

# Current Gynecologic Oncology

Official publication of Polish Gynecological Oncology Society

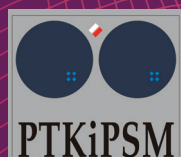
Organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej

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)

- |   |   |
|---|---|
| <p><b>s. 78</b> The prognostic significance of histology and treatment modality in stage IB1 squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the uterine cervix: SEER study 2004–2008</p> <p><b>s. 85</b> Investigation of radiation therapy for gynecologic cancer patients with supraclavicular lymph node metastases</p> <p><b>s. 89</b> Możliwości radiochemioterapii przedoperacyjnej w zaawansowanym raku sromu</p> <p><b>s. 97</b> Wpływ preparatów zawierających hialuroniany na niektóre parametry zaburzeń statyki narządów moczowo-płciowych u kobiet</p> <p><b>s. 104</b> Wyniki stosowania krioterapii i aplikacji powidonu jodowanego w eradykacji przetrwałej infekcji wysokoonkogenicznymi typami HPV</p> <p><b>s. 109</b> Wpływ używek na rozwój nowotworów ginekologicznych</p> <p><b>s. 117</b> Znaczenie PD-1 – receptora programowanej śmierci-1 – i jego ligandów w immunoterapii raka jajnika</p> <p><b>s. 121</b> Możliwości leczenia popromiennych przetok odbytniczko-pochwowych</p> | <p><b>s. 78</b> Znaczenie prognostyczne histologii guza i metody leczenia w przypadku raka płaskonabłonkowego, gruczolakoraka i raka gruczołowo-płaskonabłonkowego szyjki macicy w stadium IB1: badanie zapisów z rejestru SEER dotyczących lat 2004–2008</p> <p><b>s. 85</b> Analiza zastosowania radioterapii w leczeniu nowotworów kobiecych z przerzutami do węzłów chłonnych nadobojczykowych</p> <p><b>s. 89</b> Neoadjuvant chemoradiotherapy in advanced vulvar carcinoma</p> <p><b>s. 97</b> Effect of hyaluronate-containing preparations on certain parameters of urogenital organs statics disorders in women</p> <p><b>s. 104</b> The results of cryotherapy and local application of povidone-iodine in the eradication of persistent highly oncogenic HPV</p> <p><b>s. 109</b> Influence of recreational psychoactive substances on the development of gynecologic cancers</p> <p><b>s. 117</b> The role of PD-1 – a programmed cell death receptor 1 – and its ligands in ovarian cancer immunotherapy</p> <p><b>s. 121</b> Therapeutic options in radiation-induced rectovaginal fistula</p> |
|---|---|





*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.

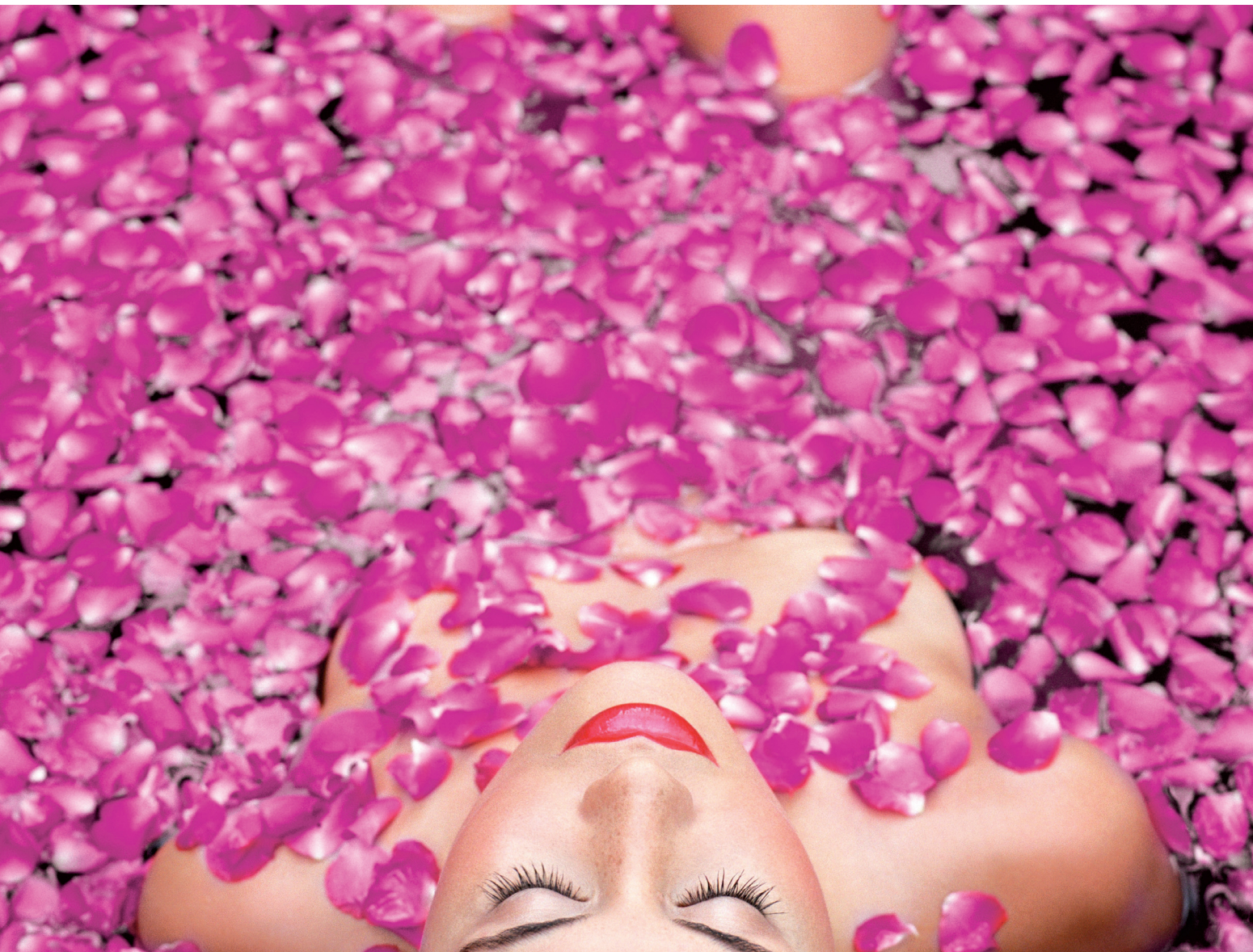
<http://info.symposion.pl/2016/albertnetterdays>



# CANDIVAC®

Suplement diety

## BĄDŹ ZE MNĄ INTYMNIE



CANDIVAC® zawiera  
**liofilizat grzybów:**

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

występujących w naturalnym  
środowisku pochwy

**oraz liofilizat bakterii:**

- *Propionibacterium acnes*.

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

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

# Current Gynecologic Oncology

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

## Publisher:

Małgorzata Pachecka

## Redakcja/Wydawnictwo:

Editorial office:

Medical Communications

ul. Powsińska 34

02-903 Warszawa

tel.: 22 651 97 83

e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl

www.ginekologia.com.pl

## Chief of Editorial Staff:

Małgorzata Pachecka

501 507 055

## Editorial Secretary:

Marcin Mruwczynski

501 235 577

marcin.mruwczynski@medical.pl

## Subscription:

Irena Pachecka

501 235 588

## Advertising:

Elżbieta Tkaczyk-Iwanicka

501 507 044

## Composition and setting:

Renata Sufczyńska

## Translation:

Biurowisko Tłumaczeń Lingua Line

## Proofreading:

Marta Durczyńska,

Marcin Mruwczynski

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

## Editor-in-Chief

*Redaktor Naczelny*

**Beata Śpiewankiewicz**

Warszawa

## Vice Editor-in-Chief

*Zastępca Redaktora Naczelnego*

**Jerzy Stelmachów**

Warszawa

## Associate Editor

*Redaktor Tematyczny*

**Agnieszka Nalewczyńska**

Warszawa

## Editorial Board

*Komitet Naukowy*

**Jörg Baltzer**

Niemcy

**Antoni Basta**

Kraków

**Tengiz Charkviani**

Tbilisi

**Janusz Emerich**

Gdańsk

**Gerald Gitsch**

Fryburg

**Robert Jach**

Kraków

**Vesna Kesić**

Belgrad

**Zbigniew Kojs**

Kraków

**Jolanta Kupryjańczyk**

Warszawa

**Maria Marchetti**

Padwa

**Janusz Marcickiewicz**

Göteborg

**Anna Markowska**

Poznań

**Janina Markowska**

Poznań

**Ryszard Poręba**

Tychy

**Marc Possover**

Kolonia

**Lukáš Rob**

Praga

**Andrzej Roszak**

Poznań

**Hüseyin Sahinbas**

Bochum

**Stefan Sajdak**

Poznań

**Joseph G. Schenker**

Jerozolima

**Jan Stencil**

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 Nalewczyńska  
e-mail: a.nalewczynska@op.pl

Zasady  
prenumeraty  
na stronie 116

Copyright 2016  
by Medical  
Communications

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

### PRACE ORYGINALNE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS ..... 78

#### Alex Herskovic, Weisi Yan, Paul Christos, Jason C. Ye, Dattatreya Nori, Akkamma Ravi

The prognostic significance of histology and treatment  
modality in stage IB1 squamous cell carcinoma,  
adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma  
of the uterine cervix: SEER study 2004–2008  
*Znaczenie prognostyczne histologii guza i metody  
leczenia w przypadku raka płaskonabłonkowego,  
gruczolakoraka i raka gruczołowo-płaskonabłonkowego  
szyjki macicy w stadium IB1: badanie zapisów  
z rejestru SEER dotyczących lat 2004–2008* ..... 78

#### Osamu Tanaka, Masahide Hayashi, Shinya Hayashi, Iida Takayoshi

Investigation of radiation therapy for gynecologic cancer  
patients with supraclavicular lymph node metastases  
*Analiza zastosowania radioterapii w leczeniu nowotworów  
kobięcych z przerzutami do węzłów chłonnych  
nadobojczykowych* ..... 85

#### Ryszard Krynicki, Agnieszka Nalewczyńska, Bogusław Lindner, Magdalena Kowalska, Beata Śpiewankiewicz

Możliwości radiochemioterapii przedoperacyjnej  
w zaawansowanym raku sromu  
*Neoadjuvant chemoradiotherapy in advanced  
vulvar carcinoma* ..... 89

#### Janina Markowska, Beata Sterlińska-Tulimowska

Wpływ preparatów zawierających hialuroniany  
na niektóre parametry zaburzeń statyki narządów  
moczowo-płciowych u kobiet  
*Effect of hyaluronate-containing preparations  
on certain parameters of urogenital organs statics  
disorders in women* ..... 97

#### Janina Markowska, Beata Sterlińska-Tulimowska, Wacław Śmiertka

Wyniki stosowania krioterapii i aplikacji powidonu  
jodowanego w eradykacji przetrwałej infekcji  
wysokoonkogennymi typami HPV  
*The results of cryotherapy and local application  
of povidone-iodine in the eradication of persistent  
highly oncogenic HPV* ..... 104

### PRACE POGLĄDOWE

REVIEWS ..... 109

#### Anna Markowska, Joanna Kaysiewicz, Anna Makówka, Rafał Staszewski, Janina Markowska, Monika Pawalowska

Wpływ używek na rozwój nowotworów ginekologicznych  
*Influence of recreational psychoactive substances  
on the development of gynecologic cancers* ..... 109

#### Anna Markowska, Stefan Sajdak, Jolanta Lubin, Janina Markowska

Znaczenie PD-1 – receptora programowanej śmierci-1 –  
i jego ligandów w immunoterapii raka jajnika  
*The role of PD-1 – a programmed cell death receptor 1 –  
and its ligands in ovarian cancer immunotherapy* ..... 117

#### Patrycja Wręczycka-Cegielną, Tomasz Cegielną, Roman M. Herman, Marcin Oplawski, Zbigniew Kojs

Możliwości leczenia popromiennych przetok  
odbytniczo-pochwowych  
*Therapeutic options in radiation-induced rectovaginal  
fistula* ..... 121

### REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS ..... 133



# Cicatridina®

Globulki dopochwowe z kwasem hialuronowym 5 mg

## SPECJALISTA W ZAKRESIE REGENERACJI BŁONY ŚLUZOWEJ

Produkt o największej ilości składników wspomagających proces regeneracji błony śluzowej pochwy.\*

### REGENERACJA



#### Kwas hialuronowy

Odgrywa istotną rolę w procesie gojenia się ran i regeneracji uszkodzonych tkanek.

### REGENERACJA



#### Wąkrotka azjatycka

Stymuluje ziarninowanie i bliznowacenie. Wykazuje silne działanie przeciwzapalne i przeciwbrzękowe.

### REGENERACJA



#### Aloes

Stymuluje odporność i wspomaga procesy gojenia ran. Posiada właściwości przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze.

### DZIAŁANIE PRZECIWPALNE



#### Nagietek

Wykazuje działanie antyseptyczne i przeciwbakteryjne.

### NATURALNY ANTYSEPTYK



#### Drzewo herbaciane

jest naturalnym antyseptykiem, wykazuje działanie antybakteryjne, przeciwgrzybicze, antywirusowe.



DOSTĘPNA RÓWNIEŻ

## Cicatridina® krem

Z kwasem hialuronowym 2 mg



### Regeneracja nabłonka

Wspomaga leczenie ran powierzchniowych i głębokich różnego pochodzenia.

W ginekologii m.in. cesarskie cięcie, plastyka pochwy, operacje laparoskopowe.

### BEZPIECZEŃSTWO



zawiera 5 naturalnych składników, dobrze tolerowanych przez organizm ludzki. Nie zawiera hormonów i parabenów.

### SKUTECZNOŚĆ



preparat dostępny na rynku polskim od 10 lat. Skuteczność potwierdzona wieloma badaniami na całym świecie, w tym w referencyjnych ośrodkach w Polsce.

### JAKOŚĆ



produkowana z najlepszej jakości surowców zgodnie z europejskimi standardami jakości.

Dystrybutor: MIRALEX Sp. z o.o. ul. Lotnicza 4, 64-920 Piła, tel. (61) 832-90-60, www.miralex.pl

\*Dotyczy produktów zawierających sól sodową kwasu hialuronowego.



Alex Herskovic<sup>1</sup>, Weisi Yan<sup>1</sup>, Paul Christos<sup>2</sup>, Jason C. Ye<sup>1</sup>,  
Dattatreyyudu Nori<sup>1</sup>, Akkamma Ravi<sup>1</sup>

Received: 26.05.2016  
Accepted: 14.06.2016  
Published: 29.07.2016

## The prognostic significance of histology and treatment modality in stage IB1 squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the uterine cervix: SEER study 2004–2008

Znaczenie prognostyczne histologii guza i metody leczenia w przypadku raka płaskonabłonkowego, gruczolakoraka i raka gruczołowo-płaskonabłonkowego szyjki macicy w stadium IB1: badanie zapisów z rejestru SEER dotyczących lat 2004–2008

<sup>1</sup> Radiation Oncology, Weill Cornell Medical College, New York Hospital Queens, New York, USA

<sup>2</sup> Biostatistics and Epidemiology, Weill Cornell Medical College, New York, USA

Correspondence: Alex Herskovic, MD, Radiation Oncology, Weill Cornell Medical College, 525 East 68<sup>th</sup> Street, New York, New York 10021, tel.: 212-746-3600, fax: 212-746-8749, e-mail: alh9074@nyp.org

### Abstract

**Objective:** To determine the significance of histology and treatment modality on overall survival and cause-specific survival in stage IB1 cervical carcinoma. **Methods:** Cases of stage IB1 squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the uterine cervix managed with either radical hysterectomy, definitive radiation therapy which may include external beam radiation therapy and/or vaginal brachytherapy, or total abdominal hysterectomy with adjuvant radiation therapy which may include external beam radiation therapy plus/minus vaginal brachytherapy were abstracted from the SEER database (2004–2008). Cause-specific survival was calculated using Kaplan–Meier, log-rank, and multivariable Cox regression analyses. **Results:** Five-year cause-specific survival for squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma were 94.4%, 97.3%, and 85.7%, respectively ( $p = 0.001$  by log-rank test). On multivariable Cox regression analysis, patients with squamous cell carcinoma were not more likely to die of cervical cancer than patients with adenocarcinoma (hazard ratio = 1.12, 95% confidence interval = 0.53–2.39); but patients with adenosquamous cell carcinoma were more likely to die of cervical cancer than patients with adenocarcinoma (hazard ratio = 3.65, 95% confidence interval = 1.41–9.44). Five-year cause-specific survival was 96.9%, 80.0%, and 92.4% for patients receiving radical hysterectomy, definitive radiation therapy, and total abdominal hysterectomy plus radiation therapy, respectively ( $p < 0.0001$  by log-rank test). On multivariable Cox regression analysis, patients who received definitive radiation therapy and patients who received total abdominal hysterectomy plus radiation therapy were more likely to die of cervical cancer than patients who received radical hysterectomy. **Conclusion:** In patients with stage IB1 cervical cancer, on multivariable Cox regression analysis, patients with squamous cell carcinoma were not more likely to die of cervical cancer than patients with adenocarcinoma; patients with adenosquamous cell carcinoma were more likely to die of cervical cancer than patients with adenocarcinoma. Patients who received either definitive radiation therapy or total abdominal hysterectomy plus radiation therapy were more likely to die of cervical cancer than patients who received radical hysterectomy.

**Key words:** cervical cancer, radiation, surgery

### Streszczenie

**Cel pracy:** Określenie wpływu histologii nowotworu oraz metody leczenia na całkowity czas przeżycia i czas przeżycia swoistego w przypadku raka szyjki macicy w stadium IB1. **Metody:** Analizowano zawarte w rejestrze SEER, obejmujące lata 2004–2008, przypadki raka płaskonabłonkowego, gruczolakoraka i raka gruczołowo-płaskonabłonkowego szyjki macicy w stadium IB1, w których zastosowano radykalną histerektomię, radykalną radioterapię, w tym napromienianie wiązką zewnętrzną i/lub brachyterapię douchwową, bądź całkowitą histerektomię brzuszna z radioterapią adiuwantową, w tym napromienianie wiązką zewnętrzną z brachyterapią douchwową lub bez niej. Czas przeżycia swoistego obliczono, wykorzystując analizę Kaplana–Meiera, test log-rank oraz wieloczynnikową analizę regresji Coxa. **Wyniki:** Pięcioletnie przeżycie swoiste w przypadku raka płaskonabłonkowego, gruczolakoraka oraz raka gruczołowo-płaskonabłonkowego wynosiło odpowiednio 94,4%, 97,3% i 85,7% ( $p = 0,001$  wg testu log-rank). Wieloczynnikowa analiza regresji Coxa wykazała,



że prawdopodobieństwo zgonu z powodu raka szyjki macicy u pacjentek z rakiem płaskonabłonkowym nie było wyższe niż u pacjentek z gruczolakorakiem (współczynnik ryzyka = 1,12; przedział ufności 95% = 0,53–2,39). Z kolei u pacjentek z rakiem gruczolowo-płaskonabłonkowym prawdopodobieństwo zgonu z powodu tego nowotworu było wyższe niż u pacjentek z gruczolakorakiem (współczynnik ryzyka = 3,65, przedział ufności 95% = 1,41–9,44). Pięcioletnie przeżycie swoiste wynosiło 96,9%, 80,0% i 92,4% u chorych, które zostały poddane odpowiednio radykalnej histerektomii, radykalnej radioterapii oraz całkowitej histerektomii brzusznej z radioterapią ( $p < 0,0001$  wg testu log-rank). Wieloczynnikowa analiza regresji Coxa wykazała większe prawdopodobieństwo zgonu z powodu raka szyjki macicy u pacjentek, które zostały poddane radykalnej radioterapii, oraz tych, które przeszły zabieg całkowitej histerektomii brzusznej z radioterapią, w porównaniu z chorymi, które poddano radykalnej histerektomii. **Wniosek:** U chorych na raka szyjki macicy w stadium IB1 wieloczynnikowa analiza regresji Coxa wykazała, że prawdopodobieństwo zgonu z powodu raka szyjki macicy u pacjentek z rakiem płaskonabłonkowym nie było większe niż u pacjentek z gruczolakorakiem, z kolei u chorych z rakiem gruczolowo-płaskonabłonkowym było wyższe niż u pacjentek z gruczolakorakiem. U pacjentek, które zostały poddane radykalnej radioterapii lub przeszły zabieg całkowitej histerektomii brzusznej z radioterapią, prawdopodobieństwo zgonu z powodu raka szyjki macicy było większe niż u chorych, które poddano radykalnej histerektomii.

**Słowa kluczowe:** rak szyjki macicy, radioterapia, operacja

## INTRODUCTION

Cervical cancer is the second most common cancer among women between the ages of 15–44 worldwide, with an estimated 527,624 new cases and 265,653 deaths annually<sup>(1)</sup>. In the past, cervical cancer was one of the leading causes of cancer death for US women. Over the past 40 years, the number of deaths decreased dramatically largely due to the nationwide implementation of effective cervical cancer screening methods<sup>(2)</sup>. Still, in the US an estimated 12,360 new cases and 4,020 deaths from cervical cancer were expected to occur in 2014<sup>(3)</sup>.

Approximately 50% of the cervical cancers in the US are diagnosed while the cancer is organ-confined<sup>(4)</sup>. Stage IA patients have an excellent 5-year survival rate of 95–100%, while stage IB patients have a more variable 5-year survival ranging from 60 to 90%<sup>(4,5)</sup>. Both primary surgical resection and definitive radiation therapy are acceptable treatment options for stage I cervical cancer<sup>(6)</sup>. The majority (75–80%) of the cervical cancers are squamous cell carcinomas (SCC), with the remainder (20–25%) comprised of the adenocarcinoma (AC) and adenosquamous (ASC) types; rare tumor types such as lymphoma, sarcoma, and melanoma account for less than 1% of all cervical cancers<sup>(7,8)</sup>.

FIGO stage IB1 cervical cancer is defined as either 1) microscopic disease that is more than 5 millimeters deep and more than 7 millimeters wide or 2) macroscopic disease that is up to 4 cm in diameter. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines recommend one of two treatment approaches for stage IB1 disease: 1) radical hysterectomy (RAH) + pelvic lymph node dissection ± para-aortic lymph node sampling or 2) pelvic external beam radiotherapy (EBRT) + vaginal brachytherapy (VBT) ± concurrent cisplatin-based chemotherapy. Recently, many patients have been treated with total abdominal hysterectomy (TAH) followed by adjuvant EBRT ± brachytherapy.

The aim of the current study is to examine the prognostic significance of histology and treatment modality in patients

in the SEER database recently diagnosed with and treated for stage IB1 carcinoma of the uterine cervix.

## METHODS

The SEER database collects cancer data from seventeen population-based cancer registries, and covers approximately 28% of US population<sup>(4)</sup>. We used the SEER (2004–2008) database to abstract patient demographics, tumor characteristics, and treatment modality for histologically confirmed FIGO stage IB1 carcinoma of the uterine cervix. The data was collected from 17 registries (including Alaska, Atlanta, California excluding SF/SJM/LA, Connecticut, Detroit, Hawaii, Iowa, Kentucky, Los Angeles, Louisiana, New Jersey, New Mexico, Rural Georgia, San Francisco, San Jose-Monterey, Seattle, Utah), and a total of 3,735 cases were identified. From these data we included patients diagnosed with SCC (ICD-03 codes 8052, 8070, 8071, 8072, 8076, 8082, 8083), AC (ICD-03 codes 8140, 8210, 8200, 8255, 8260, 8261, 8262, 8310, 8323, 8380, 8384, 8441, 8460, 8480, 8482, 8490), and ASC (ICD-03 codes 8015, 8481, 8560), and patients treated with RAH alone, definitive EBRT plus VBT, or TAH with adjuvant radiation (EBRT ± VBT). We excluded patients who were treated with RAH with VBT alone without EBRT as this was not recommended in the most recent updates of the national guidelines<sup>(9)</sup>.

## Statistical analysis

Descriptive statistics (including mean, standard deviation, median, range, frequency, and percent) were calculated to characterize the study cohort in relation to demographic, prognostic, and treatment factors of interest. The primary endpoints were overall survival (OS) and cause-specific survival (CSS). CSS was ascertained by selecting cervix cancer as the cause of death in the SEER database search. Deaths due to causes other than cervix cancer were censored when estimating CSS. CSS was defined as the time

from diagnosis until death from cervix cancer (or until date of last follow-up or death from other cause). OS was defined as the time from diagnosis until death from any cause (or until date of last follow-up if alive). Kaplan–Meier survival analysis was performed to evaluate OS/CSS and the log-rank test was employed to compare OS/CSS between 1) the three treatment modalities of interest (i.e., definitive radiation therapy – RT, RAH only, and TAH + RT), 2) the three histological subtypes of interest (i.e., SCC, AC, and ASC), and 3) other demographic/prognostic factors of interest (i.e., age, race, grade). Multivariable Cox proportional hazards regression analysis was performed to estimate the independent effect of treatment modality on CSS, controlling for histology, grade, and race. Competing-risks survival regression was also performed to adjust the multivariable CSS hazard ratios (HR) for the competing event of death due to causes other than cervix cancer (based on Fine and Gray’s proportional subhazards model). Kaplan–Meier analysis (comparing OS/CSS between the three treatment modalities) was also stratified by histology category. All *p* values are two-sided with statistical significance evaluated at the 0.05 alpha level. Ninety-five percent confidence intervals (95% CI) for HRs and subhazard ratios were calculated to assess the precision of the obtained estimates. All analyses were performed using SPSS version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) and Stata Version 13.0 (StataCorp, College Station, TX).

## RESULTS

The analysis included a total of 1,217 patients with histologically confirmed FIGO stage IB1 SCC, AC, and ASC of the uterine cervix, diagnosed and treated between 2004 and 2008. Tab. 1 lists the patient demographics

Race	
African-American	9.3%
Caucasian	79.8%
Other	10.8%
Histology	
Squamous-cell carcinoma	53.8%
Adenocarcinoma	32.0%
Adenosquamous cell carcinoma	6.3%
Grade	
1	15.4%
2	39.8%
3	32.0%
4	2.1%

Tab. 1. Study population characteristics (n = 1,217)

and tumor characteristics. Out of the study population, 9.3% were African-American, 79.8% were Caucasian, and 10.8% were classified as Other. In our study population, 53.8% had SCC histology, 32.0% had AC, and 6.3% had ASC; 7.3% had histology listed as other or unavailable; 15.4% had grade 1 disease, 39.8% had grade 2, 32.0% had grade 3, and 2.1% had grade 4.

The OS rates at 60 months for SCC, AC, and ASC were 90.7%, 94.8%, and 79.0%, respectively (Fig. 1). The difference between the three groups was statistically significant (*p* = 0.001 by log-rank test). The CSS rates at 60 months for SCC, AC, and ASC were 94.4%, 97.3%, and 85.7%, respectively (Fig. 2). The difference between the three groups was statistically significant (*p* = 0.001 by log-rank test). On multivariable Cox regression analysis (Tab. 2), patients with SCC were not more likely to die of cervical cancer than patients with AC (HR = 1.12, 95% CI = 0.53–2.39).

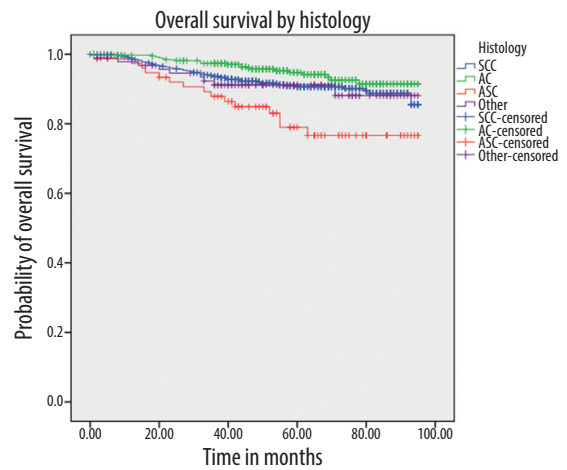


Fig. 1. Kaplan–Meier curve for OS by histology; SCC 60-month OS was 90.7%, AC 60-month OS was 79.0%, and ASC 60-month OS was 79.0%; *p* = 0.001 by log-rank test

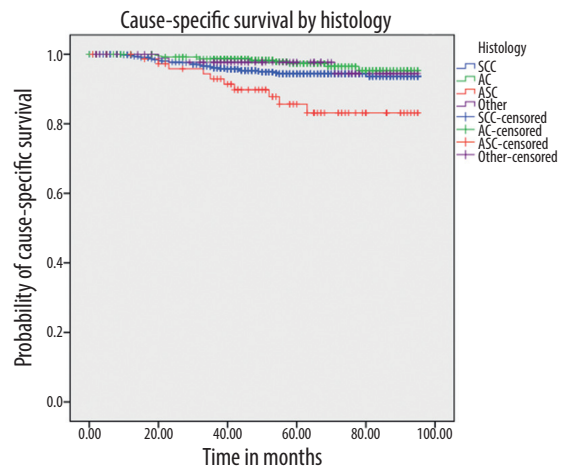


Fig. 2. Kaplan–Meier curve for CSS by histology; SCC 60-month CSS was 94.4%, AC 60-month CSS was 97.3%, and ASC 60-month CSS was 85.7%; *p* = 0.001 by log-rank test



Predictor	p value	Adjusted HR	95.0% CI for HR	
			Lower	Upper
Modality = RAH	(referent)			
Modality = Def. RT	<0.0001	8.28	4.02	17.02
Modality = TAH + RT	0.001	2.96	1.53	5.70
Grade = III/IV	0.02	2.08	1.13	3.83
Histology = AC	(referent)			
Histology = SCC	0.77	1.12	0.53	2.39
Histology = ASC	0.008	3.65	1.41	9.44
Histology = Other	0.35	0.37	0.05	2.95
Race = White	(referent)			
Race = Black	0.30	1.50	0.69	3.26
Race = Other	0.21	1.69	0.75	3.82

Tab. 2. Multivariable Cox regression model for predictors of CSS

Patients with ASC were more likely to die of cervical cancer than patients with AC (HR = 3.65, 95% CI = 1.41–9.44). The survival rates according to treatment modality were also analyzed. The 60-month OS rates for patients with stage IB1 were 94.0%, 75.4%, and 85.6% for RAH, definitive RT, and TAH + RT, respectively (Fig. 3). There was a statistically significant difference in OS between the three treatment types ( $p < 0.0001$  by log-rank test). The 60-month CSS rates were 96.9%, 80.0%, and 92.4% for RAH, definitive RT, and TAH + RT, respectively (Fig. 4). There was a statistically significant difference in CSS between the three treatment types ( $p < 0.0001$  by log-rank test).

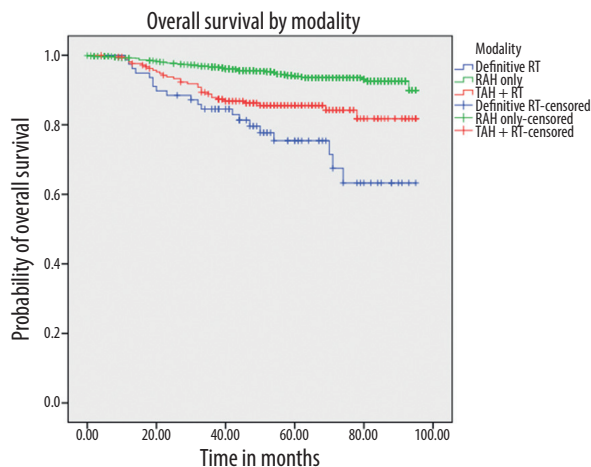


Fig. 3. Kaplan–Meier curve for OS by treatment modality; definitive RT 60-month OS was 75.4%, RAH 60-month OS was 94.0%, and TAH + RT 60-month OS was 85.6%;  $p < 0.0001$  by log-rank test

On multivariable Cox regression analysis (Tab. 2), patients who were treated with definitive RT were more likely to die of cervical cancer than patients who received RAH (HR = 8.28, 95% CI = 4.02–17.02). Patients who received TAH + RT were more likely to die of cervical cancer than patients who received RAH (HR = 2.96, 95% CI = 1.53–5.70).

An attempt was made to analyze the effect of treatment modality on OS and CSS for each histologic type alone. The 60-month OS rates for patients with stage IB1 SCC were 94.1%, 76.6%, and 84.0% for RAH, definitive RT, and TAH + RT, respectively (Fig. 5). There was a statistically

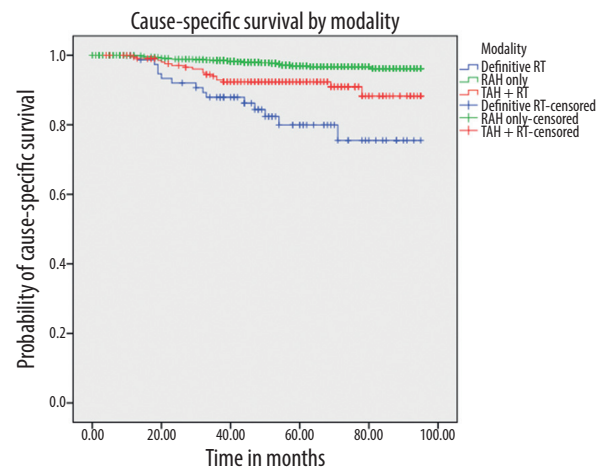


Fig. 4. Kaplan–Meier curve for CSS by treatment modality; definitive RT 60-month CSS was 80.0%, RAH 60-month CSS was 96.9%, and TAH + RT 60-month CSS was 92.4%;  $p < 0.0001$  by log-rank test

significant difference in OS between the three treatment types ( $p < 0.0001$  by log-rank test). The 60-month CSS rates for SCC patients were 97.3%, 81.3%, and 89.1% for RAH, definitive RT, and TAH + RT, respectively (Fig. 6). There was a statistically significant difference in CSS between the three treatment types ( $p < 0.0001$  by log-rank test). The 60-month OS rates for patients with stage IB1 AC were 97.0%, 64.9%, and 89.5% for RAH, definitive RT, and TAH + RT, respectively (see supplemental Fig. 7). There was a statistically significant difference in OS between the three treatment types ( $p < 0.0001$  by log-rank test). Unfortunately, there were an inadequate number of events to calculate CSS for AC or ASC by treatment modality, and also an inadequate number of events to calculate OS for ASC by treatment modality.

There was a non-significant trend towards higher age at diagnosis for African-American patients than for White or Other patients ( $p = 0.13$  by chi-square test). The effects of grade on CSS were also analyzed. On univariate analysis, grade 3 or 4 disease had worse CSS as compared to grade 1 or 2 disease ( $p < 0.0001$ ). Multivariable Cox regression demonstrated an increased risk of death from the disease with grade 3 or 4 disease as compared to grade 1 or 2 disease (HR = 2.08, 95% CI = 1.13–3.83). Adjustment for other causes of death (i.e., using competing-risks regression) did not materially alter the multivariable HRs or  $p$  values noted above.

## DISCUSSION

The incidence of SCC is decreasing while the incidence of AC and ASC is increasing<sup>(8,10,11)</sup>.

This makes understanding the impact of histology on clinical outcomes especially important.

In our study of patients with stage IB1 cervical carcinoma, histology was found to have a significant influence on CSS after adjusting for confounding factors. On multivariable analysis, ASC histology was found to have a significantly decreased CSS when compared with AC (HR = 3.65, 95% CI = 1.41–9.44). SCC was not found to have a significant difference in CSS when compared with AC on multivariable analysis.

A review of the literature identified other analyses of the impact of histology on CSS in cervical cancer, as summarized in Tab. 3.

Galic *et al.* analyzed 24,562 patients from the SEER database with stage IB1–IIA disease. They found that patients with AC had an increased HR of death from cervical cancer than patients with SCC (HR = 1.39, 95% CI = 1.23–1.56). They also found that patients with ASC had an increased HR of death from cervical cancer than patients with SCC (HR = 1.55, 95% CI = 1.32–1.82)<sup>(12)</sup>.

Look *et al.* published data from a prospective trial examining 813 cervical cancer patients with stage IB disease treated surgically. They found that patients with ASC had an increased HR of death from cervical cancer than patients

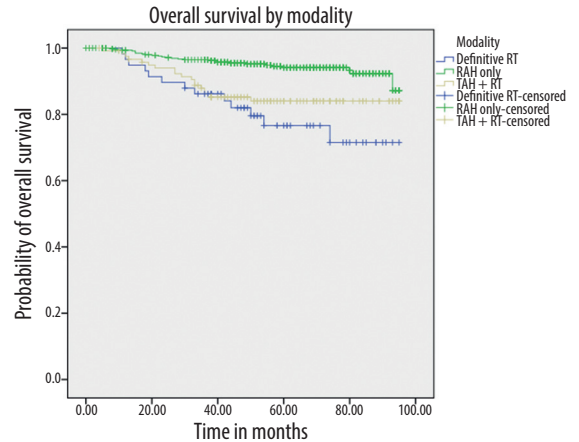


Fig. 5. Kaplan–Meier curve for OS by treatment modality for SCC only; definitive RT 60-month OS was 76.6%, RAH 60-month OS was 94.1%, and TAH + RT 60-month OS was 84.0%;  $p < 0.0001$  by log-rank test

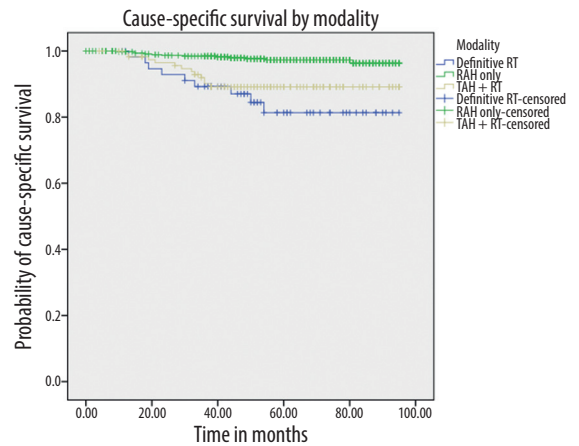


Fig. 6. Kaplan–Meier curve for CSS by treatment modality for SCC only; definitive RT 60-month CSS was 81.3%, RAH 60-month CSS was 97.3%, and TAH + RT 60-month CSS was 89.1%;  $p < 0.0001$  by log-rank test

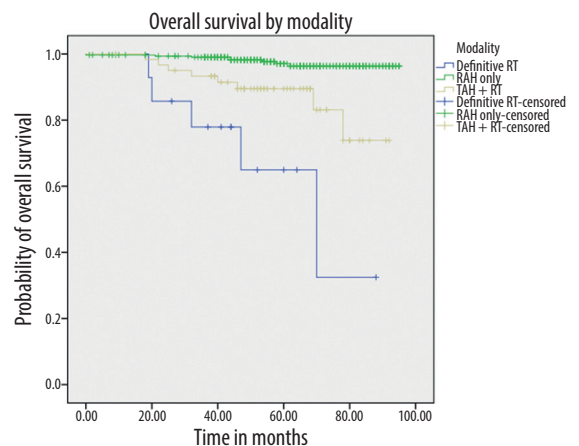


Fig. 7. Kaplan–Meier curve for OS by treatment modality for AC only; definitive RT 60-month OS was 64.9%, RAH 60-month OS was 97.0%, and TAH + RT 60-month OS was 89.5%;  $p < 0.0001$  by log-rank test



Histology	Stage(s)	HR of death	95% CI	p value	Referent histology	Source	Number of patients	Source of patients	Category
ASC	IB1	3.65	1.41–9.44	SS	AC	Current series	1217	SEER	Retrospective
SCC	IB1	1.12	0.53–2.39	NS	AC	Current series	1217	SEER	Retrospective
AC	IB1–IIA	1.39	1.23–1.56	SS	SCC	Galic <i>et al.</i>	24562	SEER	Retrospective
ASC	IB1–IIA	1.55	1.32–1.82	SS	SCC	Galic <i>et al.</i>	24562	SEER	Retrospective
ASC	IB	2.8	1.3–6.1	SS	AC	Look <i>et al.</i>	813	GOG Study	Prospective
ASC	IB	1.8	1.1–3.0	SS	SCC	Look <i>et al.</i>	813	GOG Study	Prospective
ASC	I–IV	1.35	1.20–1.51	SS	SCC	Vinh-Hung <i>et al.</i>	30989	SEER	Retrospective
Non-mucinous AC	I–IV	1.06	0.98–1.15	NS	SCC	Vinh-Hung <i>et al.</i>	30989	SEER	Retrospective
Mucinous AC	I–IV	1.52	1.12–1.88	SS	SCC	Vinh-Hung <i>et al.</i>	30989	SEER	Retrospective

Tab. 3. Published series on impact of histology on CSS in cervical cancer

with AC (HR = 2.8, 95% CI = 1.3–6.1). Patients with ASC also had an increased HR of death from cervical cancer than patients with SCC (HR = 1.8, 95% CI = 1.1–3.0)<sup>(13)</sup>.

Vinh-Hung *et al.* analyzed 30,989 patients from the SEER database with stage I–IV disease. Patients with ASC had an increased HR of death from cervical cancer as compared to patients with SCC (HR = 1.35, 95% CI = 1.20–1.51). Patients with non-mucinous AC were not at an increased risk of death from cervical cancer (HR = 1.06, 95% CI = 0.98–1.15). Patients with mucinous AC were at an increased risk of death from cervical cancer (HR = 1.52, 95% CI = 1.12–1.88)<sup>(11)</sup>.

As a group, these analyses seem to suggest ASC and AC have worse CSS than SCC, and that ASC has a worse CSS than AC, although a rigorous meta-analysis is outside of the scope of this discussion. Our data did not find a significant difference in CSS between AC and SCC; this may be due to our relatively small sample size compared to the other two SEER analyses described, or due to other limitations inherent to SEER which are described further below.

In early stage cervical carcinoma, both surgery and RT have been acceptable primary modalities of treatment<sup>(14)</sup>. In a landmark prospective trial, Landoni *et al.* examined 469 women with newly diagnosed stage IB and IIA cervical carcinoma and randomized them to RAH or radiotherapy (pelvic EBRT + VBT). Postoperative RT was given to patients with at least one pathologic risk factor identified during surgery. This study found no significant difference in OS or disease-free survival (DFS) between the two arms<sup>(6)</sup>.

In our study, comparing the outcomes of IB1 cervical carcinoma patients according to treatment type, definitive RT was associated with poorer outcomes. On multivariable Cox regression analysis, patients who were treated with definitive RT were more likely to die of the disease than patients who received RAH (HR = 8.28, 95% CI = 4.02–17.02). Patients who received TAH + RT were

more likely to die of the disease than patients who received RAH (HR = 2.96, 95% CI = 1.53–5.70). These findings do not concur with the results of the Landoni trial.

One possible explanation is the different distribution of histologies between the two study populations. In the Landoni trial, 88% of the study population was comprised of SCC, with the remainder being AC (10%) and small cell carcinoma (2%). In our study, 53.8% of our IB1 study population had SCC, 32.0% had AC, and 6.8% had ASC, with 7.8% of patients having other or unspecified histology. The result could reflect a decreased response of AC and ASC to radiation, as 38.8% of our IB1 population had AC or ASC. Indeed, 60-month OS was worse for AC patients treated with definitive RT than for SCC patients treated with definitive RT (64.9% versus 76.6%). However, given that these findings emerge from a subgroup analysis, caution should be taken in interpreting the results.

Currently, data on the clinical efficacy of RT for AC and ASC are limited. Eifel *et al.* retrospectively examined 160 patients with stage I AC of the cervix treated with either RAH, definitive RT, or TAH followed by adjuvant RT. The 5-year survival rates were similar in all three groups, but in a subgroup analysis pelvic recurrence was higher in the RAH group when the tumor size was 3 to 4 cm<sup>(9)</sup>. These investigators suggested that RT was effective against AC, and may be the preferred mode of treatment in larger AC tumors. Huang *et al.* retrospectively reviewed 148 patients with stage I–IVA AC or ASC of the cervix treated with definitive RT. The 5-year DFS for AC or ASC was 68% for non-bulky stage IB–IIA (tumor size ≤4 cm) and 38% for bulky stage IB–IIA (tumor size >4 cm), which was 20–35% lower than the updated 5-year DFS for their SCC population from a previous study. Furthermore, a greater proportion of AC or ASC tumors had residual disease after pelvic RT versus SCC<sup>(15)</sup>. These findings suggested a decreased response of AC or ASC tumors to RT.

However, there are a few inherent weaknesses to SEER that should cause any analysis of this database to be interpreted with caution. There is no central pathologic review or review of staging. There is also no quality assurance or review of how radiation was delivered. There is no chart review to determine if data was entered accurately into the database. There are several additional weaknesses inherent to a SEER-based analysis of outcomes in cervical cancer. Our results could be due to selection bias if we hypothesize that a greater proportion of patients were given definitive radiation due to their ineligibility for surgery. Also, information on pre-operative imaging is not available in the SEER database. Patients with findings suspicious for more advanced disease on such imaging may have been treated with radiotherapy rather than surgery, although this reasoning would not be documented in the SEER database. In addition, certain pathologic characteristics not documented in the SEER database, such as lymphovascular space invasion, are negative prognostic factors for this disease; clinicians may have referred these patients with a worse prognosis for radiation instead of surgery. Another inherent limitation of a SEER analysis is that clinically staged patients may have been up-staged based on intra-operative findings obtained through TAH or RAH. These higher-stage patients may have therefore been excluded from the analysis. All of these weaknesses could generate biases which would favor a better CSS in the surgical groups than in the definitive RT group. In view of this, it must be underscored that the findings of this retrospective study are not meant to direct or change the current management of stage IB1 cervical cancer. Rather, they indicate the need for further prospective studies to determine the optimal treatment strategy. In particular, it remains possible that different histologies of cervical cancer may require different therapeutic approaches, such as modifying the radiation dose to achieve maximum response. Especially in light of the changing patterns of histology in cervical cancer, this is a hypothesis which is important to investigate further.

#### Conflict of interest

Dr. Paul Christos was partially supported by the following grant: Clinical and Translational Science Center at Weill Cornell Medical College (UL1-TR000457-06). The authors have no other conflicts of interest to report.

#### References

1. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre): Human Papillomavirus and Related Diseases Report. Available from: [www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf](http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf), 2016.
2. National Institutes of Health: Cervical Cancer. NIH Consensus Statement 1996; 14: 1–38.
3. National Cancer Institute: Cervical Cancer. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/cervical>, 2015.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M *et al.*: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. National Cancer Institute, Bethesda, MD. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/). 2011.
5. Greene FL, Page DL, Fleming ID *et al.*: AJCC Cancer Staging Manual. 6<sup>th</sup> ed., Springer, New York 2002.
6. Landoni F, Maneo A, Colombo A *et al.*: Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib–IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535–540.
7. Pazdur R, Wagman LD, Comphausen KA *et al.* (eds.): Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 13<sup>th</sup> ed., UBM Medica, Norwalk 2010.
8. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR *et al.*: The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States – a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 97–105.
9. Eifel PJ, Burke TW, Delclos L *et al.*: Early stage I adenocarcinoma of the uterine cervix: treatment results in patients with tumors less than or equal to 4 cm in diameter. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 199–205.
10. Liu S, Semenciw R, Mao Y: Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women. *CMAJ* 2001; 164: 1151–1152.
11. Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G *et al.*: Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC Cancer* 2007; 7: 164.
12. Galic V, Herzog TJ, Lewin SN *et al.*: Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 287–291.
13. Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL *et al.*: An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 304–311.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer. In: National Comprehensive Cancer Network. Available from: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf), 2012.
15. Huang YT, Wang CC, Tsai CS *et al.*: Long-term outcome and prognostic factors for adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 429–436.



Osamu Tanaka<sup>1</sup>, Masahide Hayashi<sup>2</sup>, Shinya Hayashi<sup>2</sup>, Iida Takayoshi<sup>1</sup>

## Investigation of radiation therapy for gynecologic cancer patients with supraclavicular lymph node metastases

Analiza zastosowania radioterapii w leczeniu nowotworów kobiecych z przerzutami do węzłów chłonnych nadobojczykowych

<sup>1</sup> Department of Radiation Oncology, Gifu Municipal Hospital, Gifu, Japan

<sup>2</sup> Department of Radiation Oncology, Gifu University Hospital, Gifu, Japan

Correspondence: Osamu Tanaka, MD, Department of Radiation Oncology, Gifu Municipal Hospital, 7-1 Kashima-cho, Gifu City, Gifu 500-8513, Japan, tel.: +81-58-251-1101, fax: +81-58-251-1102, e-mail: c.bluered@gmail.com

### Abstract

**Purpose:** The aim of this study was to retrospectively investigate the benefit of radiotherapy for supraclavicular lymph nodes by determining the characteristics and survival of patients with recurrent gynecologic cancer after definitive radiotherapy. **Material and methods:** We reviewed the treatment outcomes of 18 gynecologic cancer patients with supraclavicular lymph nodes metastases treated. Twelve cervical cancer patients, 4 corporeal cancer patients and 2 ovarian cancer patients were investigated. Tumor responses, adverse events and the overall survival were examined. **Results:** The median overall survival was 12 months. The 1- and 2-year overall survival rates were 48.6% and 9.7%, respectively. The 2-year local control rate was 75.8%. Following therapy, the symptom of pain was relieved in 2 patients (2/2), and edema and swelling were improved in 6 out of 7 symptomatic patients. Eleven asymptomatic patients did not develop any symptoms during the follow-up period. Common Terminology Criteria for Adverse Events grade 2 toxicities were found in 5 patients (2 dermatitis and 4 hematologic toxicities), and grade 3 toxicities were found in 3 patients (3 hematologic toxicities). **Conclusion:** Radiotherapy for supraclavicular lymph nodes is effective as palliative irradiation. The 2-year local control rate was 75.8% in patients receiving this therapy, their symptoms improved and asymptomatic patients did not become symptomatic during the follow-up period. Radiotherapy for supraclavicular lymph nodes metastases is therefore recommended for preserving the patient's life.

**Key words:** palliative radiotherapy, gynecologic cancer, metastasis

### Streszczenie

**Cel pracy:** Celem badania była retrospektywna ocena korzyści wynikających z zastosowania radioterapii na okolicę węzłów chłonnych nadobojczykowych poprzez określenie charakterystyki chorych z nawracającymi nowotworami ginekologicznymi po radykalnej radioterapii oraz parametrów ich przeżycia. **Materiał i metody:** Przeanalizowano wyniki leczenia 18 chorych na nowotwory kobiece z poddanymi terapii przerzutami do węzłów chłonnych nadobojczykowych. Praca obejmowała 12 pacjentek z rakiem szyjki macicy, 4 pacjentki z rakiem trzonu macicy oraz 2 pacjentki z rakiem jajnika. Badano odpowiedź guzów na leczenie, zdarzenia niepożądane oraz całkowity czas przeżycia chorych. **Wyniki:** Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 12 miesięcy, a odsetki rocznych i dwuletnich przeżyć całkowitych – odpowiednio 48,6% i 9,7%. Uzyskano dwuletnią kontrolę miejscową na poziomie 75,8%. Leczenie uśmierzyło ból u 2 pacjentek (2/2), natomiast obrzęk i opuchlizna zmniejszyły się u 6 spośród 7 chorych objawowych. U 11 bezobjawowych chorych nie rozwinęły się w okresie obserwacji żadne objawy. Toksyczność 2. stopnia wg klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events wystąpiła u 5 pacjentek (2 przypadki zapalenia skóry i 4 przypadki toksyczności hematologicznej), natomiast objawy toksyczności 3. stopnia zaobserwowano u 3 chorych (3 przypadki toksyczności hematologicznej). **Wniosek:** Stosowanie radioterapii na okolicę nadobojczykowych węzłów chłonnych to skuteczny sposób napromieniania paliatywnego. Odsetek dwuletniej kontroli miejscowej u chorych otrzymujących to leczenie wyniósł 75,8%. Odnotowano poprawę w zakresie objawów, a u chorych bezobjawowych nie wystąpiły w okresie obserwacji żadne symptomy. Stosowanie radioterapii w leczeniu przerzutów do węzłów chłonnych nadobojczykowych jest zatem zalecanym sposobem przedłużania życia pacjentom.

**Słowa kluczowe:** radioterapia paliatywna, nowotwory kobiece, przerzuty

## INTRODUCTION

For patients with gynecologic cancer, the pattern of lymphatic spread appears to be stepwise from the pelvic lymph nodes to the para-aortic lymph nodes (PANs) and ultimately to the supraclavicular lymph nodes (SCNs)<sup>(1–10)</sup>. The prognosis is dismal in patients with gynecologic cancer with SCN metastases, and patients with symptoms of pain experience a decline in their quality of life. However, few studies have so far been performed to determine the benefits of treatment for SCN metastases in this population. Therefore, we retrospectively evaluated the benefits and adverse events of radiotherapy (RT) for SCN metastases.

## MATERIAL AND METHODS

We retrospectively investigated the local control rate, overall survival (OS) rate and palliative effect of RT for patients with gynecologic cancer with SCN metastases. We reviewed the treatment outcomes of 18 gynecologic cancer patients with SCN metastases treated by RT between 2004 and 2014 at our hospital. The patient characteristics are shown in Tab. 1.

Age (years)	
Median	56
Range	35–81
Performance Status (%)	
0	10 (55.6%)
1	7 (38.9%)
2	1 (5.6%)
Primary tumor (%)	
Cervical cancer	12 (66.7%)
Endometrial cancer	4 (22.2%)
Ovarian cancer	2 (11.1%)

Histology (%)	
Squamous cell carcinoma	11 (61.1%)
Other	7 (38.9%)
The size of primary tumor (mm)	
Median	51
Range	15–105
FIGO stage at the first treatment (%)	
I	2 (11.1%)
II	1 (5.6%)
III	7 (38.9%)
IV	8 (44.4%)

Tab. 1. Patient characteristics

## Statistics

The following analyses were used in this study: the Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) to evaluate the tumor response; the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), ver. 4.0, to evaluate adverse events; and the Kaplan–Meier method to evaluate the OS rate.

Significant differences were evaluated using the log-rank test.

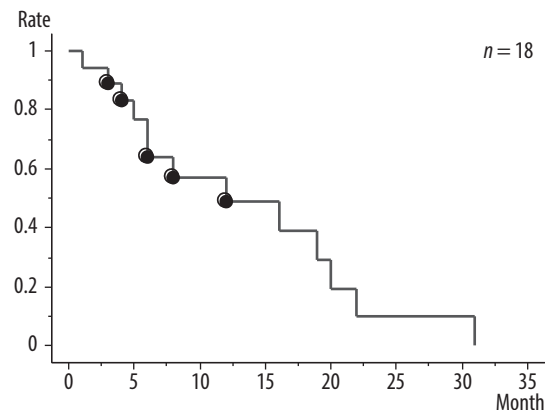
## RESULTS

### Overall survival rate

The median overall survival time was 12 months.

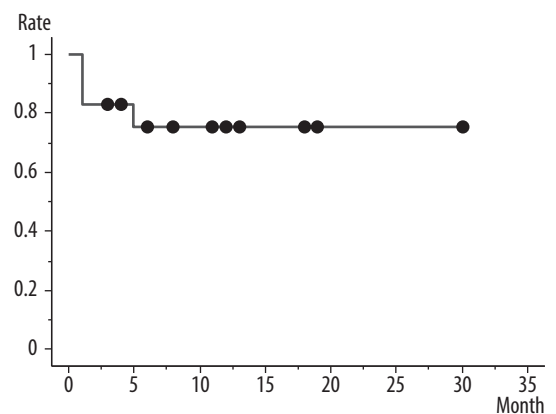
The 1- and 2-year OS rates were 48.6% and 9.7%, respectively (Fig. 1).

Complete and partial responses (CR and PR) were observed in 1 and 11 patients, respectively. Stable disease and progressive disease were observed in 4 and 2 patients, respectively. The effective rates (CR + PR) for cervical cancer, endometrial cancer and ovarian cancer were 83.7% (10/12 patients), 25% (1/4 patients) and 50% (1/2 patients), respectively. The 2-year local control rate was 75.8% (Fig. 2).



Median OS time: 12 months; 1-year OS: 48.6%, 2-year OS: 9.7%

Fig. 1. Overall survival rate



2-year local control rate: 75.8%

Fig. 2. Local control rate



### Palliative effect on the symptoms at SCN

There were 7 symptomatic patients. Of these patients, 2 developed symptoms of pain, which was relieved following therapy (2/2; 100%). Edema and swelling were also present in these patients and subsequently improved in 6 out of 7 patients (85.7%) following therapy. Eleven asymptomatic patients did not develop any symptoms during the follow-up period.

### CTCAE grades 2–5 acute toxicities

CTCAE grade 2 toxicities were found in 5 out of 18 patients; 2 patients had dermatitis and 4 had hematologic toxicities. Grade 3 toxicities were found in 3 out of 18 patients, all of whom had hematologic toxicities. None of the patients developed grade 4 or 5 toxicities. Prognostic factors are shown in Tab. 2.

### Recurrence type

Patients with distant metastasis limited to the SCN and/or PAN had significantly better prognoses compared to patients with distant metastasis beyond the SCN and/or to other organs during SCN treatment. Furthermore, the extensive type was significantly associated with a decreased overall survival ( $p = 0.0305$ ).

## DISCUSSION

### Prognosis

The prognosis is dismal in patients with gynecologic cancer with SCN metastases<sup>(4-6)</sup>. The 1-year OS rates for cervical cancer, corporeal cancer and ovarian cancer were 42.2%, 59.5% and 72.4%, respectively. The 3-year OS rates for cervical cancer, corporeal cancer and ovarian cancer were 16.4%, 29.0% and 35.2%, respectively. The 5-year OS rates for cervical cancer, corporeal cancer and ovarian cancer were 9.3%, 20.1% and 18.6%, respectively.

### Overall survival

Lee *et al.* reported that RT with chemotherapy as active therapy may provide favorable results for cervical cancer patients with SCN metastases but no evidence of distant metastasis<sup>(7)</sup>. Furthermore, Hong *et al.* reported that patients with SCN metastases had a longer survival time than those with other metastases (except PAN)<sup>(8)</sup>. The median survival time was reported to be 7.5 months in 14 cervical cancer patients with SCN metastases<sup>(2)</sup>. Lee *et al.* reported that a cervical cancer patient with primary SCN metastasis was not incurable<sup>(7)</sup>.

Ho *et al.* reported that a latency period of <2 years, SCC-Ag levels of 4 ng/mL, recurrence beyond the SCN, and

Factor	n	Factor	n	p
<b>Primary local effect</b> Complete response and partial response (CR + PR)	12	Stable disease and progressive disease (SD + PD)	6	0.0658
<b>Primary</b> Cervical cancer	12	Other	6	0.6752
<b>BED10</b> <60.9 Gy (median)	9	≥60.9 Gy (median)	9	0.1419
<b>Age</b> <56 years (median)	9	≥56 years (median)	9	0.2719
<b>Symptom at SCN</b> Yes	11	No	7	0.7677
<b>Treatment methods</b> Chemoradiotherapy	13	Radiotherapy alone	5	0.4104
<b>Appearance of PAN meta</b> Before SCN meta	11	At the same time as SCN meta	5	0.8611
<b>Time to SCN treatment</b> <10 months (median) <24 months	8 14	≥10 months (median) ≥24 months	10 4	0.3126 0.8672
<b>SCC</b> <4 ng/mL	4	≥4 ng/mL	7	0.9065
<b>Recurrence type</b> Limited type	7	Extensive type	11	<b>0.0305</b>

Tab. 2. Investigation of prognostic factors

a standardized uptake value (SUV) of fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) of <4.3 or >8 were significant adverse prognostic factors<sup>(3)</sup>.

Our investigation showed similar results. In particular, if the recurrence type is limited, then it may be curable using additional radiotherapy for SCN. Furthermore, even if the disease is extensive, it is possible to control the pain, swelling and redness, thereby improving the patient's quality of life. Cervical cancer with SCN metastasis is a localized disease and we speculate that aggressive therapy, including systemic therapy, may improve the outcomes due to the patterns of lymphatic spread in cervical cancer. Shin and colleagues reported that patients with SCN involvement treated with concurrent chemoradiotherapy showed favorable survival outcomes (3-year OS rate of 63.6% and 3-year progression-free survival rate of 56.4%) with acceptable toxicities<sup>(10)</sup>. However, randomized control trials with a larger cohort size are necessary to determine the role of SCN RT.

## CONCLUSION

The prognosis is dismal in patients with gynecologic cancer with SCN metastases. However, RT for SCN is effective as palliative irradiation because it had a good 2-year local control rate (75.8%), improved the patients' symptoms and asymptomatic patients did not develop any symptoms during the follow-up period.

### Conflict of interest

No financial support or conflicts of interest exist in association with this study.

## References

1. Beyer FD Jr, Murphy A: Patterns of spread of invasive cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1965; 18: 34–40.
2. Tran BN, Grigsby PW, Dehdashti F *et al.*: Occult supraclavicular lymph node metastasis identified by FDG-PET in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 572–576.
3. Ho KC, Wang CC, Qiu JT *et al.*: Identification of prognostic factors in patients with cervical cancer and supraclavicular lymph node recurrence. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 253–256.
4. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F *et al.*: Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26<sup>th</sup> Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1: S43–S103.
5. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P *et al.*: Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26<sup>th</sup> Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1: S105–S143.
6. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P *et al.*: Carcinoma of the ovary. FIGO 26<sup>th</sup> Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1: S161–S192.
7. Lee SH, Lee SH, Lee KC *et al.*: Radiation therapy with chemotherapy for patients with cervical cancer and supraclavicular lymph node involvement. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 159–167.
8. Hong JH, Tsai CS, Lai CH *et al.*: Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 249–257.
9. Chao A, Ho KC, Wang CC *et al.*: Positron emission tomography in evaluating the feasibility of curative intent in cervical cancer patients with limited distant lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 172–178.
10. Shin JW, Lee KC, Lee SH *et al.*: Concurrent chemoradiation therapy in cervical cancer with para-aortic lymph node involvement. *Korean J Gynecol Oncol* 2007; 18: 108–113.



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

Received: 07.06.2016  
Accepted: 22.06.2016  
Published: 29.07.2016

## Możliwości radiochemioterapii przedoperacyjnej w zaawansowanym raku sromu

### Neoadjuvant chemoradiotherapy in advanced vulvar carcinoma

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

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

Adres do korespondencji: Dr n. med. Ryszard Krynicki, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: ryszard.krynicki@interia.pl

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

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

Correspondence: Ryszard Krynicki, MD, PhD, Department of Gynecologic Oncology, Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw, W.K. Roentgena 5, 02-781 Warsaw, Poland, e-mail: ryszard.krynicki@interia.pl

#### Streszczenie

**Wstęp:** W zaawansowanym raku sromu przy nieresekwalnych zmianach trwałe wyleczenie jest rzadkością. W przeszłości szansą na poprawę wyleczalności były rozległe zabiegi egzenteracyjne, prowadzące do znacznego okaleczenia i upośledzenia funkcjonowania chorych. Alternatywnym sposobem leczenia zaawansowanego raka sromu stała się przedoperacyjna lub samodzielna radiochemioterapia. Chemiowrażliwość raka sromu jest dość dobrze udokumentowana. Zastosowanie synchronicznej chemioterapii nasila co prawda wczesne odczyny popromienne, ale redukcja dawek całkowitych o 15–20% w stosunku do tych, jakie należy podawać w przypadku samodzielnego napromieniania, pozwala na uzyskanie korzystnego indeksu terapeutycznego. **Celem pracy** było ustalenie miejsca radiochemioterapii w przedoperacyjnym leczeniu zaawansowanego raka sromu. **Materiał i metoda:** Od 2005 do 2013 roku w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie leczono napromienianiem 24 chore w wieku 48–81 lat (średnia: 64 lata) z płaskonabłonkowym rakiem sromu o zaawansowaniu FIGO III i IV. Pacjentki były napromieniane fotonami X 15 MeV i (lub) elektronami o energiach 9–15 MeV na obszar sromu oraz węzłów chłonnych pachwinowych i miednicy. Dawki całkowite na srom to 54–65 Gy (w zależności od rozległości nacieku), na węzły chłonne miednicy i pachwinowe – 45–65 Gy. Chemioterapia: 5-fluorouracyl w 96-godzinny wlew w dobowej dawce 750–1000 mg/m<sup>2</sup> i cisplatyna w dawce 50–75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, podawane w 1. i 5. tygodniu napromieniania. **Wyniki:** Całkowitą regresję guza uzyskano u 11 (46%) pacjentek, częściową – u 12 (50%); u 1 (4%) chorej stwierdzono progresję choroby. U 12 kobiet z częściową regresją po operacji nie stwierdzono raka, u 3 (25%) – jedynie popromienne uszkodzenia. Nawroty choroby leczono operacyjnie, a w przypadku braku zgody pacjentki albo zaawansowania uniemożliwiającego operację wdrażano leczenie systemowe. **Wnioski:** W zaawansowanym raku sromu radiochemioterapia przedoperacyjna z wysokim odsetkiem odpowiedzi powinna być metodą z wyboru. Regresja nowotworu po napromienianiu pozwala na wykonanie mniej okaleczającego zabiegu chirurgicznego. Decyzję o kwalifikacji do leczenia w zaawansowanym raku sromu powinni podejmować wspólnie ginekolodzy onkolodzy i radioterapeuci – sprzyja to wyborowi optymalnej metody.

**Słowa kluczowe:** zaawansowany rak sromu, radiochemioterapia przedoperacyjna, regresja guza, odczyny popromienne

#### Abstract

**Introduction:** In advanced vulvar carcinoma with unresectable lesions, permanent curing is rare. In the past, extensive exenteration surgeries offered a chance for improvement but led to considerable mutilation and impairment of functioning. An alternative method of treating advanced vulvar carcinoma is neoadjuvant chemoradiotherapy or sole chemoradiotherapy. At present, chemosensitivity of vulvar carcinoma is well-documented. The application of synchronous chemotherapy with total dosage reduction by 15–20% in relation to radiotherapy allows for obtaining a favorable diagnostic index. **The aim of the study** was to determine the position of chemoradiotherapy in preoperative treatment of vulvar carcinoma.

**Material and methods:** From 2005 to 2013, radiation therapy was applied in 24 patients aged 48–81 (mean age was 64) with squamous cell carcinoma of the vulva in FIGO stage III and IV. The therapies were conducted in the Department of Gynecologic Oncology of the Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw (Poland). The patients' vulvar region as well as inguinal and pelvic lymph nodes were irradiated with 15 MeV photons and/or 9–15 MeV electrons. The total doses used on vulva ranged from 54 to 65 Gy depending on the extensiveness of the infiltration. The dose used on the pelvic and inguinal lymph nodes ranged from 45 to 65 Gy. Chemotherapy: 750–1,000 mg/m<sup>2</sup> of 5-FU administered as a 96-hour infusion and 50–75 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin on day 1 administered in the 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> weeks of radiotherapy. **Results:** Complete regression was obtained in 11 (46%) patients, partial regression in 12 (50%) patients and in 1 (4%) case, disease progression was observed. After the surgery, no carcinoma was detected in 3 (25%) out of 12 patients with partial regression; merely post-radiation damage was found. The instances of relapse were treated surgically and when the patient had not given consent or when the progression of the disease prevented surgery, systemic treatment was applied. **Conclusions:** In advanced vulvar carcinoma, neoadjuvant chemoradiotherapy with a high proportion of response should be a method of choice. Regression of carcinoma after irradiation allows for performing less mutilating surgeries. For optimal treatment selection, a decision concerning qualification for treatment in advanced vulvar carcinoma should be made together by a gynecologic oncologist and radiotherapist.

**Key words:** advanced vulvar carcinoma, neoadjuvant chemoradiotherapy, tumor regression, radiation reaction

## WSTĘP

Rak sromu jest chorobą rzadko występującą; stanowi około 2,5–5% wszystkich nowotworów narządów płciowych u kobiet. W Polsce w 2010 roku odnotowano 491 nowych zachorowań i 273 (55,6%) zgonów z powodu tej choroby<sup>(1)</sup>. Polskie pacjentki z rakiem sromu zbyt późno zgłaszają się do lekarza. Dużą grupą chorych są kobiety starsze, obciążone licznymi chorobami współistniejącymi, z rejonów wiejskich, często o niskim statusie społecznym. Rak sromu wykazuje tendencję do szerzenia się przede wszystkim drogą naciekania sąsiednich struktur i przerzutów do węzłów chłonnych pachwinowo-udowych. Radykalne usunięcie wszystkich zmian nowotworowych wymaga bardzo rozległych zabiegów, nierzadko okaleczających. W niskich stopniach klinicznego zaawansowania raka sromu podstawową metodą leczenia jest chirurgia. Radykalne wycięcie sromu i węzłów chłonnych pachwinowo-udowych w I i II stopniu zaawansowania choroby daje szansę na uzyskanie około 80% przeżyć 5-letnich. W przypadku stopni III i IV odsetek ten drastycznie spada, a przy stwierdzeniu nieresekwalnych zmian trwałego wyleczenia należą do rzadkości<sup>(2)</sup>. W przeszłości szansą na poprawę wyleczalności były rozległe zabiegi egzenteracyjne, prowadzące do znacznego okaleczenia i upośledzenia funkcjonowania chorych. Wobec powyższego priorytetem stało się opracowanie alternatywnych metod leczenia. Tą alternatywną metodą jest obecnie przedoperacyjna lub definitywna radiochemioterapia. Od pewnego czasu radiochemioterapia stosowana w leczeniu chorych na zaawansowanego raka sromu stanowi przedmiot intensywnych badań<sup>(3–5)</sup>. Dotychczasowe doświadczenia związane z wykorzystaniem radiochemioterapii w leczeniu nowotworów o wielu innych lokalizacjach potwierdziły wysoką skuteczność tych schematów terapeutycznych. Chemio-wrażliwość raka sromu jest dość dobrze udokumentowana<sup>(6)</sup>. Zastosowanie synchronicznej chemioterapii nasila co prawda wczesne odczyny popromienne, ale redukcja dawek

## INTRODUCTION

Vulvar carcinoma is a rare neoplasm. It accounts for 2.5–5% of all genital neoplasms in women. In 2010, 491 new cases were diagnosed in Poland and 273 (55.6%) deaths were reported due to vulvar carcinoma<sup>(1)</sup>. Patients suffering from this disease report to the physician too late. A large group of patients are elderly women, burdened with numerous concomitant diseases, frequently residing in the rural areas with low social status. Vulvar carcinoma spreads by expansion into adjacent structures and gives metastases to the inguinal and femoral lymph nodes. A radical resection of all neoplastic lesions requires very extensive and frequently mutilating procedures. In early stages of clinical advancement, surgery is the prime method of treatment. A radical resection of the vulva as well as inguinal and femoral lymph nodes in stages I or II offers a chance for 5-year survival in 80% of patients. In stages III and IV, this percentage drops drastically and when unresectable lesions are detected, curing the disease permanently is extremely rare<sup>(2)</sup>. In the past, extensive exenteration surgeries offered a chance for a better prognosis but led to considerable mutilation and impairment of functioning. Therefore, a search for alternative treatment methods has become a priority. This alternative method is neoadjuvant chemoradiotherapy or definitive chemoradiotherapy. For some time, chemoradiotherapy in the treatment of advanced vulvar carcinoma has been the subject of intensive research<sup>(3–5)</sup>. Current experience with the usage of chemoradiotherapy in various other localizations confirms high effectiveness of such therapy regimens. As of today, chemosensitivity of vulvar carcinoma is well-documented<sup>(6)</sup>. The application of synchronous chemotherapy intensifies early radiation reactions, but total dosage reduction by 15–20% in relation to radiotherapy used on its own allows for obtaining a favorable diagnostic index.

całkowitych o 15–20% w stosunku do tych, jakie należy podawać w przypadku samodzielnego napromieniania, pozwala na uzyskanie korzystnego indeksu terapeutycznego.

## CEL PRACY

Celem pracy było ustalenie miejsca radiochemioterapii w przedoperacyjnym leczeniu zaawansowanego raka sromu w stopniu III i IV według FIGO.

## MATERIAŁ I METODA

W latach 2005–2013 w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie leczono napromienianiem 24 chore z mikroskopowo potwierdzonym zaawansowanym rakiem sromu. U wszystkich pacjentek potwierdzono raka płaskonabłonkowego. Chore napromieniano z pól zewnętrznych wiązkami fotonowymi o energii 15 MeV i (lub) elektronami o energiach 9–15 MeV (tzw. wiązkami mieszanymi) na obszar sromu oraz węzłów chłonnych pachwinowych i miednicy metodą zmniejszających się pól. Zmniejszanie pól następowało po dawce 45–56 Gy, tak aby na ognisko pierwotne została podana dawka całkowita około 65 Gy. Dawki frakcyjne wynosiły 1,8 Gy, a przy zastosowaniu zmniejszonych pól – 2,0 Gy, w celu skrócenia całkowitego czasu leczenia. Chemioterapia podawana była według schematu: 5-fluorouracyl (5-FU) w dawkach 1000 mg/m<sup>2</sup>/d w 96-godzinnym wlewie w 1. i 5. tygodniu napromieniania oraz cisplatyna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu w 1. i 5. tygodniu leczenia. Chemioterapia w tych dawkach została podana 11 pacjentkom; u 6 chorych z uwagi na wiek, stan ogólny i choroby współistniejące dawka 5-FU została zmniejszona do 750 mg/m<sup>2</sup>, a cisplatyny – do 50 mg/m<sup>2</sup>, z myślą o lepszej tolerancji leczenia.

Ocenę skuteczności przeprowadzano 6–8 tygodni po leczeniu. Przy trudnościach w ocenie wyników terapii pomocna była wulwoskopia z 3-procentowym kwasem octowym.

Analizowaną grupę stanowiły 24 chore w wieku 48–81 lat (średnia: 64 lata) z rakiem sromu w III i IV stopniu zaawansowania według klasyfikacji FIGO z 2009 roku. Pacjentki z lat 2005–2009 reklasyfikowano. Średni wymiar guza sromu wynosił 7 cm (przedział 4–16 cm).

Wczesne i późne odczyny popromienne skóry okolicy kroczka, pęcherza moczowego i jelit oraz powikłania hematologiczne oceniał ten sam zespół lekarzy: w trakcie leczenia raz w tygodniu, a po jego zakończeniu podczas każdego badania kontrolnego. Stosowano skalę odczynów według klasyfikacji EORTC/RTOG.

## WYNIKI

Spośród 24 napromienianych chorych całkowitą regresję guza (*complete regression*, CR) uzyskano u 11 (46%). Częściową regresję (*partial regression*, PR) odnotowano u 12 (50%) pacjentek. U 1 (4%) chorej stwierdzono

## AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to determine the relevance of chemoradiotherapy in preoperative treatment of FIGO stage III and IV vulvar carcinoma.

## MATERIAL AND METHODS

From 2005 to 2013, 24 patients with microscopically confirmed advanced vulvar carcinoma received radiation therapy in the Department of Gynecologic Oncology of the Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw (Poland). All patients were diagnosed with squamous cell carcinoma. The patients underwent external radiation therapy of the vulva as well as inguinal and pelvic lymph nodes with 15 MeV photon beams and/or 9–15 MeV electron beams (so-called mixed-beam radiotherapy) employing shrinking field technique. Field-shrinking took place after the dose of 45–56 Gy so that a total dose of 65 Gy was administered to the primary focus. Fractional doses constituted 1.8 Gy. When employing decreased fields, the fractional dose constituted 2.0 Gy in order to reduce the total duration of treatment. Chemotherapy was administered according to the following regimen: 1,000 mg/m<sup>2</sup>/daily of 5-fluorouracil (5-FU) in a 96-hour infusion in the 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> weeks of radiotherapy and 75 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin in the 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> weeks of treatment. Such dosage was administered to 11 patients. For better tolerability of the treatment, the dosage was reduced to 750 mg/m<sup>2</sup> of 5-FU and 50 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin in 6 patients due to their age, general condition and concomitant diseases.

The efficacy assessment was conducted 6–8 weeks after the therapy. Vulvoscopy with 3% acetic acid was performed if such an assessment was difficult.

The study group comprised 24 patients aged 48–81 (the mean age was 64) in stage III and IV according to the FIGO classification from 2009. The patients diagnosed in 2005–2009 were restaged. The mean size of the vulvar tumor equaled 7 cm (range from 4–16 cm).

The early and late radiation reactions of the skin in the perineal region, urinary bladder and intestines as well as hematological complications were assessed by the same team of physicians once a week during the treatment and after the completed therapy during each follow-up visit. The EORTC/RTOG classification of reactions was employed.

## RESULTS

In the group of 24 irradiated patients, complete regression (CR) was obtained in 11 (46%) patients. Partial regression (PR) of the tumor occurred in 12 (50%) patients and in 1 (4%) case, disease progression was observed (PD) in the form of skin dissemination. The patient with disease progression underwent systemic treatment with a satisfactory palliative effect. In the case of no CR, local vulva resection and bilateral inguinal and femoral lymphadenectomy



progresję nowotworu w postaci skórno-rozbiegłego. Pacjentka z progresją choroby została poddana leczeniu systemowemu z dość dobrym efektem paliatywnym. W przypadku braku CR po 6–8 tygodniach przeprowadzono wycięcie miejscowe sromu z obustronną limfadenektomią pachwinowo-udową. U 3 (25%) spośród 12 chorych w materiale pooperacyjnym nie stwierdzono komórek raka, a jedynie popromienne uszkodzenia. U 3 kobiet w trakcie obserwacji rozpoznano przerzuty do płuc, u 1 – wznowę miejscową po leczeniu operacyjnym, a u 2 – wysiew nowotworu do skóry ud i podbrzusza. Pacjentki z nawrotami nowotworu po leczeniu napromienianiem i operacji poddawane były paliatywnej chemioterapii. Jedną chorą z częściową regresją po napromienianiu wykluczono z dalszego leczenia z uwagi na udar mózgu. Z obserwacji stracono 3 pacjentki. Wczesny ostry odczyn popromienny III stopnia na sromie i skórze krocza wystąpił u wszystkich kobiet leczonych napromienianiem, z czego w 4 przypadkach wymagał tygodniowej przerwy w terapii. Odczyny wczesne ze strony pęcherza moczowego i jelit wystąpiły u 15 chorych. Odczyn z pęcherza moczowego manifestował się głównie dolegliwościami dyzurycznymi z bolesnym parciem na pęcherz moczowy i bólami podczas mikcji, które kontrolowano uro-septykami. Biegunki z parciem na odbytnicę to najczęstsze dolegliwości ze strony jelit.

Późny odczyn popromienny okolicy skóry krocza stwierdzono u 13 chorych – w postaci ścieńczącej, atroficznej skóry z rozległymi teleangiectazjami.

U żadnej z pacjentek nie odnotowano powikłań hematologicznych uniemożliwiających podanie kolejnego kursu chemioterapii.

## OMÓWIENIE

Samodzielna radiochemioterapia uznawana jest obecnie za standard w leczeniu zaawansowanego raka sromu. Zdarzają się niekiedy przypadki z potencjalnie resekcyjnym guzem, lecz nieoperacyjne ze względu na choroby współistniejące. Do leczenia samodzielną radiochemioterapią mogą być również kwalifikowane pacjentki, u których ze względu na rozległość nacieku zabiegiem leczącym byłoby przeprowadzenie egzenteracji. Gadducci i wsp. uważają, że pomimo znaczącego postępu i modyfikacji technik chirurgicznych chemioterapia oparta na 5-FU i cisplatynie z jednoczesnym zastosowaniem radioterapii pozwala na uniknięcie okaleczających zabiegów, które pogarszają jakość życia<sup>(7)</sup>. Zastosowanie radiochemioterapii zamiast rozległych operacji stało się szansą na poprawę komfortu życia chorych<sup>(8)</sup>. Dzięki postępowi w aplikacji radioterapii i doborze chemioterapeutyków doprowadzono do uzyskania wysokiego odsetka regresji nowotworu przy akceptowalnym poziomie toksyczności leczenia<sup>(9)</sup>. W prezentowanych w literaturze badaniach najczęściej stosowane schematy chemioterapii opierają się na 5-FU w dawkach 750–1000 mg/m<sup>2</sup>/d w postaci ciąglego wlewu trwającego 72 godziny. Jako drugi składnik leczenia chemicznego podawano cisplatynę w dawce 50–100 mg/m<sup>2</sup>

were performed after 6–8 weeks. In 3 (25%) out of 12 patients, the specimen examination revealed no cancerous cells; merely radiation damage was observed. During monitoring, metastases to the lungs were detected in 3 patients, local relapse occurred in one patient after surgical treatment and in 2 patients, dissemination of the carcinoma to the skin of the thighs and lower abdomen was observed. The patients with relapse after irradiation and surgery received palliative chemotherapy. One patient with partial regression after radiotherapy was not qualified for further treatment due to stroke. Three patients were lost to follow-up. The early, acute skin reaction to radiation in the vulva and perineal skin, assessed as grade III, occurred in all irradiated patients, but in 4 of them, it required a one-week interval in the therapy. The early reactions of the urinary bladder and intestines occurred in 15 cases. The reaction of the bladder was manifested mainly with dysuria with painful urinary urgency and painful voiding, which were controlled by means of uro-septics. Diarrheas with rectal urgency were the most common intestinal reactions.

The late radiation reaction in the perineal skin was observed in 13 cases in the form of thinner and atrophic skin with extensive telangiectasias.

None of the patients manifested hematological complications which would prevent the administration of another chemotherapy course.

## DISCUSSION

The treatment with the application of independent chemoradiotherapy is currently considered as a standard treatment in advanced vulvar carcinoma. Sometimes, the tumors are resectable but the procedure itself is impossible due to concomitant diseases. Chemoradiotherapy used as a sole method of treatment may also be indicated in patients in whom, due to the extensiveness of the infiltration, the only treatment method would be exenteration. Gadducci *et al.* believe that despite considerable advancement and modification of surgical techniques, 5-FU and cisplatin-based chemotherapy with synchronous radiotherapy allow for avoiding mutilating procedures which impair the quality of life<sup>(7)</sup>. Thus, the usage of chemoradiotherapy instead of extensive, mutilating surgeries became a chance for improving the patient's comfort of life<sup>(8)</sup>. Thanks to the progress in application of radiotherapy and selection of chemotherapeutic agents, a high regression percentage was achieved with an acceptable toxicity level<sup>(9)</sup>. The most common chemotherapy regimens mentioned in the literature are based on 750–1,000 mg/m<sup>2</sup>/24 hours of 5-FU administered in a continuous 72-hour infusion. The second component of the chemical treatment was 50–100 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin and 6–12.5 mg/m<sup>2</sup> of mitomycin C. In studies using bleomycin, no improvement in treatment efficacy was noted. The application of 3D technique in planning radiation therapy allows for the reduction of the total dose in

będm mitomycynę C w dawce 6–12,5 mg/m<sup>2</sup>. W badaniach z zastosowaniem bleomycyny nie wykazano poprawy skuteczności terapii. Wykorzystanie techniki 3D w planowaniu leczenia napromienianiem pozwala na zredukowanie dawki całkowitej w narządach krytycznych, takich jak pęcherz moczowy, odbytnica czy jelito cienkie. Niektórzy autorzy wskazują na konieczność indywidualizacji planu leczenia u części chorych z uwagi na wiek, stan ogólny czy stopień sprawności<sup>(10)</sup>. Hyde i wsp. twierdzą, że kluczowymi czynnikami przy indywidualizacji leczenia są stan ogólny i stopień sprawności chorych, a nie ich wiek<sup>(11)</sup>. Dlatego w naszym badaniu, w celu zachowania akceptowalnego poziomu toksyczności, u niektórych pacjentek dawka 5-FU została zmniejszona do 750 mg/m<sup>2</sup>, a cisplatyny – do 50 mg/m<sup>2</sup>, co pozwoliło uniknąć powikłań hematologicznych, a tym samym podać zaplanowane kursy chemioterapii.

Zastosowanie dawki całkowitej powyżej 64 Gy w raku sromu może zniszczyć naciek nowotworowy, jednak ze względu na ryzyko wystąpienia późnych odczynów popromiennych przy braku możliwości oszczędzenia skóry nie jest zalecane, nawet gdy stosowana dawka frakcyjna wynosi 1,7 Gy czy 1,8 Gy. Perez i wsp. uzyskali kontrolę miejscową u 62% chorych przy dawkach z przedziału 50–60 Gy. Odsetek kontroli miejscowej przy dawkach całkowitych powyżej 60 Gy wynosił 80%, lecz wiązało się to ze znacznym wzrostem odsetka późnych powikłań popromiennych<sup>(12)</sup>. Cunningham i wsp., stosujący dawki napromieniania z przedziału 50–65 Gy na obszar sromu i węzłów chłonnych pachwinowych oraz chemioterapię z wykorzystaniem 5-FU w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> we wlewie ciągłym 24-godzinnym i cisplatyny w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> w 2 cyklach, uzyskali 92% odpowiedzi na leczenie, w tym 64% odpowiedzi całkowitych<sup>(13)</sup>. Podobne wyniki wykazali Berek i wsp., stosujący ten sam schemat chemioterapii i dawki napromieniania z przedziału 44–54 Gy. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskali u 75% chorych w stopniu zaawansowania III i u 50% pacjentek z zaawansowaniem IV stopnia<sup>(14)</sup>. Koh i wsp., którzy stosowali radiochemioterapię w zaawansowanym raku sromu, w tym napromienianie w dawkach średnich 54 Gy, odnotowali odpowiedź na leczenie u ponad 50% chorych i zasugerowali, że w celu lepszej kontroli miejscowej nowotworu powinno się wybierać dawki całkowite powyżej 50 Gy<sup>(15)</sup>. Wyniki przedstawione w niniejszej pracy nie odbiegają w istotny sposób od cytowanych w piśmiennictwie. Ze względu na doświadczenia innych ośrodków i dane z piśmiennictwa staraliśmy się nie przekraczać dawki całkowitej 65 Gy, by nie ryzykować późnych powikłań popromiennych.

W niektórych ośrodkach z myślą o poprawie tolerancji leczenia prowadzono radiochemioterapię z zaplanowaną przerwą między frakcjami trwającą 4–6 godzin i stosowano niższą dawkę frakcyjną. Tamura i wsp. opisali przypadek chorej z zaawansowanym miejscowo rakiem sromu (IVa), u której po chemioterapii opartej na cisplatynie i 5-FU w dawkach odpowiednio 50 mg/m<sup>2</sup> i 1000 mg/m<sup>2</sup> z jednoczasowym napromienianiem w dawce frakcyjnej 1,7 Gy dwa razy dziennie do dawki 47,6 Gy uzyskali całkowitą

critical organs, such as: urinary bladder, rectum or small intestine. Some authors indicate that personalization of the treatment plan is necessary in certain cases due to age, general condition or degree of capability in daily life<sup>(10)</sup>. Hyde *et al.* believe that it is not patient's age but general condition and capability that are important factors in personalizing the treatment<sup>(11)</sup>. Therefore, in order to maintain the acceptable toxicity level for certain patients, the doses of 5-FU and cisplatin were reduced in the present study to 750 mg/m<sup>2</sup> and 50 mg/m<sup>2</sup>, respectively, thanks to which hematological consequences were avoided and the planned courses of chemotherapy could be administered.

The total dose of above 64 Gy in vulvar carcinoma is capable of destroying the cancerous infiltration. However, due to the risk of late radiation reactions with the impossibility to protect the skin, it is not recommended even when a fractional dose equals 1.7 or 1.8 Gy. Perez *et al.*, using doses from 50–60 Gy, obtained a local control in 62% of patients. However, when the total doses of above 60 Gy were used, the proportion of local control equaled 80%. Nevertheless, this was associated with a considerably higher percentage of late radiation reactions<sup>(12)</sup>. Cunningham *et al.*, when applying radiation doses of 50–65 Gy to the vulva and inguinal lymph nodes as well as administering chemotherapy with 1,000 mg/m<sup>2</sup> of 5-FU in a continuous 24-h infusion and 50 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin in 2 cycles, obtained 92% of responses, including 64% of complete responses<sup>(13)</sup>. Berek *et al.* who used the same chemotherapy regimen and doses ranging from 44–54 Gy obtained similar results. A complete response to treatment was achieved in 75% of patients with stage III disease and in 50% of patients with stage IV disease<sup>(14)</sup>. Moreover, Koh *et al.*, having applied chemoradiotherapy in advanced vulvar carcinoma with average doses of 54 Gy, obtained a response to treatment in over 50% of patients and suggested that for better local control of the disease, total doses of over 50 Gy should be used<sup>(15)</sup>. The results presented herein do not differ from those quoted above in a significant way. Based on the experiences of other centers and data found in the literature, we tried not to exceed the total dose of 65 Gy so as to minimize the risk of late radiation complications.

In order to improve tolerability of the treatment, some centers applied chemoradiotherapy with an interval between fractions which ranged from 4–6 hours with lower fractional doses. Tamura *et al.* reported a case of a patient with locally advanced vulvar carcinoma (IVa) in whom complete regression of the tumor was observed without signs of relapse during a 24-month follow-up. This patient received chemotherapy based on 50 mg/m<sup>2</sup> and 1,000 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin and 5-FU respectively and simultaneous irradiation twice daily with a fractional dose of 1.7 Gy to 47.6 Gy<sup>(16)</sup>. Gerszten *et al.* obtained similar results conducting preoperative chemoradiotherapy in 18 patients with advanced vulvar carcinoma. They used two fractions daily

regresję guza bez cech nawrotu w ciągu 24-miesięcznej obserwacji<sup>(16)</sup>. Podobne wyniki przedstawili Gerszten i wsp., stosujący przedoperacyjną radiochemioterapię u 18 chorych na zaawansowanego raka sromu. Podawali oni dwie frakcje dziennie do dawki całkowitej 44,6 Gy. U 13 pacjentek uzyskali całkowitą regresję guza, a u 5 – częściową<sup>(17)</sup>.

Prezentowane w literaturze wyniki leczenia radiochemioterapią wskazują na to, że pozwala ona uzyskiwać dość wysokie odsetki całkowitych lub częściowych remisji guza, z kolei choćby częściowa regresja guza umożliwia przeprowadzenie mniej okaleczającego leczenia chirurgicznego. Wahlen i wsp. uważają, że radioterapia z jednoczesną chemioterapią i szerokim lokalnym wycięciem guza resztkowego może być postępowaniem alternatywnym do radykalnej wulwektomii i dawać 95% szans na miejscowe wyleczenie<sup>(18)</sup>.

Ponieważ rak sromu nie jest chorobą często występującą, nie należy oczekiwać, że kiedykolwiek powstanie duże prospektywne randomizowane badanie kliniczne mające na celu porównanie leczenia z zastosowaniem pierwotnej chirurgii i pooperacyjnej radioterapii z przypadkami nieoperacyjnymi leczonymi radiochemioterapią. Przedstawiane wyniki badań retrospektywnych nierandomizowanych wskazują na korzyści wynikające z leczenia skojarzonego – pod względem zarówno wyleczenia, jak i przeżyć. Badania Gynecologic Oncology Group (GOG) także potwierdzają wyższą skuteczność leczenia radiochemioterapią u chorych na zaawansowanego raka sromu. W badaniu GOG stosowano radiochemioterapię przedoperacyjną (47,6 Gy oraz 2 cykle jednoczesnej chemioterapii: 5-FU i mitomycyna) ukierunkowaną na osiągnięcie wysokiego odsetka kontroli miejscowych z zachowaniem funkcji tkanek zdrowych u pacjentek, które w przeciwnym razie w celu usunięcia guza z adekwatnymi marginesami musiałyby zostać poddane zabiegowi egzenteracji. GOG przedstawiła wyniki leczenia 71 chorych z rakiem sromu w stopniach III i IV – naciekającym funkcjonalnie ważne struktury anatomiczne, w związku z czym pacjentki nie mogły zostać zakwalifikowane do zabiegu radykalnej wulwektomii. Po radiochemioterapii przedoperacyjnej jedynie u 2 pacjentek pozostały guzy nieresekcyjne, z kolei funkcje zwieraczy pęcherza i odbytnicy zostały zachowane z wyjątkiem 3 chorych. Opierając się na tym samym założeniu, GOG zastosowała radiochemioterapię przedoperacyjną w około 90% przypadków w grupie 46 pacjentek z miejscowo nieresekcyjnymi przerzutami do węzłów chłonnych pachwinowych (N2/N3), co doprowadziło do stadium resekcji lub potencjalnej resekcji<sup>(5,19)</sup>.

Obserwacje dotyczące całkowitego zniszczenia nowotworu potwierdzonego histopatologicznie w następstwie napromieniania przedoperacyjnego z jednoczesną chemioterapią wzmocniły rolę protokołu opartego na napromienianiu w zaawansowanym raku sromu. Potwierdzają to także nasze doświadczenia. U 3 spośród 12 chorych operowanych z powodu częściowej tylko regresji guza w ocenie klinicznej badanie histopatologiczne po operacji nie wykazało cech przetrwałego nowotworu. Jednak wysoki odsetek (50%) braku pełnej odpowiedzi na radiochemioterapię w naszym

up to the total dose of 44.6 Gy. In 13/18 patients, complete regression of the tumor was observed and in 5/18 cases, partial regression was noted<sup>(17)</sup>.

In the cases reported in the literature, chemoradiotherapy resulted in a relatively high percentage of complete or partial regression of the tumor. Even partial regression allowed for performing a less mutilating surgical procedure. Wahlen *et al.* claim that radiation therapy with synchronous chemotherapy and extensive local resection of the residual tumor may constitute an alternative to radical vulvectomy, with a 95% chance for local eradication of the disease<sup>(18)</sup>.

Since vulvar carcinoma is a relatively rare neoplasm, it should not be expected that a large, randomized and prospective clinical trial aiming at comparing primary surgery and postoperative radiotherapy with inoperable cases treated by means of chemoradiotherapy will ever be conducted. However, the presented data from retrospective, non-randomized studies concerning patients treated with chemoradiotherapy indicate that combination treatment is beneficial both in terms of curing the disease and survival. What is more, the trails of the Gynecologic Oncology Group (GOG) confirm higher efficacy of chemoradiotherapy in patients with advanced vulvar carcinoma. In their study, neoadjuvant chemoradiotherapy was used (47.6 Gy and 2 cycles of synchronous chemotherapy with 5-FU and mitomycin) in order to obtain high percentage of local control with preserved function of the healthy tissues in patients who otherwise, to remove the tumor with adequate margins, would have to undergo exenteration. The GOG presented the results of treating 71 patients with stage III and IV vulvar carcinoma which infiltrated anatomic structures that are significant in terms of functioning and thus, could not be qualified for radical vulvectomy. Following neoadjuvant chemoradiotherapy, only 2 patients manifested unresectable tumors. Moreover, the function of the urinary bladder and rectum was preserved in all but 3 patients. Based on this assumption, the GOG applied neoadjuvant chemoradiotherapy in approximately 90% of cases in a group of 46 subjects with locally unresectable metastases to the inguinal lymph nodes (N2/N3). This resulted in the possibility or potential possibility to perform resection procedures<sup>(5,19)</sup>.

The observations connected with a complete and histologically confirmed eradication of the disease resulting from neoadjuvant irradiation with synchronous chemotherapy strengthened the role of the radiation-based protocol in advanced vulvar carcinoma. Our experiences also confirm these observations. In 3/12 patients operated due to partial regression of the tumor, no traces of persisting neoplasm were detected neither in clinical assessment nor in histopathological examination. However, a high percentage (50%) of the lack of a complete response to chemoradiotherapy in our material may suggest that chemoradiotherapy should be used as neoadjuvant radiation therapy rather than the definitive means of treatment. A relatively good tolerability of such a treatment and low risk of



materiale może sugerować, że radiochemioterapia w zaawansowanym raku sromu powinna mieć charakter raczej napromieniania przedoperacyjnego niż leczenia definitywnego. Dość dobra tolerancja takiego leczenia i niskie ryzyko powikłań pozwalają na przeprowadzenie mniej okaleczających zabiegów chirurgicznych.

Leczenie radiochemioterapią może być też nieoperacyjną metodą alternatywną w przypadkach, w których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe ze względów technicznych, istnieją przeciwwskazania do operacji lub zabieg wiąże się z ryzykiem ciężkich powikłań. Część autorów uważa, że jeżeli plan leczenia przewiduje leczenie skojarzone – radioterapię i chirurgię – zwykle powinno się rozpoczynać od radioterapii<sup>(13,20,21)</sup>. Chociaż rak sromu jest uważany za raka o powolnym wzroście, większość pacjentek doświadcza nawrotów miejscowych w ciągu 2 lat od zakończenia leczenia pierwotnego, a dynamika choroby nawrotowej bywa bardzo duża. Proliferacja przetrwałego subklinicznego ogniska raka po chirurgii może przebiegać wraz z gojeniem się rany; utrudnia to odróżnienie wzrostu nowotworowego od ziarniny, przez co nie można uzyskać wygojenia rany pozwalającego na wdrożenie napromieniania pooperacyjnego.

Russell i wsp. twierdzą, że radiochemioterapia może nie tylko być alternatywą dla rozległych operacji, lecz także stwarzać szansę na wyleczenie<sup>(20)</sup>. W naszym materiale u 1 chorej spośród 11, u których uzyskano CR, po 4 latach od napromieniania wystąpiła zmiana na sromie podejrzana o wznowę, jednak po weryfikacji histopatologicznej nie stwierdzono nowotworu. Cunningham i wsp. sugerują, że leczenie chirurgiczne nie znajduje uzasadnienia u pacjentek, u których zastosowanie radiochemioterapii doprowadziło do całkowitej regresji guza. Chirurgia powinna być zarezerwowana dla przypadków nawrotu miejscowego choroby<sup>(13)</sup>. Na podstawie naszych dotychczasowych doświadczeń zgadzamy się z tą opinią. Podobne zasady postępowania w zaawansowanym raku sromu stosowane są w wielu ośrodkach zajmujących się leczeniem tego nowotworu. Gaffney i wsp., którzy analizowali dane z 12 ośrodków współpracujących z Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG), podkreślają, iż we wszystkich ankietowanych ośrodkach wykorzystuje się podobne schematy neoadiuwantowej radioterapii u chorych na zaawansowanego raka sromu<sup>(21)</sup>. W ramach podsumowania można przytoczyć stwierdzenie Shylasree i wsp., którzy wykazali, że nie ma statystycznie znamiennej różnicy w przeżyciach chorych leczonych radiochemioterapią i tych leczonych chirurgicznie, tak jak nie ma standardów w terminologii „operacyjny/nieoperacyjny rak sromu” czy „pierwotna/neoadiuwantowa radiochemioterapia”<sup>(22)</sup>.

Większość cytowanych autorów podkreśla, iż nie można wyciągać daleko idących wniosków na podstawie wyników leczenia w różnych ośrodkach – z uwagi na małe liczebnie grupy chorych, wynikające z rzadkości występowania tego nowotworu. Wskazuje się na konieczność prospektywnych randomizowanych badań klinicznych, które pozwoliłyby na ustalenie standardów postępowania w zaawansowanym raku sromu<sup>(23–25)</sup>.

complications enables the performance of less mutilating surgical procedures.

The treatment with the use of chemoradiotherapy may also be a nonsurgical alternative in cases, in which surgery is impossible due to technical reasons, contraindications or when the procedure may result in severe complications. Some authors claim that if the planned treatment includes a combination of radiation and surgery, it is best to begin with radiotherapy<sup>(13,20,21)</sup>. Although vulvar carcinoma is considered to develop slowly, the majority of patients experience a local relapse within 2 years following the conclusion of the primary therapy and the dynamics of the relapse may be considerable. The proliferation of persisting subclinical focus of carcinoma after surgical treatment may take place while the wound heals, which prevents the differentiation of a neoplastic growth from granulation. This hinders appropriate wound healing which is important for performing postoperative irradiation.

Russell *et al.* claim that chemoradiotherapy may be not only an alternative to extensive surgeries, but may also create a potential chance for curing the disease<sup>(20)</sup>. In our material, one out of 11 patients with CR presented with a lesion in the vulva after 4 years following irradiation. The lesion was suggestive of a relapse but no carcinoma was found in histopathological examination. Cunningham *et al.* suggest that surgical treatment is unjustified in patients who after chemoradiotherapy show complete regression of the tumor. Surgery should be reserved for local relapses<sup>(13)</sup>. Based on our current experiences, we concur with this opinion. Similar principles are applied in numerous centers where advanced vulvar carcinoma is treated. Having analyzed the data from 12 different centers cooperating with the GCIG group (Gynecologic Cancer Intergroup), Gaffney *et al.* emphasize that all surveyed centers apply similar regimens of neoadjuvant radiotherapies in patients with advanced vulvar carcinoma<sup>(21)</sup>. To sum up, the conclusion of Shylasree *et al.* may be quoted. They demonstrated that there is no statistically significant difference in survival between patients treated with chemoradiotherapy or surgery just as there are no standards in terminology of “operable” or “inoperable” vulvar carcinoma or of primary or neoadjuvant chemoradiotherapy<sup>(22)</sup>.

Most of the cited authors emphasize that based on treatment results from various centers, far-reaching conclusions may not be drawn due to small study groups, which results from the rare incidence of this neoplasm. They indicate that a prospective, randomized clinical trial is necessary to establish standard procedure in advanced vulvar carcinoma<sup>(23–25)</sup>.

## CONCLUSIONS

1. In advanced vulvar carcinoma, neoadjuvant chemoradiotherapy with a high proportion of response should be a method of choice.

## WNIOSKI

1. W zaawansowanym raku sromu radiochemioterapia przedoperacyjna z wysokim odsetkiem odpowiedzi na leczenie powinna być metodą z wyboru.
2. Regresja nowotworu – nawet tylko częściowa – po napromienianiu pozwala na mniej okaleczające zabiegi chirurgiczne.
3. Decyzję o kwalifikacji do leczenia w zaawansowanym raku sromu powinni podejmować ginekologzy onkolodzy wraz z radioterapeutami, sprzyja to bowiem wyborowi optymalnej metody leczenia.

### 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. IV Ogólnopolska Konferencja „Nowe trendy w ginekologii onkologicznej”, Dolina Charlotty Resort k. Słupska, 20–21.09.2013 r.
2. Tombolini V, Raffetto N, Santarelli M *et al.*: Carcinoma of the vulva: clinical results of exclusive and adjuvant radiotherapy. *Anticancer Res* 2005; 25: 3089–3094.
3. Eifel PJ, Morris M, Burke TW *et al.*: Prolonged continuous infusion cisplatin and 5-fluorouracil with radiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 51–56.
4. Landoni F, Maneo A, Zanetta G *et al.*: Concurrent preoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C and radiotherapy (FUMIR) followed by limited surgery in locally advanced and recurrent vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 321–327.
5. Montana GS, Thomas GM, Moore DH *et al.*: Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1007–1013.
6. Stehman FB, Look KY: Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 719–733.
7. Gadducci A, Ciocini L, Romanini A *et al.*: Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 60: 227–241.
8. Blake P: Radiotherapy and chemoradiotherapy for carcinoma of the vulva. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 649–661.
9. Beriwal S, Heron DE, Kim H *et al.*: Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of vulvar carcinoma: a comparative dosimetric study with early clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1395–1400.
10. Dhar KK, Woolas RP: Changes in the management of vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 529–542.
11. Hyde SE, Ansink AC, Burger MP *et al.*: The impact of performance status on survival in patients of 80 years and older with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 388–393.

2. Even partial regression of carcinoma after irradiation allows for performing less mutilating surgeries.
3. For optimal treatment selection, a decision concerning qualification for treatment in advanced vulvar carcinoma should be made together by a gynecologic oncologist and radiotherapist.

### 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.*

12. Perez CA, Grigsby PW, Chao C *et al.*: Irradiation in carcinoma of the vulva: factors affecting outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 335–344.
13. Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SK *et al.*: Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 258–261.
14. Berek JS, Heaps JM, Fu YS *et al.*: Concurrent cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 197–201.
15. Koh WJ, Wallace HJ 3<sup>rd</sup>, Greer BE *et al.*: Combined radiotherapy and chemotherapy in the management of local-regionally advanced vulvar cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 809–816.
16. Tamura N, Aoki Y, Fujita K *et al.*: Stage IVA squamous cell carcinoma of the vulva managed with primary chemoradiation. *Int J Clin Oncol* 2005; 10: 148–151.
17. Gerszten K, Selvaraj RN, Kelley J *et al.*: Preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 640–644.
18. Wahlen SA, Slater JD, Wagner RJ *et al.*: Concurrent radiation therapy and chemotherapy in the treatment of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 1995; 75: 2289–2294.
19. Moore DH, Thomas GM, Montana GS *et al.*: Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 79–85.
20. Russell AH, Mesic JB, Scudder SA *et al.*: Synchronous radiation and cytotoxic chemotherapy for locally advanced or recurrent squamous cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 14–20.
21. Gaffney DK, Du Bois A, Narayan K *et al.*: Patterns of care for radiotherapy in vulvar cancer: a Gynecologic Cancer Intergroup study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 163–167.
22. Shylasree TS, Bryant A, Howells RE: Chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (4): CD003752.
23. Woelber L, Trillsch F, Kock L *et al.*: Management of patients with vulvar cancer: a perspective review according to tumour stage. *Ther Adv Med Oncol* 2013; 5: 183–192.
24. Beriwal S, Shukla G, Shinde A *et al.*: Preoperative intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma: analysis of pattern of relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 1269–1274.
25. Gaudineau A, Weitbruch D, Quetin P *et al.*: Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Oncol Lett* 2012; 4: 719–722.

Janina Markowska<sup>1</sup>, Beata Sterlińska-Tulimowska<sup>2</sup>

## Wpływ preparatów zawierających hialuroniany na niektóre parametry zaburzeń statyki narządów moczowo-płciowych u kobiet

Effect of hyaluronate-containing preparations on certain parameters of urogenital organs statics disorders in women

<sup>1</sup> Prywatna Praktyka Specjalistyczna Ginekologiczno-Położniczo-Onkologiczna, Poznań, Polska

<sup>2</sup> Tulimowski & Sterlińska Gabinety, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Janina Markowska, Prywatna Praktyka Specjalistyczna Ginekologiczno-Położniczo-Onkologiczna, ul. Poznańska 58 A/2, 60-853 Poznań, tel.: +48 61 848 37 32, e-mail: jmarkmed@poczta.onet.pl

<sup>1</sup> Oncological-Gynecological Outpatient Centre, Poznań, Poland

<sup>2</sup> Gynecological Outpatient Clinic, Warsaw, Poland

Correspondence: Professor Janina Markowska, MD, PhD, Oncological-Gynecological Outpatient Centre, Poznańska 58 A/2, 60-853 Poznań, Poland, tel.: +48 61 848 37 32, e-mail: jmarkmed@poczta.onet.pl

### Streszczenie

Zaburzenia statyki narządów moczowo-płciowych dotyczą 30–75% kobiet, a częstość tych zmian wzrasta z wiekiem. Wśród różnych przyczyn problemu powszechnie wymienia się porody, nadmierny wysiłek fizyczny, niedobór estrogenów związany z wiekiem i przebyte leczenie, w tym napromienianie (brachyterapię) – głównie z powodu nowotworów macicy. Dysfunkcje statyki dotyczą zwykle dwóch anatomicznie i rozwojowo powiązanych układów: płciowego i moczowego. W praktyce ginekologicznej najczęściej spotykanymi zmianami są obniżenie przedniej ściany pochwy (cystocele), wysiłkowe nietrzymanie moczu i częste oddawanie moczu. Badaniem objęto 78 kobiet w wieku 50–76 lat, z których 11 chorowało na raka endometrium (dziewięć z nich przeszło brachyterapię). U 63 pacjentek stosowano przez 3 miesiące tampony dopochwowe OB pokryte żel lub kremem zawierającym kwas hialuronowy, a u części z nich – dodatkowo dwa razy w tygodniu maść z estriolem. Niektórym kobietom (15) zlecono wyłącznie ćwiczenia Kegla. Ocenę wysiłkowego, częstego i nocnego oddawania moczu przeprowadzono po 3 i 6 miesiącach od zaprzestania używania tamponów. Stosowanie tamponów pokrytych preparatami zawierającymi kwas hialuronowy istotnie zmniejsza objawy wysiłkowego i częstego oddawania moczu, a także objawy cystocele. Przedstawiona metoda jest prosta i w znacznej mierze skuteczna.

**Słowa kluczowe:** wysiłkowe nietrzymanie moczu, częste oddawanie moczu, cystocele, ćwiczenia Kegla, kwas hialuronowy

### Abstract

Urogenital organs statics disorders affect approximately 30–75% of women; their incidence increases with age. Among various causes, the generally recognized ones are deliveries experiences in the past, excessive physical effort, age-related estrogen deficiency, previous treatment, including irradiation (brachytherapy) – mainly due to uterine tumors. Dysfunctions in statics usually involve two anatomically and developmentally related systems: the reproductive system and the urinary system. In gynecologic practice, the most common pathologies involve a lowering the anterior vaginal wall (cystocele), stress urinary incontinence and polyuria. Study encompassed 78 women, aged 50 to 76, 11 of whom experienced earlier endometrial cancer and nine of whom were also subjected to brachytherapy. In 63 women OB intravaginal tampons were applied for three months, covered with a gel or cream containing hyaluronic acid; in some of them additionally estriol-containing ointment was applied twice a week. Some women (15) were exclusively recommended to do the Kegel exercises. Evaluation of stress urinary incontinence as well as polyuria and nocturia was conducted 3 and 6 months after tampons stopped to be applied. The application of tampons covered with hyaluronic acid-containing preparations was found to reduce significantly the symptoms of stress urinary incontinence and polyuria and the symptoms of cystocele. The presented method is simple and evidently effective.

**Key words:** stress urinary incontinence, polyuria, cystocele, Kegel exercises, hyaluronic acid



## WSTĘP

Zaburzenia statyki kobiecych narządów moczowo-płciowych to problem znany od ponad 100 lat. Według różnych opracowań dotyczy on 30–75% kobiet, a jego częstość wzrasta z wiekiem pacjentek<sup>(1–4)</sup>. Wśród różnych opisanych przyczyn – uwarunkowań genetycznych, rasy, przebytych operacji i stanów zapalnych – kilka jest powszechnych: wiek, ciążę i porody, nadmierna praca fizyczna<sup>(5–8)</sup>.

Dysfunkcja statyki dotyczy zwykle dwóch anatomicznie i rozwojowo powiązanych układów: płciowego i moczowego. Na skutek niedoboru estrogenów w okresie okołopauzalnym tkanka mięśniowa, łączna i włókna kolagenowe wchodzące w skład przepony moczowo-płciowej ulegają atrofii różnego stopnia. Może dojść do zmiany ułożenia macicy i pochwy, czemu często towarzyszy obniżenie dolnych dróg moczowych – zwykle przebiegające z objawami klinicznymi, a w krańcowych stanach prowadzące do wypadania macicy i pochwy oraz znacznych zaburzeń w oddawaniu moczu. Czynnikiem zaburzającym ekosystem pochwy i wpływającym na atrofię jej ścian jest przebyte leczenie napromieniowaniem (brachyterapia) z powodu nowotworów macicy (szyjki i endometrium)<sup>(9–11)</sup>.

Istnieją różne systemy klasyfikacji omawianych zaburzeń – oparte na ich liczbie i nasileniu oraz na objawach klinicznych<sup>(1,12–14)</sup>. W praktyce ginekologicznej najczęściej spotykanymi zmianami są obniżenie przedniej ściany pochwy i wysiłkowe nietrzymanie moczu. W przypadku wzrostu ciśnienia śródbrzusznego (kaszel, kichanie, śmiech) obniża się przednia ściana pochwy, co prowadzi do obniżenia dna pęcherza moczowego (cystocele) i cewki moczowej; na skutek niekorzystnej zmiany kąta pęcherzowo-cewkowego dochodzi do wysiłkowego nietrzymania moczu<sup>(4,5,15,16)</sup>. Wysiłkowe nietrzymanie moczu oraz następowo rozwijające się nagłe nietrzymanie z częstomoczem (>8/24 godziny) i nokturią (1–2/noc) składają się na wielobjawowy zespół pęcherza nadreaktywnego (*overactive bladder*)<sup>(15,17,18)</sup>. Sposób leczenia obniżenia przedniej ściany pochwy i nietrzymania moczu zależy od nasilenia objawów, dolegliwości klinicznych, stanu zdrowia kobiety oraz jej oczekiwań i decyzji – zwłaszcza pacjentki, które przebyły leczenie z powodu raka endometrium, nie chciały poddać się operacji, laseroterapii (lasery Er:YAG, CO<sub>2</sub>) czy zakładaniu pessarów<sup>(1,9,19)</sup>. Stosuje się wiele metod, w tym klasyczne leczenie operacyjne, wszczepianie różnych siatek lub taśm syntetycznych, techniki stymulacji laserowej i środki farmakologiczne<sup>(6,11,19–21)</sup>. Do sposobów leczenia cystocele i wysiłkowego nietrzymania moczu należą terapia fizyczna polegająca na ćwiczeniu mięśni miednicy (ćwiczenia Kegla), dopochwowe stosowanie pessarów lub estrogenów i zmiana stylu życia<sup>(6,16,22,23)</sup>. Opisuje się również korzystne lokalne działanie hialuronianów w pomenopauzalnej atrofii pochwy (atrofia przyczynia się zarówno do powstania cystocele, jak i do nietrzymania moczu) – mowa m.in. o podcewkowych iniekcjach zawierających kwas hialuronowy<sup>(23,24)</sup>.

## INTRODUCTION

Female urogenital organs statics disorders constitute a problem known for over 100 years. According to some reports, it relates to 30–75% of women and its frequency of incidence increases as the patients age<sup>(1–4)</sup>. Among various described reasons – genetically-conditioned, race, past surgeries and inflammations – few are quite common: age, pregnancies and labor, excessive physical work<sup>(5–8)</sup>.

Statics dysfunction mostly applies to two anatomically and developmentally related systems: reproductive and urinary systems. As a result of estrogen deficiency in the perimenopausal and postmenopausal period, the muscle tissue, connective tissue and collagen fibers in the composition of the urogenital diaphragm are subject to atrophy at various levels. What may follow is change in the position of the uterus and the vagina, which is often accompanied by lowering the lower urinary tract – most often with symptoms present and in the final stages leading to uterine and vaginal prolapse and serious urination disorders. The factor disturbing the ecosystem of the vagina and having an impact on the atrophy of its walls is the previous irradiation (brachytherapy) due to uterine cancer (cervical and endometrial)<sup>(9–11)</sup>.

There are various classification systems of the discussed disorders – based on their number and intensity as well as symptoms<sup>(1,12–14)</sup>. Gynecologic practice most often presents changes as regards lowering the anterior vaginal wall and stress urinary incontinence. In the case of intra-abdominal pressure increase (coughing, sneezing, laughing) the anterior vaginal wall lowers, which leads to lowering the fundus of the urinary bladder (cystocele) and the urethra; as a result of an unfavorable change in the bladder-urethral angle, stress urinary incontinence is observed<sup>(4,5,15,16)</sup>. Stress urinary incontinence and the related developing urge incontinence with polyuria (>8/24 hours) and nocturia (1–2/night) constitute an overactive bladder syndrome with multiple symptoms<sup>(15,17,18)</sup>.

The method of treatment in the case of lowering the anterior vaginal wall and urinary incontinence depends on the severity of symptoms, complaints, health of the woman and her expectations and decisions – especially in the case of patients, who underwent treatment due to endometrial cancer, expressed no will to undergo a surgery, laser therapy (lasers Er:YAG, CO<sub>2</sub>) or have a pessary inserted<sup>(1,9,19)</sup>.

There are many methods utilized, including a classical surgery, inserting various meshes or synthetic tapes, laser stimulation techniques and pharmacological medications<sup>(6,11,19–21)</sup>. The methods of treating cystocele and stress urinary incontinence include physical therapy consisting in exercises for the muscles of the pelvis (Kegel exercises), vaginal pessaries or estrogen application and changing the lifestyle<sup>(6,16,22,23)</sup>. Favorable local operation of hyaluronates in the postmenopausal vaginal atrophy is also described (the atrophy contributes both to the creation of cystocele as well as urinary incontinence) – it covers e.g. midurethral injections containing hyaluronic acid<sup>(23,24)</sup>.

Kwas hialuronowy sprzyja retencji wody w tkankach, łączy się z cząsteczkami białek, tworząc sieć proteoglikanową, poprawia transport substancji odżywczych do komórek, wpływa na liczne cytokiny prozapalne, poprawia elastyczność i napięcie tkanek. Jest nieimmunogeny, a przede wszystkim wzmaga produkcję kolagenu, który nie powoduje bliznowacenia, lecz regeneruje nabłonek pochwy i ją nawilża<sup>(24–26)</sup>.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 78 kobiet w wieku 50–76 lat (średnio 67,5 roku). Jedenaście z nich przeszło leczenie operacyjne z powodu raka endometrium, w tym dziewięć również napromienianie (brachyterapię). W wywiadzie odnotowano objawy kliniczne i czas ich trwania, liczbę porodów, stan zdrowia, styl życia (w tym pracę fizyczną) oraz jakość życia pacjentek. Na podstawie klasyfikacji ICS (International Continence Society), przedstawionej w Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG), określono rodzaj nietrzymania moczu<sup>(13)</sup>. Stopień obniżenia narządów płciowych lub ich wypadania oceniano w badaniu ginekologicznym przy użyciu skali Bumpa, także rekomendowanej przez PTG, oraz klinicznie użytecznego systemu Badena–Walkera<sup>(1,12,14)</sup>. Zmiany oceniano ponadto za pomocą testu kaszlowego.

Z badania wykluczono kobiety ze stanem zapalnym pochwy uwidocznionym w badaniu za pomocą wziernika i potwierdzonym testem Amsela<sup>(27)</sup>, jak również te z nieprawidłową cytologią, stanem zapalnym dróg moczowych (badanie z oceną bakteriologiczną moczu) i patologicznymi zmianami mogącymi powodować ucisk na pęcherz moczowy (mięśniaki, torbiele przydatków). W badaniu ultrasonograficznym przez pochwę oceniano ewentualne zaleganie moczu po mikcji.

Do badania zakwalifikowano pacjentki z wysiłkowym nietrzymaniem moczu, także ze zwiększoną częstością mikcji i nokturią (objawy wchodzące w skład zespołu pęcherza nadreaktywnego) oraz cystocele (tylko w stopniu 1. i 2. według skali Badena–Walkera: obniżenie dochodzące do połowy długości pochwy lub niżej – do strzępków błony dziewiczej). Tym sposobem oceniono też 11 kobiet po wycięciu macicy i terapii napromienianiem. U większości pacjentek nie przeprowadzono badań urodynamicznych, nieliczne badania wykonane zostały uprzednio w innym ośrodku.

Piętnastu kobietom zalecono wyłącznie ćwiczenia Kegla, co najmniej 3 × 30 powtórzeń dziennie; prowadzącym samochód rekomendowano wykonywanie ćwiczeń każdorazowo przy czerwonym świetle. Wysiłkowe nietrzymanie moczu (również nokturię) kobiety oceniały samodzielnie w notatkach. Zastosowano tampony OB wielkości normalnej lub większe – w zależności od szerokości pochwy – jako rodzaj pessara. Pacjentki umieszczały tampony poprzecznie na głębokości przedniego sklepienia pochwy lub kikutu pochwy (po operacji z powodu raka endometrium). Część z nich smarowała tampony preparatem Mucovagin

Hyaluronic acid is favorable for water retention in tissues, it combines with protein particles, thus creating a proteoglycan network, enhances the transport of nutrients to cells, has an effect on multiple pro-inflammatory cytokines, enhances the elasticity and tissue tonus. It is not immunogenic, and first of all, it increases collagen production, which does not result in scar formation but regenerates the vaginal epithelium and moisturizes it<sup>(24–26)</sup>.

## MATERIAL AND METHODS

Survey covered 78 women aged 50–76 (mean 67.5). Eleven women were subject to surgery due to endometrial cancer, nine of them also underwent irradiation (brachytherapy). History included symptoms and their duration, the number of labors, health condition, lifestyle (including physical work) and the quality of the patients' lives. On the basis of the ICS classification (International Continence Society) presented in the Recommendations of the Polish Gynecological Society (*Polskie Towarzystwo Ginekologiczne*, PTG) the type of urinary incontinence was determined<sup>(13)</sup>. The degree of lowering reproductive organs or their prolapse were evaluated during a gynecologic examination using the Bump scale, also recommended by PTG, as well as the clinically useful Baden–Walker system<sup>(1,12,14)</sup>. Changes were also assessed using the cough stress test.

The examination excluded women with vaginal inflammation visible during the examination by means of a vaginal speculum and confirmed with the Amsel test<sup>(27)</sup> as well as those with improper smear test, urinary tract inflammation (examination with bacteriologic evaluation of the urine) and pathological lesions which may be the cause of pressing the urinary bladder (myoma, cysts of the adnexa). Transvaginal ultrasound examination evaluated the possible post-voiding urine residue.

Patients qualified for the examination suffered from stress urinary incontinence, also with increased frequency of urination and nocturia (signs of the overactive bladder syndrome) and cystocele (also the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> degree in the Baden–Walker scale: lowering down to half of the length of the vagina or lower – to the hymenal caruncles). This way, 11 women underwent examination following hysterectomy and irradiation therapy. In the majority of patients there were no urodynamic tests carried out, few tests were previously performed at another center.

Fifteen women were advised only to do the Kegel exercises, at least 3 × 30 times a day; women driving cars were recommended to do the exercises whenever at the red light. Stress urinary incontinence (also nocturia) was assessed by women on their own in their notes. OB tampons were used in the size: normal or bigger – depending on the width of the vagina – as a kind of a pessary. Patients would put the tampons transversely to the depth of the anterior vaginal vault or vaginal stump (following an endometrial cancer surgery). Some of them would lubricate the tampon with Mucovagin (a micromolecular hyaluronic acid in a gel form)

(drobnocząsteczkowy kwas hialuronowy w postaci żelu), a część – preparatem Cicatridina (kwas hialuronowy w postaci kremu). W przypadku dużej suchości pochwy zalecano zwilżenie tamponu wodą i odcisnięcie jej przed nałożeniem preparatu. Przez 5 dni w tygodniu pacjentki stosowały do powlekania tamponu żel Mucovagin lub krem Cicatridina, a przez 2 dni – krem Ovestin, zawierający 0,5 mg/0,5 g estriolu (dotyczyło to wyłącznie kobiet bez raka endometrium w wywiadzie). Wśród zaleceń znalazło się też unikanie dużego wysiłku fizycznego (np. dźwigania wnuków, pracy w ogrodzie). Uczestniczki badania miały używać tamponów przez 2–3 miesiące w ciągu dnia i usuwać je na noc. Po tym okresie niektóre pacjentki stosowały nadal globulki Mucovagin lub Cicatridina 2–3 razy w tygodniu, gdyż dały im one większy komfort, zwłaszcza przy współżyciu. Część kobiet po zaprzestaniu stosowania tamponów nieregularnie wykonywała ćwiczenia Kegla.

W badaniu kontrolnym po 3 i 6 miesiącach od zakończenia terapii wysiłkowe nietrzymanie moczu i cystocele oceniano w teście kaszlowym oraz za pomocą wzierników podwójnych.

## WYNIKI

Stosowanie tamponów pokrytych substancjami zawierającymi kwas hialuronowy łagodzi objawy wysiłkowego nietrzymania moczu i częstomocz, a u części pacjentek redukuje obniżenie przedniej ściany pochwy. U 11 kobiet po przebytych raku endometrium – przede wszystkim u tych po następowej brachyterapii – zmniejszyła się atrofia pochwy.

and some with Cicatridina (hyaluronic acid in the form of cream). In the case of great vaginal dryness, it was recommended to wet the tampon with water and squeeze it out prior to preparation application. Five days a week the patients would apply to cover the tampon the Mucovagin gel or Cicatridina cream, and for 2 days – the Ovestin cream containing 0.5 mg/0.5 g estriol (it applied only to women without endometrial cancer recorded in history). Recommendations also included avoiding physical exertion (e.g. lifting grandchildren, working in the garden). The participants were supposed to use tampons for 2–3 months during the day and remove them at night. Following that period, some patients would continue using the Mucovagin or Cicatridina globules 2–3 times a week, since they provided them with greater comfort, especially during an intercourse. Some of women would do the Kegel exercises irregularly after ceasing to use the tampons.

During the follow-up examination after 3 and 6 months following the therapy, stress urinary incontinence and cystocele were assessed in the cough stress test using a double speculum.

## RESULTS

The use of tampons covered with substances containing hyaluronic acid alleviates the symptoms of stress urinary incontinence and polyuria, and part of patients observe lowering of the anterior vaginal wall. In the case of 11 women following endometrial cancer – especially ones following subsequent brachytherapy – vaginal atrophy would decrease.

	Przed terapią <i>Before therapy</i>					Po terapii <i>After therapy</i>			
	Liczba pacjentek <i>Number of patients</i>	WNM [n/%] <i>SUI</i> [n/%]	CZ [n/%] <i>PU</i> [n/%]	N [n/%]	C [n/%]	WNM <i>SUI</i>	CZ <i>PU</i>	N	C
Mucovagin	23	20/86,9%	15/65,2%	3/13%	19/82,6%	15/65,2%	5/21,7%	2/8,6%	11/47,8%
Mucovagin + Ovestin	7	7/100%	7/100%	1/14,2%	7/100%	1/14,2%	2/28,5%	1/14,2%	11/28,5%
Cicatridina	24	18/75%	16/66,6%	2/8,3%	20/83%	14/58,3%	5/20,8%	1/4,1%	11/45,8%
Cicatridina + Ovestin	9	9/100%	7/77,7%	1/11,1%	9/100%	1/11,1%	1/22,2%	1/11,1%	4/44,4%
Ćwiczenia Kegla – wyłącznie <i>Kegel exercises – only</i>	15	13/86,6%	10/66,6%	2/13,3%	12/85%	13/86,6%	8/53,3%	2/13,3%	10/66,6%
	78	67/85,8%	55/70,5%	9/11,1%	67/85,8%	45/57,6%	22/28,2%	7/8,9%	38/48,7%

WNM – wysiłkowe nietrzymanie moczu; CZ – częstomocz; N – nokturia; C – cystocele.  
SUI – stress urinary incontinence; PU – polyuria; N – nocturia; C – cystocele.

Tab. 1. Ocena częstości występowania wybranych objawów zaburzeń statyki narządów moczowo-płciowych przed i po zastosowaniu terapii  
Tab. 1. Assessment of the frequency of incidence of selected symptoms of urogenital organs statics disorders before and after the therapy



## OMÓWIENIE

W okresie przed- i pomenopauzalnym, na skutek mniejszej produkcji estrogenów, ściany pochwy ulegają atrofii. Następuje zanik włókien kolagenowych, zmniejsza się unaczynienie, wydzielanie śluzu oraz ilość bakterii *Lactobacillus*, co powoduje niekorzystną zmianę ekosystemu pochwy. Zmiany te skutkują spadkiem elastyczności i napięcia tkanek, a to z kolei może doprowadzić do zaburzeń statyki narządów płciowych z powstaniem cystocele i nietrzymania moczu<sup>(5,10,28,29)</sup>. W pracy zaprezentowano sposoby leczenia niechirurgicznego. Metody te być może nie dają natychmiastowej poprawy, ale wyniki wielu analiz zachowawczego prowadzenia opisanych zmian są zachęcające<sup>(16,21,29,30)</sup>. Leczenie chirurgiczne nie zawsze przynosi zadowalające efekty. Jak wynika z analizy bazy Cochrane, obejmującej 40 randomizowanych badań z udziałem 3773 kobiet z wypadaniem – różnego stopnia – narządu rodowego, standardowe operacje cystocele wiążą się z nawrotami<sup>(31)</sup>.

Wszystkim kobietom zakwalifikowanym do badania przedstawionego w niniejszej pracy zaproponowano ćwiczenia Kegla. W dużych analizach bazy Cochrane ocenia się, że 17–41% pacjentek uzyskuje w ten sposób poprawę w zakresie zarówno obniżenia ścian pochwy, jak i nietrzymania moczu (zwłaszcza w postaci stresowej i mieszanej)<sup>(6,16)</sup>. Stosowanie pessarów wraz z ćwiczeniami mięśni dna miednicy w leczeniu obniżenia narządu rodowego zwykle skutkuje poprawą<sup>(21)</sup>.

Z innych analiz wynika, że suplementacja estrogenami aplikowanymi dopochwowo poprawia komfort życia kobiet cierpiących z powodu nietrzymania moczu i obniżenia ścian pochwy<sup>(10,29)</sup>. Rahn i wsp. po przeanalizowaniu 44 badań stwierdzili, że stosowanie estrogenów dopochwowo nie wpływa na ich surowicze poziomy; u pacjentek po menopauzie podobna terapia ekstremalnie rzadko wiązała się z rozwojem przerostów endometrium i raka<sup>(29)</sup>. Północnoamerykańskie Towarzystwo Menopauzy (*North American Menopause Society*) zajęło następujące stanowisko: jeśli u kobiety w wieku pomenopauzalnym wywiad w kierunku rozwoju raka hormonozależnego jest negatywny, to może ona stosować dopochwową terapię estrogenami<sup>(30)</sup>.

Morali i wsp. uważają jednak, że długotrwałe dopochwowe stosowanie estrogenów nadal powinno być rozważane jako czynnik ryzyka rozwoju nowotworów estrogenozależnych<sup>(22)</sup>. Przedstawione w pracy pacjentki, które dwa razy w tygodniu smarowały tampon kremem Ovestin, używały go tylko przez 3 miesiące; po następnych 3 i 6 miesiącach – w trakcie badań kontrolnych – nie zaobserwowano żadnych zmian w endometrium.

Okazało się, iż kwas hialuronowy zawarty w preparatach Mucovagin i Cicatridina ma pozytywny wpływ na cystocele i wysiłkowe nietrzymanie moczu, a także na objawy nokturii. Podobne korzystne działanie kwasu hialuronowego opisują inni autorzy<sup>(22,23)</sup>. W badaniu randomizowanym przeprowadzonym w grupie 42 kobiet i porównującym wpływ estrogeny stosowanego lokalnie oraz kwasu hialuronowego

## DISCUSSION

In the pre- and postmenopausal period, as a result of lowered estrogen production, vaginal walls undergo atrophy. Collagen fiber atrophy is observed, vascularity decreases, mucous excretion and the number of *Lactobacillus* bacteria decrease, which result in unfavorable change in the vaginal ecosystem. These changes result in elasticity and tissue tonus loss, which consequently may lead to reproductive organs statics disorders along with the creation of cystocele and urinary incontinence<sup>(5,10,28,29)</sup>.

The study presents methods of non-surgical treatment. These methods may not provide instant improvement, yet the results of many analyses of conservative treatment of the lesions described prove encouraging<sup>(16,21,29,30)</sup>. Surgery does not always bring satisfying results. As the analysis of the Cochrane database, covering 40 randomized trials with the presence of 3,773 women with the prolapse – to various degrees – of the reproductive organ shows, standard cystocele surgery involves relapse<sup>(31)</sup>.

All the women qualified for the examination presented in this work were suggested to do the Kegel exercises. In large analyses of the Cochrane database it is being estimated that 17–41% of patients observe improvement this way as regards both lowering the vaginal wall and urinary incontinence (especially stress and mixed urinary incontinence)<sup>(6,16)</sup>. The application of pessaries along with fundus of the pelvis muscle exercises in treating lowering the reproductive organ usually proves beneficial<sup>(21)</sup>.

Other analyses show that vaginal estrogen supplementation increases the comfort of life of women suffering from urinary incontinence and lowering the vaginal walls<sup>(10,29)</sup>. Rahn *et al.*, having analyzed 44 trials stated that the vaginal estrogen application does not influence their serum levels; in the case of postmenopausal patients a similar therapy would extremely rarely involve the development of endometrial hypertrophy and cancer<sup>(29)</sup>. The North American Menopause Society's opinion is as follows: if in the case of a woman in the postmenopausal period history as regards a hormone-related cancer development is negative, she may use the vaginal estrogen therapy<sup>(30)</sup>.

However, Morali *et al.* deem that long-term vaginal estrogen application should still be considered as a risk factor as regards the development of estrogen-related cancer<sup>(22)</sup>.

Patients shown in the study, who would lubricate the tampon twice a week with the Ovestin cream, used it only for 3 months; after the next 3 and 6 months – during follow-up visits – there were no lesions in the endometrium observed.

It turned out that hyaluronic acid in Mucovagin and Cicatridina has a positive impact on cystocele and stress urinary incontinence as well as the symptoms of nocturia. A similar advantageous action of hyaluronic acid is described by other authors<sup>(22,23)</sup>. A randomized trial conducted in a group of 42 women and comparing the impact of estrogen applied locally and hyaluronic acid,

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w objawach związanych z atrofią pochwy<sup>(32)</sup>. Poza tym kwas hialuronowy może być stosowany przez długi czas bez skutków ubocznych<sup>(22,32)</sup>.

Przedstawiona metoda, polegająca na łączeniu stosowania tamponów OB pokrytych preparatem zawierającym kwas hialuronowy z ćwiczeniem mięśni dna miednicy, jest prosta i może być z powodzeniem wdrażana nawet przez starsze kobiety, które nie chcą uczestniczyć w żadnych badaniach dodatkowych, w tym urodynamicznych. Jest również tania i nie wymaga licznych wizyt u lekarza, a usuwanie tamponu przed nocą sprawia, że leczenie nie stanowi przeszkody w życiu seksualnym.

## WNIOSKI

1. Tampony OB pokryte żelem (Mucovagin) lub kremem (Cicatridina) zawierającym kwas hialuronowy wpływają na redukcję wysiłkowego nietrzymania moczu i częstomoczu, a także obniżenia przedniej ściany pochwy.
2. Dodanie estriolu do preparatów zawierających kwas hialuronowy łagodzi objawy wysiłkowego nietrzymania moczu albo częstomoczu.
3. Ćwiczenia Kegla nie wpływają na wysiłkowe lub częste oddawanie moczu, ale są korzystne w przypadku obniżenia przedniej ściany pochwy.
4. U kobiet po leczeniu raka endometrium – szczególnie u tych, które przeszły również brachyterapię – zaobserwowano poprawę w zakresie zmian atroficznych w szczycie pochwy.

### 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

1. Persu C, Chapple CR, Cauni V *et al.*: Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) – a new era in pelvic prolapse staging. *J Med Life* 2011; 4: 75–81.
2. Banach R, Antosiak B, Blewniewska G *et al.*: Ocena bezpieczeństwa i wczesnych wyników leczenia zaburzeń statyki narządów płciowych (ZSNP) w zależności od rodzaju zastosowanej siatki i techniki jej zakładania. *Ginekol Pol* 2013; 84: 596–602.
3. Reynolds WS, Dmochowski RR, Penson DF: Epidemiology of stress urinary incontinence in women. *Curr Urol Rep* 2011; 12: 370–376.
4. Singla A: Nowe aspekty leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu. *Ginekologia po Dyplomie* 2001; 3: 23–33.
5. Wróbel R, Kremska A, Kołodziej B *et al.*: Ocena częstości występowania objawów nietrzymania moczu w populacji kobiet po 40. roku życia. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie* 2013; 11: 40–49.
6. Hagen S, Stark D: Conservative prevention and management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12): CD003882.
7. Menezes M, Pereira M, Hextall A: Predictors of female urinary incontinence at midlife and beyond. *Maturitas* 2010; 65: 167–171.

there were no statistically significant difference in the symptoms related to vaginal atrophy<sup>(32)</sup>. Moreover, hyaluronic acid may be used for a long period of time with no side effects<sup>(22,32)</sup>.

The presented method consisting in combining the use of OB tampons covered with a preparation containing hyaluronic acid and the fundus of the pelvis muscle exercises is simple and may be successfully implemented even by older women who do not want to participate in any additional tests, including urodynamic ones. It is also cheap and does not require many visits at the doctor, while tampon removal before night makes the treatment no obstacle in sex life.

## CONCLUSIONS

1. OB tampons covered with gel (Mucovagin) or cream (Cicatridina) containing hyaluronic acid have an impact on reducing stress urinary incontinence and polyuria as well as lowering the anterior vaginal wall.
2. Estriol additive to preparations containing hyaluronic acid alleviates the symptoms of stress urinary incontinence or polyuria.
3. Kegel exercises have no impact on stress urination or frequent urination, but prove beneficial in the case of lowering the anterior vaginal wall.
4. In the case of women following endometrial cancer treatment – especially ones being subject to brachytherapy – there was improvement observed in the scope of atrophic lesions in the apex of the vagina.

### 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.*

8. Zhu L, Lang J, Liu C *et al.*: The epidemiological study of women with urinary incontinence and risk factors for stress urinary incontinence in China. *Menopause* 2009; 16: 831–836.
9. Oversand SH, Atan IK, Shek KL *et al.*: The association between different measures of pelvic floor muscle function and female pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2015; 26: 1777–1781.
10. Rahn DD, Ward RM, Sanses TV *et al.*; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group: Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int Urogynecol J* 2015; 26: 3–13.
11. Northington GM, Hudson CO, Karp DR *et al.*: Concomitant apical suspensory procedures in women with anterior vaginal wall prolapse in the United States in 2011. *Int Urogynecol J* 2016; 27: 613–619.
12. Bump RC, Mattiasson A, Bø K *et al.*: The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 10–17.
13. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie diagnostyki i leczenia nietrzymania moczu. *Prz Menopauz* 2005; 4 (5): 8–15.

14. Baden WF, Walker TA, Lindsey JH: The vaginal profile. *Tex Med* 1968; 64: 56–58.
15. Gamble TL, Du H, Sand PK *et al.*: Urge incontinence: estimating environmental and obstetrical risk factors using an identical twin study. *Int Urogynecol J* 2010; 21: 939–946.
16. Hay-Smith EJ, Bø Berghmans LC, Hendriks HJ *et al.*: Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD001407.
17. Temml C, Heidler S, Ponholzer A *et al.*: Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. *Eur Urol* 2005; 48: 622–627.
18. Górecki R: Leczenie nietrzymania moczu. Stan aktualny i kierunki rozwoju. *Przegląd Urologiczny* 2006; 2(36): 1–5.
19. Rechberger T, Tomaszewski J: Epidemiologia, znaczenie kliniczne i leczenie pęcherza nadreaktywnego. Solifenacyna – nowa opcja terapeutyczna. *Ginekologia po Dyplomie* 2007; 1: 50–57.
20. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S *et al.*: Histological study on the effects of microablative fractional CO<sub>2</sub> laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause* 2015; 22: 845–849.
21. Culligan PJ: Nonsurgical management of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 852–860.
22. Morali G, Polatti F, Metelitsa EN *et al.*: Open, non-controlled clinical studies to assess the efficacy and safety of a medical device in form of gel topically and intravaginally used in postmenopausal women with genital atrophy. *Arzneimittelforschung* 2006; 56: 230–238.
23. Polackwich AS, Skoog SJ, Austin JC: Long-term followup after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid copolymer in patients with neurogenic bladder. *J Urol* 2012; 188 (Suppl): 1511–1515.
24. Chen WY, Abatangelo G: Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999; 7: 79–89.
25. Price RD, Berry MG, Navsaria HA: Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60: 1110–1119.
26. Donejko M, Przyłipiak A, Rysiak E *et al.*: Hyaluronic acid abrogates ethanol-dependent inhibition of collagen biosynthesis in cultured human fibroblasts. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 6225–6233.
27. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA *et al.*: Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74: 14–22.
28. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT: Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 87–94.
29. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV *et al.*; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group: Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 1147–1156.
30. North American Menopause Society: The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14: 355–369.
31. Maher C, Feiner B, Baessler K *et al.*: Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4): CD004014.
32. Ekin M, Yaşar L, Savan K *et al.*: The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 539–543.



Janina Markowska<sup>1</sup>, Beata Sterlińska-Tulimowska<sup>2</sup>, Wacław Śmiertka<sup>3</sup>

## Wyniki stosowania krioterapii i aplikacji powidonu jodowanego w eradykacji przetrwałej infekcji wysokoonkogennymi typami HPV

The results of cryotherapy and local application of povidone-iodine in the eradication of persistent highly oncogenic HPV

<sup>1</sup> Prywatna Praktyka Specjalistyczna Ginekologiczno-Położniczo-Onkologiczna, Poznań, Polska

<sup>2</sup> Tulimowski & Sterlińska Gabinety, Warszawa, Polska

<sup>3</sup> Specjalistyczny Gabinet Lekarski Wacław Śmiertka, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Janina Markowska, Prywatna Praktyka Specjalistyczna Ginekologiczno-Położniczo-Onkologiczna, ul. Poznańska 58 A/2, 60-853 Poznań, e-mail: jmarkmed@poczta.onet.pl

<sup>1</sup> Oncological-Gynecological Outpatient Centre, Poznań, Poland

<sup>2</sup> Gynecological Outpatient Clinic, Warsaw, Poland

<sup>3</sup> Oncological-Gynecological Outpatient Clinic, Warsaw, Poland

Correspondence: Professor Janina Markowska, MD, PhD, Oncological-Gynecological Outpatients Centre, Poznańska 58 A/2, 60-850 Poznań, Poland, tel.: +48 61 848 37 32, e-mail: jmarkmed@poczta.onet.pl

### Streszczenie

Leczeniem objęto 128 kobiet w wieku 24–67 lat (średnio 37,5 roku), u których stwierdzono nieprawidłowy wynik badania cytologicznego: u 77 pacjentek – atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu, u 30 – śród nabłonkowe zmiany dysplastyczne niskiego stopnia, a u 21 – jedynie obecność koilocytów. Klinicznie szyjka macicy w większości przypadków nie wykazywała zmian lub wykazywała zmiany o charakterze ektropii. U wszystkich kobiet metodą reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą wykryto obecność wysokoonkogennych typów wirusa brodawczaka ludzkiego. U 45 (35%) pacjentek odnotowano pojedyncze typy, w tym najczęściej HPV 16 (40% grupy). U 29 (22,6%) osób wykryto dwa typy wirusa; jednym z nich był najczęściej HPV 16 lub 18. U pozostałych 54 (42,1%) kobiet stwierdzono mnogie typy HPV. Stosowano schemat leczenia polegający na dwukrotnej krioterapii ciekłym azotem przez 3 minuty – obejmującej zmianę na tarczy (jeśli występowała ektropia) ze strefą przejściową i kanał szyjki macicy. Po każdej krioterapii stosowano globulki powidonu jodowanego (Betadine). U siedmiu pacjentek dodatkowo wykonano koagulację systemem LEEP (w przypadku krwawiącej ektropii). Po 2 miesiącach od ostatniego zabiegu ponownie oznaczano HPV metodą reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą – u żadnej z kobiet nie wykryto obecności HPV. U 10 pacjentek ze względu na przetrwałą zmianę typu ektropii wykonano elektrokonizację; ocena histopatologiczna nie wykazała zmian związanych z HPV. Krioterapia połączona ze stosowaniem powidonu jodowanego jest skuteczna w profilaktyce i eradykacji przetrwałej infekcji wysokoonkogennymi typami HPV.

**Słowa kluczowe:** infekcja HPV, krioterapia, powidon jodowany

### Abstract

Treatment covered 128 women aged 24–67 (37.5 on average), with abnormal cytology: in 77 patients atypical squamous cell of undetermined significance was detected, in 30 patients low-grade squamous intraepithelial lesions were identified while in 21 only the presence of koilocytes was demonstrated. In most cases, the cervix was without any clinical changes or ectropion lesions were detected. In all the patients, the presence of highly oncogenic human papillomavirus (HPV) was detected using viral genotyping reverse transcription polymerase chain reaction. In 45 (35%) patients, a single strain of HPV was detected, HPV 16 (40% of the patients) was most common. In 29 (22.6%) patients, two types of the virus were identified, most frequently HPV 16 or 18. In the remaining 54 (42.1%) patients, multiple types of HPV were detected. The employed therapeutic scheme involved two applications of cryotherapy with liquid nitrogen for 3 minutes, covering the mucosal surface (in the case of ectropion) with the transient zone and cervical canal. Following each application

of cryotherapy, povidone-iodine (Betadine) globules were used. In 7 patients, electrocoagulation using the LEEP system was additionally performed (in the case of bleeding ectropion). Two months after the last procedure, HPV was marked again using the RT-PCR method. HPV was not detected in any of the treated patients. In 10 patients due to persistent ectropion lesion on the cervix, electroconization was conducted and histopathology demonstrated no HPV-related lesions. Cryotherapy – accompanied by the application of povidone-iodine – is effective in the prophylaxis and eradication of persistent infection with highly oncogenic HPV.

**Key words:** HPV infection, cryotherapy, povidone-iodine

## WSTĘP

Rak szyjki macicy to czwarty pod względem częstości nowotwór złośliwy u kobiet<sup>(1-3)</sup>. Z badań epidemiologicznych i molekularnych wynika, że przetrwała infekcja wysokoonkogennym typem wirusa brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus*, HPV) ma związek z rozwojem tego raka<sup>(4-8)</sup>.

Zakażenie HPV jest jedną z najpowszechniejszych infekcji przenoszonych drogą płciową. Szacuje się, że około 80% aktywnych seksualnie kobiet zostaje zainfekowanych HPV w trakcie całego życia, przy czym u większości z nich dochodzi do samoistnej eliminacji wirusa. Tylko w 5–10% przypadków, zwłaszcza u pacjentek zakażonych typami wysokoonkogennymi, infekcja ma charakter przetrwały<sup>(6,7,9)</sup>. Do wysokoonkogennych zalicza się następujące typy HPV: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68 i 66<sup>(10,11)</sup>. Przetrwale zakażenie HPV definiuje się jako obecność tego samego typu wirusa przez co najmniej 6 miesięcy lub rok, a według niektórych autorów – nawet 2 lata<sup>(12-14)</sup>.

Dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak osłabienie immunologiczne, współistniejące infekcje przenoszone drogą płciową, wieloletnie stosowanie antykoncepcji hormonalnej albo ponowna infekcja HPV, powodują rozwój zmian cytologicznych o typie ASC-US (*atypical squamous cell of undetermined significance*, atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu), LSIL (*low-grade squamous intraepithelial lesions*, śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne niskiego stopnia), HSIL (*high-grade squamous intraepithelial lesions*, śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne wysokiego stopnia) oraz zmian histologicznych – CIN I, CIN II, CIN III (*cervical intraepithelial neoplasia grade 1, 2 and 3*, śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 1, 2 i 3), a po latach mogą doprowadzić do raka szyjki macicy<sup>(7,15,16)</sup>.

Opisano również, że zmiany genetyczne w postaci nadliczbowego fragmentu w chromosomie 3q26 mogą być związane z progresją LSIL do HSIL i wyższych stopni<sup>(17)</sup>.

Najwydajniejszą metodą prewencji stanów przedrakowych i raka szyjki macicy jest stosowanie szczepień przeciwko wysokoonkogennym typom HPV. Szczepionka dwu- i czterowalentna w prawie 70% zabezpiecza przed rozwojem raków szyjki macicy związanych z infekcją HPV, a skuteczność szczepionki dziewięciowalentnej sięga 90%<sup>(18)</sup>. Ueno i wsp. twierdzą, że szczepienie nie

## INTRODUCTION

Cervical cancer is fourth most common malignant cancer in women<sup>(1-3)</sup>. Epidemiological and molecular studies have shown that persistent infection with highly oncogenic human papillomavirus (HPV) manifests a relationship with the development of this type of cancer<sup>(4-8)</sup>.

HPV constitutes one of the most common sexually transmitted infections. It is estimated that approximately 80% of sexually active women are affected by the HPV infection in their life time, although most of the affected women overcome the infection without treatment and only 5–10% of the women, particularly those infected with highly oncogenic viral types, manifest a persistent infection<sup>(6,7,9)</sup>. There are 15 highly oncogenic HPV types: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68 and 66<sup>(10,11)</sup>. Persistent HPV infection is defined as the presence of the same virus type detected within a minimum time frame of 6 months or one year and, according to some authors, within 2 years<sup>(12-14)</sup>.

Additional risk factors, such as immune weakening, coexisting sexually transmitted infections, prolonged use of hormonal contraception or another HPV infection lead to the development of cytological abnormalities in atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) type and histological lesions of cervical intraepithelial neoplasia grade 1, 2 or 3 (CIN 1, CIN 2 or CIN 3) type and, after years, they may result in cervical cancer<sup>(7,15,16)</sup>.

Genetic alterations in the form of an excess fragment in the 3q26 chromosome also were found to be associated with the progression of LSIL to HSIL and to higher degrees<sup>(17)</sup>.

The most effective preventive measure against development of precancerous conditions and cervical cancer involves vaccinations against highly oncogenic HPV. The bivalent or tetravalent vaccine prevents against the development of almost 70% of HPV-related cervical cancers, while the effectiveness of the 9-valent vaccine reaches 90%<sup>(18)</sup>. According to Ueno *et al.*, the vaccination fails to prevent against the development of clear-cell cervical cancer, the development of which manifests no relationship with the HPV infection<sup>(19)</sup>.

In recent years, methods of eradicating the HPV infection have been developed. In women infected with high risk HPV with no lesions of the HSIL type in cytology and

zapobiega rozwojowi raka jasnokomórkowego szyjki macicy, którego rozwój nie zależy od infekcji HPV<sup>(19)</sup>.

W ostatnich latach opracowano metody eliminacji infekcji HPV. Kim i wsp. u pacjentek zainfekowanych wysokoonkogennym HPV – HPV HR (*high-risk*) – bez ewidentnych zmian o typie HSIL w cytologii i kolposkopii stosowali dopochwowo wlewy z roztworu zawierającego cytrynian cynku. Trzymiesięczna kuracja eliminowała wirusy HR w ponad 64% przypadków – w porównaniu z samoistną eliminacją u 15% kobiet z HR HPV<sup>(20)</sup>. Podobne właściwości eradykujące HPV na liniach komórkowych nabłonka szyjki macicy obciążonych infekcją HPV opisano dla witaminy K<sub>3</sub><sup>(21)</sup>. Wykazano także hamujący wpływ trójtlenku arsenu (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) na onkogenne białka E6 i E7 HPV linii komórkowych raka szyjki macicy za pośrednictwem YY1 – czynnika transkrypcyjnego palca cynkowego, odgrywającego krytyczną rolę w progresji raka indukowanego HPV; As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> indukuje apoptozę komórek HPV-pozytywnych i aktywuje supresorowe p53<sup>(22,23)</sup>.

## CEL PRACY

Celem pracy była ocena skuteczności eliminacji HPV HR u kobiet poddanych powtarzanej krioterapii wraz z dopochwowym leczeniem preparatem powidonu jodowanego.

## MATERIAŁ I METODY

Leczeniem objęto 128 pacjentek w wieku 24–67 lat (średnio 37,5 roku), u których stwierdzono nieprawidłowe wyniki badania cytologicznego: ASC-US (u 77) i LSIL (u 30), klinicznie – szyjkę bez zmian patologicznych albo zmianę o charakterze ektropii, a ponadto obecność wysokoonkogennych typów HPV.

Cytologię oceniano za pomocą systemu Bethesda, a genotypowanie HPV wykonano w zakładzie genetyki molekularnej metodą reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą (*reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR); oznaczano 25 wysokoonkogennych i 12 niskoonkogennych typów HPV.

Stosowano następujący schemat leczenia:

1. krioterapia ciekłym azotem przez 3 minuty przy użyciu peloty zależnej od wielkości części pochwowej szyjki macicy i rodzaju ujścia zewnętrznego – obejmująca zmianę na tarczy (jeśli występowała ektropia) i ujście zewnętrzne ze strefą przejściową oraz część kanału szyjki macicy;
2. dopochwowa aplikacja powidonu jodowanego (Betadine) – globulek działających również przeciwwirusowo – przez 14 dni, na noc, tak głęboko, by lek dotarł do szyjki macicy;
3. ponowna trzypięciominutowa krioterapia po 2 miesiącach;
4. powidon jodowany – tak jak poprzednio;
5. oznaczenie DNA HPV po 2 miesiącach.

colposcopy, Kim *et al.* used a intravaginal infusion of a zinc-citrate solution. A three-month treatment eliminated the presence of high risk (HR) viruses in over 64% of the patients, compared to 15% of the women with HR HPV who eliminated the infection spontaneously<sup>(20)</sup>. Using cell lines of uterine cervix epithelium infected with HPV, similar anti-viral effects were ascribed to vitamin K<sub>3</sub><sup>(21)</sup>. Also an inhibitory effect of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) was demonstrated on HPV oncogenic proteins E6 and E7 in uterine cervix cell lines, with mediation of YY1, a zinc finger transcription factor which plays a critical role in the progression of HPV-induced cancer; As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> induces apoptosis of the HPV positive cells and activates the p53 suppressor<sup>(22,23)</sup>.

## AIM OF THE STUDY

The aim of the study was the evaluation of eradication of HPV HR efficacy in women subjected to repeated cryotherapy sessions with intravaginal treatment using the povidone-iodine preparation.

## MATERIAL AND METHODS

Treatment covered 128 women aged 24 to 67 (37.5 on average) with abnormal cytology results: in 77 patients ASC-US was detected, in 30 patients LSIL was identified. Clinically, the cervix either manifested no pathological lesions, or ectropion type lesions were detected and also the presence of highly oncogenic HPV strains was noted.

Cytology was estimated using the Bethesda system, HPV genotyping was conducted at the Department of Molecular Genetics marking 25 types of highly oncogenic and 12 types of HPV strains manifesting low oncogenic potential with the use of reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR).

The following schedule of treatment was employed:

1. cryotherapy with liquid nitrogen for 3 minutes, using a cervical probe of a size corresponding to the size of the vaginal part of the cervix and the orifice, covering the lesion (if ectropion was present) on the mucosal surface, and orifice with a transitory zone and the endocervix;
2. intravaginally applied povidone-iodine (Betadine) globules, also with an antiviral effect and applied daily for 14 nights consecutively, administered so deeply that the drug contacted the uterine cervix;
3. repeated cryotherapy after 2 months, applied for 3 minutes;
4. repeated exposure to povidone-iodine, as applied earlier;
5. HPV DNA marking after 2 months.

## RESULTS

ASC-US was observed in the case of 77 patients, LSIL was detected in 30 patients, and in the case of 21 patients the only change in cytology involved the presence of koilocytes. In the case of LSIL-type lesions with the presence



## WYNIKI

U 77 pacjentek stwierdzono ASC-US, u 30 – LSIL, a u 21 jedyną zmianą w cytologii była obecność koilocytów. W przypadku zmian o typie LSIL z obecnością ektropii wykonywano kolposkopię (w innym ośrodku) oraz biopsję błony śluzowej szyjki macicy i biopsję na tarczy. U dwóch pacjentek stwierdzono CIN I; jedna z nich miała 24 lata, a druga – 40 lat.

U 45 (35%) kobiet wykryto po jednym typie HPV, w tym najczęściej:

- HPV 16 – u 18 (40%) pacjentek;
- HPV 31 – u 7 (15,5%);
- HPV 58 – u 9 (20%);
- HPV 39, 51, 33, 61 i 52 – w pojedynczych przypadkach.

Dwa typy wirusa wykryto u 29 (22,6%) kobiet; jednym z nich był najczęściej typ 16 lub 18. U pozostałych 54 (42,1%) pacjentek stwierdzono mnogie typy HPV, w tym 68, 73 i 66.

U siedmiu kobiet przed drugą krioterapią (krwawiąca ektropia) wykonano dodatkowo koagulację destrukcyjną systemem LEEP. U żadnej z osób leczonych krioterapią i żadnej z siedmiu, które przeszły kriodestrukcyjną, oznaczone DNA nie wykazało obecności HPV. Po kolejnych 3–6 miesiącach do badania zgłosiło się 76 pacjentek – u nich również nie wykryto HPV.

U 10 kobiet po 40. roku życia (bez planów prokreacyjnych) ze względu na zmiany przetrwałe o typie *cervical erosion* wykonano elektrokonizację. Ocena histopatologiczna to *erosio glandularis* bez cech koilocytozy.

## OMÓWIENIE

Przetrwała i nawracająca infekcja wysokoonkogennymi typami HPV prowadzi u części kobiet do rozwoju stanów przedrakowych i raka szyjki macicy. Nie stwierdzono natomiast, by infekcja mnogimi typami HPV była czynnikiem zwiększonego ryzyka powstania tych zmian<sup>(7,8,16)</sup>.

Według Boscha i wsp. spośród wszystkich wysokoonkogennych typów HPV najbardziej aktywny biologicznie jest typ 16<sup>(4)</sup>. Moscicki i wsp. uważają, że u 15% kobiet z długim okresem infekcji przetrwałej (3 lata) również typ 18 prowadzi do progresji zmian z CIN II do CIN III<sup>(9)</sup>.

Mimo że u większości pacjentek infekcja HPV ulega samoistnej regresji, kobiety zakażone mają niższą jakość życia. Liczne próby wykorzystania takich substancji jak cytrynian cynku (CIZAR) i witamina K<sub>3</sub> oraz zachęcające wyniki stosowania As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> *in vitro* wskazują na efektywność eradykacji HPV.

Metoda stosowana przez autorów niniejszej pracy jest prosta, tania, bezpieczna i skuteczna.

## WNIOSKI

Krioterapia połączona ze stosowaniem powidonu jodowanego jest efektywna zarówno w profilaktyce, jak i w eradykacji przetrwałej infekcji wysokoonkogennymi typami HPV na szyjce macicy.

of ectropion, colposcopy was performed (in another center) and biopsy of the endocervix and the cervical mucosa. In two patients CIN 1 was diagnosed; one of the patients was 24 years old, the other one 40 years old.

In 45 (35%) patients, individual HPV types were demonstrated, most frequently including:

- HPV 16 – in 18 (40%) patients;
- HPV 31 – in 7 (15.5%) patients;
- HPV 58 – in 9 (20%) patients;
- HPV 39, 51, 33, 61 and 52 – in individual cases.

In 29 (22.6%) patients, two types of the virus were detected, most commonly type 16 and type 18.

In the remaining 54 (42.1%) patients, multiple HPV types were detected, including 68, 73 and 66.

In 7 women, the second cryotherapy (bleeding ectropion) was additionally preceded by destructive coagulation using the LEEP system. In all the patients treated with cryotherapy and in the 7 patients subjected to cryodestruction, DNA determination failed to demonstrate HPV. In 76 women who reported for follow-up visits after 3 to 6 months post-treatment, DNA determination did not demonstrate the presence of HPV.

In 10 women aged over 40, and declaring no procreative plans due to persistent cervical erosion type lesions, electroconization was conducted and histopathological examination demonstrated glandular erosion with no presence of koilocytes.

## DISCUSSION

A persistent and recurring infection with highly oncogenic HPV strains leads to the development of precancerous conditions and to cervical cancer in some women. However, in no cases was an infection with multiple HPV strains found to increase the risk of developing such lesions<sup>(7,8,16)</sup>.

According to Bosch *et al.*, out of all highly oncogenic HPV types, type 16 is biologically most active<sup>(4)</sup>. Moscicki *et al.* expressed the opinion that apart from type 16, type 18 leads to the progression of CIN 2 lesions to CIN 3 lesions in 15% of the women with prolonged persistent infection (3 years) with HPV<sup>(9)</sup>.

Even though HPV infection undergoes a spontaneous regression in most patients, women with the infection complain of a lowered quality of life. Numerous attempts to apply substances such as zinc-citrate (CIZAR), or vitamin K<sub>3</sub> or encouraging results of applying As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> *in vitro* point to the efficacy of HPV eradication.

The method applied by the authors is simple, economic, safe and effective.

## CONCLUSIONS

The method using cryotherapy with the application of povidone-iodine is effective both in the prophylaxis as well as in the eradication of persistent infections with highly oncogenic HPV strains in the uterine cervix.

**Konflikt interesów**

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

**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.

**Piśmiennictwo / References**

- GLOBOCAN. Cancer Fact Sheets: Cervical cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
- Pfaendler KS, Tewari KS: Changing paradigms in the systemic treatment of advanced cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 22–30.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM *et al.*: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12–19.
- Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M *et al.*: Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 10: K1–K16.
- Goodman A: HPV testing as a screen for cervical cancer. *BMJ* 2015; 350: h2372.
- Baseman JG, Koutsky LA: The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32 Suppl 1: S16–S24.
- Dalstein V, Riethmuller D, Prétet JL *et al.*: Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer* 2003; 106: 396–403.
- Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW *et al.*: Persistent high risk HPV infection associated with development of cervical neoplasia in a prospective population study. *J Clin Pathol* 2005; 58: 946–950.
- Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C *et al.*: Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1373–1380.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S *et al.*; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518–527.
- Sideri M, Cristoforoni P, Casadio C *et al.*: Distribution of human papillomavirus genotypes in invasive cervical cancer in Italy: a representative, single institution case series. *Vaccine* 2009; 27 Suppl 1: A30–A33.
- Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL *et al.*: Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *J Infect Dis* 2002; 186: 462–469.
- Rositch AF, Koshiol J, Hudgens MG *et al.*: Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: a literature review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2013; 133: 1271–1285.
- Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R *et al.*: Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 315–324.
- Kriek JM, Jaumdally SZ, Masson L *et al.*: Female genital tract inflammation, HIV co-infection and persistent mucosal Human Papillomavirus (HPV) infections. *Virology* 2016; 493: 247–254.
- Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M *et al.*: Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 2002; 102: 519–525.
- Rodolakis A, Biliatis I, Symiakaki H *et al.*: Role of chromosome 3q26 gain in predicting progression of cervical dysplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 742–747.
- Angioli R, Lopez S, Aloisi A *et al.*: Ten years of HPV vaccines: state of art and controversies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 102: 65–72.
- Ueno S, Sudo T, Oka N *et al.*: Absence of human papillomavirus infection and activation of PI3K-AKT pathway in cervical clear cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1084–1091.
- Kim JH, Bae SN, Lee CW *et al.*: A pilot study to investigate the treatment of cervical human papillomavirus infection with zinc-citrate compound (CIZAR<sup>®</sup>). *Gynecol Oncol* 2011; 122: 303–306.
- de Carvalho Scharf Santana N, Lima NA, Desoti VC *et al.*: Vitamin K3 induces antiproliferative effect in cervical epithelial cells transformed by HPV 16 (SiHa cells) through the increase in reactive oxygen species production. *Arch Gynecol Obstet* 2016. DOI: 10.1007/s00404-016-4097-7.
- He G, Wang Q, Zhou Y *et al.*: YY1 is a novel potential therapeutic target for the treatment of HPV infection-induced cervical cancer by arsenic trioxide. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 1097–1104.
- Um SJ, Lee SY, Kim EJ *et al.*: Down-regulation of human papillomavirus E6/E7 oncogene by arsenic trioxide in cervical carcinoma cells. *Cancer Lett* 2002; 181: 11–22.

Anna Markowska<sup>1</sup>, Joanna Kaysiewicz<sup>2</sup>, Anna Makówka<sup>2</sup>,  
Rafał Staszewski<sup>3</sup>, Janina Markowska<sup>4</sup>, Monika Pawałowska<sup>4</sup>

Received: 16.01.2016

Accepted: 17.03.2016

Published: 29.07.2016

## Wpływ używek na rozwój nowotworów ginekologicznych

### Influence of recreational psychoactive substances on the development of gynecologic cancers

<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> Roche Polska, Warszawa, Polska

<sup>3</sup> Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

<sup>4</sup> Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

Adres do korespondencji: Monika Pawałowska, Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, tel.: +48 61 854 90 20, e-mail: monika.pawalowska@skpp.edu.pl

<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> Roche Polska, Warsaw, Poland

<sup>3</sup> University Hospital of Lord's Transfiguration, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>4</sup> Department of Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland. Head of the Department: Professor Rodryg Ramlau, MD, PhD

Correspondence: Monika Pawałowska, Gynecologic Oncology Ward, University Hospital of Lord's Transfiguration, Poznań University of Medical Sciences, Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznan, Poland, tel.: +48 61 854 90 20, e-mail: monika.pawalowska@skpp.edu.pl

#### Streszczenie

Herbata i kawa – napoje bardzo często spożywane przez ludzi – zawierają flawonoidy, mające działanie antyoksydacyjne. Wykazano protekcyjny wpływ konsumpcji zielonej herbaty na rozwój zarówno stanów przedrakowych, jak i raka szyjki macicy. Picie czarnej herbaty wiąże się zaś ze spadkiem ryzyka wystąpienia raka jajnika i raka piersi u kobiet po menopauzie. Spożycie kawy obniża ryzyko rozwoju raka endometrium typu I. Większość badań wskazuje również na ochronne działanie kawy w odniesieniu do raka piersi u kobiet po menopauzie; jak się wydaje, zależy ono od stanu receptorów hormonalnych. Z kolei napoje alkoholowe, zaklasyfikowane jako karcynogeny klasy I, zawierają substancje o działaniu rakotwórczym, a w wyniku ich metabolizmu powstają szkodliwe wolne rodniki. Wykazano, że alkohol zwiększa ryzyko infekcji HPV, przyczynowo związanej z rozwojem stanów przedrakowych szyjki macicy, a także ryzyko nawrotu raka szyjki macicy. W przypadku raka endometrium uzyskiwano rozbieżne wyniki – wydaje się, że piwo i wino mogą obniżyć ryzyko, jednak inne napoje alkoholowe spożywane w większej ilości je zwiększają. Picie wina wiąże się ze spadkiem ryzyka rozwoju endometrioidalnego raka jajnika, ale nie innych typów histologicznych tego nowotworu; może to być związane z protekcyjnym działaniem resweratrolu. Wykazano, że różne rodzaje alkoholu są niekorzystne w kontekście rozwoju raka piersi.

**Słowa kluczowe:** herbata, kawa, alkohol, rak szyjki macicy, rak endometrium, rak jajnika, rak piersi

#### Abstract

Tea and coffee, beverages most commonly consumed by people, contain flavonoids, which have an antioxidant effect. It has been proven that green tea consumption protects against both precancerous lesions and cervical cancer. Black tea consumption is associated with a reduced risk of ovarian and breast cancer development in postmenopausal women. Drinking coffee lowers the risk of type I endometrial cancer. The majority of studies on postmenopausal women with breast cancer show a protective role of coffee, which seems to be related to the state of hormonal receptors. Alcoholic beverages, on the other hand, are classified as class 1 carcinogens and their metabolism generates harmful free radicals. Alcohol is also associated with an increased risk of HPV infection, which is in turn causally responsible for the development of precancerous cervical lesions. In addition, alcohol increases the risk of recurrence of cervical cancer. In the case of endometrial cancer the views are rather divergent. Some studies suggest that beer and wine may reduce the risk of cancer, while other studies show that other alcoholic beverages consumed in greater quantities increase that risk.



While the consumption of wine is believed to reduce the risk of development of endometrioid ovarian cancer, there is no proof of the same effect on other histopathological types of this disease. This phenomenon may be associated with the protective effect of resveratrol. Various types of alcohol, on the other hand, have been proven to be conducive to the development of breast cancer.

**Key words:** tea, coffee, alcohol, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, breast cancer

## HERBATA I KAWA

**H**erbata jest drugim (po wodzie) z najstarszych i najczęściej spożywanych napojów. W zależności od przetworzenia liści krzewu (suszenie albo fermentacja) wyróżnia się kilka gatunków herbat, w tym zieloną, białą i czarną. W składzie chemicznym herbaty występuje około 300 różnych związków, wśród nich flawonoidy (polifenole), czyli przeciwutleniacze niszczące wolne rodniki, istotne w indukcji lub promocji chorób cywilizacyjnych, w tym nowotworowych. W skład herbaty wchodzi liczne witaminy i związki mineralne: witamina B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, PP, C, fluor, magnez, żelazo, mangan i jod. Herbata promuje wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych i pewnych witamin o takim działaniu (A, C i E), a także hamuje procesy nitrozowania, które prowadzą do przetwarzania karcynogennych nitrozoamin<sup>(1)</sup>.

Napojem często spożywanym, chociaż nieco później rozpowszechnionym w Europie (XVI wiek), jest również kawa. Oprócz substancji psychoaktywnej (kofeiny) zawiera wiele innych związków, w tym prozdrowotne antyoksydanty – flawonoidy, których zawartość zależy od regionu geograficznego i sposobu uprawiania kawy, dojrzałości ziarna i stopnia upalania; flawonoidy stanowią około 8% zawartości ziaren. Ponadto kawa jest źródłem składników mineralnych i witaminy PP<sup>(2)</sup>.

Konsumpcja herbaty i kawy ma wpływ na przebieg wielu nowotworów. Odnotowano powiązania z częścią nowotworów rozwijających się u kobiet.

### Rak szyjki macicy

W Chinach przeprowadzono badania ankietowe typu *case-control*, w których wzięły udział 104 pacjentki ze stanami przedrakowymi i rakiem szyjki macicy oraz 936 kobiet z grupy kontrolnej. Uwzględniono wiele czynników stylu życia, m.in. palenie papierosów, spożywanie alkoholu, picie zielonej herbaty i sposób odżywiania w latach poprzedzających chorobę. Statystycznie znamienym czynnikiem protekcyjnym w rozwoju CIN2/3 i raka szyjki okazała się konsumpcja zielonej herbaty ( $p = 0,035$ )<sup>(3)</sup>.

### Rak endometrium

Wpływ kawy i herbaty na rozwój raka endometrium podano w metaanalizie dotyczącej 560 356 kobiet z Wielkiej Brytanii, uczestniczek programu Million Women Study.

## TEA AND COFFEE

**T**ea is the second oldest and most commonly consumed beverage after water. Based on the processing of the leaves of the tea shrub (drying or fermentation) there exist several types of tea, including green, white and black tea. The chemical composition of tea contains approximately 300 different compounds, including flavonoids (polyphenols), which have an antioxidant effect, i.e. have the ability to destroy free radicals. Free radicals play an important role in the induction or promotion of diseases of affluence, including neoplastic diseases. Tea includes numerous vitamins and minerals such as vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, PP, C, fluorine, magnesium, iron, manganese and iodine. Tea promotes the activity of antioxidant enzymes and certain vitamins with such an effect (A, C and E) as well as inhibiting nitrozation processes, which lead to the transformation of carcinogenic nitrosamines<sup>(1)</sup>.

Coffee is also a commonly consumed drink, which was popularized in Europe slightly later than tea (in the 16<sup>th</sup> century). Coffee contains, apart from the psychoactive substance (caffeine), a number of other compounds, including health-promoting antioxidants – flavonoids. Flavonoid content depends on the geographical region and the method of coffee cultivation as well as the level of maturity and roasting of coffee beans. Flavonoids account for approximately 8% of the composition of coffee beans. In addition, coffee is the source of minerals and vitamin PP<sup>(2)</sup>.

Tea and coffee consumption affects the course of many neoplasms. Associations with some neoplasms in women have been observed.

### Cervical cancer

In China a case-control survey was conducted in which 104 patients with precancerous lesions and cervical cancer and 936 women from a control group took part. Multiple lifestyle factors were included in the survey such as smoking, drinking alcohol, green tea consumption and nutrition in the years leading up to the disease. Green tea consumption turned out to be a statistically significant protective factor against the development of CIN2/3 and cervical cancer ( $p = 0.035$ )<sup>(3)</sup>.

### Endometrial cancer

A meta-analysis of the influence of coffee and tea on the development of endometrial cancer was conducted on a group

W czasie monitorowania, które trwało 9,3 roku, u 4067 badanych rozwinął się rak endometrium. Analiza statystyczna nie wykazywała znaczącego związku z konsumpcją herbaty. Stwierdzono słaby ochronny wpływ picia kawy<sup>(4)</sup>.

Prospektywne badania nad wpływem herbaty i kawy przeprowadzono w grupie 23 356 kobiet po menopauzie, wśród których u 471 rozwinął się rak endometrium typu I, a u 71 – typu II. Nie wykazano różnic w rozwoju raka endometrium spowodowanych spożyciem herbaty, ale stwierdzono zależność od spożycia kawy. Porównano kobiety pijące dziennie cztery lub więcej filiżanek kawy z kofeiną oraz te pijące jedną lub mniej filiżanek miesięcznie. Wykazano, że u kobiet po menopauzie z BMI ponad 30 kg/m<sup>2</sup> kawa ma działanie protekcyjne w odniesieniu do raka endometrium typu I<sup>(5)</sup>. Potwierdziły to inne badania epidemiologiczne. Obniżone ryzyko wystąpienia raka endometrium odnotowano u pijących dwie filiżanki kawy dziennie<sup>(6)</sup>. Częściowym wyjaśnieniem ochronnej roli spożycia kawy w typie I raka endometrium może być wynik 11-letniego kohortowego badania 69 532 kobiet mieszkających we Francji, w którym wykazano spadek ryzyka wystąpienia cukrzycy typu II u kobiet pijących kawę; w wielu badaniach epidemiologicznych udowodniono związek cukrzycy typu II z rozwojem raka endometrium typu I<sup>(7)</sup>.

### Rak jajnika

Badania wpływu spożycia herbaty i kawy na rozwój raka jajnika zaprezentowano na Kongresie Raka Jajnika w Pittsburgu w 2005 roku. W badaniach opartych na kwestionariuszu epidemiologicznym, w których wzięło udział 414 pacjentek z pierwotnym nowotworem jajnika, jajowodu lub otrzewnej i 868 kobiet z grupy kontrolnej, wykazano, że spożycie czarnej herbaty wiązało się z liniowym spadkiem ryzyka rozwoju raka jajnika ( $p = 0,03$ ), przy czym u kobiet pijących dwie lub więcej filiżanek herbaty dziennie wykazano aż 30-procentową redukcję tego ryzyka. Podobne obniżenie odnotowano w grupie kobiet pijących dziennie dwie albo więcej filiżanek kawy ( $p = 0,002$ ). Autorzy, badający wpływ kawy z zawartością kofeiny i bez niej, uważają, że to fitochemikalia (a nie kofeina) mają protekcyjny wpływ<sup>(8)</sup>.

### Rak piersi

Wpływ spożycia herbaty i kawy na występowanie raka piersi nie jest jednoznaczny. W badaniach szwedzkich w grupie ponad 59 tys. kobiet, którym wykonano mammografię, raka piersi zdiagnozowano w 1271 przypadkach. Badania ankietowe nie wykazały związku konsumpcji herbaty czy kawy z występowaniem raka piersi, a kobiety w Szwecji spożywają najwięcej kawy na świecie<sup>(9)</sup>.

Podobne dane pochodzą z badań, które przeprowadzili Ganmaa i wsp.<sup>(10)</sup> Autorzy przez 22 lata badali wpływ picia kawy i herbaty na ryzyko zachorowania na raka piersi. Nie zaobserwowano jednoznacznych związków, ale w grupie kobiet po menopauzie ryzyko raka piersi było niższe u pijących kawę (*relative risk*, RR = 0,98).

of 560,356 women in the United Kingdom who took part in the Million Women Study. During the follow-up period, which lasted 9.3 years, 4067 women developed endometrial cancer. Statistical analysis did not demonstrate a significant association with tea consumption. A weak protective effect of drinking coffee was found<sup>(4)</sup>.

A prospective study on the influence of tea and coffee was conducted on a group of 23,356 postmenopausal women, 471 of whom developed type I endometrial cancer and 71 developed type II endometrial cancer. No differences caused by tea consumption were demonstrated for the development of endometrial cancer; however, a relationship with coffee consumption was found. Women who drank four or more cups of coffee containing caffeine a day were compared to those who drank one or fewer cups of coffee a month. It was demonstrated that in postmenopausal women with a BMI of over 30 kg/m<sup>2</sup> coffee had a protective effect against type I endometrial cancer<sup>(5)</sup>. This was corroborated by other epidemiological studies. A decreased risk of endometrial cancer was observed in women who drank two cups of coffee a day<sup>(6)</sup>. The protective role of coffee drinking against type I endometrial cancer may be partly explained by the result of an 11-year-long cohort study on 69,532 women living in France in which a decrease in the risk of type 2 diabetes was demonstrated for women who drank coffee. A number of epidemiological studies proved the relationship between type 2 diabetes and the development of type I endometrial cancer<sup>(7)</sup>.

### Ovarian cancer

A study on the influence of tea and coffee consumption on the development of ovarian cancer was presented at the Symposium on Ovarian Cancer in Pittsburgh in 2005. The study was based on an epidemiological survey in which 414 patients with primary ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer and 868 women from a control group took part. It was demonstrated that black tea consumption was associated with a linear decrease in the risk of ovarian cancer ( $p = 0.03$ ) with as high as 30% reduction found in women who drank two or more cups of tea a day. A similar reduction was observed in women who drank two or more cups of coffee a day ( $p = 0.002$ ). The authors, who investigated the influence of coffee with and without caffeine, believe that it is phytochemicals (and not coffee) that have a protective effect<sup>(8)</sup>.

### Breast cancer

The influence of tea and coffee consumption on the occurrence of breast cancer is not clear. In a Swedish study on a group of over 59,000 women who underwent mammography breast cancer was diagnosed in 1,271 cases. Survey studies did not demonstrate a relationship between tea or coffee consumption and breast cancer and it is worth noting that women in Sweden drink the highest amount of coffee in the world<sup>(9)</sup>.

Dokładna analiza wpływu spożycia kawy dokonana w ramach europejskich prospektywnych badań nad związkiem żywienia i raka (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), które prowadzono przez 11 lat wśród kobiet przed menopauzą i po niej (odpowiednio 1064 i 9134 uczestniczki), wykazała spadek ryzyka rozwoju raka piersi po menopauzie ( $p = 0,029$ ). Obniżenie ryzyka zaobserwowano w przypadku kawy zawierającej kofeinę, zwłaszcza w odniesieniu do raków ujemnych receptorowo dla estrogenów i progesteronu (ER-/PR-) u kobiet po menopauzie. W przypadku kawy bezkofeinowej nie odnotowano tej redukcji. Żaden z typów kawy (ani kofeinowa, ani bezkofeinowa) nie miał natomiast związku z rozwojem raka piersi u kobiet przed menopauzą. Spożycie herbaty nie wpływało na wystąpienie raka u kobiet przed menopauzą i po niej<sup>(11)</sup>. Inne prospektywne badanie związane ze spożyciem kawy i herbaty prowadzono przez 20 lat w Szwecji na ponad 1300 kobietach chorych na raka piersi z różnym statusem receptorów estrogenowych i progesteronowych<sup>(12)</sup>. Pacjentki spożywające kawę w ilości 3–4 filiżanek dziennie i  $\geq 5$  filiżanek dziennie miały mniejsze ryzyko raka piersi (odpowiednio RR 0,87 i RR 0,81). Wyniki te były statystycznie znamienne zarówno dla kobiet przed menopauzą, jak i dla kobiet po menopauzie. Obniżenie ryzyka dotyczyło pacjentek z grupy ER+/PR+ oraz grupy ER-/PR+, z kolei w grupie ER-/PR- wykazywało tendencję malejącą przy średnim używaniu kawy (3–4 filiżanki dziennie), ale nie wysokim. Wykazano statystycznie istotny wzrost ryzyka raka piersi w przypadku pacjentek ER+/PR-. Ryzyko raka piersi obniża się zatem po spożyciu kawy w grupie kobiet z dodatnim receptorem dla progesteronu. Picie herbaty zwiększało ryzyko raka piersi w każdej ze wskazanych grup<sup>(12)</sup>.

## NAPOJE ALKOHOLOWE

Badania epidemiologiczne wskazują na związek między spożyciem napojów alkoholowych a zachorowaniem na nowotwory złośliwe<sup>(13)</sup>. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) zaklasyfikowała alkohol jako karcynogen klasy I<sup>(14)</sup>.

Mechanizm wpływu konsumpcji alkoholu na rozwój nowotworów złośliwych nie jest do końca wyjaśniony. Alkohol zawiera substancje o działaniu karcynogennym, takie jak fenole, ketony, aldehydy, mykotosyny i związki aromatyczne, a poza tym w wyniku jego metabolizmu powstają aldehyd octowy i wolne rodniki, co przekłada się na osłabioną odpowiedź immunologiczną na różne inne karcynogeny środowiskowe<sup>(13,14)</sup>.

Ryzyko rozwoju nowotworów zależy od wielu czynników, w tym od ilości i rodzaju spożywanego alkoholu, płci, sposobu odżywiania, trybu życia i stanu hormonalnego. Udowodniono związek między konsumpcją alkoholu a rozwojem raka w pewnych lokalizacjach, takich jak jama ustna i gardło, krtań, przełyk, trzustka, wątroba, jelito grube<sup>(15)</sup>.

Wyniki analiz dotyczących wpływu alkoholu na rozwój raków ginekologicznych są rozbieżne<sup>(16)</sup>.

Similar data come from a study by Ganmaa *et al.*<sup>(10)</sup> The authors investigated the influence of coffee and tea consumption on the risk of developing breast cancer for 22 years. No clear associations were observed; however, in the group of postmenopausal women the risk of breast cancer was lower in those women who drank coffee (relative risk, RR = 0.98).

Thorough analysis of the influence of coffee consumption conducted as part of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, which studied pre- and postmenopausal women for 11 years (1,064 and 9,134 participants, respectively), demonstrated a decrease in breast cancer risk after menopause ( $p = 0.029$ ). The risk was decreased in the case of coffee with caffeine, especially for estrogen and progesterone receptor-negative cancers (ER-/PR-) in postmenopausal women. No risk reduction was noted for decaffeinated coffee. Neither type of coffee (containing caffeine or decaffeinated) was associated with the development of breast cancer in premenopausal women. Tea consumption did not affect the occurrence of cancer in pre- and postmenopausal women<sup>(11)</sup>.

Another prospective study concerning tea and coffee consumption was conducted for 20 years in Sweden and involved 1,300 women with breast cancer with various estrogen and progesterone receptor statuses<sup>(12)</sup>. Patients who drank 3–4 and  $\geq 5$  cups of coffee a day had a lower risk of breast cancer (RR of 0.87 and 0.81, respectively). These results were statistically significant both for pre- and postmenopausal women. The risk was lowered for patients with ER+/PR+ and with ER-/PR+, while in the case of women with ER-/PR- the risk was characterized by a downward trend with medium coffee consumption (3–4 cups a day), but not with high consumption. A statistically significant increase in the risk of breast cancer was demonstrated for women with ER+/PR-. The risk of breast cancer, therefore, decreases after coffee consumption in progesterone receptor-positive women. Tea consumption increased the risk of breast cancer in each of the groups<sup>(12)</sup>.

## ALCOHOLIC BEVERAGES

Epidemiological studies indicate the presence of a relationship between alcohol consumption and cancer<sup>(13)</sup>. The International Agency for Research on Cancer (IARC) classified alcohol as class 1 carcinogen<sup>(14)</sup>.

The mechanism of influence of alcohol consumption on the development of cancer has not been fully explained. Alcohol contains carcinogenic substances such as phenols, ketones, aldehydes, mycotoxins and aromatic compounds. In addition, alcohol metabolism generates acetaldehyde and free radicals, which cause a decrease in the immune response to various other environmental carcinogens<sup>(13,14)</sup>.

The risk of neoplasms depends on a number of factors, including the amount and type of consumed alcohol, gender, diet, lifestyle and hormonal status. The relationship between alcohol consumption and the development of cancer in



## Rak szyjki macicy

Min i wsp.<sup>(17)</sup> odnotowali, że ryzyko infekcji HPV (*human papilloma virus*) i rozwoju CIN1 (*cervical intraepithelial neoplasia grade 1*, dysplazja szyjki macicy małego stopnia) istotnie wzrasta u kobiet często pijących alkohol. Nie stwierdzono natomiast związku między konsumpcją alkoholu a rozwojem CIN2/3 lub rakiem szyjki macicy.

Leczone napromienianiem kobiety z zaawansowanym lokalnie rakiem szyjki macicy, które nadużywały alkoholu, miały znacząco skrócony czas wolny od choroby (*disease-free survival*, DSF), jak również całkowity czas przeżycia (*overall survival*, OS). Odnotowano też, że pacjentki nadużywające alkoholu cechują się zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby i śmierci<sup>(18)</sup>.

## Rak endometrium

Związek między piciem alkoholu a rakiem endometrium nie jest jasny. W badaniu Nurses' Health Study, prowadzonym przez 30 lat w kohorcie ponad 68 tys. kobiet, w której rozpoznano 794 raki endometrium, stwierdzono odwrotny związek konsumpcji alkoholu i rozwoju raka. Kobiety długotrwale spożywające niskoprocentowe napoje alkoholowe (*1/2 light drink/day*) miały niższe ryzyko zachorowania na raka<sup>(19)</sup>.

Badanie typu *case-control* z udziałem 514 pacjentek z rakiem endometrium i 962 kobiet z grupy kontrolnej wykazało, że długoczasowe picie alkoholu (piwa lub wina) w ilości średniej 3,9 g dziennie obniża ryzyko wystąpienia raka endometrium w sposób znamieny statystycznie. Nie odnotowano związku modyfikującego między BMI, aktywnością fizyczną, stanem menopauzalnym i hormonalnym ani typem raka (typ I lub II)<sup>(20)</sup>.

Setiawan i wsp.<sup>(21)</sup> badali wieloetniczną grupę ponad 41 tys. kobiet w czasie 8,3 roku. Raki endometrium rozwinęły się u 324 uczestniczek. Kobiety pijące dwa i więcej „drinków” dziennie miały większe ryzyko zachorowania niż abstynentki (RR = 2,01; 95% CI 1,30–3,11), z kolei u pijących jeden „drink” dziennie nie zaobserwowano tej zależności (RR = 1,01). Nie stwierdzono związku z BMI, stanem hormonalnym, używaniem doustnych środków antykoncepcyjnych, paleniem tytoniu. Autorzy sugerują zatem związek rozwoju raka z przyjmowaniem dwóch lub więcej „drinków” dziennie.

## Rak jajnika

Uważa się, że alkohol (etanol) może wpływać na ryzyko raka jajnika przez rosnące stężenia estrogenów i androgenów, zmienione poziomy gonadotropin, uszkodzenia DNA czy metabolizmu folianów lub hamowanie usuwania karcynogenów z organizmu<sup>(22)</sup>. W grupie ponad 90 tys. aktywnych i emerytowanych nauczycielek z Kalifornii obserwowano wpływ picia alkoholu na rozwój raka jajnika<sup>(23)</sup>. Picie co najmniej jednej szklanki wina dziennie (w porównaniu z abstynencją) wiązało się ze wzmożonym ryzykiem

certain locations such as the mouth, throat, larynx, esophagus, pancreas, liver and colon has been proven<sup>(15)</sup>.

The results of analyses of the influence of alcohol on the development of gynecologic cancers are inconsistent<sup>(16)</sup>.

## Cervical cancer

Min *et al.*<sup>(17)</sup> noted that the risk of HPV infection (*human papilloma virus*) and development of CIN1 (*cervical intraepithelial neoplasia grade 1*) significantly increases in women who drink alcohol frequently. However, no association was found between alcohol consumption and the development of CIN2/3 or cervical cancer.

Women with a locally advanced cervical cancer treated with radiation who abused alcohol had a significantly shorter disease-free survival (DSF) as well as overall survival (OS). It was also noted that patients who abuse alcohol have an increased risk of relapse and death<sup>(18)</sup>.

## Endometrial cancer

The relationship between drinking alcohol and endometrial cancer is not clear. In the Nurses' Health Study, which was conducted for 30 years on a cohort of over 68,000 women with 794 cases of endometrial cancer diagnosed, a reverse relationship between alcohol consumption and the development of cancer was found. Women who consumed 1 or 2 light drinks a day for a long time had a lower risk of cancer<sup>(19)</sup>.

A case-control study on 514 patients with endometrial cancer and 962 women from a control group demonstrated that long-term consumption of 3.9 g of alcohol on average a day (beer or wine) reduces the risk of endometrial cancer to a statistically significant extent. No modifying effect of BMI, physical activity, menopausal and hormonal status or type of cancer (type I or II) was noted<sup>(20)</sup>.

Setiawan *et al.*<sup>(21)</sup> studied a multi-ethnic group of over 41,000 women during a period of 8.3 years – 324 participants developed endometrial cancer. Women who drank two and more drinks a day had a higher risk of cancer than non-drinking women (RR = 2.01; 95% CI 1.30–3.11), while in the case of women who consumed one drink a day no such relationship was observed (RR = 1.01). No association with BMI, hormonal status, oral contraceptive use or smoking was found. For this reason, the authors suggest a link between consuming two or more drinks a day and the development of cancer.

## Ovarian cancer

It is thought that alcohol (ethanol) may affect the risk of ovarian cancer through increased levels of estrogens and androgens, changed levels of gonadotropins, damaged DNA or folate metabolism or inhibited removal of carcinogens from the system<sup>(22)</sup>. In a group of 90,000 active and retired female teachers from California the effect of alcohol consumption on the development of ovarian cancer was

rozwoju raka jajnika ( $RR = 1,57, p = 0,01$ ). Związek ten odnotowano szczególnie u kobiet w wieku około- i pomienopausalnym stosujących terapię estrogenową.

Inne badania kohortowe – z udziałem 529 638 kobiet, wśród których wykryto 2001 przypadków raka jajnika – nie potwierdziły korelacji między używaniem alkoholu, stanem menopausalnym, używaniem hormonalnej terapii zastępczej a wystąpieniem raka jajnika. Stwierdzono jednak obniżenie ryzyka u kobiet edukowanych i niepalących<sup>(24)</sup>.

Rota i wsp.<sup>(25)</sup>, analizujący literaturę dostępną w bazie PubMed, przedstawili wyniki 24 badań obserwacyjnych, 23 badań typu *case-control* i 3 kohortowych. Całkowita liczba rozpoznanych raków jajnika wynosiła 16 554. W zależności od ilości wypijanego alkoholu kobiety przydzielono do trzech grup: niskie spożycie alkoholu ( $\leq 1$  „drink” dziennie), średnie spożycie (1–3/dzień) i duże spożycie alkoholu ( $\geq 3$ /dzień). Analiza zbiorowa wykazała protekcyjny wpływ konsumpcji alkoholu w przypadku raka endometrioidalnego ( $RR = 0,82$ ), ale nie było związku z rakiem surowiczym ( $RR = 1,0$ ), śluzowym ( $RR = 0,91$ ) ani jasnokomórkowym ( $RR = 0,93$ ). Wyjaśnieniem ochronnego wpływu alkoholu w odniesieniu do endometrioidalnego raka jajnika może być zawarty w winie resweratrol (3,5,4'-trihydroksystilben) o właściwościach przeciwnowotworowych.

Badanie Opipariego i wsp.<sup>(26)</sup> przeprowadzone na pięciu ustalonych liniach komórkowych raka jajnika wykazało, że resweratrol hamował ich wzrost oraz indukował śmierć na drodze następujących mechanizmów: uwalniania z mitochondriów cytochromu C, tworzenia kompleksu apoptosomalnego i aktywacji kaspaz.

Późniejsze badania *in vitro* i *in vivo* wskazały na zróżnicowany wpływ resweratrolu<sup>(27)</sup>. W badaniach *in vitro* na ustalonych liniach komórkowych raka jajnika (Nu TU-19) liczba komórek raka w 94% ulegała redukcji, ale wstrzyknięcie tych komórek do szczurzych jajników nie wpłynęło na zahamowanie inwazji komórek. Wyniki są zatem rozbieżne; precyzyjna ocena wpływu resweratrolu wymagałaby dalszych badań na większej liczbie linii komórkowych raka jajnika.

## Rak piersi

Konsumpcja alkoholu wiąże się ze zmienionymi poziomami krążących hormonów płciowych, co może zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów hormonozależnych<sup>(28)</sup>. Shin i wsp.<sup>(29)</sup> przedstawili wyniki badania Women's Lifestyle and Health Study – oparte na analizie ponad 45 tys. kobiet, spośród których u 1385 w czasie 17 lat rozwinął się rak piersi. Większe spożycie alkoholu ( $> 5$  g dziennie, co odpowiada  $> 2$  szklankom wina tygodniowo) wiązało się ze wzrostem ryzyka raka piersi wśród kobiet z  $BMI \leq 25$  niezależnie od statusu receptorów.

Badanie związku między spożyciem alkoholu a obecnością receptorów dla estrogenów i rozwojem raka przedstawili Jung i wsp.<sup>(30)</sup> Autorzy poddali analizie 20 badań kohortowych, obejmujących ponad milion kobiet; czas obserwacji wynosił 6,18 roku. Spożycie  $\geq 30$  g alkoholu dziennie

observed<sup>(23)</sup>. Drinking at least one glass of wine a day (compared with abstinence) was associated with an increased risk of ovarian cancer ( $RR = 1.57, p = 0.01$ ). This association was noted especially for women at a peri- or postmenopausal age who used estrogen therapy.

Another cohort study on a group of 529,638 women, among whom 2,001 cases of ovarian cancer were diagnosed, did not confirm the correlation between alcohol use, menopausal status, hormone replacement therapy and ovarian cancer. However, the risk was found to be lower in educated and non-smoking women<sup>(24)</sup>.

Rota *et al.*<sup>(25)</sup>, who analyzed sources available in the PubMed database, presented the results of 24 observational studies, 23 case-control studies and 3 cohort studies. The total number of diagnosed cases of ovarian cancer was 16,554. Depending on the amount of consumed alcohol the women were assigned into three groups: low alcohol consumption ( $\leq 1$  drink a day), medium consumption (1–3 drinks a day) and high consumption ( $\geq 3$  drinks a day). Pooled analysis demonstrated a protective effect of alcohol consumption against endometrioid cancer ( $RR = 0.82$ ); however, there was no association with serous cancer ( $RR = 1.0$ ), mucinous cancer ( $RR = 0.91$ ) or clear cell cancer ( $RR = 0.93$ ). The protective effect of alcohol against endometrioid ovarian cancer may be accounted for by resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) found in wine, which has anti-cancer properties.

A study by Opipari *et al.*<sup>(26)</sup> conducted on five predetermined ovarian cancer cell lines demonstrated that resveratrol inhibited the growth of cells and induced their death through the following mechanisms: the release of cytochrome c from mitochondria, the formation of an apoptosome complex and caspase activation.

Later *in vitro* and *in vivo* studies indicated the presence of diverse effects of resveratrol<sup>(27)</sup>. In *in vitro* studies on predetermined ovarian cancer cell lines (Nu TU-19) the number of cancer cells was reduced in 94% of cases. However, instilling these cells into the ovaries of rats did not inhibit the cell invasion. The results are therefore inconsistent; precise evaluation of the effects of resveratrol would require further studies on a larger number of ovarian cancer cell lines.

## Breast cancer

Alcohol consumption is associated with changed levels of sex hormones circulating in the system, which may increase the risk of hormone-dependent cancers<sup>(28)</sup>. Shin *et al.*<sup>(29)</sup> presented the results of the Women's Lifestyle and Health Study, which was based on the analysis of over 45,000 women, 1,385 of whom developed breast cancer within 17 years. Higher alcohol consumption ( $> 5$  g a day, which corresponds to  $> 2$  glasses of wine a week) was associated with an increased risk of breast cancer among women with a BMI of  $\leq 25$ , irrespective of receptor status.

A study on the relationship between alcohol consumption and the presence of estrogen receptors and cancer was presented by Jung *et al.*<sup>(30)</sup> The authors analyzed 20 cohort

w porównaniu z jego niespożywaniem zwiększało ryzyko raka piersi zarówno u kobiet ER+, jak i ER- (RR 1,35 dla ER+ i 1,28 dla ER-) w sposób statystycznie znamienne ( $p \leq 0,001$ ). Związek ten był podobny dla piwa, wina i innych napojów zawierających alkohol, a przyjmowanie foliów w diecie pozostawało bez wpływu na ten proces<sup>(31)</sup>.

Kwan i wsp.<sup>(32)</sup> przedstawili badania oceniające zależność między przebiegiem raka piersi a spożyciem alkoholu. Wśród 1897 uczestniczek z rozpoznany wczesnym stadium raka piersi po średniej obserwacji 7,4 roku odnotowano 293 nawroty choroby i 273 zgonu. Przyjmowanie  $\geq 6$  g alkoholu dziennie (większość uczestniczek – około 89% – piła wino) wiązało się ze wzmożonym ryzykiem nawrotu raka (RR = 1,35) i zgonu z tego powodu (RR = 1,51). Prawdopodobieństwo nawrotu było większe u kobiet po menopauzie, z nadwagą i otyłych. Zauważono jednak kardioprotekcyjny wpływ alkoholu, zmniejszający liczbę zgonów z innych przyczyn niż rak piersi.

### 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

studies on over a million women with a follow-up period of 6.18 years. The consumption of  $\geq 30$  g of alcohol a day versus non-drinking increased the risk of breast cancer both in ER+ and in ER- women (RR 1.35 for ER+ and 1.28 for ER-) to a statistically significant extent ( $p \leq 0.001$ ). This association was similar for beer, wine and other alcoholic beverages, while folate intake did not affect this process<sup>(31)</sup>.

Kwan *et al.*<sup>(32)</sup> presented a study on the relationship between the course of breast cancer and alcohol consumption. After a mean of 7.4 years of follow-up period among 1,897 participants 293 cases of relapse and 273 cases of death were recorded. The intake of  $\geq 6$  g of alcohol a day (the majority of the participants – 89% – drank wine) was associated with an increased risk of cancer relapse (RR = 1.35) and death due to cancer (RR = 1.51). The risk of relapse was higher in postmenopausal, overweight and obese women. However, a cardioprotective effect of alcohol was observed, which decreased the number of deaths due to other causes than breast cancer.

### Conflict of interest

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

### Piśmiennictwo / References

1. Cabrera C, Artacho R, Giménez R: Beneficial effects of green tea – a review. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 79–99.
2. Brezová V, Šlebodová A, Staško A: Coffee as a source of antioxidants: an EPR study. *Food Chem* 2009; 114: 859–868.
3. Jia Y, Hu T, Hang CY *et al.*: Case-control study of diet in patients with cervical cancer or precancerosis in Wufeng, a high incidence region in China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 5299–5302.
4. Yang TO, Crowe F, Cairns BJ *et al.*: Tea and coffee and risk of endometrial cancer: cohort study and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 570–578.
5. Uccella S, Mariani A, Wang AH *et al.*: Intake of coffee, caffeine and other methylxanthines and risk of Type I vs Type II endometrial cancer. *Br J Cancer* 2013; 109: 1908–1913.
6. Hashibe M, Galeone C, Buys SS *et al.*: Coffee, tea, caffeine intake, and the risk of cancer in the PLCO cohort. *Br J Cancer* 2015; 113: 809–816.
7. Sartorelli DS, Fagherazzi G, Balkau B *et al.*: Differential effects of coffee on the risk of type 2 diabetes according to meal consumption in a French cohort of women: the E3N/EPIC cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1002–1012.
8. Baker JA, Boakye K, McCann SE *et al.*: Consumption of black tea or coffee and risk of ovarian cancer. *Ovarian Cancer: Prevention and Detection of the Disease and its Recurrence*; Pittsburgh 2005; abstr. 125.
9. Michels KB, Holmberg L, Bergkvist L *et al.*: Coffee, tea, and caffeine consumption and breast cancer incidence in a cohort of Swedish women. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 21–26.
10. Ganmaa D, Willett WC, Li TY *et al.*: Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up. *Int J Cancer* 2008; 122: 2071–2076.
11. Bhoo-Pathy N, Peeters PH, Uiterwaal CS *et al.*: Coffee and tea consumption and risk of pre- and postmenopausal breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 15.
12. Oh JK, Sandin S, Ström P *et al.*: Prospective study of breast cancer in relation to coffee, tea and caffeine in Sweden. *Int J Cancer* 2015; 137: 1979–1989.
13. de Menezes RF, Bergmann A, de Aquiar SS *et al.*: Alcohol consumption and the risk of cancer in Brazil: a study involving 203,506 cancer patients. *Alcohol* 2015; 49: 747–751.
14. Secretan B, Straif K, Baan R *et al.*; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group: A review of human carcinogens – Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1033–1034.
15. Bagnardi V, Rota M, Botteri E *et al.*: Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2015; 112: 580–593.
16. Hjartåker A, Meo MS, Weiderpass E: Alcohol and gynecological cancers: an overview. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19: 1–10.
17. Min KJ, Lee JK, Lee S *et al.*: Alcohol consumption and viral load are synergistically associated with CIN1. *PLoS One* 2013; 8: e72142.
18. Mayadev J, Li CS, Lim J *et al.*: Alcohol abuse decreases pelvic control and survival in cervical cancer: an opportunity of lifestyle intervention for outcome improvement. *Am J Clin Oncol* 2015. DOI: 10.1097/COC.000000000000187.
19. Je Y, DeVivo I, Giovannucci E: Long-term alcohol intake and risk of endometrial cancer in the Nurses' Health Study, 1980–2010. *Br J Cancer* 2014; 111: 186–194.
20. Friedenreich CM, Speidel TP, Neilson HK *et al.*: Case-control study of lifetime alcohol consumption and endometrial cancer risk. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 1995–2003.
21. Setiawan VW, Monroe KR, Goodman MT *et al.*: Alcohol consumption and endometrial cancer risk: The Multiethnic Cohort. *Int J Cancer* 2008; 122: 634–638.
22. Kelemen LE, Sellers TA, Vierkant RA *et al.*: Association of folate and alcohol with risk of ovarian cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 1085–1093.

23. Chang ET, Canchola AJ, Lee VS *et al.*: Wine and other alcohol consumption and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 91–103.
24. Genkinger JM, Hunter DJ, Spiegelman D *et al.*: Alcohol intake and ovarian cancer risk: a pooled analysis of 10 cohort studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 757–762.
25. Rota M, Pasquali E, Scotti L *et al.*: Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk. A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 758–763.
26. Pipari AW Jr, Tan L, Boitano AE *et al.*: Resveratrol-induced autophagocytosis in ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2004; 4: 696–703.
27. Stakleff KS, Sloan T, Blanco D *et al.*: Resveratrol exerts differential effects in vitro and in vivo against ovarian cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 1333–1340.
28. Hong J, Holcomb VB, Dang F *et al.*: Alcohol consumption, obesity, estrogen treatment and breast cancer. *Anticancer Res* 2010; 30: 1–8.
29. Shin S, Sandin S, Lof M *et al.*: Alcohol consumption, body mass index and breast cancer risk by hormone receptor status: Women's Lifestyle and Health Study. *BMC Cancer* 2015; 15: 881.
30. Jung S, Wang M, Anderson K *et al.*: Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *Int J Epidemiol* 2015; pii: dyv156.
31. Chhim AS, Fassier P, Latino-Martel P *et al.*: Prospective association between alcohol intake and hormone-dependent cancer risk: modulation by dietary fiber intake. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 182–189.
32. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E *et al.*: Alcohol consumption and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer: the life after cancer epidemiology study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4410–4416.

## 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.



Anna Markowska<sup>1</sup>, Stefan Sajdak<sup>2</sup>, Jolanta Lubin<sup>3</sup>, Janina Markowska<sup>4</sup>

## Znaczenie PD-1 – receptora programowanej śmierci-1 – i jego ligandów w immunoterapii raka jajnika

The role of PD-1 – a programmed cell death receptor 1 – and its ligands in ovarian cancer immunotherapy

<sup>1</sup> Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

<sup>3</sup> Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im. Eugenii i Janusza Zeylandów, Poznań, Polska

<sup>4</sup> Katedra i Klinika Onkologii, Oddział Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, 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

<sup>2</sup> Department of Gynecological Surgery, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>3</sup> Wielkopolska Centre of Pulmonology and Thoracic Surgery, Poznan, Poland

<sup>4</sup> Department of Oncology, Division of Gynecological Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

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

### Streszczenie

Układ immunologiczny odgrywa istotną rolę zarówno w rozwoju raka, jak i jego destrukcji. Komórki nowotworu wykształciły mechanizmy pozwalające im uniknąć skutecznej reakcji immunologicznej. Jednym z nich jest wykorzystanie szlaków immunologicznych punktów kluczowych (*immune checkpoint*), które modulują nasilenie i czas trwania tej odpowiedzi. Najlepiej poznane są dwa receptory immunologicznych punktów kluczowych: antygen 4 CTLA (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*) i białko programowanej śmierci komórki 1 – PD-1 (*programmed cell death protein 1 pathway*), uczestniczące w odpowiedzi regulatorowych limfocytów T. Przeciwciała przeciwko cząsteczce CTLA-4 stosowane jest w leczeniu wielu nowotworów złośliwych, w tym niedrobnokomórkowego raka płuca, raka prostaty i czerniaka. PD-1 i jego ligandy PD-L1 i PD-L2 stanowią oś immunologiczną, która chroni komórki nowotworowe przed działaniem limfocytów T regulatorowych (T cytotoksycznych CD8<sup>+</sup> i pomocniczych CD4<sup>+</sup>). Przeciwciała monoklonalne niwolumab blokuje PD-1, a przez to połączenie z jego ligandami. W ten sposób odtwarzana jest aktywność przeciweguzowa limfocytów T, która okazuje się obiecująca w próbach klinicznych u chorych na nowotwory złośliwe w wielu lokalizacjach, w tym na niedrobnokomórkowego raka płuca, czerniaka oraz raka jajnika, zwłaszcza jasnokomórkowego. Stosowanie niwolumabu nie jest pozbawione działań niepożądanych, które występują u około 40% leczonych na raka jajnika kobiet. Należą do nich między innymi arytmia, gorączka, niedokrwistość oraz obniżenie liczby limfocytów. Uważa się, że łączenie terapii blokującej kluczowe punkty immunologiczne z innymi czynnikami przeciwrakowymi, w tym chemioterapią, radioterapią, inną terapią celowaną, pozwoli uzyskać większą skuteczność w leczeniu nowotworów złośliwych, w tym raka jajnika.

**Słowa kluczowe:** PD-1/PD-L1, niwolumab, rak jajnika, immunoterapia

### Abstract

The immune system plays an important role in both cancer development and destruction. Tumor cells have developed mechanisms to evade an effective immune response. One of these involves the use of immune checkpoint pathways, which modulate the intensity and duration of such responses. There are two immune checkpoint receptors that have been most thoroughly studied: CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) and PD-1 (programmed cell death protein 1 pathway), involved in regulatory T cell responses. The anti-CTLA-4 antibody is used in the treatment of many malignancies, including non-small-cell lung cancer, prostate cancer and melanoma. PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2, represent an immune axis protecting cancer cells against regulatory T cells (cytotoxic CD8<sup>+</sup> cells and CD4<sup>+</sup> helper cells). Nivolumab, a monoclonal antibody, blocks PD-1 and, as a result, its binding to its ligands. Consequently, T cell antitumor activity is restored, which appears promising in clinical trials involving patients with malignancies in multiple locations, including

non-small-cell lung cancer, melanoma and ovarian cancer, clear cell ovarian carcinoma in particular. Nivolumab therapy is not devoid of adverse effects, which affect about 40% of patients with ovarian cancer. These include e.g. arrhythmia, fever, anemia and decreased lymphocyte count. It is believed that combining a therapy that blocks the key immune checkpoints with other anticancer agents, including chemotherapy, radiation therapy or other targeted therapies, will improve treatment efficacy in malignancies, including ovarian cancer.

**Key words:** PD-1/PD-L1, nivolumab, ovarian cancer, immunotherapy

**U**kład immunologiczny odgrywa kluczową rolę w kontroli rozwoju nowotworu oraz w jego niszczeniu. Jednakże komórki raka rozwinęły szereg mechanizmów powodujących supresję immunologiczną, co pozwala im na uniknięcie skutecznej reakcji immunologicznej<sup>(1)</sup>.

Od wielu lat stosowana jest immunoterapia bierna, polegająca na zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych przeciwko specyficznym receptorom (np. HER2 lub VEGFR) obecnym na powierzchni komórek wielu nowotworów: raka piersi, żołądka, jelita grubego i niedrobnokomórkowego raka płuca<sup>(2,3)</sup>. Innym podejściem terapeutycznym jest immunoterapia adaptacyjna, polegająca na zniesieniu immunotolerancji w krytycznych punktach immunologicznych (*immune checkpoint*), w których kontrolowane są szlaki regulujące czas trwania odpowiedzi immunologicznej, jej nasilenie oraz hamowanie<sup>(1,4,5)</sup>.

W odpowiedzi przeciwnowotworowej biorą udział aktywowane limfocyty T efektorowe (cytotoksyczne CD8<sup>+</sup> oraz pomocnicze CD4<sup>+</sup>) poprzez połączenie ich aktywnej cząsteczki CD28 z cząsteczkami CD80 i CD86 na powierzchni komórek raka lub komórek prezentujących antygen APC (*antigen presenting cells*), głównie komórek dendrytycznych<sup>(6,7)</sup>.

Komórki nowotworowe zapobiegają efektom immunosupresyjnym na drodze wielu mechanizmów, w tym wykorzystując szlaki inhibicyjne kluczowych punktów immunologicznych. Jednym z nich jest ekspresja antygenu 4 cytotoksycznych limfocytów T (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*, CTLA-4), innym aktywność szlaku PD-1/PD-L1 i PD-L2 (*programmed cell death protein 1 pathway*) – białka 1 programowanej śmierci komórki i jego ligandów<sup>(1,8)</sup>. Cząsteczka CTLA-4 jest negatywnym regulatorem aktywowanych limfocytów T, należącym do rodziny CD28. Wykazuje ekspresję głównie na komórkach APC; jej ligandami – jak już wspomniano – są CD80 i CD86. Wykryte przeciwciała monoklonalne ipilimumab przeciwko CTLA-4 zwiększa aktywację limfocytów T regulatorowych. Stosuje się je w leczeniu wielu nowotworów, w tym niedrobnokomórkowego raka płuca, raka prostaty i czerniaka<sup>(5,6)</sup>.

PD-1 jest również negatywnym regulatorem limfocytów T; to receptor glikoproteinowy, po raz pierwszy opisany w 1992 roku<sup>(9)</sup>. Ulega ekspresji na limfocytach T efektorowych (CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup>), limfocytach B, monocytach, komórkach NK i komórkach dendrytycznych po ich aktywacji.

**T**he immune system plays an important role in both cancer development and destruction. However, tumor cells have developed a number of immune suppression mechanisms to evade an effective immune response<sup>(1)</sup>.

Passive immunotherapy, which involves the use of monoclonal antibodies against specific receptors (e.g. HER2 or VEGFR) present on the cancer cell surface, e.g. in breast, stomach, colon and non-small-cell lung cancer, has been used for many years<sup>(2,3)</sup>. Adaptation immunotherapy, breaking the immune tolerance in critical immune checkpoints that control pathways modulating immune response duration, intensity and inhibition, represents another therapeutic approach<sup>(1,4,5)</sup>.

An anticancer response involves activated effector T cells (cytotoxic CD8<sup>+</sup> cells and helper CD4<sup>+</sup> cells), which bind their active CD28 molecule to CD80 and CD86 molecules, which are present on the surface of cancer cells or antigen presenting cells, mainly dendritic cells<sup>(6,7)</sup>.

Cancer cells use a number of mechanisms to evade immunosuppressive effects, e.g. they use immune checkpoint inhibition pathways. One of these involves the expression of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4); another one is based on the activity of programmed cell death protein 1 pathway (PD-1/PD-L1 and PD-L2)<sup>(1,8)</sup>. CTLA-4 molecule is a negative modulator of activated T cells belonging to CD28 family. It is primarily expressed by APCs; as already mentioned, CD80 and CD86 are its ligands. Ipilimumab, a monoclonal antibody against CTLA-4, increases regulator T cell activation. It is used for the treatment of many cancers, including non-small-cell lung cancer, prostate cancer and melanoma<sup>(5,6)</sup>.

PD-1 is also a negative modulator of T cells; it is a glycoprotein receptor, first described in 1992<sup>(9)</sup>. It is expressed on effector T cells (CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>), B cells, monocytes, NK cells and dendritic cells after their activation. PD-1 ligands include PD-L1 (B7-H1) and PD-L2 (B7-DC), whose expression has been demonstrated on a number of cells: T and B cells as well as many different malignant cells (melanoma, lung cancer, kidney cancer). They can be detected by immunohistochemistry. PD-L2 is mainly expressed by many lymphoid tumors. By triggering the PD-1/PD-L1/PD-L2 pathway, cancer cells evade immune responses by down-regulating effector T cells. This pathway is promising for anti-PD-1 antibodies; nivolumab, an anti-PD-1 antibody, proved effective in the treatment of patients with

Ligandami PD-1 są PD-L1 (B7-H1) i PD-L2 (B7-DC), których ekspresję wykazano na szeregu komórkach: limfocytach T i B oraz komórkach raka licznych nowotworów złośliwych (czerniak, rak płuca, rak nerki). Ich obecność można wykryć badaniami immunohistochemicznymi. Ekspresja PD-L2 dotyczy głównie licznych nowotworów limfoidalnych. Uruchomienie szlaku PD-1/PD-L1/PD-L2 pozwala uniknąć komórkom raka odpowiedzi immunologicznej poprzez negatywną regulację limfocytów T efektorowych. Szlak ten jest obiecujący dla przeciwciał przeciwko PD-1; niwolumab, przeciwciało przeciw PD-1, okazał się skuteczny w leczeniu chorych na czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka jelita grubego i raka jajnika. Jest to ludzkie przeciwciało zapobiegające wiązaniu się receptora PD-1 z jego ligandem PD-L1, przez co odtwarzana jest aktywność przeciwguzowa limfocytów T<sup>(1,4,5,8)</sup>.

Śród wszystkich nowotworów złośliwych narządów płciowych kobiet rak jajnika jest przyczyną najwyższej śmiertelności. W leczeniu tego raka dokonuje się w ostatniej dekadzie postęp, do którego przyczyniło się lepsze poznanie mechanizmów molekularnych decydujących o wzroście, podziale i przerzutowaniu komórek raka. Poznanie heterogenności raka jajnika i jego analiza genomowa związane są z wprowadzaniem nowych personalizowanych terapii celowanych<sup>(2,10,11)</sup>.

W 2011 roku wprowadzono do leczenia raka jajnika antyangiogenne przeciwciało monoklonalne bewacyzumab (Avastin), aktywne przeciwko wszystkim izoformom VEGF. Obecnie stosować można inhibitor enzymów PARP (*poly-ADP-ribose polymerase*) Lynparza (olaparyb) u kobiet z mutacją w *BRCA1/2*<sup>(12)</sup>. Podejmowane są próby niszczenia komórek macierzystych raka – CSC (*cancer stem cells*), których obecność wiąże się z niepowodzeniem terapii: chemioopornością, radioopornością i nawrotami raka<sup>(13,14)</sup>. Istotną rolę w rozwoju i przebiegu raka jajnika odgrywa układ immunologiczny. Maine i wsp.<sup>(15)</sup> badali ekspresję PD-L1 i PD-1 w guzach granicznych jajnika i guzach złośliwych; stwierdzili znamienne wyższą ekspresję w guzach złośliwych. Uważają, że ekspresja PD-1/PD-L1 może być markerem diagnostycznym w raku jajnika. Hamanishi i wsp.<sup>(16)</sup> badali ekspresję PD-1 i PD-L1 w raku jajnika. Autorzy ci wykazali, że wyższa ekspresja PD-L1 związana była z gorszą prognozą w porównaniu z niższą ekspresją. Podobna zależność dotyczyła ekspresji PD-L2. Uznali, że oś PD-1/PD-L1 może być dobrą tarczą w terapii raka jajnika. Kontrowersyjne dane przedstawili Darb-Esfahani i wsp.<sup>(17)</sup> Wysokie stężenia PD-1/PD-L1 były korzystnymi wskaźnikami prognostycznymi; towarzyszyło im znamienne wydłużenie zarówno czasu do wznowy (*progression-free survival*, PFS), jak i całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS).

W innym badaniu Hamanishi i wsp.<sup>(18)</sup> zastosowali niwolumab – przeciwciało blokujące PD-1/PD-L1 – u 22 pacjentek z platynoniewrażliwym rakiem jajnika. Całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 15% pacjentek<sup>(18)</sup>.

Tkanki 19 guzów raka jajnika zbadano metodą mikro-macierzy RNA zgodnie z oceną TCGA (atlas genomu).

melanoma, non-small-cell lung cancer, colon cancer and ovarian cancer. This is a human antibody that blocks PD-1 from binding to its ligand (PD-L1), thus restoring the anti-tumor activity of T cells<sup>(1,4,5,8)</sup>.

Of all gynecologic malignancies, ovarian cancer is the leading cause of death. A better understanding of molecular mechanisms underlying cancer cell growth, division and invasiveness has contributed to progress in the treatment of this cancer in the last decade. Understanding the heterogeneity of ovarian cancer and its genomic analysis has led to the development of new personalized targeted therapies<sup>(2,10,11)</sup>.

In 2011, bevacizumab (Avastin), a new anti-angiogenic monoclonal antibody active against all VEGF isoforms, was introduced. At present, PARP (*poly-ADP-ribose polymerase*) inhibitor, known under the name Lynparza (olaparyb), can be used in women with *BRCA1/2* mutation<sup>(12)</sup>. Attempts are made to destroy cancer stem cells (CSCs), which contribute to therapeutic failure: chemoresistance, radioresistance and cancer recurrence<sup>(13,14)</sup>. The immune system plays an important role in the development and the course of ovarian cancer. Maine *et al.*<sup>(15)</sup> investigated PD-L1 and PD-1 expression in borderline ovarian tumors and malignant tumors. They found a significantly higher expression in malignant tumors. The authors believe that PD-1/PD-L1 expression may represent a diagnostic marker in ovarian cancer. Hamanishi *et al.*<sup>(16)</sup> studied the expression of PD-1 and PD-L1 in ovarian cancer. The authors showed that higher PD-L1 expression was associated with worse prognosis compared to lower expression. A similar relationship was observed for PD-L2 expression. It was found that the PD-1/PD-L1 axis may be a promising therapeutic target in the treatment of ovarian cancer. Controversial data were presented by Darb-Esfahani *et al.*<sup>(17)</sup> High PD-1/PD-L1 levels were favorable prognostic indicators; they were associated with both improved progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

In another study, Hamanishi *et al.*<sup>(18)</sup> used nivolumab, an antibody that blocks PD-1/PD-L1 interaction, in 22 patients with platinum-resistant ovarian cancer. A complete response to treatment was observed in 15% of patients<sup>(18)</sup>.

Tissue samples from 19 ovarian tumors were evaluated based on RNA microarray method in accordance with the Cancer Genome Atlas (TCGA). The proliferation signature of cancer was related to higher disease progression. Additional studies on the expression of PD-1/PD-L1 axis demonstrated that it is independent of the *BRCA* status. A complete cancer remission was observed in women with clear cell ovarian cancer after nivolumab therapy<sup>(19)</sup>. Therefore, the treatment strategy in ovarian cancer requires a selection of patients with other identified biomarkers or precise histological features consistent with the Cancer Genome Atlas<sup>(20–22)</sup>.

Nivolumab causes adverse effects, which occurred in 40% of women included in the study conducted by Hamanishi *et al.*<sup>(18)</sup> Adverse effects grade 3 and 4, such as

Sygnatura raka proliferacyjnego dotyczyła pacjentek z większą progresją choroby. Dodatkowe badania ekspresji osi PD-1/PD-L1 wykazały, że jest ona niezależna od statusu *BRCA*. U kobiet z rakiem jasnokomórkowym jajnika po zastosowaniu niwolumabu stwierdzono całkowitą remisję raka<sup>(19)</sup>. Zatem strategia leczenia raka jajnika wymaga selekcji chorych, u których określone będą inne biomarkery lub precyzyjne cechy histologiczne zgodne z atlasem genomu<sup>(20–22)</sup>.

Stosowanie niwolumabu związane jest z objawami ubocznymi, które w badaniach Hamanishiego i wsp.<sup>(18)</sup> wystąpiły u 40% kobiet. Stwierdzono objawy niepożądane 3. i 4. stopnia: niedoczynność tarczycy, arytmie, obniżenie liczby limfocytów, gorączkę, wysypkę, niedokrwistość i zmęczenie. Obecnie rozpoczęły się próby kliniczne z innym inhibitorem osi PD-1/PD-L1 – pembrolizumabem w nawrotowym zaawansowanym raku jajnika, jajowodu i otrzewnej po cytoredukcji i chemioterapii opartej na platynie<sup>(1)</sup>.

Uważa się, że stosowanie przeciwciał blokujących immunologiczne punkty kluczowe w połączeniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi, na przykład chemioterapią, radioterapią, inną terapią celowaną, będzie bardziej skuteczne w leczeniu nowotworów złośliwych, w tym raka jajnika<sup>(1,21)</sup>.

#### 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. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD: Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1974–1982.
2. Birrer MJ: Ovarian cancer: targeting the untargetable. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014: 13–15.
3. Wahid M, Mandal RK, Dar SA *et al.*: Therapeutic potential and critical analysis of trastuzumab and bevacizumab in combination with different chemotherapeutic agents against metastatic breast/colorectal cancer affecting various endpoints. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 104: 124–130.
4. Mellman I, Coukos G, Dranoff G: Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; 480: 480–489.
5. Pardoll D, Drake C: Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. *J Exp Med* 2012; 209: 201–209.
6. Roth BJ, Krilov L, Adams S *et al.*: Clinical Cancer Advances 2012: Annual Report on Progress Against Cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2013; 31: 131–161.
7. Finn OJ: Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 8: viii6–viii9.
8. Welz JA: The promise of PD-1 pathway blockade in the treatment of metastatic cancer. *MOP Magnifier* 2014; 1: 1–7.
9. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K *et al.*: Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992; 11: 3887–3895.
10. Cancer Genome Atlas Research Network: Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609–615.

hypothyroidism, arrhythmia, decreased lymphocyte count, fever, rash, anemia and fatigue, were observed. Currently, clinical trials with another PD-1/PD-L1 axis inhibitor, known as pembrolizumab, in recurrent advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after cytoreduction and platinum-based chemotherapy, have began<sup>(1)</sup>.

It is believed that combining antibodies that block the key immune checkpoints with other anticancer agents, including chemotherapy, radiation therapy or other targeted therapies, will be more efficacious in the treatment of malignancies, including ovarian cancer<sup>(1,21)</sup>.

#### Conflict of interest

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

11. Hansen JM, Coleman RL, Sood AK: Targeting the tumour microenvironment in ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2016; 56: 131–143.
12. Banerjee S, Kaye SB: New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 961–968.
13. Lengyel E: Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol* 2010; 177: 1053–1064.
14. Zhang B, Wang X, Cai F *et al.*: Antitumor properties of salinomycin on cisplatin-resistant human ovarian cancer cells *in vitro* and *in vivo*: involvement of p38 MAPK activation. *Oncol Rep* 2013; 29: 1371–1378.
15. Maine CJ, Aziz NH, Chatterjee J *et al.*: Programmed death ligand-1 over-expression correlates with malignancy and contributes to immune regulation in ovarian cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 215–224.
16. Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M *et al.*: Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 3360–3365.
17. Darb-Esfahani S, Kunze CA, Kulbe H *et al.*: Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian high grade serous carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 1486–1499.
18. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T *et al.*: Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4015–4022.
19. Webb JR, Milne K, Kroeger DR *et al.*: PD-L1 expression is associated with tumor-infiltrating T cells and favorable prognosis in high-grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 293–302.
20. Festino L, Botti G, Lorigan P *et al.*: Cancer treatment with anti-PD-1/PD-L1 agents: is PD-L1 expression a biomarker for patient selection? *Drugs* 2016; 76: 925–945.
21. Weiss L, Huemer F, Mlineritsch B *et al.*: Immune checkpoint blockade in ovarian cancer. *Memo* 2016; 9: 82–84.
22. Zhu X, Lang J: The significance and therapeutic potential of PD-1 and its ligands in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2016; 142: 184–189.



Patrycja Wręczycka-Cegielną<sup>1,2</sup>, Tomasz Cegielną<sup>2,3</sup>,  
Roman M. Herman<sup>4,5</sup>, Marcin Opławski<sup>1</sup>, Zbigniew Kojs<sup>6</sup>

Received: 28.06.2016

Accepted: 04.07.2016

Published: 29.07.2016

## Możliwości leczenia popromiennych przetok odbytniczko-pochwowych

### Therapeutic options in radiation-induced rectovaginal fistula

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

<sup>2</sup> Zakład Dydaktyki Medycznej, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w Krakowie, Kraków, Polska

<sup>3</sup> Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Szpital Wielospecjalistyczny im. Stanleja Dudricka w Skawinie, Skawina, Polska

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

<sup>5</sup> Zakład Chirurgii Doświadczalnej i Klinicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, 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: Patrycja Wręczycka-Cegielną, Oddział Ginekologii i Położnictwa z Ginekologią Onkologiczną, Szpital im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, os. Złotej Jesieni 1, 31-826 Kraków, tel.: +48 503 874 098, e-mail: pcegielny@op.pl

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

<sup>2</sup> Department of Medical Didactics, Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College in Krakow, Krakow, Poland

<sup>3</sup> General and Oncology Surgery Unit, Stanley Dudrick's Memorial Hospital, Skawina, Poland

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

<sup>5</sup> Department of Experimental and Clinical Surgery, Faculty of Health Sciences, 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: Patrycja Wręczycka-Cegielną, Department of Gynecology and Obstetrics with Gynecologic Oncology, Ludwik Rydygier Memorial Specialist Hospital in Krakow, Złotej Jesieni 1, 31-826 Kraków, tel.: +48 503 874 098, e-mail: pcegielny@op.pl

#### Streszczenie

Do patologicznej komunikacji między odbytnicą a pochwą – zwanej przetoką odbytniczko-pochwową – może dojść na skutek działania wielu różnych czynników. Szczególnym rodzajem tego zaburzenia jest przetoka powstająca w wyniku leczenia energią jonizującą, czyli jedno z najcięższych późnych powikłań popromiennych. Przetoki te klasyfikuje się jako złożone, a leczenie chirurgiczne jest ekstremalnie trudne oraz wciąż cechuje się niską skutecznością i znaczącym odsetkiem nawrotów. To poważny i nadal aktualny problem kobiet po radioterapii nowotworów narządu rodowego. Jakość życia pacjentek, u których występuje to powikłanie, jest dramatycznie zła. Chore z popromienną przetoką odbytniczko-pochwową mimo zakończenia leczenia onkologicznego często nie mogą powrócić do swoich dotychczasowych ról społecznych, w tym do pracy zawodowej. Ważne jest zatem ustalenie optymalnego postępowania. Choć ze względu na różnice w lokalizacji i wielkości przetok niemożliwe wydaje się opracowanie prostego algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego, to znajomość podstawowych zasad postępowania zwiększa szansę na powodzenie. Główną techniką zabiegową pozostaje operacja sposobem Parksa z dostępu przezbrzusznego. Co jakiś czas pojawiają się jednak w piśmiennictwie nowe doniesienia na temat technik naprawczych, szczególnie tych małoinwazyjnych, dlatego w artykule przedstawiono aktualny przegląd literatury dotyczącej leczenia popromiennych przetok odbytniczko-pochwowych.

**Słowa kluczowe:** przetoka odbytniczko-pochwowa, przetoka po radioterapii, powikłania popromienne

#### Abstract

A pathological communication between the rectum and the vagina, referred to as rectovaginal fistula, can develop as a result of a number of factors. Fistula caused by ionizing energy treatment, which belongs to the most serious late radiation-induced complications, is a special type of this abnormality. This type of fistulas are classified as complex fistulas. Their surgical treatment is very difficult and shows poor efficacy as well as high rate of recurrence. Therefore, it is still a serious and current problem of women after radiation therapy for gynecologic cancer. The quality of life in patients with this complication is dramatically poor. Despite completed cancer treatment, women with radiation-induced rectovaginal fistula are often unable to resume their previous social roles, including work. Therefore, it is important to determine the optimal management strategy in these patients. Although it may seem impossible to develop a simple diagnostic and therapeutic algorithm due to different fistula locations and sizes, the knowledge on the basic management strategies increases the chance of success.

A surgery using the transabdominal approach described by Parks is the primary surgical technique. However, new reports on repair techniques, particularly less invasive ones, occasionally occur in literature. Therefore, we present a current literature review of treatment options in radiation-induced rectovaginal fistulas.

**Key words:** rectovaginal fistula, radiation-induced fistula, radiation-induced complications

## PRZETOKA ODBYTNICZO-POCHWOWA

**N**a skutek działania rozmaitych czynników może dojść do powstania nieprawidłowego, pokrytego nabłonkiem kanału pomiędzy odbytnicą a pochwą, który nazywamy przetoką odbytniczo-pochwową (*rectovaginal fistula*, RVF). W zależności od czynnika sprawczego przetoki te mają zróżnicowane lokalizacje i średnice. Tworzą zatem grupę heterogennych zaburzeń anatomicznych, co sprawia, że choć postępowanie diagnostyczne jest podobne, to aby osiągnąć sukces, strategie terapeutyczne powinny się istotnie różnić.

Do wspomnianych czynników etiologicznych należą:

- obrażenia, szczególnie okołoporodowe, urazy typu „nabicia na pal” (także te będące wynikiem czynów zabronionych);
- choroby zapalne, przede wszystkim choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, endometrioza;
- choroby nowotworowe – nowotwory odbytu, odbytnicy, pochwy i szyjki macicy;
- stany zejściowe procesów zapalnych, takich jak ropnie okołoodbytnicze, ropnie gruczołów Bartholina;
- czynniki jatrogenne, np. operacje narządów miednicy mniejszej;
- leki, np. indometacyna, bevacizumab;
- promieniowanie jonizujące.

Wśród wszystkich typów przetok okołoodbytniczych 5% stanowią RVF<sup>(1)</sup>.

## JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENEK Z RVF

Przetoka odbytniczo-pochwowa powstająca na skutek działania energii jonizującej jest szczególnym rodzajem przetoki. Występuje u pacjentek w toku leczenia choroby nowotworowej albo po takim leczeniu. Wystąpienie poważnego powikłania bardzo istotnie pogarsza jakość życia tych kobiet, a często wręcz uniemożliwia im całkowity powrót do zdrowia i do wszystkich ról społecznych. Dramatycznie zła jakość życia we wskazanej grupie chorych stanowi od lat ważny problem podnoszony w piśmiennictwie – choć doniesienia dotyczące RVF są stosunkowo nieliczne, nieproporcjonalnie do skali problemu<sup>(2-6)</sup>.

Jakość życia pacjentek leczonych w ośrodkach ginekologii onkologicznej staje się w dobie dynamicznego rozwoju technik operacyjnych i leczenia systemowego nowym wykładnikiem poziomu terapii.

## RECTOVAGINAL FISTULA

**D**ifferent factors can contribute to the development of a pathological, epithelium-lined canal between the rectum and the vagina, referred to as rectovaginal fistula (RVF). Depending on the causative factor, the locations and sizes of fistulas can vary. Therefore, since they represent a group of heterogeneous anatomical pathologies, their diagnostic management is similar, but the therapeutic strategies should vary significantly in order to achieve a success.

These etiological factors include:

- trauma, particularly perinatal injuries, impalement injuries (including those resulting from criminal offences);
- inflammatory diseases, in particular Crohn's disease, ulcerative colitis, endometriosis;
- cancer – neoplasms of the anus, rectum, vagina and cervix;
- end-stage phase of inflammatory conditions, such as perirectal abscess, Bartholin's abscess;
- iatrogenic factors, e.g. pelvic surgeries;
- medications, e.g. indomethacin, bevacizumab;
- ionizing radiation.

RVFs account for 5% of all perirectal fistulas<sup>(1)</sup>.

## LIFE QUALITY IN RVF PATIENTS

Rectovaginal fistula caused by ionizing energy is a special type of fistula. It develops in patients who are receiving or have received anticancer therapy. This serious complication significantly decreases life quality in these patients and often prevents both full recovery and resuming previous social roles. Although reports on RVF are sparse and disproportionate to the scale of the problem, the dramatically poor quality of life in this patient population has been raised for years in literature as an important problem<sup>(2-6)</sup>.

The quality of life in patients treated in gynecologic oncology centers has become a new indicator of the therapeutic level in the era of the dynamic development of surgical and systemic treatment techniques.

## EPIDEMIOLOGY

Radiation therapy plays a significant role in the treatment of gynecologic cancers. It is currently used in the form of external beam radiotherapy and brachytherapy either alone or as postoperative adjuvant treatment, usually combined

## EPIDEMIOLOGIA

Udział radioterapii w leczeniu nowotworów narządu rod- nego jest znaczący. Radioterapię stosuje się obecnie w for- mie teleradioterapii i brachyterapii, jako wyłączną metodę leczenia lub w ramach terapii uzupełniającej po opera- cji, najczęściej w skojarzeniu z chemioterapią. Obecnie na różnych etapach leczenia napromienianych jest nawet 85% pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy<sup>(7)</sup>.

Powikłania po radioterapii dotyczą większości chorych<sup>(1,8)</sup>. Są to jednak najczęściej powikłania słabo nasilone, typu odczynu wczesnego, ustępujące samoistnie albo po prostym leczeniu wspomagającym. Istotnym problemem pozostają powikłania związane z odczynem późnym, w tym popromienne RVF, należące do powikłań ciężkich. Ich częstość podawana w piśmiennictwie waha się między 0,3% a 6%, a według Lebiody osiąga nawet 7,7%<sup>(8,9)</sup>. W ba- daniach, które w 2005 roku przeprowadzili Gagliardi i Pe- scatori, przetoki popromienne stanowiły 7% RVF<sup>(10)</sup>.

## MORFOLOGIA POPROMIENNEJ RVF

W piśmiennictwie można znaleźć kilka proponowanych klasyfikacji RVF. Najprostsza i najpowszechniej stoso- wana jest klasyfikacja związana z rozmiarem przetoki. Ze względu na średnicę RVF dzielimy na: małe (poniżej 0,5 cm średnicy), średnie (0,5–2,5 cm) i duże (powyżej 2,5 cm). Przetoki powstające na skutek działania promie- niowania jonizującego najczęściej należą do dwóch ostat- nich grup<sup>(1)</sup>.

Kolejna klasyfikacja odnosi się do lokalizacji anatomicz- nej kanału przetoki i jej topografii w stosunku do struktur, przez które przechodzi. Ze względu na lokalizację ujść (po- chwowego i odbytniczego) przetoki dzieli się na:

- wysokie – ujście pochwowe znajduje się w okolicy szczy- tu pochwy, na wysokości szyjki macicy, a od strony od- bytnicy – w jej środkowej jednej trzeciej;
- niskie – komunikują okolicę spoidła tylnego warg sromo- wych z odbytnicą nieznacznie ponad linią zębatą;
- środkowe – znajdują się między wysokimi a niskimi.

Przetoki zlokalizowane poniżej linii zębatej są definiowa- ne jako przetoki odbytowo-pochwowe (*anovaginal fistula*, AVF). Popromienne RVF są najczęściej przetokami środ- kowymi i wysokimi.

Następna klasyfikacja, zaproponowana przez Rothenberge- ra, uwzględnia jednocześnie etiologię i morfologię. Według tej klasyfikacji RVF dzieli się na przetoki proste i złożone:

- proste – małe, niskie, wtórne do urazu lub infekcji;
- złożone – duże, wysokie, będące następstwem procesu nowotworowego, popromienne, powstałe w przebiegu chorób zapalnych jelit i choroby uchyłkowej jelita gru- bego oraz takie, które kilka razy podlegały zabiegom na- prawczym (niezależnie od wysokości, rozmiaru i etio- logii).

Zgodnie z klasyfikacją Rothenbergera wszystkie przetoki popromienne są przetokami złożonymi<sup>(11)</sup>.

with chemotherapy. Currently, more than 85% of patients diagnosed with cervical cancer receive irradiation at vari- ous stages of treatment<sup>(7)</sup>.

Radiation-induced complications affect most patients<sup>(1,8)</sup>. They usually present as mild early reactions, resolving spon- taneously or after a simple adjunct therapy. Late compli- cations, including radiation-induced RVF, which belongs to serious complications, are a major problem. According to literature, their incidence ranges between 0.3 and 6%, reaching up to 7.7% according to Lebioda<sup>(8,9)</sup>. Gagliardi and Pescatori showed in their study in 2005 that radiation-in- duced fistulas accounted for 7% of RVFs<sup>(10)</sup>.

## MORPHOLOGY OF RADIATION-INDUCED RVF

Several RVF classifications have been proposed in the liter- ature, with the simplest and most common one being the size-based classification of fistulas. Based on the diameter, RVFs are classified into small (less than 0.5 cm diameter), medium (0.5–2.5 cm) and large (more than 2.5 cm) fistu- las. Fistulas caused by ionizing radiation usually belong to the two latter groups<sup>(1)</sup>.

Another classification is based on the anatomical location of fistula as well as its topography relative to the structures it goes through. Based on the location of the orifice (vagi- nal or anal), fistulas can be classified into:

- high fistulas – vaginal opening is located near the vagi- nal apex, at the level of the cervix and from the rectum – in its middle third;
- low fistulas – communicating the region of the posterior commissure of the labia with the rectum, slightly above the dentate line;
- middle fistulas – located between high and low fistulas.

Fistulas located below the dentate line are defined as ano- vaginal fistulas (AVF). Radiation-induced fistulas usually belong to middle and high fistulas.

Another classification, which was proposed by Rothenberg- er, takes into account both the etiology and morphology of fistulas. It classifies RVFs into simple and complex fistulas:

- simple fistulas – small, low, secondary to injury or in- fection;
- complex fistulas – large, high, secondary to cancer, irradi- ation, inflammatory bowel disease and large bowel diver- ticulosis as well as repeatedly repaired fistulas (irrespec- tive of height, size and etiology).

According to Rothenberger's classification, all radiation- induced fistulas are complex fistulas<sup>(11)</sup>.

## RVF DIAGNOSTICS

A thorough diagnostic process aimed to locate both fistula openings, determine the course and the topography of its canal as well as measure its diameter is necessary in order to plan effective treatment. Medical history and physical examination, also under general anesthesia (EUA), should

## DIAGNOSTYKA RVF

Aby zaplanować skuteczne leczenie, należy przeprowadzić szczegółowy proces diagnostyczny, mający na celu ustalenie lokalizacji obu ujść przetoki oraz przebiegu i topografii jej kanału, a także dokładny pomiar średnicy. Badanie przedmiotowe i przedmiotowe, również w znieczuleniu ogólnym (*examination under anesthesia, EUA*), trzeba zawsze uzupełnić badaniem ultrasonograficznym przezpochwowym oraz testem z tamponem i błękitem metylenowym. W dalszej kolejności wykonuje się rezonans magnetyczny miednicy mniejszej, tomografię komputerową miednicy, endoskopię i badania dodatkowe warunkowane stanem pacjentki. Do badań, które w ostatnich latach zyskują na znaczeniu, należą ultrasonografia transrektalna i manometria odbyto-odbytnicza, a nawet badanie latencji nerwu sromowego. Ich celem jest anatomiczna i czynnościowa ocena kompleksu zwieraczy odbytu. Wyniki tych badań warunkują dobór technik operacyjnych.

W przypadku RVF bardzo ważne jest, aby pobrać materiał do badania histopatologicznego z brzegu przetoki – w celu wykluczenia wznowy lokalnej, ponieważ fakt jej zaistnienia zmienia postępowanie<sup>(1,12)</sup>.

## ODCZYN POPROMIENNY

Odczyn popromienny stanowi naturalną reakcję tkanek na napromienianie. Jego nasilenie zależy od wielu czynników, m.in. od dawki całkowitej i frakcyjnej. Do cięższych powikłań dochodzi u pacjentek z chorobami powodującymi upośledzenie ukrwienia tkanek, takimi jak miażdżycza czy cukrzyca, jak również u osób poddanych leczeniu skojarzonemu (leczenie operacyjne z radioterapią, chemioradioterapią)<sup>(13)</sup>.

Na podstawie kryterium czasu można wyróżnić odczyn wczesny, występujący jeszcze w trakcie napromieniania lub wkrótce po nim, oraz późny, objawiający się po 6 miesiącach od radioterapii. Odczyny te różnią się mechanizmem powstawania i objawami oraz prowadzą do powikłań różnego stopnia.

W przypadku radioterapii prowadzonej u pacjentek ginekologicznych odczyn wczesny obejmuje przede wszystkim komórki szybko się dzielące – w zakresie przewodu pokarmowego dotyczy to błony śluzowej jelit. Wczesne odczyny popromienne występują nawet u 80% chorych, a w tej grupie u 5% osób rozpoznaje się odczyny ciężkie. Częstymi objawami popromiennego zapalenia odbytnicy są ból, krwawienia z odbytnicy, śluzowe stolce i parcia naglące. Przeważnie powikłania te wymagają jedynie leczenia objawowego i ustępują samoistnie, nie niosą więc ze sobą stałych i poważnych konsekwencji dla pacjentki<sup>(8)</sup>.

### Późny odczyn popromienny

Według szacunków nawet u 1/3 pacjentów poddanych radioterapii miednicy mniejszej rozwinie się późny odczyn

be always preceded by transvaginal ultrasound and methylene blue tampon test. This is followed by pelvic magnetic resonance imaging (MRI), endoscopy and additional tests, depending on patient's condition. Also, the importance of transrectal ultrasound and anorectal manometry or even pudendal nerve latency test, has increased recently. They are aimed at anatomical and functional assessment of the anal sphincter complex. The choice of surgical techniques depends on the outcomes of these tests. In the case of RVF, it is very important to collect histopathological material from the edge of fistula in order to exclude local recurrence as its presence changes the management strategy<sup>(1,12)</sup>.

## RADIATION-INDUCED REACTION

Radiation-induced reaction refers to a natural response of tissues to radiation. Its severity depends on multiple factors, e.g. total and fractional doses. The most severe complications occur in patients with diseases that impair tissue perfusion, such as atherosclerosis and diabetes, as well as patients receiving combined treatment (surgical treatment with radiation therapy, chemotherapy)<sup>(13)</sup>.

Based on time criterion, two types of reactions can be distinguished: early, i.e. occurring during or immediately after irradiation, and late, i.e. occurring 6 months after radiation therapy. These reactions differ in terms of formation mechanisms and lead to complications of varying severity.

In the case of radiation therapy in gynecologic patients, early reactions mainly involve rapidly dividing cells, e.g. intestinal mucosa of the gastrointestinal tract. Early radiation-induced reactions affect up to 80% of patients, including 5% of patients developing severe reactions. Common manifestations of radiation-induced proctitis include pain, rectal bleeding, mucous stools and urgent tenesmus. These complications usually require only symptomatic treatment and resolve spontaneously, and thus do not involve permanent or serious consequences for the patient<sup>(8)</sup>.

### Late radiation-induced reactions

It is estimated that late radiation-induced reactions occur in up to 1/3 of patients receiving pelvic radiation therapy. These reactions develop between 3 and 6, up to 24 months after radiation therapy, and are caused by changes in the intestinal submucosa due to ionising energy. They can involve the full thickness of the intestinal wall and cause bleeding, hemorrhage, stenoses, perforations and fistulas<sup>(14)</sup>.

As opposed to the uterus, rectal resistance to radiation is significantly lower, i.e. 50 Gy (uterine resistance: 80–90 Gy). This irradiation dose will cause radiation-induced damage in 5% of patients; including severe complications, i.e. stenoses and fistulas, in half of these patients<sup>(13,15–17)</sup>.

Currently, there is no method to prevent radiation-induced reactions. Obviously, carefully planned radiation therapy,



popromienny. Występuje on w czasie od 3–6 do 24 miesięcy po zakończeniu radioterapii. Jego istotą są zmiany w błonie podśluzowej jelita, spowodowane przez energię jonizującą. Mogą one obejmować pełną grubość ściany jelita oraz prowadzić do krwawień, krwotoków, zwężeń, perforacji i przetok<sup>(14)</sup>.

W porównaniu z macicą odporność odbytnicy na napromienianie jest istotnie mniejsza i wynosi 50 Gy (macica: 80–90 Gy). Napromienianie taką dawką u 5% pacjentek spowoduje szkody popromienne; połowa tych przypadków to ciężkie późne powikłania, czyli zwężenia i przetoki<sup>(13,15–17)</sup>.

Nie ma obecnie metody zapobiegającej powstaniu odczynu popromiennego. Oczywiście niezwykle ważną rolę odgrywa tu dokładne planowanie radioterapii, a więc i rozwój nowych technik, takich jak modulacja intensywności wiązki promieniowania (*intensity-modulated radiation therapy*, IMRT).

Nie wynaleziono także dotychczas leku likwidującego odczyn popromienny. Działania nakierowane na jego ograniczanie należy traktować jako prewencyjne względem powstania RVF – w literaturze można znaleźć opisy licznych metod temu służących. Stosuje się w tym celu: sterydy, sulfasalazynę, mesalazynę, probiotyki, sukralfat, a nawet metronidazol. Udowodnione działanie w paradygmacie medycyny opartej na faktach (*evidence-based medicine*, EBM) mają sukralfat, metronidazol podawany drogą doustną, witamina A podawana doustnie i leczenie w komorze hiperbarycznej<sup>(18,19)</sup>.

Pojawiają się też doniesienia o stosowaniu laseroterapii w celu ograniczenia odczynu popromiennego, jednak nie jest to metoda szeroko stosowana w tej populacji pacjentek. Jeżeli postępowanie zachowawcze okaże się nieskuteczne, trzeba rozważyć leczenie zabiegowe. Przy utrzymujących się krwawieniach stosuje się przymoczek z formaliny lub techniki endoskopowe, takie jak koagulacja i plazma argonowa. Ostatecznością są operacyjne resekcje, obarczone nawet 50-procentową śmiertelnością w przypadku aktywnego i nasilonego odczynu popromiennego<sup>(13,15–17)</sup>.

### LECZENIE ZACHOWAWCZE POPROMIENNEJ RVF

Mimo coraz bardziej dynamicznego rozwoju medycyny nie opisano dotąd metod skutecznego postępowania zachowawczego prowadzącego do zamknięcia RVF powstających wskutek radioterapii. Leczenie zachowawcze możliwe jest jedynie w przypadku przetok prostych. Niestety często okazuje się nieskuteczne i wymaga wdrożenia leczenia operacyjnego. W odniesieniu do popromiennych RVF metodą z wyboru pozostaje chirurgia<sup>(20)</sup>. Trzeba jednak pamiętać, że ze względu na obecność w polu operacyjnym napromienionych tkanek i upośledzonego ukrwienia technika zabiegu jest ekstremalnie trudna, przez co wymaga od operatora dużej sprawności i doświadczenia – często dochodzi do śródoperacyjnych trudności, kolejnych powikłań i nawrotów przetoki<sup>(12)</sup>.

and therefore the development of new techniques, such as intensity-modulated radiation therapy (IMRT), plays a crucial role.

So far, no medication that would eliminate radiation-induced reactions has been invented. Measures to reduce these reactions should be regarded as preventing RVF, and a number of methods have been described in the literature. Steroids, sulfasalazine, mesalazine, probiotics, sucralfate, and even metronidazole are used for this purpose. Sucralfate, oral metronidazole, oral vitamin A and hyperbaric chamber therapy are evidence-based treatments<sup>(18,19)</sup>.

There are also reports on the use of laser therapy to reduce radiation-induced reactions; however, this method is not widely used in this patient population.

If conservative treatment is unsuccessful, surgery should be considered. For persistent bleeding, gauze swab with formalin or endoscopic techniques, such as coagulation and argon plasma coagulation, are used. Resections, which involve up to 50% mortality in the event of severe active radiation-induced reactions, are last resort treatment<sup>(13,15–17)</sup>.

### CONSERVATIVE TREATMENT OF RADIATION-INDUCED RVF

Despite the increasingly dynamic development of medicine, no effective conservative treatment that would result in the closure of radiation-induced RVF has been described so far. Conservative therapy is possible only in patients with simple fistulas. Unfortunately, it often proves ineffective and requires the implementation of surgical treatment. For radiation-induced RVFs, surgery is the treatment of choice<sup>(20)</sup>. It should be noted, however, that it is extremely difficult due to the presence of irradiated tissues and impaired perfusion in the operating field, and therefore requires significant skills and experience from the operating surgeon; intraoperative difficulties, further complications and fistula recurrence are common<sup>(12)</sup>.

### RVF AND STOMA

The diagnosis of radiation-induced RVF is first followed by surgical management involving the formation of an artificial anus to stop the passage of gastric contents, which prevents both the passage of feces through the vagina causing irritation as well as the development of secondary inflammation, and to reduce pain. It is a common practice in Polish health care system that a large proportion of patients do not undergo any secondary repairs despite the fact that colostomy alone is insufficient.

In 2008, Piekarski *et al.* estimated the chances of closing radiation-induced RVF by establishing stoma alone. It was found based on the analysis of 17 cases of RVFs induced by radiation therapy in cervical cancer, that

## RVF A STOMIA

Po rozpoznaniu popromiennej RVF pierwszym postępowaniem zabiegowym jest wyłonienie sztucznego odbytu. Ma to na celu wyłączenie pasażu treści pokarmowej, co zapobiega wyciekowi kału przez pochwę, jego drażniącemu działaniu i powstawaniu wtórnych stanów zapalnych oraz zmniejsza nasilenie dolegliwości bólowych. W praktyce w polskim systemie opieki zdrowotnej duża część pacjentek nie jest poddawana żadnym następowym zabiegom naprawczym, mimo że postępowanie polegające jedynie na wyłonieniu kolostomii jest niewystarczające.

Piekarski i wsp. w pracy z 2008 roku analizowali, jakie szanse na zamknięcie popromiennej RVF stwarza wyłączenie wyłonienie stomii. Po przeanalizowaniu 17 przypadków RVF powstałej po radioterapii raka szyjki macicy stwierdzono, że prawdopodobieństwo spontanicznego zamknięcia przetoki w trakcie 9-miesięcznej obserwacji wynosi 0,24. Jak podkreślają autorzy we wnioskach, w grupie badanych pacjentek wdrożenie dodatkowych procedur operacyjnych jest koniecznością<sup>(21)</sup>.

## KWALIFIKACJA DO ZABIEGU NAPRAWCZEGO

Leczenie operacyjne popromiennych RVF nadal nie przynosi spodziewanych rezultatów, a odsetek nawrotów jest wciąż wysoki. Wybór techniki operacyjnej zależy głównie od lokalizacji przetoki. Przetoki niskie i środkowe są operowane od strony krocza z dostępu przezpochwowego i przezodbytniczego, z kolei przetoki wysokie wymagają dostępu brzuszego – z zastosowaniem technik zarówno klasycznych, jak i laparoskopowych. Kwalifikacja do zabiegu i wybór techniki operacyjnej powinny uwzględniać skuteczność, spodziewane rezultaty i oczekiwania pacjentki, ale również opierać się na rzetelnej diagnostyce obrazowej i ocenie czynnościowej okolicy odbytniczo-odbytowej [manometria anorektalna: ciśnienie podstawowe, skurczone i czynność odruchowa – odbytniczo-odbytowy odruch hamowania (*rectoanal inhibitory reflex*, RAIR) oraz odruch kaszlowy (*rectal sphincter contraction during cough*, RSCC)]. Kolejny ważny czynnik to czas, jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów przetoki. W przypadku przetok popromiennych nie powinien być on krótszy niż 1 rok<sup>(6,22)</sup> – jest to czas potrzebny do ustania lub zminimalizowania odczynu zapalnego w tkankach, dający największe szanse powodzenia rekonstrukcji chirurgicznej. Uważa się jednak, że późny odczyn popromienny wygasza się samoistnie w okresie 24 miesięcy. Należy również wykluczyć inne ciężkie powikłania popromienne uniemożliwiające przeprowadzenie leczenia, w tym tzw. miednicę zamrożoną (*frozen pelvis*)<sup>(1)</sup>.

## TECHNIKI NAPRAWCZE

Opisano liczne techniki operacji naprawczych RVF. Różnią się one zarówno dostępem, jak i zakresem zabiegu.

the probability of spontaneous fistula closure during a 9-month follow-up was 0.24. As emphasized by the authors, additional surgical procedures were necessary in the study group<sup>(21)</sup>.

## QUALIFICATION FOR FISTULA SURGICAL REPAIR

Surgical treatment of radiation-induced RVFs still has not brought the expected results with a high rate of recurrence. The choice of surgical technique mainly depends on fistula location. Low and middle fistulas are repaired through the perineum using the transvaginal and transrectal approach, while high fistulas require abdominal approach using both classical and laparoscopic techniques. Qualification for the procedure and the choice of surgical technique should take into account the efficacy, the expected results and patient's expectations, and should be also based on thorough diagnostic imaging and a functional assessment of the anorectal region [anorectal manometry: base and contractile pressure, reflexes – rectoanal inhibitory reflex (RAIR) and rectal sphincter contraction during cough (RSCC)]. The time since the onset of first symptoms of fistula is another important factor. For radiation-induced fistulas, it should not be shorter than one year<sup>(6,22)</sup> – this is the time needed for the inflammatory tissue reactions to resolve or become minimized, increasing the chances of successful surgical reconstruction. It is believed, however, that late radiation-induced reactions resolve spontaneously within 24 months. Severe radiation-induced complications preventing treatment, including the so-called frozen pelvis, should also be excluded<sup>(1)</sup>.

## REPAIR TECHNIQUES

Numerous techniques for RVF surgical repair have been described. They differ in terms of approach and the extent of resection. Transvaginal, transrectal, transperineal and transabdominal approaches are used with tissue reposition, e.g. Martius flap or graciloplasty. Surgical techniques using approaches other than laparotomy are primarily used for the treatment of simple fistulas. Such techniques are not used in the treatment of radiation-induced RVFs; therefore they will not be discussed in the present paper. Techniques with tissue repositioning will be additionally discussed as they are increasingly discussed in different articles as methods of choice in the case of recurrence after treatment using transvaginal, transrectal and transperineal approach. Furthermore, minimally invasive techniques used for RVF treatment, described during recent years, will also be presented. Radiation-induced RVFs are complex fistulas and present a particularly difficult challenge for the operating surgeon. Usually, transabdominal approach is used.

Stosowane są operacje z dostępów przezpochwowego, przezodbytniczego, przezkroczonego, a także przezbrzusznego, z repozycją tkanek – np. płat Martiusa czy graciloplastyka. Techniki operacyjne z dostępów innych niż laparotomia stosuje się do leczenia RVF przede wszystkim prostych. Techniki te nie znajdują zastosowania w leczeniu popromiennych RVF, stąd ich pominięcie w niniejszym artykule. Omówione zostaną dodatkowo techniki związane z repozycją tkanek, gdyż w publikacjach są one coraz szerzej przedstawiane jako metody z wyboru w przypadkach nawrotu po leczeniu z dostępów przezpochwowego, przezodbytniczego i przezkroczonego. Zakres opracowania obejmuje ponadto techniki minimalnie inwazyjne stosowane w leczeniu RVF, których opisy opublikowano w ostatnich latach. Popromienne RVF należą do przetok złożonych, stanowią wyjątkowo trudne wyzwanie dla operatora i z założenia wybiera się tu dostęp przezbrzusny.

### **Dostęp przezbrzusny – zespolenie koloanalne sposobem Parksa**

Wśród możliwych metod operacyjnych wciąż dużą popularnością cieszy się operacja zaproponowana przez Parksa (oraz jej modyfikacje). Polega ona na wycięciu chorobowo zmienionej błony śluzowej odbytnicy wraz z jej górną częścią i fragmentem esicy, z pozostawieniem mankieta mięśniowego, w który wprowadza się prawidłowy, niezmienny zapalnie odcinek jelita grubego, po czym wykonuje zespolenie okrężnicy z odbytem. Jest to zabieg z dostępu brzuszno, a następnie kroczonego, w którym kontynuuje się wycięcie błony śluzowej odbytnicy od strony kanału odbytu, z pozostawieniem kompleksu mięśniowego dźwigacza oraz zwieraczy odbytu, a następnie sprowadza techniką *pull-through* jelito grube i wykonuje ręczne zespolenie okrężniczo-odbytowe na poziomie linii grzebieniastej. Zespolenia te zwykle wymagają zabezpieczenia za pomocą proksymalnej kolostomii, zamykanej mniej więcej po 3 miesiącach od pierwszego zabiegu. Zastosowanie tej techniki pozwala na osiągnięcie dobrych wyników czynnościowych związanych z zachowaniem prawidłowego mechanizmu trzymania stolca.

Pierwsze doniesienia na temat zastosowania techniki Parksa w leczeniu powikłań popromiennych odbytnicy zaprezentowali w 1982 roku Athanasiadis i Girona, którzy po leczeniu 24 pacjentek z przetokami popromiennymi osiągnęli dobre wyniki czynnościowe u ponad 80% z nich<sup>(23)</sup>.

Również Gazet opisał przypadki leczenia pacjentów po radioterapii raka odbytnicy i nowotworów narządu rodne. Stwierdził, że procedura Parksa eliminuje potrzebę trudnego preparowania dolnej części odbytnicy i rozdzielania tkanek uszkodzonych w wyniku promieniowania, a jej selektywne użycie jest zalecane w przypadku pacjentów cierpiących z powodu obrażeń popromiennych odbytnicy<sup>(24)</sup>.

Kolejne dwa doniesienia dotyczące stosowania techniki Parksa w leczeniu popromiennych RVF pochodzą z ośrodka polskiego. Nowacki i wsp. przedstawili nieznacznie

### **Transabdominal approach – Parks' coloanal pull-through anastomosis**

Among the possible surgical methods, Parks' surgery (and its modifications) is still very popular. It involves a resection of the affected rectal mucosa together with the upper portion of the rectum and sigmoid fragments, leaving a muscle cuff, into which a healthy colon section, not affected by inflammation, is introduced, which is followed by establishing a colon/rectum connection. The surgery uses an abdominal approach followed by perineal approach through which rectal mucosa is resected from the anal canal, leaving the levator and anal sphincter complex. This is followed by a pull-through surgery to bring down the colon and a manual formation of colorectal anastomosis at the level of the dentate line. Such anastomoses usually need to be secured using proximal colostomy closed about 3 months after first surgery. This technique allows to achieve good functional outcomes associated with a maintained mechanism of fecal continence.

First reports on the use of Parks' technique in the treatment of radiation-induced rectal complications were presented in 1982 by Athanasiadis and Girona, who achieved good functional outcomes in more than 80% of 24 patients with radiation-induced fistulas<sup>(23)</sup>.

Gazet also described cases of treatment in patients with rectal and gynecologic cancer, who received radiation therapy. He concluded that Parks' procedure eliminates the need for the difficult isolation of the lower part of the rectum and the separation of tissues damaged by irradiation, and its selective use is recommended in patients with radiation-induced rectal injuries<sup>(24)</sup>.

The next two reports on the use of Parks' procedure in the treatment of radiation-induced RVFs come from a Polish centre. Nowacki *et al.* presented a slightly modified resection of rectal mucosa significantly damaged by radiation in a group of 15 RVF patients who underwent irradiation due to cervical cancer. Functional outcomes were satisfactorily in 11 cases (73%); modified surgical curettage was performed in 7 patients due to difficult isolation of rectal mucosa<sup>(25)</sup>. Several years later, in 1991, Nowacki again published his data, this time after treatment of 24 patients; 1 of them died due to complications, 11 patients had additionally closed vesicovaginal fistulas, while good outcomes were achieved in 18 (78%) patients, including the above described modified mucosal resection in 16 patients<sup>(26)</sup>.

In 1995, San Martín *et al.* published treatment outcomes in 40 cervical and endometrial cancer patients with radiation-induced complications who underwent Parks' surgery after adjuvant radiation therapy (5). Nearly half of them (19 patients) developed complications in the form of radiation-induced RVFs, while other patients were affected by recurrent rectal bleeding (14) as well as rectal stenosis and ulcerations (7). The patients were qualified for Parks' surgery. In the study group, temporary colostomy was closed

zmodyfikowaną procedurę wycięcia silnie uszkodzonej przez promieniowanie błony śluzowej odbytnicy w grupie 15 pacjentek z RVF po leczeniu energią promienistą z powodu raka szyjki macicy. Wyniki czynnościowe były dobre w 11 przypadkach (73%); u 7 pacjentek ze względu na trudne preparowanie błony śluzowej odbytnicy przeprowadzono tzw. zmodyfikowane łyżeczkowanie chirurgiczne<sup>(25)</sup>. Kilka lat później, w 1991 roku Nowacki ponownie opublikował dane, tym razem po leczeniu 24 pacjentek; 1 z nich zmarła z powodu powikłań, 11 miało dodatkowo zamknięte przetoki pęcherzowo-pochwowe, a u 18 (78%) uzyskano dobre wyniki czynnościowe, w tym u 16 chorych zastosowano zmodyfikowane wycięcie błony śluzowej, opisane powyżej<sup>(26)</sup>.

San Martín i wsp. w 1995 roku opublikowali wyniki leczenia powikłań popromiennych techniką Parksa w grupie 40 pacjentek po radioterapii uzupełniającej raka szyjki macicy (35) i raka trzonu macicy (5). U prawie połowy z nich (19 osób) doszło do powikłania w postaci popromiennej RVF, u pozostałych występowały nawracające krwawienia z odbytnicy (14), jej zwężenia i owrzodzenia (7). Chore zostały zakwalifikowane do leczenia operacyjnego techniką Parksa. W badanej grupie tymczasową kolostomię zamknięto w okresie 3 miesięcy po operacji. W trakcie kontroli trwającej do 64. miesiąca po zabiegu wyniki czynnościowe oceniono jako dobre w 30 przypadkach (75%). Jedna pacjentka zmarła w wyniku powikłań, a u dwóch doszło do martwicy jelita grubego i rozejścia zespolenia, co skutkowało pozostawieniem kolostomii i brakiem możliwości oceny po leczeniu<sup>(27)</sup>.

### Techniki związane z przemieszczeniem tkanek

W celu uzyskania dobrych wyników i zapobiegania nawrotom RVF stosuje się technikę interpozycji ukrwionych tkanek w topografii rozpreparowanej chirurgicznie przegrody odbytniczo-pochwowej, między jelito a pochwę. Znajdują tu zastosowanie takie tkanki, jak unaczyniony fragment sieci większej, mięśnie uda (np. mięsień smukły) i mięsień prosty brzucha.

Techniki naprawy RVF są związane z repozycją unaczynionych tkanek/graftów tkankowych w miejsce po wycięciu przetoki w celu zapewnienia korzystnych warunków gojenia. Opisano kilka możliwych technik, wśród których najpopularniejsza jest technika płata przesuniętego z unaczynionego mięśnia opuszkowo-jamistego z jednej z warg sromowych większych, stosowana przez Martiusa. Ma ona liczne grono zwolenników, a wyniki wczesne publikowane przez autorów są bardzo obiecujące (od 60% do 94% skuteczności). Niestety, odsetek nawrotów jest dość wysoki – nawet około 50%<sup>(28,29)</sup>.

Kolejna technika to stosowanie plastyki z użyciem mięśnia smukłego uda na zachowanej szypule naczyniowo-nerwowej, co oprócz wypełnienia ubytku tkankowego pozwala na osiągnięcie lepszych wyników czynnościowych związanych

3 months after the surgery. Good treatment outcomes were achieved in 30 cases (75%), as assessed during a 64-month follow-up. One patient died due to complications, two patients developed colon necrosis and anastomotic dehiscence, which resulted in maintained colostomy and prevented the post-therapeutic assessment<sup>(27)</sup>.

### Techniques involving tissue repositioning

Interposition of perfused tissues within the topography of surgically isolated rectovaginal septum, between the bowel and vagina, is used in order to achieve good treatment outcomes and prevent RVF recurrence. Tissues, such as a perfused portion of the greater omentum, femoral muscle (e.g. the gracilis muscle) and the rectus abdominis muscle, are used for this purpose.

RVF repair techniques are associated with the reposition of vascularized tissues/tissue grafts in the site after fistula resection to ensure favorable conditions for healing. Several possible techniques, with the most popular one being the transposition of the bulbocavernosus muscle flap of one of the greater pudendal lips, used by Martius, have been described. The procedure has a lot of supporters, and the early outcomes published by different authors are very promising (60% up to 94% efficacy). Unfortunately, the rate of recurrence is relatively high – up to about 50%<sup>(28,29)</sup>.

Another technique involves the use of plasty using the gracilis muscle on a preserved vascular-nervous pedicle, which not only replaces the lost tissue but also allows for better functional outcomes associated with additional muscle structure supplementing the loops of the external anal sphincter. In the recent years, several reports on the treatment in patients with fecal incontinence, e.g. secondary to postpartum and radiation-induced perineal injuries with the presence of RVF, have been reported by Herman and Wałęga<sup>(30–32)</sup>.

Additional electrical stimulation involving the implantation of electrodes and the use of a stimulator, i.e. the so-called dynamic graciloplasty, allows for the remodeling of muscle fibers in the gracilis muscle and a functional improvement of the neosphincter formed by this technique as well as the maintenance of normal fecal continence mechanisms<sup>(32,33)</sup>.

Hotouras *et al.* performed a review of literature on the implementation of graciloplasty in RVF treatment between 1980 and 2013. The aim of the study was to assess the efficacy of the increasingly used gracilis muscle transposition for surgical RVF treatment and the effects of this technique on the rate of recurrence, which is known to be relatively high for other surgical techniques. A total of 17 studies in 106 patients receiving two repair surgeries, who developed recurrence symptoms, were evaluated. This large group of patients included about 10.4% (11) of patients with radiation-induced RVFs. During a nearly 2-year follow-up, the reported cure rate was 33–100%, and 60–90% in



z dodatkową strukturą mięśniową uzupełniającą pętlę zwieracza zewnętrznego odbytu. Herman i Wałęga w ostatnich kilkunastu latach przedstawili kilka doniesień na temat leczenia pacjentek z nietrzymaniem stolca, m.in. w przebiegu poporodowych i popromiennych uszkodzeń kroczka z obecnością RVF<sup>(30–32)</sup>.

Dodatkowa elektrostymulacja przez wszczępienie elektrod i zastosowanie stymulatora, czyli tzw. dynamiczna graciloplastyka, pozwala na remodeling włókien mięśniowych mięśnia smukłego i poprawę funkcji wytworzonego tą techniką neozwieracza, a także na zachowanie prawidłowych mechanizmów trzymania stolca<sup>(32,33)</sup>.

Hotouras i wsp. dokonali analizy piśmiennictwa dotyczącego wdrożenia graciloplastyki do leczenia RVF w latach 1980–2013. Celem badania była ocena skuteczności coraz częstszego zastosowania transpozycji mięśnia smukłego uda w operacyjnym leczeniu RVF i wpływu tej techniki na odsetek nawrotów, który – jak wiadomo – jest dość wysoki po leczeniu innymi technikami zabiegowymi. Przeanalizowano 17 badań obejmujących 106 pacjentek, które zostały wcześniej poddane średnio dwóm zabiegom naprawczym, z następowymi objawami nawrotu. W tej dość licznej grupie około 10,4% (11) stanowiły chore z popromiennymi RVF. W okresie prawie dwuletniej obserwacji wyleczenia raportowano w 33–100% przypadków, a w publikacjach opartych na największych grupach odsetek wyleczeń wahał się między 60% a 90%. W 13 badaniach nie raportowano żadnych poważnych komplikacji. Autorzy uważają, że graciloplastyka ma wystarczający odsetek sukcesu w leczeniu RVF z dopuszczalnym ryzykiem nawrotu, dlatego też może być traktowana jako jedna z opcji leczenia pierwszego rzutu nawrotowych RVF po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu<sup>(34)</sup>.

Wśród minimalnie inwazyjnych technik leczenia RVF wymienia się też szeroko stosowane techniki leczenia innych chorób. Należy do nich użycie siatki Surgisis (Cook Medical), którą wprowadza się w miejsce po wycięciu przetoki po rozpreparowaniu przegrody pochwowo-odbytniczej. Schwandner i wsp. w 2009 roku zaprezentowali wyniki wielośrodkowego badania obejmującego 21 pacjentek z nawrotowymi przetokami RVF, w tym 2 z przetokami popromiennymi. Przed leczeniem wyłonioną stomię miało 8 kobiet (38%). W okresie obserwacji (8–13 miesięcy po założeniu siatki) uzyskano wyleczenie u 15 operowanych (71%); pozostałe 6 operowano powtórnie – 4 udało się wyleczyć, u 1 pacjentki wytworzono ponownie stomię<sup>(35)</sup>.

### Techniki minimalnie inwazyjne

D'Ambrosio i wsp. przedstawili wyniki leczenia RVF z zastosowaniem endoskopowej techniki mikrochirurgicznej opisanej przez Buessa i wsp. w latach 80. ubiegłego wieku (*transanal endoscopic microsurgery*, TEM)<sup>(36)</sup>. Oczywiście do obecnych czasów, z uwagi na znaczny postęp w dziedzinach endoskopowych, zmieniło się armamentarium, jednak zasada pozostała ta sama – mimo wielu modyfikacji,

publications based on the largest patient populations. A total of 13 studies did not report any serious complications. The authors believe that the success rate of graciloplasty in the treatment of RVFs is sufficient with an acceptable risk of recurrence, therefore it can be considered as one of first-line treatment options in recurrent RVFs following previous unsuccessful treatment<sup>(34)</sup>.

Minimally invasive techniques for the treatment of RVFs further include treatment methods widely used in other conditions. These include the use of Surgisis mesh (Cook Medical), which is introduced in the site of resected fistula, following the isolation of the rectovaginal septum. In 2009, Schwandner *et al.* presented the results of a multicenter study in 21 patients with recurrent RVF fistulas, including 2 cases of radiation-induced fistulas. A total of 8 patients (38%) had a stoma established prior to treatment. During the follow-up (8–13 months after Surgisis mesh placement), cure was achieved in 15 patients (71%); the remaining 6 patients underwent another surgery – 4 patients were cured and another stoma was reestablished in 1 patient<sup>(35)</sup>.

### Minimally invasive techniques

D'Ambrosio *et al.* presented RVF treatment outcomes using transanal endoscopic microsurgery (TEM) described by Buess *et al.* in the 80s of the last century<sup>(36)</sup>. Obviously, the armamentarium has changed due to the significant progress in the field of endoscopy, but the principle has remained the same, despite numerous modifications, known today as transanal endoscopic operations (TEO). During the surgery, a surgical rectoscope tube with a diameter of about 4 cm is inserted through the anus, then a positive CO<sub>2</sub> pressure is generated, a video track is inserted and the surgery is performed using microsurgical instruments, as in laparoscopy. A full-thickness resection of lesions below the peritoneal pouch can be performed, followed by intraorganic suturing of the wall to close the defect.

The TEM/TEO technique is successfully used in the treatment of rectal polyps with a diameter of up to 3 cm, and even in the treatment of Tis and T1N0 rectal carcinoma (infiltration reaching the level of submucosa, no lymph node involvement in the preoperative MRI)<sup>(37)</sup>. The authors presented treatment outcomes in 13 patients with RVF fistulas. Post-surgical follow-up lasted about 25 months. The cure rate was more than 90% in this group. Fistula recurrence was reported in one patient treated with the same technique, and impaired sphincter tone associated with the introduction of rectoscope tube, which resolved after several weeks, occurred in 2 patients. The authors recommend this approach in the treatment of RVF due to “perineal sparing” and the possibility to avoid surgical incisions near the perineal body, which could cause significant pain and damage the anal sphincter (in females, it is significantly thinner, and thus more susceptible to damage, in the anterior anal wall compared to males). The risk of iatrogenic

określanych dziś jako endoskopowe operacje przezodbytnicze (*transanal endoscopic operation*, TEO).

Operacja polega na wprowadzeniu przez odbytnicę tubusu rektoskopu operacyjnego o średnicy około 4 cm, a następnie wytworzeniu dodatniego ciśnienia w środowisku CO<sub>2</sub>, wprowadzeniu toru wizyjnego i operowaniu narzędziami mikrochirurgicznymi tak jak w laparoskopii. W trakcie zabiegu można wyciąć pełnościenne zmiany zlokalizowane poniżej załamka otrzewnej (*full-thickness resection*), a później zszyć ścianę wewnątrzustrojowo w celu zamknięcia ubytku.

Technika TEM/TEO jest z powodzeniem stosowana w leczeniu polipów odbytnicy mających średnicę do 3 cm, a nawet w leczeniu nowotworów odbytnicy z cechą Tis i T1N0 (naciek do poziomu błony podśluzowej, brak zajęcia węzłów chłonnych w przedoperacyjnym badaniu rezonansu magnetycznego)<sup>(37)</sup>. Autorzy przedstawili wyniki leczenia 13 pacjentek z przetokami RVF. Obserwacja po zabiegu trwała średnio 25 miesięcy. W tej grupie odsetek wyleczeń wyniósł ponad 90%. U jednej chorej wystąpił nawrót przetoki, który leczono tą samą techniką, a u dwóch obserwowano zaburzenia napięcia zwieracza związane z wprowadzeniem tubusu rektoskopu, które ustąpiły po kilku tygodniach. Autorzy rekomendują ten dostęp w leczeniu RVF z uwagi na „oszczędzenie” kroczu i uniknięcie cięć chirurgicznych w okolicy ciała kroczowego, mogących powodować duże dolegliwości bólowe i doprowadzić do uszkodzenia zwieracza odbytu (u kobiet w zakresie przedniej ściany kanału odbytu jest on znacznie cieńszy niż u mężczyzn i bardziej podatny na uszkodzenia). Minimalizację ryzyka uszkodzeń jatrogennych zwieracza w trakcie TEM można osiągnąć przez aplikację maści nitroglicerynowej przed wprowadzeniem rektoskopu, co także było omawiane w literaturze<sup>(38)</sup>.

Dość ciekawym doniesieniem z 2015 roku związanym z leczeniem RVF jest zastosowanie urządzenia złożonego z dwóch magnesów łukowych, zakładanych od strony pochwy i odbytnicy. Z uwagi na dostępność w języku angielskim wyłącznie abstraktu (pełny tekst w języku chińskim, niedostępny w PubMed) opis metody jest dość skąpy. Polega ona na zastosowaniu wspomnianego urządzenia w pierwszym etapie leczenia RVF. Yan i wsp. wprowadzają po przewodnicy łukowy magnes wraz z łącznikiem przez kanał przetoki, a następnie obie części urządzenia (magnesy) automatycznie się łączą, co po usunięciu przewodnicy pozwala na uszczelnianie kanału. Urządzenie pozostawiane jest na 2–4 tygodnie. Po tym czasie dochodzi do naturalnego oderwania magnesów, gdy sprężone pomiędzy nimi tkanki ulegną wygojeniu po procesie związanym z martwicą mikronaczyń w rejonie ucisku, wywołaną przez energię magnetyczną. Urządzenie pozwala na uzyskanie zespolenia tkanek w znacznie mniej zainfekowanym środowisku, co sprzyja zmniejszeniu wysokiego w tej grupie wskaźnika nawrotów. Zarówno opis techniki, jak i wyniki są nie do końca jasne, ale być może doczekamy się wkrótce publikacji pełnotekstowej – z uwzględnieniem potencjału zastosowania tej metody w leczeniu popromiennej RVF<sup>(39)</sup>.

sphincter damage during TEM can be minimized by applying nitroglycerin ointment prior to rectoscope insertion, which was also discussed in the literature<sup>(38)</sup>.

In 2015, a quite interesting report was published on RVF treatment using a device comprising two arcuate magnets, applied from the vagina and rectum. Since only the abstract is available in English (full text is available in Chinese, unavailable on PubMed), the description of the method is relatively scarce. It involves the use of the already mentioned device in the first RVF treatment stage. Yan *et al.* introduce an arcuate magnet and a connector through the fistula canal to the guide, then the two parts (magnets) automatically connect with each other, thus sealing the canal after guide removal. The device is left for 2–4 weeks. After this time, the healing process of tissues compressed between the magnets is completed secondary to a process associated with microvascular necrosis in the compressed region induced by magnetic forces, and natural detachment of magnets occurs. The device enables tissue connection is significantly less infected environment, decreasing the high rate of recurrence in this group of patients. The description and the outcomes of this technique are not entirely clear, but perhaps a full-text publication, including the potential for the application of this method in the treatment of radiation-induced RVFs, will occur<sup>(39)</sup>.

## PALLIATIVE TREATMENT

There is a group of patients diagnosed with RVF due to ionizing energy treatment, who are not expected to undergo any repair surgeries. These are palliative patients, usually with metastases and general condition excluding all types of surgical treatment.

In 2013, a team of physicians from Los Angeles presented a novel application of a closed fecal collection system, inserted transvaginally in a 75-year-old patient with RVF after chemoradiotherapy due to advanced cancer. Fecal collection systems are routinely used in intensive care units, which reduces the costs of care. It can be seen, however, that they are also used for other purposes. This is an interesting and innovative palliative method in patients with advanced gynecologic cancers and symptomatic radiation-induced RVFs<sup>(40)</sup>.

## CONCLUSIONS

Unfortunately, there has been no significant progress in the treatment of radiation-induced RVFs in recent years, and the quality of life in these patients remains very poor. Radiation-induced RVFs represent a heterogeneous group of fistulas varying in location and size; therefore it is difficult to develop a simple management algorithm. It is important, however, to respect the basic guidelines and act in accordance with the principles presented in this article to increase the chances for successful surgical treatment.

## LECZENIE PALIATYWNE

Istnieje grupa pacjentek z rozpoznaniem RVF spowodowanych leczeniem energią jonizującą, u których nie planuje się żadnych zabiegów naprawczych. Są to chore leczone jedynie paliatywnie, najczęściej z powodu rozsiewu nowotworowego i stanu ogólnego wykluczającego jakiejkolwiek leczenie chirurgiczne.

W 2013 roku zespół lekarzy z Los Angeles przedstawił nowe zastosowanie zamkniętego systemu do kontrolowanej zbiórki stolca, który zaaplikowano przezpochwo-wo 75-letniej pacjentce z RVF po pierwotnym leczeniu chemioradioterapią z powodu zaawansowanego procesu nowotworowego. Systemy do zbiórki stolca są rutynowo używane w oddziałach intensywnej terapii, co pozwala na redukcję kosztów pielęgnacyjnych, ale jak widać, wykorzystuje się je również do innych celów. Jest to interesująca i nowatorska metoda postępowania paliatywnego w przypadku pacjentek z zaawansowanymi nowotworami narządów płciowych i objawową popromienną RVF<sup>(40)</sup>.

## PODSUMOWANIE

W ostatnich latach nie odnotowano niestety znaczących postępów w leczeniu popromiennych RVF, a jakość życia pacjentek z tym rozpoznaniem pozostaje bardzo zła. Popromienne RVF stanowią heterogenną grupę przetok różniących się lokalizacją i wielkością, stąd trudno stworzyć prosty algorytm postępowania. Ważne jest jednak poszanowanie podstawowych założeń i działanie zgodne z zasadami przedstawionymi w niniejszym artykule – zwiększa to bowiem szanse na powodzenie leczenia operacyjnego. Celowe jest z pewnością tworzenie interdyscyplinarnych zespołów, tak aby pacjentka mogła odnieść korzyści z pełnej diagnostyki – w tym kompleksu anorektum – i optymalnie dobranej techniki naprawczej. Tymczasem znaczna część chorych po wyłonieniu stomii nie dostaje od lekarzy prowadzących żadnych propozycji leczenia naprawczego.

### 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

- Wręczycka-Cegielnny P, Herman RM: Przetoki odbytniczno-pochwowe ze szczególnym uwzględnieniem przetok powstałych po radioterapii nowotworów narządów miednicy mniejszej. *Curr Gynecol Oncol* 2010; 8: 256–264, 284.
- Lambert A, Lüken B, Ulmer TF: Influence of diversion stoma on surgical outcome and recurrence rates in patients with rectovaginal fistula – a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2016; 25: 114–117.
- Wise WE Jr, Aguilar PS, Padmanabhan A *et al.*: Surgical treatment of low rectovaginal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 271–274.

It is certainly advisable to establish multidisciplinary teams so that patients could benefit from full diagnostics, including the anorectal complex, as well as from an optimally matched repair technique. Meanwhile, a significant proportion of patients with stoma are not proposed any form of repair surgery by their physicians.

### Conflict of interest

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

- Chew SSB, Rieger NA: Transperineal repair of obstetric-related anovaginal fistula. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44: 68–71.
- Bernstein M: Rectovaginal fistula. In: Cameron JL (ed.): *Current Surgical Therapy*. 6<sup>th</sup> ed., Mosby, St. Louis 1998: 294–298.
- Cohen JL, Stricker JW, Schoetz DJ Jr *et al.*: Rectovaginal fistula in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 825–828.
- Klimek M, Urbański K, Kojs Z *et al.*: Wstępna ocena tolerancji i skuteczności równoczesnej radioterapii i chemioterapii cisplatiną u chorych na raka szyjki macicy. *Kolposkopia* 2002; 2: 17–19.
- Izmajłowicz B, Kornafel J: Ocena wczesnych i późnych odczynów popromiennych u chorych na raka szyjki i trzonu macicy napromienianych na obszar miednicy techniką konwencjonalną i konformalną. *Nowotwory* 2010; 60: 418–424.
- Lebioda A: Rectovaginal fistula risk doses in patients with cervical cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2004; 9: 37–43.
- Gagliardi G, Pescatori M: Clinical and functional results after tailored surgery for rectovaginal fistula. *Pelvipereology* 2007; 26: 78–81.
- Tsang CB, Rothenberger DA: Rectovaginal fistulas. Therapeutic options. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 95–114.
- Kołodziejczak M, Sudoł-Szopińska I, Maletka A: Przetoki odbytniczno-pochwowe – aktualne postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne. *Nowa Med* 2008; 1: 7–10.
- Kołodziejczak M, Talarek M: Problemy proktologiczne u pacjenta leczonego z powodu raka odbytnicy. *Nowa Med* 2015; 22 (3): 93–97.
- Theis VS, Sripadam R, Ramani V *et al.*: Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 70–83.
- Cavčić J, Turčić J, Martinac P *et al.*: Metronidazole in the treatment of chronic radiation proctitis: clinical trial. *Croat Med J* 2000; 41: 314–318.
- McElvanna K, Wilson A, Irwin T: Sucralfate paste enema: a new method of topical treatment for haemorrhagic radiation proctitis. *Colorectal Dis* 2014; 16: 281–284.
- O'Brien PC, Franklin CI, Dear KB *et al.*: A phase III double-blind randomised study of rectal sucralfate suspension in the prevention of acute radiation proctitis. *Radiother Oncol* 1997; 45: 117–123.
- Bielecki K: Popromienne zapalenie błony śluzowej odbytnicy (PZBSO). *Nowa Med* 2014; 21 (3): 99–106.
- Petryszyn P, Paradowski L: Niechirurgiczne leczenie przewlekłego popromiennego zapalenia odbytnicy. *Gastroenterolog Pol* 2006; 13: 211–214.
- Kościński T, Sękowska M: Przetoki odbytniczno-pochwowe. *Postępy Nauk Med* 2006; 19: 192–197.
- Piekarski JH, Jereczek-Fossa BA, Nejc D *et al.*: Does fecal diversion offer any chance for spontaneous closure of the radiation-induced rectovaginal fistula? *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 66–70.
- Radcliffe AG, Ritchie JK, Hawley PR *et al.*: Anovaginal and rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 94–99.

23. Athanasiadis S, Girona I: [Surgical treatment of radiation-induced rectovaginal fistulas by the continence resection procedure]. *Zentralbl Chir* 1982; 107: 1160–1168.
24. Gazet JC: Parks' coloanal pull-through anastomosis for severe, complicated radiation proctitis. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 110–114.
25. Nowacki MP, Szawłowski AW, Borkowski A: Parks' coloanal sleeve anastomosis for treatment of postirradiation rectovaginal fistula. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 817–820.
26. Nowacki MP: Ten years of experience with Parks' coloanal sleeve anastomosis for the treatment of post-irradiation rectovaginal fistula. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17: 563–566.
27. San Martín S, Arraztoa J, Trujillo C: [Coloanal anastomosis (Parks operation) in the treatment of acute radiation rectitis]. *Rev Med Chil* 1995; 123: 321–325.
28. McNevin MS, Lee PY, Bax TW: Martius flap: an adjunct for repair of complex, low rectovaginal fistula. *Am J Surg* 2007; 193: 597–599; discussion 599.
29. Kniery K, Johnson EK, Steele SR: How I do it: Martius flap for rectovaginal fistulas. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 570–574.
30. Herman RM, Wałęga P, Sobocki J *et al.*: Nowoczesna diagnostyka i możliwości leczenia nietrzymania stolca. *Postępy Nauk Med* 2006; 19: 216–234.
31. Hokenstad ED, Hammoudeh ZS, Tran NV *et al.*: Rectovaginal fistula repair using a gracilis muscle flap. *Int Urogynecol J* 2016; 27: 965–967.
32. Herman RM, Wałęga P, Nowakowski M *et al.*: Dynamic graciloplasty as a surgical treatment of fecal incontinence. *International Proceeding Division. Monduzzi Editore* 2001: 149–156.
33. Walega P, Romaniszyn M, Siarkiewicz B *et al.*: Dynamic versus adynamic graciloplasty in treatment of end-stage fecal incontinence: is the implantation of the pacemaker really necessary? 12-month follow-up in a clinical, physiological, and functional study. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 698516.
34. Hotouras A, Ribas Y, Zakeri S *et al.*: Gracilis muscle interposition for rectovaginal and anovaginal fistula repair: a systematic literature review. *Colorectal Dis* 2015; 17: 104–110.
35. Schwandner O, Fuerst A, Kunstreich K *et al.*: Innovative technique for the closure of rectovaginal fistula using Surgisis mesh. *Tech Coloproctol* 2009; 13: 135–140.
36. Buess G, Kipfmüller K, Hack D *et al.*: Technique of transanal endoscopic microsurgery. *Surg Endosc* 1988; 2: 71–75.
37. Kunitake H, Abbas MA: Transanal endoscopic microsurgery for rectal tumors: a review. *Perm J* 2012; 16: 45–50.
38. D'Ambrosio G, Paganini AM, Guerrieri M *et al.*: Minimally invasive treatment of rectovaginal fistula. *Surg Endosc* 2012; 26: 546–550.
39. Yan X, Gao Y, Zou Y *et al.*: [Rectovaginal fistula stage-one repair device based on magnetic compression technique]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2015; 32: 1096–1099.
40. Sonoda LA, Rosenheck RE, Tierney K *et al.*: Novel application of a fecal management system for vaginal use in radiotherapy-associated rectovaginal fistula. *Palliat Med* 2013; 27: 91–93.



# REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

„Current Gynecologic Oncology” publikuje też aktualne informacje o pracach towarzystw medycznych, w tym Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (którego „Current Gynecologic Oncology” jest oficjalnym organem), Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy oraz Polskiego Towarzystwa Hipertermii Onkologicznej, a także komentarze redakcyjne – dotyczące konkretnych artykułów, doniesienia i materiały z kongresów międzynarodowych, listy do redakcji, informacje o nowych produktach medycznych, streszczenia i omówienia artykułów publikowanych w innych czasopismach naukowych, przeglądy książek i innych publikacji.

Czasopismo jest kwartalnikiem wydawanym w języku polskim i angielskim.

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

### Przygotowanie prac oryginalnych, poglądowych i opisów przypadków

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

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

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

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

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

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

### Oświadczenie o przestrzeganiu praw ludzi i zwierząt

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Statement of Human and Animal Rights

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

**Świadoma zgoda na udział w badaniu**

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

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

**Deklaracja dotycząca konfliktu interesów**

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

**Układ prac**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Statement of Informed Consent**

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

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

**Conflict of Interest Statement**

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

**Layout of manuscripts**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**References** – list of publications quoted in the paper, presented in the order of appearance. Arabic numerals placed in semicircular parentheses, without spaces between the comma and the following number should be used as reference marks. In original and review papers, at most 30 other publications may be referred to; in case reports – up to 15 papers. 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 przesłać pocztą elektroniczną na adres: [redakcja@ginekologia.com.pl](mailto:redakcja@ginekologia.com.pl), załączając następujące załączniki:

1. Strona tytułowa (z danymi Autorów oraz adresem do korespondencji).
2. Artykuł (streszczenie, słowa kluczowe, tekst pracy, spis rycin i tabel).
3. Ryciny – każdą oddzielnie, zapisane w oddzielnych plikach, np. Ryc.1.tif.
4. List przewodni, do pobrania na stronie [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl).

#### Procedura recenzowania

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

Prace zgłaszane do publikacji w „**Current Gynecologic Oncology**” są oceniane pod względem formalnym i merytorycznym. Zakłada się, że wszyscy Współautorzy zgadzają się na publikację zgłoszonej pracy i że podpis Autora odpowiedzialnego za korespondencję potwierdza zgodę pozostałych Współautorów.

Prace zgłoszone do publikacji są najpierw oceniane pod względem formalnym przez Redaktora Prowadzącego. Prace niepełne albo niespełniające wymogów są odsyłane do Autorów z prośbą o ich poprawienie. Prace spełniające wymogi formalne podlegają dalszej ocenie. Każda praca jest rejestrowana pod konkretnym numerem, a następnie przesyłana do oceny dwóm niezależnym Recenzentom – uznanym specjalistom w dziedzinie, której dotyczy artykuł, spoza jednostki, w której afiliowani są Autorzy artykułu, niepozostającym z nimi w konflikcie interesów (podległość zawodowa, pokrewieństwo, bezpośrednia współpraca naukowa w ciągu ostatnich dwóch lat poprzedzających przygotowanie recenzji). Redakcja „**Current Gynecologic Oncology**” stosuje model recenzji typu *double-blind review*, tzn. Autorom nie są ujawniane nazwiska Recenzentów i odwrotnie – Recenzenci nie znają tożsamości Autorów i pozostałych Recenzentów. Niemniej w trosce o jawność i transparentność procedury redakcja w ostatnim numerze w danym roku kalendarzowym, a także na stronie internetowej czasopisma publikuje listę wszystkich Recenzentów oceniających prace w minionym roku kalendarzowym. Proces recenzowania trwa 2 tygodnie. Recenzenci przedstawiają merytoryczne uzasadnienie oceny pracy i wyrażają

do the Index Medicus. If the quoted paper has no more than three co-authors, they should all be listed. If there are more co-authors, the first three should be listed, followed by *et al.* Please observe punctuation marks, i.e. full stops, colons, spaces, etc.

Example references:

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

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

Eskander RN, Bristow RE (eds.): *Gynecologic Oncology: A Pocketbook*. Springer, New York 2015.
- chapters in books:
 

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

**List of Figures** should be placed on a separate page beneath the references using Arabic numerals.

**Tables** – each on a separate page. The heading should contain the number and title of the table. The abbreviations and acronyms used should be explained below the table as footnotes.

#### Delivering the manuscripts

The papers in “**Current Gynecologic Oncology**” are published in Polish and English versions. Manuscripts may be sent to the Editorial Office in one or both languages, on the condition that the translation is a professional one. The manuscripts with all their attachments should be sent via e-mail to the address: [redakcja@ginekologia.com.pl](mailto:redakcja@ginekologia.com.pl). The following should be enclosed:

1. Title page (with details concerning co-authors and address for correspondence).
2. Manuscript (abstract, key words, main text, list of figures and tables).
3. Figures – each as a separate file, e.g. Fig.1.tif.
4. Cover letter to be downloaded from [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl).

#### Peer-review procedure

The review procedure conforms to the recommendations of the Ministry of Science and Higher Education published in the document *Good practice in peer-review procedures in science*.

The manuscripts submitted for publication in the “**Current Gynecologic Oncology**” are evaluated in terms of their content and formal requirements. It is assumed that all co-authors agree for the publication of the submitted paper and that the signature of the author responsible for correspondence confirms the consent of all others.

The manuscripts submitted for publication are first assessed with respect to their formal requirements by the Managing Editor. Incomplete papers or those that do not fulfill the above-listed requirements are sent back to their authors for correction. The papers that fulfill all formal requirements undergo further evaluation. Each manuscript is registered under a specific number and sent for review to two independent reviewers – recognized experts in the field the paper relates to who are not affiliated with the authors’ institutions and have no conflict of interest with the authors (kinship, professional dependency or direct scientific cooperation over the period of two years preceding the peer-review). The Editorial Board of “**Current Gynecologic Oncology**” uses the “double-blind review” model, i.e. the identity of the reviewers is not revealed to the authors and vice versa – the reviewers do not know the identity of the authors and the remaining reviewers. Nevertheless, for the sake of transparency and clearness of the procedure, in the first issue of the quarterly in a given year and on its web site, the Editorial Board publishes a list of all reviewers that evaluated the manuscripts in the previous year. The peer-review procedure lasts 2 weeks. The reviewers are obliged to provide a content-related justification for their evaluation of the submitted paper

jednoznaczną opinię na jej temat, wybierając jedną z poniższych możliwości:

- praca nadaje się do druku bez dokonywania poprawek;
- praca nadaje się do druku po dokonaniu niewielkich poprawek według wskazówek Recenzenta, bez konieczności ponownej recenzji;
- praca nadaje się do druku po jej przeredagowaniu zgodnie z uwagami Recenzenta i po ponownej recenzji pracy;
- praca nie nadaje się do druku.

Po uzyskaniu pozytywnej opinii Recenzentów artykuł zostaje skierowany do druku. W przypadku rozbieżności w ocenie Redaktor Naczelny prosi o opinię trzeciego Recenzenta. Cały cykl redakcyjny nie przekracza 3 miesięcy.

#### Rzetelność naukowa

Redakcja „**Current Gynecologic Oncology**” zwraca uwagę, że dowodem etycznej postawy pracownika naukowego oraz najwyższych standardów redakcyjnych jest jawność informacji o podmiotach przyczyniających się do powstania publikacji (wkład merytoryczny, rzeczowy, finansowy etc.), co jest przejawem nie tylko dobrych obyczajów, ale także społecznej odpowiedzialności. Przypominamy, że Autorzy publikacji są zobowiązani prezentować rezultaty swojej pracy w sposób przejrzysty, rzetelny i uczciwy. Szczególnymi przejawami nierzetelności są tzw. *ghostwriting* oraz *guest authorship*:

- ze zjawiskiem *ghostwritingu* mamy do czynienia wówczas, gdy Autorzy pracy nie ujawnili osoby, która wniosła istotny wkład w powstanie publikacji – nie została ona wymieniona jako jeden z Autorów lub w podziękowaniach zamieszczonych w publikacji;
- nieetyczna postawa *guest authorship* dotyczy sytuacji, gdy udział Autora jest znikomy lub w ogóle nie miał miejsca, a mimo to jest on Współautorem publikacji.

Redakcja oświadcza, że Autorzy publikacji ponoszą za nią pełną odpowiedzialność, a wszelkie wykryte przypadki nierzetelności będą ujawniane. W dokumencie List przewodni dołączanym do pracy Autorzy są proszeni o ujawnienie wkładu w powstanie publikacji, przy czym główną odpowiedzialność ponosi Autor zgłaszający manuskrypt.

#### Prawa autorskie

„**Current Gynecologic Oncology**” jest czasopismem otwartym (*open journal*), dostępnym w postaci elektronicznej – m.in. na stronie czasopisma [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl) – bez opłat i innych barier na licencji Creative Commons Uznanie autorstwa – Użycie niekomercyjne – Bez utworów zależnych (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) – CC BY-NC-ND (pewne prawa zastrzeżone na rzecz wydawcy i autorów). Licencja ta zezwala na rozpowszechnianie, przedstawianie i wykonywanie utworu jedynie w celach niekomercyjnych oraz pod warunkiem zachowania go w oryginalnej postaci (nietworzenia utworów zależnych). 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.