stosowaną tylko w trakcie pobytu w szpitalu (średnio 7–11 dni) u chorych poddawanych dużym zabiegom w obrębie jamy brzusznej, stwierdzono, że zastosowanie tej pierwszej istotnie zmniejszało częstość występowania wszystkich powikłań zatorowo-zakrzepowych<sup>(30–32)</sup>. Ocena siedmiu prospektywnych badań z randomizacją, obejmujących 4807 dorosłych pacjentów nowotworowych operowanych w zakresie brzucha i miednicy, wykazała, że wydłużona profilaktyka w porównaniu z krótkotrwałą wiązała się z istotną redukcją częstości występowania wszystkich incydentów ŻChZZ (odpowiednio 2,6 vs 5,6%; *relative risk*, RR 0,44) i proksymalnej ZŻG (1,4 vs 2,8%; RR 0,46). Autorzy metaanalizy nie wykazali statystycznie istotnej różnicy w występowaniu objawowej zatorowości płucnej (0,8% vs 1,3%; RR 0,56), poważnych krwawień (1,8 vs 1,0%; RR 1,19) i w śmiertelności (4,2 vs 3,6%; RR 0,79)<sup>(32)</sup>. We wnioskach podkreślano, że przedłużenie profilaktyki HDCz po operacjach onkologicznych w obrębie jamy brzusznej lub miednicy powinno być rutynowym postępowaniem w tej grupie chorych<sup>(32)</sup>. Wydłużenie profilaktyki za pomocą HDCz do 4 tygodni wydaje się uzasadnione u chorych poddawanych dużym operacjom z zakresu chirurgii onkologicznej w obrębie jamy brzusznej i/lub miednicy mniejszej, nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, u których występują takie czynniki ryzyka, jak przedłużające się unieruchomienie, otyłość, ŻChZZ w wywiadzie lub inny czynnik ryzyka zakrzepicy<sup>(26,27,31,32)</sup>. Odrębnym zagadnieniem jest stosowanie profilaktyki u chorych ambulatoryjnych otrzymujących chemioterapię. W analizie Cochrane wykazano, że HDCz istotnie zmniejszały częstość występowania objawowej ŻChZZ (RR 0,62, 95% CI: 0,41–0,93; liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu – *numer needed to treat*, NNT = 60). Podawanie HDCz

abdominal and pelvic surgeries) studies indicate potential benefits of the above described prophylactic management in patients at high risk of thromboembolic complications. Both these studies showed that a 4-week thromboprophylaxis (ENOXACAN II – enoxaparin 1 × 40 mg, FAME – dalteparin 1 × 5,000 IU) is an efficacious way to reduce the incidence of VTE after major surgeries compared to standard (7–11 days) prophylaxis; importantly, there was no significant increase in bleeding complications<sup>(26,27)</sup>. However, two other randomized, placebo-controlled studies on prolonged antithrombotic prophylaxis in surgical patients with cancer (bemiparin) or patients undergoing general surgeries (tinzaparin) did not support the benefits of extended perioperative prophylaxis<sup>(28,29)</sup>. Three published meta-analyses seem to dispel all doubts. A comparison between extended prophylaxis with LMWH (3–4 weeks post surgery) with prevention used during hospital stay only (7–11 days on average) in patients undergoing major abdominal surgeries showed that extended prophylaxis significantly reduced the incidence of all thromboembolic complications<sup>(30–32)</sup>. An assessment of seven prospective, randomized trials in 4,807 adult patients with cancer receiving abdominal and pelvic surgical treatment showed that extended prophylaxis significantly reduced the incidence of VTE (2.6 vs. 5.6%, respectively, RR 0.44) and proximal DVT (1.4 vs. 2.8%; RR 0.46) compared to short-term prophylaxis. The authors of the meta-analysis did not show statistically significant differences in the incidence of symptomatic pulmonary embolism (0.8% vs. 1.3%; RR 0.56), serious bleeding episodes (1.8 vs. 1.0%; RR 1.19) or mortality (4.2 vs. 3.6%; RR 0.79)<sup>(32)</sup>. It was emphasized in the conclusions that extended LMWH prophylaxis after abdominal or pelvic cancer surgeries should become a standard management in this patient population<sup>(32)</sup>. Extended LMWH prophylaxis up to 4 weeks seems justified in patients undergoing major oncologic abdominal and/or pelvic surgeries, without the high risk of serious bleeding complications, but with risk factors such as long-term immobilization, obesity, a history of VTE or other thrombotic risk factors<sup>(26,27,31,32)</sup>. The use of prophylaxis in outpatients receiving chemotherapy is another issue. Cochrane analysis showed that LMWH significantly decreases the incidence of symptomatic VTE (RR 0.62, 95% CI: 0.41–0.93; the number of patients who need a therapeutic intervention for a given period of time to prevent one adverse end point – number needed to treat, NNT = 60). LMWH was associated with an insignificant increase in bleeding risk. Therefore, the risk-benefit ratio can be used depending on individual risk assessment; absolute risk reduction is significantly higher in patients at high VTE risk<sup>(33)</sup>. This has been confirmed by a subgroup analysis in PROTECHT study. The percentage of VTE in high risk subgroup (Khorana score ≥3) was 11.1% in placebo group and 4.5% in nadroparin-treated patients, which allowed to determine the NNT = 15 compared to NNT = 77 in low to intermediate

więzało się z nieistotnym wzrostem ryzyka krwawień. Można zatem wykorzystać balans między ryzykiem a korzyściami w zależności od indywidualnej oceny ryzyka; bezwzględne zmniejszenie ryzyka (*absolute risk reduction*) jest znacznie większe u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka ŻChZZ<sup>(33)</sup>. Potwierdzeniem tej tezy jest analiza podgrup w badaniu PROTECHT. Odsetek ŻChZZ w podgrupie wysokiego ryzyka (wynik Khorany  $\geq 3$ ) wynosił 11,1% w grupie placebo i 4,5% u leczonych nadroparyną, co pozwoliło określić NNT na poziomie 15, w porównaniu z NNT = 77 w podgrupach o niskim i pośrednim ryzyku<sup>(34,35)</sup>. Podobne wyniki uzyskano w badaniu SAVE-ONCO, z NNT w grupach wysokiego i niskiego ryzyka odpowiednio 15 i 333<sup>(36)</sup>. Dlatego zdaniem autorów za słuszne należy uznać zalecenia podane przez International Society on Thrombosis and Hemostasis, rekomendujące u pacjentów ambulatoryjnych chorych na raka ocenę ryzyka ŻChZZ w chwili rozpoczęcia leczenia systemowego chemioterapią oraz okresowo, tak długo, jak to leczenie ogólnoustrojowe jest w toku. Ocena ryzyka może być wykorzystana jako okazja do edukowania pacjentów na temat objawów ŻChZZ<sup>(37)</sup>. W pozostałych przypadkach decyzję o przedłużeniu profilaktyki po zabiegu i w trakcie chemioterapii należy podejmować indywidualnie w stosunku do każdego chorego. W przypadku drugiej chorej występowały istotne przesłanki do takiego postępowania.

#### Konflikt interesów

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

#### Piśmiennictwo / References

1. Riess H: Hemostasis in malignancy. *Biomedical Progress* 1997; 10: 51–54.
2. Luzzatto G, Schafer AI: The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 1990; 17: 147–159.
3. Bick RL: Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *Semin Thromb Hemost* 1992; 18: 353–372.
4. Rickles FR, Edwards RL: Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983; 62: 14–31.
5. Levitan N, Dowlati A, Remick SC *et al.*: Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 285–291.
6. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH *et al.*: Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846–1850.
7. Hirsh J: From unfractionated heparins to low molecular weight heparins. *Acta Chir Scand Suppl* 1990; 556: 42–50.
8. Kucher N, Spirk D, Baumgartner I *et al.*: Lack of prophylaxis before the onset of acute venous thromboembolism among hospitalized cancer patients: the SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Ann Oncol* 2010; 21: 931–935.
9. Lyman GH: Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in medical patients with cancer. *Cancer* 2009; 115: 5637–5650.
10. Tapson VF, Decousus H, Pini M *et al.*; IMPROVE Investigators: Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized

risk groups<sup>(34,35)</sup>. Similar findings were obtained in SAVE-ONCO study with NNT of 15 and 333 in high and low risk groups, respectively<sup>(36)</sup>. Therefore, the authors believe that the guidelines of the International Society on Thrombosis and Hemostasis recommending the assessment of VTE risk in cancer outpatients at the onset of systemic chemotherapy and then periodically until the end of systemic therapy, are justified. Risk assessment may be used as an opportunity to educate patients on VTE symptoms<sup>(37)</sup>. For other cases, the decision to extend postoperative and intrachemotherapeutic prophylaxis should be made individually for each patient. There were significant reasons for such therapeutic management in the second patient.

#### 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.

medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007; 132: 936–945.

11. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF *et al.*; ENDORSE Investigators: Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387–394.
12. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM *et al.*: Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist* 2003; 8: 381–388.
13. Krasieński Z, Krasieńska B, Sanocki M: Nowotwory i żylna choroba zatorowo-zakrzepowa – dlaczego powinniśmy stosować heparyny drobnocząsteczkowe? *Onkol Pol* 2010; 13: 97–106.
14. Morgan MA, Iyengar TD, Napiorkowski BE *et al.*: The clinical course of deep vein thrombosis in patients with gynecologic cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 67–71.
15. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z *et al.*: Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1944–1948.
16. Lee AY, Levine MN, Baker RI *et al.*; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators: Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–153.
17. Krasieński Z, Szpurrek D, Staniszewski R *et al.*: The value of extended preoperative thromboprophylaxis with dalteparin in patients with ovarian cancer qualified to surgical treatment. *Int Angiol* 2014; 33: 365–371.
18. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A *et al.*; American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490–5505.
19. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF *et al.*; American College of Chest Physicians: Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133 (Suppl): 381S–453S.
20. Satoh T, Oki A, Uno K *et al.*: High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 1053–1057.

21. Peedicayil A, Weaver A, Li X *et al.*: Incidence and timing of venous thromboembolism after surgery for gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 64–69.
22. Tateo S, Mereu L, Salamano S *et al.*: Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 119–125.
23. Rahn DD, Mamik MM, Sanses TV *et al.*; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group: Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic surgery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 1111–1125.
24. von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F *et al.*: Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 456–461.
25. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM *et al.*; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice: Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2189–2204.
26. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT *et al.*; ENOXACAN II Investigators: Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975–980.
27. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen P *et al.*; FAME Investigators: Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2384–2390.
28. Kakkar VV, Balibrea JL, Martínez-González J *et al.*; CANBESURE Study Group: Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1223–1229.
29. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN *et al.*: Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg* 1998; 164: 657–663.
30. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C *et al.*: Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1104–1111.
31. Huo MH, Muntz J: Extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparins after hospital discharge in high-risk surgical and medical patients: a review. *Clin Ther* 2009; 31: 1129–1141.
32. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R *et al.*: Role of extended thromboprophylaxis after abdominal and pelvic surgery in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1422–1430.
33. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N *et al.*: Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD008500.
34. Verso M, Agnelli G, Barni S *et al.*: A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the PROTECHT score. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 291–292.
35. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E *et al.*: Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902–4907.
36. George D, Agnelli G, Fisher W *et al.*: Venous thromboembolism (VTE) prevention with semuloparin in cancer patients initiating chemotherapy: benefit-risk assessment by VTE risk in SAVE-ONCO. ASH Annual Meeting Program and Proceedings, 2011.
37. Khorana AA, Otten HM, Zwicker JI *et al.*; Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis: Prevention of venous thromboembolism in cancer outpatients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1928–1931.

## XXI Konferencja Naukowa: „Postępy w Ginekologii Onkologicznej”

8–10 września 2016 roku, Centrum Kongresowe Belvedere, Zakopane

### Patronat Naukowy:

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kojs  
Konsultant Krajowy w zakresie ginekologii onkologicznej

### Komitet Organizacyjny:

Dr n. med. Marcin Oplawski  
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie

### Szczegóły na stronie:

[www.onkogin2016.pl](http://www.onkogin2016.pl)

### Biuro organizacyjne:

Grupa Trip Sp. z o.o. SKA  
Bożena Chowaniec  
tel. +48 18 202 02 12

Martyna Sikora, Katarzyna Kowalczyk-Amico, Jacek Suzin, Maria Szubert

## Późna wznowa raka jajnika po operacji oszczędzającej u kobiety w wieku rozrodczym – analiza przypadku

### Late ovarian cancer relapse following conservative surgery in a patient of childbearing age – a case study

### Поздний рецидив рака яичников после щадящей операции у женщин детородного возраста – анализ случая

Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa w Łodzi, Łódź, Polska.  
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek Suzin  
Adres do korespondencji: Martyna Sikora, Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, tel.: +48 42 680 47 22, faks: +48 42 686 04 71, e-mail: martynasikora0206@gmail.com

Clinic of Operative and Oncologic Gynecology, 1<sup>st</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Medical University of Lodz, M. Pirogow's Teaching Hospital, Lodz, Poland.  
Head of the Department and Clinic: Professor Jacek Suzin, MD, PhD  
Correspondence: Martyna Sikora, Clinic of Operative and Oncologic Gynecology, 1<sup>st</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Medical University of Lodz, M. Pirogow's Teaching Hospital, Wileńska 37, 94-029 Lodz, Poland, tel.: +48 42 680 47 22, fax: +48 42 686 04 71, e-mail: martynasikora0206@gmail.com

#### Streszczenie

Rak jajnika jest coraz częściej rozpoznawany u kobiet w wieku rozrodczym. Powstaje wtedy pytanie, co dalej. Jeżeli choroba zostanie wykryta we wczesnym stadium zaawansowania, to pięcioletnie przeżycia wynoszą średnio 75–80%. W niniejszej pracy zaprezentowano przypadek 21-letniej pacjentki z rozpoznaniem pooperacyjnie wczesnym rakiem jajnika, która zdecydowała się na operację oszczędzającą i urodziła dziecko. Po kilku latach doszło do wznowy nowotworu. Kobieta w wieku rozrodczym ze zdiagnozowanym rakiem jajnika powinna mieć wykonane oznaczenie mutacji *BRCA* i odbyć konsultację onkologiczną. Ponieważ po operacjach oszczędzających przeprowadzanych z powodu raka jajnika w niskim stopniu zaawansowania w 9–15% przypadków występuje nawrót choroby, niezwłocznie po zrealizowaniu przez pacjentkę planów prokreacyjnych powinno się wykonać usunięcie macicy i przydatków.

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, operacja oszczędzająca, FIGO IA, mutacja *BRCA*

#### Abstract

Ovarian cancer is increasingly often diagnosed in women of childbearing age, with the inevitable question arising what course of proceeding to adopt next. In the case of an early-stage cancer, 5-year survival rates range from 75 to 80%. We are presenting here the case of a 21-year-old patient with postoperatively diagnosed early-stage ovarian cancer, who decided to undergo conservative surgical treatment, and was later able to conceive and bear a child. Several years on, she suffered a relapse. Patients of childbearing age with diagnosed ovarian cancer should be tested for *BRCA* mutation, and receive oncology consultation. As 9–15% of patients suffer relapse after conservative surgery conducted at an early stage of the disease, full resection is essential immediately after the patient's childbearing plans have been completed.

**Key words:** ovarian cancer, conservative operation, FIGO IA, *BRCA* mutation



## Содержание

Рак яичника все чаще диагностируется у женщин детородного возраста. Тогда возникает вопрос, что дальше. Если болезнь обнаружена на ранней стадии, пятилетняя выживаемость составляет в среднем 75–80%. В данной работе представлен случай 21-летней пациентки с диагностированным послеоперационно ранним раком яичников, которая решилась на щадящую операцию и сохранение плода. Через несколько лет произошел рецидив рака. Женщина репродуктивного возраста с диагнозом рак яичников должна прийти определение мутации *BRCA* и пройти онкологическую консультацию. Поскольку после щадящих операций, проведенных в связи с раком яичников на начальной стадии развития в 9–15% случаев происходит рецидив болезни, сразу же после реализации пациенткой планов продолжения рода, необходимо немедленно удалить матку и придатки.

**Ключевые слова:** рак яичников, щадящая операция, FIGO IA, мутация *BRCA*

## WSTĘP

**R**ak jajnika jest główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów narządów płciowych i jednym z częstszych nowotworów złośliwych u kobiet. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2012 roku odnotowano w Polsce 3544 nowe zachorowania i 2432 zgony z powodu raka jajnika. Jeśli porównać lata 2008 i 2011, wiadać, że w grupie wiekowej do 34. roku życia nastąpił wzrost liczby zachorowań – o 4% (ogólny wzrost o 7%). Wzrosła również liczba zgonów – o 1% (ogólny spadek o 4%)<sup>(1,2)</sup>. Mało jest badań nad czynnikami ryzyka tego nowotworu u młodych kobiet w wieku rozrodczym. Obecnie wydaje się, że kluczowe znaczenie mają czynniki genetyczne (*BRCA1*, *BRCA2*, zespół Lynch)<sup>(3)</sup>. Jedynie regularne wizyty kontrolne u ginekologa i wykonywanie badań ultrasonograficznych (USG) narządu rodowego mogą uchronić młode kobiety przed rozpoznaniem choroby w późnym stadium, a tym samym zwiększyć ich szansę na dłuższe przeżycie i ewentualnie zachowanie płodności.

Podstawą leczenia raka jajnika jest radykalna operacja z uzupełniającym leczeniem chemioterapeutycznym. Ze względu na częste opóźnianie decyzji o pierwszej ciąży w najbliższych latach należy spodziewać się wzrostu liczby kobiet pragnących zachować płodność mimo wystąpienia raka jajnika. W celu zachowania zdolności do prokreacji zabieg oszczędzający można zaproponować pacjentce z rozpoznaniem do stadium IC1 według FIGO<sup>(4,5)</sup>. Po operacjach oszczędzających w ciąży zachodzi 60–90% chorych<sup>(5,6)</sup>. Przy rozpoznaniu do stadium IC1 nawrót choroby następuje u 9–15% pacjentek po zabiegu tego typu<sup>(4,6)</sup>. Celem niniejszej pracy jest rozważenie postępowania w przypadku nawrotu u chorej z rozpoznaniem w młodym wieku rakiem jajnika będącej po chemioterapii i ciąży.

## OPIS PRZYPADKU

W 2007 roku do Kliniki Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi zgłosiła się 21-letnia kobieta, nieobciążona internistycznie; celem hospitalizacji było wykonanie zabiegu operacyjnego z powodu torbieli jajnika lewego. W chwili przyjęcia wykonano USG narządu rodowego i oznaczono marker CA-125. Wyniki nie wskazywały na możliwość złośliwości zmiany.

## INTRODUCTION

**O**varian cancer is responsible for the majority of deaths due to cancer of the reproductive organs, and one of the most common malignancies in women. According to the National Cancer Registry, 3544 cases and 2432 deaths due to ovarian cancer were noted in 2012. Comparing the years of 2008 and 2011, 4% increase in the age group <34 years (7% in total) may be found. Also the number of deaths in this age group increased, namely by 1% (vs. 4% total decrease)<sup>(1,2)</sup>. There have been few studies devoted to risk factors for ovarian cancer in young women of childbearing age. At present, genetic factors (*BRCA1*, *BRCA2*, Lynch syndrome) are considered to play a decisive role<sup>(3)</sup>. Only regular check-up appointments with a gynecologist and ultrasound (US) scans of the reproductive organs may prevent young women from being diagnosed with the disease at a late stage, thus increasing their chances for survival and potential preservation of fertility. The mainstay of ovarian cancer treatment is radical surgery accompanied by adjunctive chemotherapy. Due to the shifting of childbearing towards higher age, an increase in the number of patients wishing to spare their fertility in spite of having developed ovarian cancer may be expected. Fertility-sparing surgery is viable in patients with a diagnosis of cancer not more advanced than FIGO stage IC1<sup>(4,5)</sup>. Following conservative surgery, 60–90% of patients manage to conceive<sup>(5,6)</sup>. However, 9–15% of patients with a diagnosis of cancer not more advanced than FIGO stage IC1 suffer from ovarian cancer relapse following fertility-sparing treatment<sup>(4,6)</sup>.

This study reflects on the management of recurring ovarian cancer in a patient diagnosed at a young age, having undergone chemotherapy and pregnancy.

## CASE STUDY

In 2007, a 21-year-old female was admitted into the Clinic of Operative and Oncologic Gynecology of the Medical University of Lodz. The patient had no internal disease history, and was hospitalized to receive surgery for a cyst of the left ovary. On admission, the patient underwent a US scan of the reproductive organs and had her CA-125 level tested. The results came out negative, with no indication of malignancy. The patient was enrolled for a transverse

Kobieta została zakwalifikowana do poprzecznego otwarcia jamy brzusznej i wyluszczenia torbieli jajnika.

Przebieg operacji bez powikłań. Wykonano śródoperacyjne badanie histopatologiczne, którego wynik sugerował zmianę łagodną. Po około 14 dniach ustalono ostateczny wynik badania: rak gruczołowy endometrioidalny G1 z metaplastacją płaskonabłonkową (*cystadenocarcinoma endometrioidale G1 cum differentiatione planoepitheliali*). Chora nie wyraziła zgody na ponowny zabieg i rozszerzenie zakresu operacji. Ponieważ w ramach leczenia oszczędzającego jedynie wyluszczone torbiele, zastosowano chemioterapię (taksol i karboplatyna). Po sześciu kursach CHT pacjentka nie prezentowała żadnych objawów choroby. Zarówno stężenia markera CA-125, jak i obraz w badaniu USG narządu rodowego były w normie. Kobieta pozostawała pod opieką poradni przyszpitalnej. Po trzyletniej obserwacji otrzymała od prowadzącego onkologa zgodę na prokreację.

W lutym 2011 roku, po 39 tygodniach prawidłowo przebiegającej ciąży, pacjentka zgłosiła się do planowego cięcia cesarskiego. Urodziła córkę w stanie ogólnym dobrym, o masie ciała 2850 g, Apgar 10. W trakcie planowania sposobu rozwiązania ciąży zaproponowano pacjentce jednocześnie wykonanie operacji radykalnej, jednak ponownie odmówiła – ze względu na dalsze plany rozrodcze. Podczas cięcia cesarskiego uwidoczono szczątkowy jajnik lewy, prawidłowy jajnik prawy i brak makroskopowych cech choroby nowotworowej na pozostałych narządach jamy brzusznej. Wykonano śródoperacyjne badanie histopatologiczne wycinków z obu jajników (bez cech złośliwości) oraz pobrano wycinek z sieci większej i popłuczyny z jamy otrzewnej (bez cech złośliwości).

Pacjentka pozostawała pod opieką poradni: co 4–5 miesięcy podczas wizyt kontrolnych wykonywano oznaczenie markera CA-125 i USG narządu rodowego. Nieprawidłowości pojawiły się w badaniach z września 2014 roku. W USG stwierdzono po stronie lewej zmianę o niejednorodnej echogeniczności o wymiarach 48 × 35 mm, którą następnego dnia potwierdzono w badaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej; innych nieprawidłowości nie zaobserwowano. Pacjentka została przyjęta na oddział i zakwalifikowana do podłużnego otwarcia jamy brzusznej, całkowitego usunięcia macicy, obustronnego usunięcia przydatków i usunięcia sieci większej. Po otwarciu uwidoczono po stronie lewej guz o średnicy około 10 cm, pozostałe narządy nie wykazywały zmian. Wykonano badanie śródoperacyjne – zmiana złośliwa. Rozpoznanie ostateczne – nacieki raka gruczołowego endometrioidalnego G2 z metaplastacją płaskonabłonkową jajnika lewego, stopień zaawansowania FIGO 1A. Przeprowadzono chemioterapię, opartą ponownie na karboplatynie i paklitakselu. Wykonano badanie mutacji BRCA, które nie wykazało mutacji typowych dla raka jajnika, a jedynie wariant mutacji uznany za nieistotny (BRCA2 V387F; 1387 G>T; BRACAnalysis Rearrangement Test, BART, laboratorium Myriad, USA).

Obecnie, po roku od zakończenia drugiego rzutu chemioterapii, pacjentka pozostaje bez objawów.

incision procedure of the abdominal cavity and resection of the ovarian cyst.

The operative course was uneventful. Intraoperative histopathological analysis suggested a benign lesion. Fourteen days after the operation, the final histopathological result was obtained, identifying the lesion to be grade 1 endometrioid cystadenocarcinoma with squamous epithelium. The patient refused a repeat operation and an extended procedure. Since the original conservative surgery included only a resection of the cyst, adjunctive chemotherapy (taxol and carboplatin) was administered. Having received 6 chemotherapy cycles, the patient was asymptomatic. Both CA-125 level and the US scan of the reproductive organs were normal. The patient remained under the care of the hospital's outpatient centre. After a 3-year follow-up period, she was considered fit for childbearing by the oncologist in charge of her case.

In February 2011, the patient was admitted for a scheduled caesarian section at 39 weeks of a normal pregnancy. A female infant was delivered, weighing 2850 g, in overall good health, Apgar score 10. While planning the delivery method, a simultaneous radical operation was suggested, but the patient refused yet one more time due to her further childbearing plans. In the course of the C-section, a remnant of the left ovary, normal contralateral ovary, and no macroscopic signs of a malignant disease in the remaining organs of the abdominal cavity were revealed. An intraoperative histopathological analysis of samples collected from both ovaries was conducted (no signs of malignancy), with greater omentum sample and peritoneal cavity lavage also collected (no signs of malignancy).

The patient remained under the care of the hospital's outpatient centre, with check-up appointments scheduled every 4–5 months and CA-125 level tested and US scan of the reproductive organs taken at every visit. In September 2014, abnormalities were revealed. In US scan, a lesion of non-uniform echogenicity, sized 48 × 35 mm was found, confirmed in a CT scan of the abdominal cavity on the following day. No other abnormalities were identified. The patient was admitted into the ward and enrolled for a vertical incision procedure of the abdominal cavity, complete hysterectomy, bilateral oophorectomy and removal of the greater omentum. Upon opening the abdominal cavity, a tumor located on the left side, approx. 10 cm large in perimeter, was found, with the remaining organs showing no lesions. An intraoperative analysis revealed the tumor to be malignant. The final diagnosis was grade 2 infiltrating endometrioid cystadenocarcinoma with squamous epithelium, FIGO stage 1A, located in the left ovary. The patient was treated with carboplatin and paclitaxel. BRCA mutation was tested, revealing no mutations typical for ovarian cancer, except for a mutation variant deemed to be insignificant (BRCA2 V387F; 1387 G>T; BRACAnalysis Rearrangement Test, BART, Myriad Genetic Laboratories, USA).

At present, one year upon the completion of the second course of chemotherapy, the patient remains asymptomatic.

## OMÓWIENIE

Ryzyko zachorowania na raka jajnika rośnie u nieródek, u kobiet obciążonych wywiadem rodzinnym w kierunku raka jajnika lub raka piersi, a także u tych, u których wcześniej wystąpiła pierwsza miesiączka. Wraz ze spadkiem częstości owulacji zmniejsza się ryzyko wystąpienia raka jajnika, stąd mniejsze ryzyko zachorowania wśród kobiet, które rozdziły i stosowały antykoncepcję hormonalną<sup>(7)</sup>. Wymienione czynniki ryzyka są udowodnione w przypadku kobiet w wieku okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym. U osób młodszych większe znaczenie mają zespoły genetyczne.

Prezentowana pacjentka w momencie rozpoznania choroby plany prokreacyjne miała jeszcze przed sobą. Wywiad rodzinny nie wskazał na istnienie rodzinnych zespołów nowotworowych, takich jak zespół Lynch czy rodzinny rak piersi i jajnika (*hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome*, HBOC). Wykonane badanie *BRCA* wykazało substytucję fenylalaniny waliną w pozycji 387 genu *BRCA2*. W przypadku takiej zmiany ryzyko raka jajnika jest nieokreślone – nie wiadomo, czy powoduje ona istotne zaburzenia w funkcji białka kodowanego przez gen *BRCA2*. Należy przypomnieć, że białko kodowane przez *BRCA2* jest zaangażowane w naprawę DNA przez rekombinację uszkodzeń obu nici DNA. U 10–15% pacjentek z rakiem jajnika można wykazać mutacje w *BRCA*, dla kilku z nich określono istotne ryzyko. W populacji polskiej, dosyć homogenicznej, są to mutacje 300T>G, 4153delA, 5382insC w genie *BRCA1*<sup>(8)</sup>.

Większość mutacji *BRCA2* występujących w naszej populacji najprawdopodobniej nieznacznie zwiększa ryzyko raka piersi. Ryzyko raka jajnika przy mutacji *BRCA2* jest szacowane na 11–27%<sup>(9)</sup>. Mutacje tego genu wiążą się również ze znacznym – chociaż dokładniej nieokreślonym – ryzykiem współistnienia raka jajnika oraz raków przewodu pokarmowego (głównie żołądka, jelita grubego, trzustki), i to zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn<sup>(10)</sup>.

Rak jajnika jest trudny do wykrycia; co więcej, nawet przy małych rozmiarach ogniska pierwotnego może dochodzić do przerzutów do narządów odległych<sup>(11)</sup>. Nowotwór szerzy się przez ciągłość w jamie otrzewnej i drogą naczyń chłonnych, rzadziej drogą naczyń krwionośnych<sup>(7)</sup>. W początkowym stadium objawy są niespecyficzne, dopiero wraz z progresją choroby stają się bardziej zauważalne<sup>(12)</sup>. Należą do nich: objawy dyzuryczne, wzdęcia, ból w obrębie miednicy mniejszej, wodobrzusze.

Prezentowana pacjentka została skierowana na operację z powodu torbieli jajnika, z podejrzeniem zmiany nienowotworowej, ostateczny wynik badania histopatologicznego był więc zaskoczeniem. Wyjaśnienie biologii raka i możliwości terapeutycznych wymagało wielu rozmów. Decyzja o zachowaniu narządu rodniczego powinna być w takich sytuacjach podejmowana w pełni świadomie, po konsultacjach z onkologiem, ginekologiem-położnikiem, psychologiem, a także po rozmowach z członkami najbliższej rodziny.

Chorem z diagnozą postawioną w okresie rozrodczym należy umożliwić badanie w kierunku najczęstszych mutacji

## DISCUSSION

The risk of ovarian cancer is higher in nulliparous women, women with a family history of ovarian or breast cancer as well as those with early menarche history. The risk of ovarian cancer declines along with the decrease in the frequency of ovulations, hence it is lower in women who have born children and used hormonal contraception<sup>(7)</sup>. There is evidence for the risk factors listed above to exist for women of perimenopausal and postmenopausal age. In young women, however, it is genetic syndromes that seem to play a greater role.

The patient we discuss here, when diagnosed with the disease had not been able to fulfill any of her childbearing potential. The family history showed no hereditary cancer syndromes such as Lynch syndrome or hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome (HBOC). *BRCA* test showed the substitution of valine for phenylalanine at position 387 of *BRCA2* gene. The risk of ovarian cancer has not been determined for such a mutation, as its impact on the function of *BRCA2* protein remains unknown. It is noteworthy that *BRCA2* protein is involved in DNA damage repair by facilitating recombination of both DNA strands. In 10–15% of ovarian cancer patients, *BRCA* mutations may be demonstrated, with a significant risk of ovarian cancer having been identified for several of them. In the Polish population (largely homogenous) the mutations include 300T>G, 4153delA, 5382insC in *BRCA1* gene<sup>(8)</sup>.

The majority of *BRCA2* mutations present in our population are likely to be associated with a slightly elevated risk of breast cancer. With *BRCA2* mutation, the risk of ovarian cancer is estimated at 11–27%<sup>(9)</sup>. Mutations of this gene are also associated with a substantial, even though not accurately determined, risk of concomitant ovarian and gastrointestinal cancer (mainly gastric cancer, colorectal cancer, and pancreatic cancer), in men and women alike<sup>(10)</sup>.

Ovarian cancer is difficult to find, with even small-sized primary foci being capable of spreading to remote organs<sup>(11)</sup>. The tumor either spreads by direct extension to the neighboring organs in the peritoneal cavity, or by the lymphatic pathway, less commonly by the hematogenous route<sup>(7)</sup>. The initial symptoms are nonspecific, becoming more evident as the disease progresses<sup>(12)</sup>, and may include dysuria, flatulence, tenderness or pain felt in the lesser pelvis, and ascites.

The patient whose case has been reported here was originally referred for a surgical procedure due to a cyst of the ovary, with a suspicion of a non-cancerous lesion, hence the conclusive result of the histopathological analysis came as a surprise. Multiple conversations with the patient were necessary to explain the biology of cancerous lesions and the therapeutic options available. The decision to spare the reproductive organs should in such cases invariably be made with the patient's full awareness of her circumstances, following consultations with an oncologist, gynecologist/obstetrician, and psychologist as well as with other

związanych z rakiem jajnika. Finch i wsp. sugerują, iż nosicielki mutacji *BRCA* powinny być informowane o tym, że pod warunkiem wczesnego – około 35. roku życia – wykonania ooforektomii obustronnej można osiągnąć znaczący spadek zachorowań na nowotwór jajnika (nawet o 77%). Ponadto wczesna ooforektomia może zmniejszyć liczbę pierwotnych raków otrzewnej wykrywanych w 20-letnim okresie obserwacji u nosicielek mutacji *BRCA*<sup>(13)</sup>. Prawdopodobnie nowotwór ten rozwija się z subklinicznych przerzutów obecnych już w trakcie zabiegu usunięcia jajników. Im wcześniej wykonana ooforektomia, tym mniejsze ryzyko pierwotnego raka otrzewnej, którego ryzyko szacowane jest na około 4% u kobiet z mutacją *BRCA1* i około 2% u kobiet z mutacją *BRCA2*.

U nosicielek mutacji obserwacja w kierunku wystąpienia raka piersi i nowotworów przewodu pokarmowego oraz działania prewencyjne powinny być dobierane indywidualnie<sup>(14)</sup>. Kobiety młode z rozpoznaniem raka jajnika trzeba informować, że w grupie wiekowej poniżej 55. roku życia przeżywalność jest istotnie lepsza niż wśród kobiet po menopauzie<sup>(15)</sup>. W przypadku zachorowania w wieku rozrodczym odsetek pięcioletnich przeżyć sięga 74–80% oraz poprawia się wraz z zaawansowaniem opieki medycznej i wprowadzaniem terapii indywidualnie dobranych – np. na podstawie oznaczenia mutacji *BRCA*<sup>(16)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Kobiety w wieku rozrodczym ze zdiagnozowanym rakiem jajnika powinny mieć wykonane oznaczenie mutacji *BRCA* i zapewnioną konsultację onkologiczną. Ponieważ u około 9–15% pacjentek po operacji oszczędzającej wystąpi nawrót choroby, niezwłocznie po zrealizowaniu przez kobiety planów prokreacyjnych należy jej zaproponować usunięcie macicy i przydatków. Konsultacja onkologiczna musi opierać się na dostępnych danych epidemiologicznych oraz wskaźnikach zachorowalności i przeżywalności. Poradę powinny otrzymać również krewni chorych z rozpoznaniem nowotworem jajnika, zwłaszcza wykrytym w młodym wieku i z potwierdzoną mutacją *BRCA*.

### 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. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2014.
2. Wojciechowska U, Didkowska J: Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Available from: <http://onkologia.org.pl/raporty> [Accessed 27 March 2016].

family members. The patients diagnosed with the disease while in their childbearing age should be referred for testing for the most common mutations associated with ovarian cancer. Finch *et al.* have recommended that carriers of *BRCA* mutation be informed that early (around 35 years old) bilateral oophorectomy facilitates a significant decline in ovary cancer incidence (up to 77%). What is more, early oophorectomy may reduce the number of primary peritoneal cancers detected in a 20-year follow-up period in *BRCA* mutation carriers<sup>(13)</sup>. This cancer presumably develops from subclinical metastases already present at the time of oophorectomy. The earlier oophorectomy is performed, the lower the risk of primary peritoneal cancer, whose risk is estimated at approx. 4% in women with *BRCA1* mutation and approx. 2% in women with *BRCA2* mutation.

In the mutation carriers, monitoring for breast cancer and gastrointestinal cancer as well as preventive measures should be personalized<sup>(14)</sup>. Young women with a diagnosis of ovarian cancer should be informed that in patients in the age group <55 years the survival rate is significantly higher than in postmenopausal ones<sup>(15)</sup>. In the case of ovarian cancer developed in childbearing age, the 5-year survival rate amounts to 74–80%, and has been continuously increasing along with the advances in available medical care and the introduction of individually-matched therapies, e.g. based on the identification of *BRCA* mutations<sup>(16)</sup>.

## SUMMARY

Women in childbearing age with diagnosed ovarian cancer should be tested for *BRCA* mutations and consulted by the oncologist. As 9–15% of patients who undergo fertility-sparing surgery ultimately relapse, hysterectomy and salpingo-oophorectomy should be suggested as soon as they consider their childbearing complete. Oncology consultation should be based on the available epidemiologic data as well as incidence and survival rates. The counseling should also be extended to cover the patient's female relatives, especially in the case of early-onset and confirmed *BRCA* mutation-related ovarian cancer.

### Conflict of interest

*The authors report no financial or personal links to other persons or organizations that could adversely affect the content, or claim rights to this publication.*

3. Auranen A, Joutsiniemi T: A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 437–444.
4. Kajiyama H, Mizuno M, Shibata K *et al.*: Recurrence-predicting prognostic factors for patients with early-stage epithelial ovarian cancer undergoing fertility-sparing surgery: a multi-institutional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 175: 97–102.

5. Kashima K, Yahata T, Fujita K *et al.*: Outcomes of fertility-sparing surgery for women of reproductive age with FIGO stage IC epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 121: 53–55.
6. Colombo N, Parma G, Lapresa MT *et al.*: Role of conservative surgery in ovarian cancer: the European experience. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 Suppl 3: 206–211.
7. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer; Beral V, Doll R, Hermon C *et al.*: Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371: 303–314.
8. Górski B, Byrski T, Huzarski T *et al.*: Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1963–1968.
9. Papi L, Putignano AL, Congregati C *et al.*: Founder mutations account for the majority of BRCA1-attributable hereditary breast/ovarian cancer cases in a population from Tuscany, Central Italy. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 497–504.
10. Jakubowska A, Scott R, Menkiszak J *et al.*: A high frequency of BRCA2 gene mutations in Polish families with ovarian and stomach cancer. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 955–958.
11. Nasioudis D, Sisti G, Kanninen TT *et al.*: Epidemiology and outcomes of squamous ovarian carcinoma; a population-based study. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 128–133.
12. Goff BA, Mandel L, Muntz HG *et al.*: Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer* 2000; 89: 2068–2075.
13. Finch APM, Lubinski J, Møller P *et al.*: Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1547–1553.
14. Jakubowska A, Nej K, Huzarski T *et al.*: BRCA2 gene mutations in families with aggregations of breast and stomach cancers. *Br J Cancer* 2002; 87: 888–891.
15. Oriel KA, Hartenbach EM, Remington PL: Trends in United States ovarian cancer mortality, 1979–1995. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 30–33.
16. Australian Cancer Network, National Breast Cancer Centre: Clinical Practice Guidelines for the Management of Women with Epithelial Ovarian Cancer. National Breast Cancer Centre, Camperdown, NSW 2004.

## 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.
  - Telefonicznie: 22 651 97 83.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.com.pl.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

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

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

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

**Layout of manuscripts**

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

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

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

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

**Abstract** – the second page of a manuscript. It should contain: for original papers and reviews between 200 and 250 words, for case reports between 100 and 150 words. The structure of the abstract of an original paper is as follows: Aim of the Study, Material and Methods, Results, Conclusions. Other types of papers do not require structured abstracts. In the abstract to a case report, apart from the aim and brief description of the disease history, conclusions should be mentioned as well – i.e. information concerning clinical relevance of the presented case. Acronyms and abbreviations are not allowed in abstracts.

Below the abstract, 3–5 key words should be provided based on the Index Medicus – Medical Subject Headings ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).

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

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

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

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

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

**Information about the conflict of interest** – a statement concerning the source of financing or information about the lack of such a conflict.

**Acknowledgements** – thanks to persons who contributed to the creation of the paper.

**References** – list of publications quoted in the paper, presented in the order of appearance. Arabic numerals placed in semicircular parentheses, without spaces between the comma and the following number should be used as reference marks. In original and review papers, at most 30 other publications may be referred to; in case reports – up to 15 papers. 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. kropkę, dwukropków, spacji itp.

Przykłady cytowań:

- artykuł:
  1. Pereira J, Phan T: Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist* 2004; 9: 561–570.
  2. Nyholt DR, Low SK, Anderson CA *et al.*: Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet* 2012; 44: 1355–1359.
- prace opublikowane jedynie z numerem DOI:
 

Ingersoll SB, Ahmad S, McGann HC *et al.*: Cellular therapy in combination with cytokines improves survival in a xenograft mouse model of ovarian cancer. *Mol Cell Biochem* 2015. DOI: 10.1007/s11010-015-2475-2.
- książka:
 

Eskander RN, Bristow RE (eds.): *Gynecologic Oncology: A Pocketbook*. Springer, New York 2015.
- rozdział w książce:
 

Cárdenes HR, Schilder JM, Roth LM: Vagina. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME (eds.): *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 5<sup>th</sup> ed., Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 591–622.

**Spis rycin** – zamieszczony za spisem piśmiennictwa, na kolejnej stronie, z użyciem numeracji arabskiej.

**Tabele** – każda na oddzielnej stronie, w nagłówku numer tabeli i jej tytuł, pod tabelą w formie przypisów wyjaśnienia skrótów zastosowanych w tabeli.

#### Przesyłanie prac do Redakcji

Prace są publikowane w „**Current Gynecologic Oncology**” w języku polskim i angielskim. Do Redakcji należy przesłać pracę w jednym z tych języków lub w obu, pod warunkiem że praca została przetłumaczona profesjonalnie. Pracę wraz z załącznikami należy 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 dołączonym 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). Autorzy zachowują prawa autorskie do swoich utworów bez żadnych innych ograniczeń. 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). The journal allows the author(s) to hold the copyright and retain publishing rights without restrictions. 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.