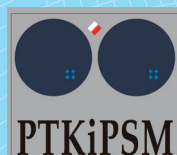
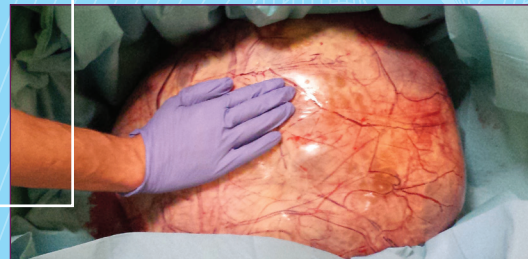
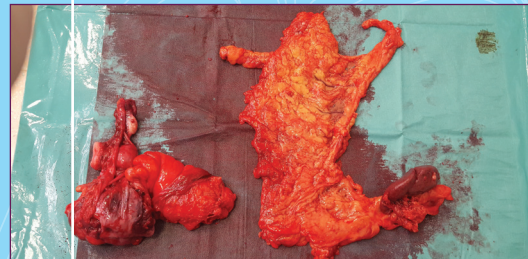
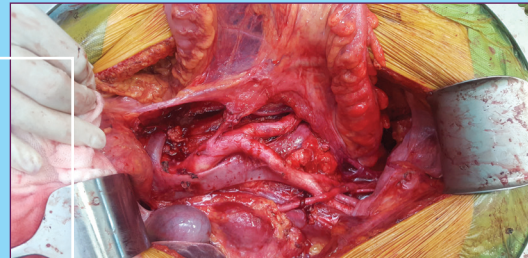


# Current Gynecologic Oncology

Official publication of Polish Gynecological Oncology Society / Organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej  
Journal affiliated by Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology / Pismo afiliowane przy Polskim Towarzystwie Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy

- s. 3 DNA content evaluation for epithelial ovarian cancer identification
- s. 11 Uszkodzenia narządów układu moczowego w czasie operacji z powodu nowotworów złośliwych
- s. 30 Radiodiagnostyka i radioterapia kobiet w ciąży – fakty bez mitów
- s. 42 Porównanie skuteczności chemioterapii dootrzewnowej i systemowej w leczeniu raka jajnika
- s. 46 Metformina w leczeniu onkologicznym
- s. 50 Zarys problematyki seksuologicznej w przypadku pacjentek z rakiem gruczołu sutkowego
- s. 57 Wodobrzusze w przebiegu hipereozyfilii – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa
- s. 64 Konferencja EOTTD – Gestational trophoblastic disease: current and future horizons, 18–19 maja 2018 r., Londyn



# 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 / Pismo afiliowane przy Polskim Towarzystwie Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy

## Publisher:

Małgorzata Pachecka

## Redakcja/Wydawnictwo:

### Editorial office:

Medical Communications

ul. Powsińska 34

02-903 Warszawa

tel.: 22 651 97 83

e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl

www.ginekologia.com.pl

## Chief of Editorial Staff:

Małgorzata Pachecka

501 507 055

## Editorial Secretary:

Marcin Mruwczynski

501 235 577

marcin.mruwczynski@medical.pl

## Subscription:

Irena Pachecka

501 235 588

## Advertising:

Elżbieta Tkaczyk-Iwanicka

501 507 044

## Composition and setting:

Renata Sufczyńska

## Translation:

Biuro Tłumaczeń Lingua Line

## Proofreading:

Marta Durczyńska,

Agnieszka Brach,

Marcin Mruwczynski

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

## Redaktor Naczelny

*Editor-in-Chief*

### **Antoni Basta**

Kraków

## Zastępca Redaktora Naczelnego

*Vice Editor-in-Chief*

### **Kazimierz Pityński**

Kraków

## Sekretarz Redaktora

*Secretary of the Editor*

### **Inga Ludwin**

Kraków

## Zespół Redakcyjny

*Editorial Staff*

### **Jan Bahyrycz**

**Tomasz Banaś**

**Artur Ludwin**

**Jan Skupień**

## Komitet Honorowy

*Honorary Committee*

### **Jörg Baltzer**

Niemcy

### **Janusz Emerich**

Gdańsk

### **Jan Kornafel**

Wrocław

### **Joseph G. Schenker**

Jerozolimka

### **Jerzy Stelmachów**

Warszawa

### **Krzysztof Urbański**

Kraków

## Komitet Naukowy

*Editorial Board*

### **Nadeem Abu-Rastum**

Nowy Jork

### **Paweł Basta**

Kraków

### **Mariusz Bidziński**

Warszawa

### **Andrzej Bienkiewicz**

Łódź

### **Paweł Blecharz**

Kraków

### **Lubomir Bodnar**

Warszawa

### **Marek Budner**

Berlin

### **Tenqiz Charkviani**

Tbilisi

### **Piotr Chłosta**

Kraków

### **Gerald Gitsch**

Fryburg

### **Robert Jach**

Kraków

### **Kazimierz Karolewski**

Kraków

### **Vesna Kesić**

Belgrad

### **Paweł Knapp**

Białystok

### **Zbigniew Kojs**

Kraków

### **Jan Kotarski**

Lublin

### **Jolanta Kupryjańczyk**

Warszawa

### **Maria Marchetti**

Padwa

### **Janusz Marcickiewicz**

Göteborg

### **Anna Markowska**

Poznań

### **Janina Markowska**

Poznań

### **Radosław Mądry**

Poznań

### **Raj Naik**

London

### **Anita Olejek**

Bytom

### **Ryszard Poręba**

Tychy

### **Denis Querleu**

Tuluza

### **Piotr Richter**

Kraków

### **Andrzej Roszak**

Poznań

### **Hüseyin Sahinbas**

Bochum

### **Stefan Sajdak**

Poznań

### **Włodzimierz Sawicki**

Warszawa

### **Paolo Scollo**

Catania

### **Jalid Sehouli**

Berlin

### **Jan Stendl**

Bratysława

### **Jacek Sznurkowski**

Gdańsk

### **Beata Śpiewankiewicz**

Warszawa

### **Laszlo Ungar**

Gynor

### **Rene Verheijen**

Utrecht

### **Ludmyla Vorobyeva**

Kijów

### **Holger Wehner**

Wielmshaven

### **Łukasz Wicherek**

Bydgoszcz

# Spis treści

## Table of contents

Czasopismo jest indeksowane  
w bazach: BASE – Bielefeld  
Academic Search Engine,  
EBSCO, EMBASE,  
Google Scholar,  
Index Copernicus,  
Journal TOCs, Keepers Registry,  
MIAR, OpenAIRE,  
MNIsw, POL-index,  
Polish Scientific  
Journals Database,  
Polskiej Bibliografii Lekarskiej,  
Portico, ProQuest – Summon,  
Scopus i WorldCat.

Zasady  
prenumeraty  
na stronie 10

Copyright 2018  
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).

Zdjęcia na okładce wykorzystano  
dzięki uprzejmości i za zgodą  
Dra hab. n. med. Jacka Sznurkowskiego.

### PRACE ORYGINALNE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS ..... 3

**António Tomé, Irene Leal, Carlos Palmeiras,  
Eduarda Matos, João Amado, Miguel Abreu,  
Carlos Lopes**

DNA content evaluation for epithelial ovarian cancer  
identification

*Analiza zawartości DNA w rozpoznaniu  
nabłonkowego raka jajnika* ..... 3

**Dobrośława L. Sikora-Szczęśniak**

Uszkodzenia narządów układu moczowego  
w czasie operacji z powodu nowotworów złośliwych  
*Urological injury during surgery for malignant cancer* ..... 11

### PRACE POGŁĄDOWE

REVIEWS ..... 30

**Barbara Kozakiewicz**

Radiodiagnostyka i radioterapia kobiet w ciąży –  
fakty bez mitów  
*Radiodiagnosis and radiotherapy in pregnancy –  
facts without myths* ..... 30

**Janina Markowska**

Porównanie skuteczności chemioterapii  
dootrzewnowej i systemowej w leczeniu raka jajnika  
*Intraperitoneal vs. systemic chemotherapy  
in ovarian cancer* ..... 42

**Anna Markowska, Anna Leracz-Jacczak**

Metformina w leczeniu onkologicznym  
*Metformin in cancer treatment* ..... 46

**Grażyna Jarząbek-Bielecka**

Zarys problematyki seksuologicznej  
w przypadku pacjentek z rakiem gruczołu sutkowego  
*An outline of sexual problems  
in patients with breast cancer* ..... 50

### PRACE KAZUISTYCZNE

CASE REPORTS ..... 57

**Marta Bałajewicz-Nowak, Izabela Glanowska,  
Wioletta Hosiawa, Kazimierz Pityński, Inga Ludwin**

Wodobrzusze w przebiegu hipereozynofilii –  
opis przypadku i przegląd piśmiennictwa  
*Eosinophilic ascites: a case report and literature review* ..... 57

WYDARZENIA ..... 64

**Magdalena Miedzińska**

Konferencja EOTTD – Gestational trophoblastic disease:  
current and future horizons, 18–19 maja 2018 r.,  
Londyn ..... 64

### REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS ..... 66

António Tomé<sup>1</sup>, Irene Leal<sup>2</sup>, Carlos Palmeiras<sup>3</sup>,  
Eduarda Matos<sup>4</sup>, João Amado<sup>5</sup>, Miguel Abreu<sup>6</sup>, Carlos Lopes<sup>7</sup>

Received: 15.02.2018  
Accepted: 17.04.2018  
Published: 29.05.2018

## DNA content evaluation for epithelial ovarian cancer identification

### Analiza zawartości DNA w rozpoznaniu nabłonkowego raka jajnika

<sup>1</sup> Centre of Gynecological Oncology and Breast, Hospital Santo Antonio – Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal

<sup>2</sup> Department of Pathology, Hospital Santo Antonio – Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal

<sup>3</sup> Department of Immunology and Pathology, Portuguese Institute of Oncology (Instituto Português de Oncologia, IPO), Porto, Portugal

<sup>4</sup> Ex-High Technician of Community Health, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS), Porto University, Portugal

<sup>5</sup> Universidade Católica Portuguesa – Centre for Interdisciplinary Research in Health (Universidade Católica Portuguesa – Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde, UCP – CIIS), Porto, Portugal

<sup>6</sup> Department of Medicine (Oncology), Portuguese Institute of Oncology (Instituto Português de Oncologia, IPO), Porto, Portugal

<sup>7</sup> Ex-Director of Department of Pathology, Hospital Santo António – Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal

Correspondence: Prof. Doutor João C. Amado, Universidade Católica Portuguesa, Campus Foz, Rua Diogo Botelho, 1327 – 4169-005 Porto, Portugal, ORCID: 0000-0003-0358-7970,  
e-mail: pbatista@porto.ucp.pt

#### Abstract

**Objective:** To assess the cellular DNA status of epithelial ovarian cancer cells for clinical stage identification and its effect on survival. **Methods:** Sixty-two patients treated by primary surgery and six courses of platinum-based chemotherapy were enrolled. The surgical stage was analyzed in correlation with DNA ploidy, S-phase fraction and DNA index. DNA analysis was performed via image cytometry. **Results:** From the 62 cases, 38 were International Federation of Gynecology and Obstetrics (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO) stage I and II, 24 – stage III and IV. In the DNA histograms obtained, the DNA index ranged from 0.85 to 3.02. Sixteen were classified as diploid and 46 as aneuploid (18 multiploid). S-phase fraction ranged from 9.8 to 51%. The aneuploid cells with DNA content above 5C ranged from 0.0 to 77.2%. Patients diagnosed with FIGO III and IV (vs. I and II) were 3.3 times more likely to die. Only in FIGO stage I and II the survival differed significantly for the different groups of ploidy. The risk of death for the multiploid (vs. diploid) group is 6.4 times and for aneuploid (vs. diploid) 2.3 times. Overall survival was better in the group with low DNA index. The low percentage compared with a high percentage of 5C cells ploidy groups showed association with mortality. The death hazard for the S-phase >33 median group is 4.9 times the hazard in relation to the S-phase <33. **Conclusions:** DNA ploidy, DNA index, S-phase, and 5C cells are important prognosticators for epithelial ovarian cancer mainly in early stages.

**Keywords:** DNA content, epithelial ovarian cancer, prognosis

#### Streszczenie

**Cel:** Ocena statusu DNA komórek nabłonkowego raka jajnika w różnych stopniach zaawansowania klinicznego i jego wpływ na przeżycie. **Metoda:** Do badania zakwalifikowano 62 pacjentki leczone operacyjnie i za pomocą chemioterapii opartej na platynie (6 kursów). Stopień zaawansowania klinicznego nowotworu analizowano w odniesieniu do ploidalności DNA, frakcji fazy S oraz indeksu DNA. Analizę DNA przeprowadzono z zastosowaniem cytometrii obrazowej. **Wyniki:** Spośród 62 pacjentek 38 zakwalifikowano jako stopień zaawansowania I i II, natomiast 24 – jako stopień III i IV wg FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). W otrzymanych histogramach DNA indeks DNA wynosił 0,85–3,02. Szesnaście przypadków raka zaklasyfikowano jako diploidalne, natomiast 46 – jako aneuploidalne (18 multiploidalnych). Frakcja fazy S mieściła się w przedziale 9,8–51%. Odsetek komórek aneuploidalnych z zawartością DNA powyżej poziomu 5C wynosił 0,0–77,2%. Ryzyko śmierci było 3,3-krotnie większe w przypadku pacjentek z chorobą w stopniu zaawansowania FIGO III i IV (w porównaniu z I i II). Jedynie w przypadku stopni zaawansowania FIGO I i II odnotowano istotne różnice w przeżywalności między poszczególnymi grupami ploidalności. Ryzyko śmierci było 6,4-krotnie większe w przypadku multiploidalności i 2,3-krotnie większe w przypadku aneuploidalności (w porównaniu z diploidalnością). Dłuższe przeżycie ogólne odnotowano w grupie o niskim indeksie DNA. Wykazano związek między niskim odsetkiem komórek 5C, w porównaniu z wysokim odsetkiem tych komórek w grupach poliploidalnych, a śmiertelnością. Ryzyko śmierci było 4,9-krotnie większe w grupie z medianą liczby komórek w fazie S >33 w porównaniu z medianą liczby komórek w fazie S <33. **Wnioski:** Ploidalność DNA, indeks DNA, faza S oraz obecność komórek 5C to ważne czynniki prognostyczne u pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika, głównie we wczesnym stadium.

**Słowa kluczowe:** zawartość DNA, nabłonkowy rak jajnika, rokowanie

## INTRODUCTION

Epithelial ovarian cancer (EOC) is the fifth most common female malignancy worldwide; more than 70% of patients are diagnosed with advanced disease, and 5-year survival rates are less than 30% with approximately 141,000 new cases and 106,000 deaths annually<sup>(1,2)</sup>.

The main prognostic factors considered in the evaluation of ovarian cancer are International Federation of Gynecology and Obstetrics (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO) stage, the presence of a residual tumor, histological grade, histological type, and age<sup>(3-6)</sup>. Most of them have significant shortcomings due to their subjectivity and lack of reproducibility, and low prognostic power. Therefore, the search for an additional prognostic factor that can be more objectively measured and with better reproducibility has been intensified. One of the more promising candidates in this regard is DNA content measurement<sup>(7-26)</sup>. While there have been reports on a correlation between ploidy pattern and clinical pathological findings and therapeutic results, some other reports have shown no correlation between these factors<sup>(12)</sup>. Thus, the results are variable and no definite conclusions may be drawn.

DNA aneuploidy, which indicates a state with an abnormal DNA and chromosome content, has been identified or mentioned in various human cancers. This parameter is considered to be an important biological and prognostic variable in ovarian cancer<sup>(17,18,22,23)</sup>.

Numerous studies showed a close association between tumor ploidy and outcome (prognosis). Among patients with advanced ovarian cancer, those with diploid tumors have a significantly better survival than those with aneuploid tumors<sup>(8,11,24)</sup>.

A multivariate analysis has shown that ploidy is a powerful and independent prognosis variable. These findings have been confirmed in most studies and ploidy/DNA index (DI) is a prognostic value in patients with both early- and advanced-stage ovarian tumors as well as in those with borderline ovarian tumors<sup>(25,26)</sup>.

In the case of ovarian carcinoma, some authors have reported an objective assessment of grading by cytophotometry, achieving a good correlation between the histological grade of ovarian tumors and DNA content<sup>(7,10)</sup>. Borderline and early-stage ovarian tumors had a significantly lower number of aneuploid cells, whereas advanced-stage invarient tumors had a significantly high number of aneuploid cells.

Image cytometry studies report that it is possible to determine the ploidy level in a given tumor using the parameters obtained from DNA histogram, assessed based on Feulgen-stained nuclei. The percentage of aneuploid cells with DNA content above 5C (5CER) is another ploidy parameter and is important in assessing ovarian cancer aggressiveness, being a reliable biomarker in the risk assessment for this type of tumor<sup>(23-26)</sup>.

This aim of the study was to evaluate the value of DNA content (DNA ploidy/DI/S-phase, 5CER), using image

cytometry, for predicting long-term survival of patients with epithelial ovarian cancer.

## MATERIAL AND METHODS

The study comprised 62 patients with ovarian cancer diagnosis who were treated from January 1982 to December 1997 in the Hospital Geral de Santo Antonio, Porto, Portugal.

All patients were treated by multidisciplinary medical surgical teams and following international protocols (defined by the corresponding FIGO stage), and were subjected to chemotherapy based on platinum when indicated.

All patients had invasive tumors. All histological sections were reviewed by a reference pathologist and histological classifications were performed using the criteria defined by the World Health Organization (WHO). The tumors were graded according to the WHO histological grading system as grade 1, 2 or 3. Clinical information was available for all patients (date of initial diagnosis, surgical stage, tumor grade, initial tumor volume, residual tumor volume, histological differentiation, age, treatment, follow-up) and the date of death confirmed. The study ended in June 2006.

### Quantification of DNA content

Ovary sections of 6  $\mu$ m were cut from paraffin-embedded blocks, deparaffinized and rehydrated. The slides were then Feulgen-stained with CAS DNA Staining Kit (Cell Analysis Systems, Elmhurst, IL), according to the manufacturer's instructions. Briefly, the sections were hydrolyzed in 5N HCL solution for 60 minutes and then transferred to the CAS DNA stain solution for 1 hour. After staining, the slides were placed in three consecutive CAS rinse solutions for 30 seconds, 5 minutes and 10 minutes, respectively. The slides were then washed in deionized water and placed in acid alcohol solution for 5 minutes. Finally, the slides were dehydrated and mounted. The Feulgen reaction produced a blue staining of nuclear DNA reflecting stoichiometric binding of the stain to the DNA. CAS staining of rat hepatocytes was used as a control slide. These cells, having a known quantity of DNA, were used as the external control, allowing for instrument calibration prior to DNA image analysis. The nuclear DNA content of cells was measured with the CAS 200 image analysis system (Cell Analysis Systems, Elmhurst, IL). The quantitative DNA analysis system is well suited for DNA content evaluation in human cells. However, if the diploid value of the specimens studied is different from human diploid cells, an "internal control" must be used, such as lymphocytes. For this reason in each tumor in addition to a minimum of 130 non-overlapping and well preserved ovarian nuclei, 20 to 30 normal lymphocytes were measured. The resultant DNA histograms were analyzed by previously described methods<sup>(12)</sup>. For each tumor, G0/G1 peak was visually identified, mean, standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV)

values were calculated. The DI describes the relative DNA content of the study population and was defined as the ratio of the mean DNA content of the ovarian G0/G1 peak divided by the mean DNA content of the resting diploid lymphocyte G0/G1 peak. The 5CER was also evaluated and defined as the percentage of cells with DNA values above 5n. Tumors were considered aneuploid only if a separate G0/G1 peak was distinguishable on the histogram and its DI was different from the reference lymphocyte population by more than 2 SD, mean standard deviation. A DNA diploid tumor showed a single distinct G0/G1 peak with a DI within 2 SD from the control lymphocytes and usually with less than 1% of 5CER.

### Statistical analysis

The probability for the risk of death after diagnosis was calculated according to the Kaplan–Meier method. The influence of concomitant covariates on the cumulative probability rates was analysed using the proportional hazard model described by Cox.

### RESULTS

All tumors were analyzed by image cytometry for ploidy, the percentage of cells in S-phase, and 5CER (5C). Evaluable image cytometry DNA histograms were obtained from all 62 patients with ovarian carcinoma. The DI ranged from 0.85 to 3.02. Sixteen (25.8%) ovarian carcinomas were classified as diploid and 46 (74.2%) as aneuploid including 18 multiploid tumors. The S-phase fraction (SPF) ranged from 9.8 to 51% with a median value of 33%. This value was not observed in 20 patients.

The percentage of 5C ranged from 0.0 to 77.2% with a median value of 3.15%.

### Survival by FIGO

FIGO staging was performed in 62 patients. For the purpose of survival analysis, tumors were classified as early stage (FIGO I + FIGO II) or advanced stage (FIGO III and FIGO IV).

Patients diagnosed with FIGO III and IV were 3.3 times more likely to die than patients with FIGO I and II (95% confidence interval, CI: 1.667–6.564).

### Survival for types of ploidy by stage of FIGO

It was shown (Fig. 1) that only in FIGO I and II the survival differed significantly for the different groups of ploidy:

I + II: *df*: 2      Log-rank: 7.450      *p*-value = **0.024**  
 Breslow: 8.484      *p*-value = **0.014**  
 III + IV: *df*: 2      Log-rank: 0.610      *p*-value = 0.737  
 Breslow: 0.528      *p*-value = 0.768

The hazard for the multiploid group is 6.4 times the risk of death in relation to the diploid group (95% CI: 1.283–32.171) with statistical significance (*p* = 0.024).

The hazard for the aneuploid is 2.3 times the risk of death for the diploid, without significance (95% CI: 0.474–11.015).

### Survival for DNA median value

Considering the test in each stratum (Fig. 2) it can be seen that for FIGO I and II the survival does not differ significantly between the groups of DNA, but the curves are well separated:

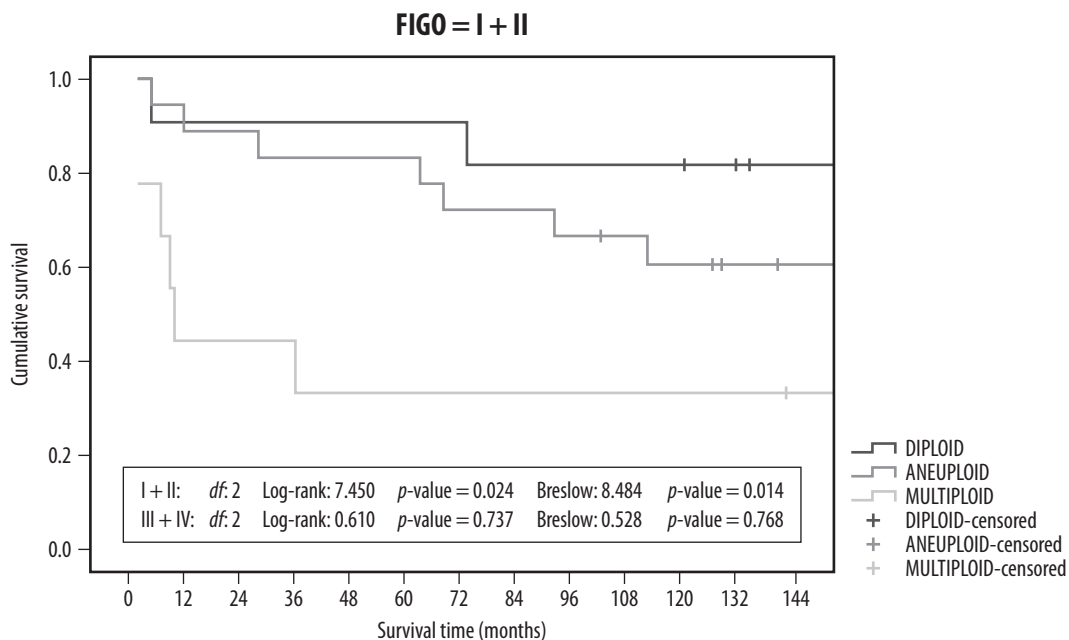


Fig. 1. Epithelial ovarian cancer: early and advanced stages and cumulative survival by ploidy groups

I + II: Log-rank:  $\chi^2 = 1.477$   $df = 1$   $p\text{-value} = 0.22$   
 Breslow:  $\chi^2 = 1.895$   $p\text{-value} = 0.17$   
 III + IV: Log-rank:  $\chi^2 = 0.455$   $df = 1$   $p\text{-value} = 0.50$   
 Breslow:  $\chi^2 = 0.182$   $df = 1$   $p\text{-value} = 0.67$

Overall, the survival is higher in the group with low DNA index (Tab. 1) compared with the group with high DNA index, however with no statistical significance.

The analysis in each stratum shows that in FIGO I and II the survival does not differ significantly between the groups of the 5C percentage (Fig. 3), but the curves are well separated:

I + II: Log-rank:  $\chi^2 = 2.414$   $df = 1$   $p\text{-value} = 0.12$   
 Breslow:  $\chi^2 = 3.58$   $df = 1$   $p\text{-value} = 0.06$   
 III + IV: Log-rank:  $\chi^2 = 0.331$   $df = 1$   $p\text{-value} = 0.56$   
 Breslow:  $\chi^2 = 0.252$   $df = 1$   $p\text{-value} = 0.62$

Results for the low percentage of 5C cells ploidy groups ( $\leq 3.15$ ) compared with high percentage of 5C cells ( $> 3.15$ ) (Tab. 2 and Fig. 4) showed association with mortality.

After approximately five years, the survival was higher in patients with S-phase  $\leq 33$  (Fig. 4).

I + II: Log-rank:  $\chi^2 = 4.795$   $df = 1$   $p\text{-value} = 0.03$   
 Breslow:  $\chi^2 = 4.837$   $df = 1$   $p\text{-value} = 0.03$   
 III + IV: Log-rank:  $\chi^2 = 0.013$   $df = 1$   $p\text{-value} = 0.91$   
 Breslow:  $\chi^2 = 0.04$   $df = 1$   $p\text{-value} = 0.84$

The hazard for the S-phase  $> 33$  (median) group is 4.9 times the risk in relation to the S-phase  $< 33$  (95% CI: 1.009–23.572) with statistical significance ( $p = 0.049$ ).

The clinical stage was the strongest covariate, with FIGO III and IV patients being, 3 times more likely to die than patients with FIGO I and II (95% CI: 1.571–5.610).

## DISCUSSION

Ovarian cancer is the leading cause of death from gynecologic malignancies in the Western world. The majority of patients are diagnosed with advanced stage disease primarily due to peritoneal seeding from the primary tumor, which leads to peritoneal carcinomatosis without specific signs or symptoms. In addition, screening strategies have not yet been proven effective in increasing the number of patients diagnosed at earlier stages<sup>(2,27)</sup>. Approximately one-third of the presently studied cases were localized (early stage disease); the prognosis for these women was much better than for patients with FIGO stage III or IV (two-third of the cases). Combined therapy with surgery followed by chemotherapy has been the cornerstone of therapeutic management in the past two decades.

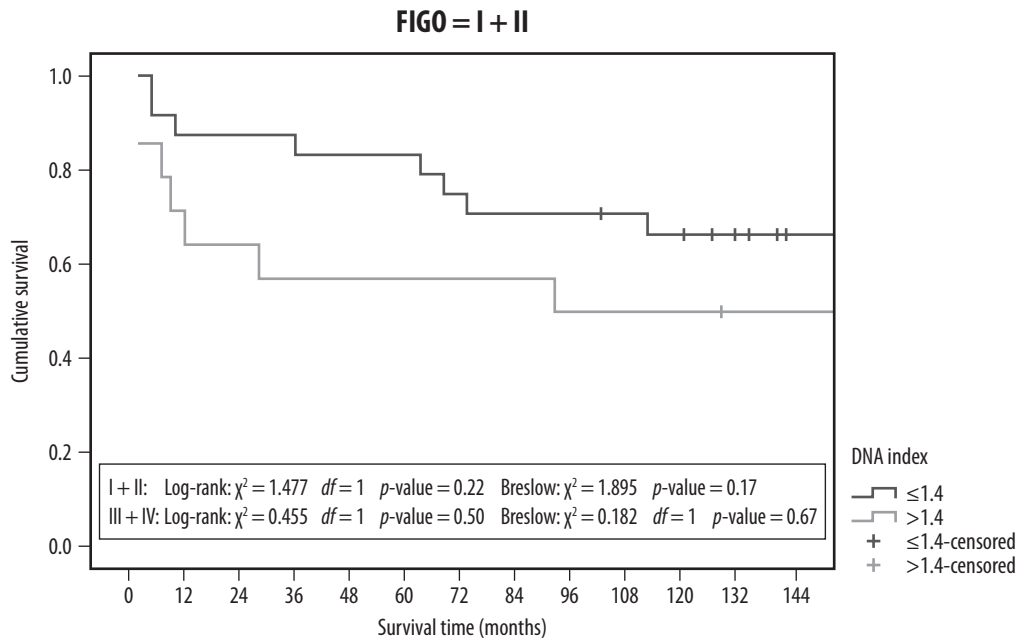


Fig. 2. Epithelial ovarian cancer: cumulative survival by DNA index groups

FIGO		N	% censored	Median	95% median confidence interval	Upper quartile
I + II	Perc5C $\leq 3.15$	22	68.2	-	-	92
	Perc5C $> 3.15$	16	50.0	28	-	7
III + IV	Perc5C $\leq 3.15$	9	22.2	19	0.000–42.374	8
	Perc5C $> 3.15$	15	13.3	14	7.688–20.312	8

Per5C – percentage of 5C.  
 Log rank:  $\chi^2 = 2.102$ ,  $df = 1$ ,  $p\text{-value} = 0.15$ ; Breslow:  $\chi^2 = 3.557$ ,  $df = 1$ ,  $p\text{-value} = 0.06$ .

6 Tab. 1. FIGO I and II cumulative survival of 5C cells groups

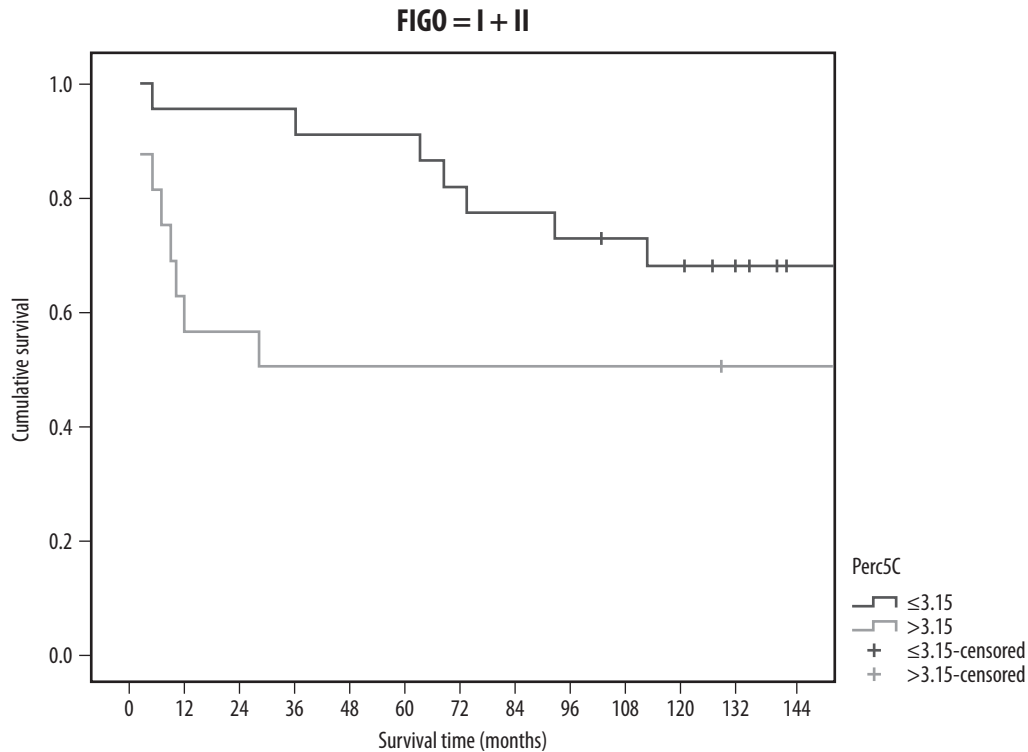


Fig. 3. Epithelial ovarian cancer cumulative survival: low vs. high percentage of 5C cells groups

Substantial progress has been made and although an increasing number of patients live longer with their disease, the majority of patients with advanced ovarian cancer are not cured. The prognosis in ovarian cancer is discouraging compared to other malignancies of the female genital tract. Despite aggressive surgery and intensified chemotherapy, the outcome of patients with stage III and IV is poor. Relevant prognostic factors are necessary to estimate the course of the disease and to define biologically similar subgroups for the analysis of therapeutic efficacy<sup>(10,28)</sup>. The prognosis of patients with ovarian cancer was suggested to depend on individual tumor characteristics rather than on therapy<sup>(10,13)</sup>. Many studies have been devoted to finding “prognostic factors,” and numerous features have been described that can help predict the prognosis of early and advanced ovarian cancer with varying degrees of accuracy. One of the most promising candidates in this regard is DNA content measurement. In the early 1970s, DNA ploidy in ovarian cancer was suggested to be of prognostic impact. It has been confirmed in most studies that DNA content (DNA ploidy/S-phase/DI/5C) is of prognostic value in patients with both early and advanced stage ovarian tumors as well as in those with borderline ovarian tumors<sup>(15,17,18,25,29–31)</sup>, results that we could associate with recent EGFL7 expression studies<sup>(32)</sup>.

In this study, unlike in the great majority of other studies, the percentage of early stage (I–II) cancers was higher than the advanced stage cancers. This is due to the fact that many of these cases were referred to hospital.

Most of the patients were diagnosed in routine gynecologic exams or by other specialists after imaging exams for different clinical indications. In fact, nowadays, an increased number ovarian cancers are diagnosed at early stages, also as a result of improved primary care provided by general practitioners. Nevertheless, we still diagnose a great number of advanced stage cancers, although this number is decreasing. In our study, 38 cases were FIGO stages I and II and 24 cases were stage III and IV. Concerning the survival rate, groups I/II and III/IV were formed. In the first group, the survival rate was 3.3 times higher when compared with the second one. The stage is considered the most important prognostic factor in epithelial ovarian cancer. There are subgroups of patients with significant differences in survival rates: patients with surgically documented early disease (localized) versus patients with advanced disseminated disease. The 5-year survival rate is about 70–90% for the first groups and 10–18% for the second one, confirming the results of different studies<sup>(27,32)</sup>.

The survival rate in relation to ploidy and stages showed that significant differences were present only in FIGO stages I and II, for the different ploidy groups. The group of aneuploid tumors was most frequent. The frequency of aneuploidy increases, among other things, with age, advanced disease, histologic type<sup>(3)</sup>. As in other studies, the non-diploid tumors were more frequent in advanced stage tumors. The survival rate for diploid tumors was 4–6 times greater when compared with multiploid tumors. So, in the same stage, the DNA ploidy showed



FIGO		N	% censored	Median	95% median confidence interval	Upper quartile
I + II	S-phase ≤ 33	14	85.7	-	-	-
	S-phase > 33	13	46.2	112	-	63
III + IV	S-phase ≤ 33	11	9.1	15	2.053–27.947	8
	S-phase > 33	4	25.0	11	0.000–25.700	5

Log rank:  $\chi^2 = 2.095$ ,  $df=1$ ,  $p$ -value = 0.15; Breslow:  $\chi^2 = 4.38$ ,  $df=1$ ,  $p$ -value = 0.036.

Tab. 2. FIGO I + II and FIGO III + IV cumulative survival of S-phase groups

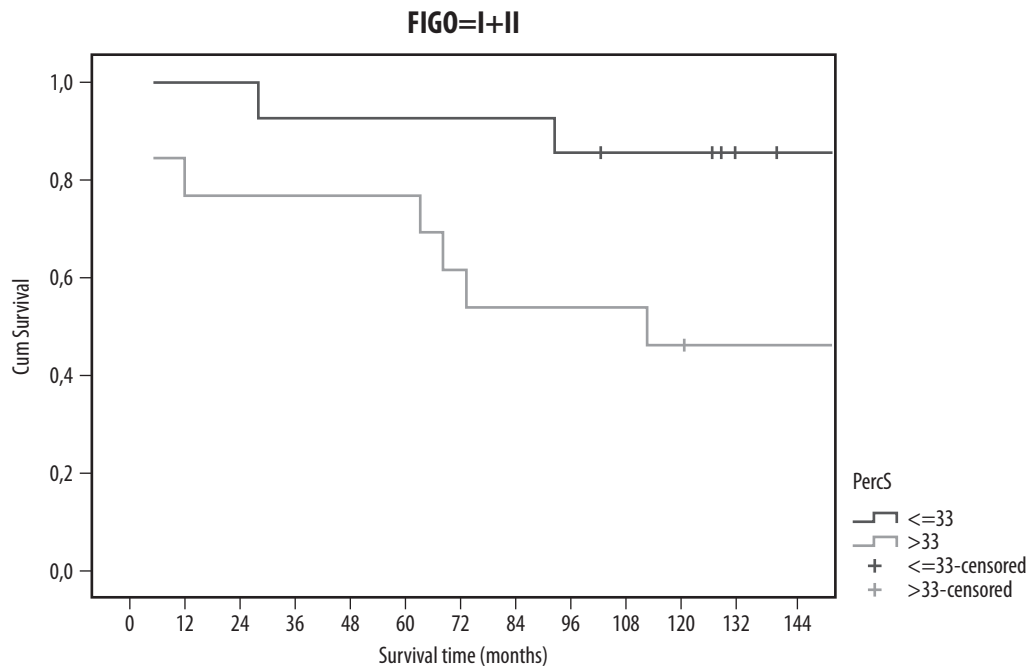


Fig. 4. Epithelial ovarian cancer cumulative survival: S-phase >33 (median) vs. S-phase <33 groups

to be an inadequate prognostic factor, with lower survival rates for the non-diploid tumors than the diploid tumors. Tropé et al. showed that in FIGO stage I DNA ploidy was a significant independent prognostic factor for disease-free survival with  $p < 0.0001$ <sup>(22)</sup>. It was reported that a DNA index of more than 1.3 was the most important prognostic factor in multivariate analysis<sup>(29)</sup>, in contrast to the report of Friedlander et al., who found that in the group of DNA-periploid tumors only the exact DNA-diploid tumors are relevant for a better prognosis<sup>(8,9)</sup>. In this investigation, tumors with DNA index less than 1.4 had better survival rate compared with tumors with a DNA index higher than 1.4, although no statistical difference was observed in this study. Tumors with a higher DNA index have a more aggressive biological nature<sup>(33–37)</sup>. There is a correlation between DNA ploidy/DI and other factors, such as histological grade, with higher aggressiveness in high grade tumors. Aneuploid tumors were more often poorly differentiated than euploid tumors. Multiploid tumors differ in survival rate, with lower survival versus diploid tumors. Patients with aneuploid

tumors with a high percentage of 5C cells (multiploid) had significantly poorer 2 and 5-year corrected survivals than patients with diploid tumors. In this study, the tumors with 5C ploidy lower than 3.15 showed association with better survival rates when compared to tumors with an elevated percentage of 5C cells, with advanced stage cancers having a higher number of 5C cells. The cell kinetic data are also important indicators of tumor aggressiveness and treatment response. Tumor growth is determined by a balance between tumor cell proliferation and cell loss, and proliferation is, in turn, dependent on the fraction of proliferating cells and cell cycling time. Determination of ovarian tumor proliferating activity will be of prognostic value. Several methods exist for this purpose, including Ki-67 expression and cytometric SPF. DNA ploidy and SPF showed a significant correlation with survival in malignant tumor, while SPF > 10% showed significant correlation with decreased survival in stage I and II cancer<sup>(29,30,38)</sup>. There are some data to suggest that the SPF may be of prognostic significance in ovarian cancer, but there are also a number of studies

that contradict these results<sup>(25)</sup>. Coley et al. published that tumors with a high SPF showed shorter median survival compared to those with a low SPF<sup>(13)</sup>. The aneuploid tumor also showed the highest SPFs, which was indicative of a high proliferation rate<sup>(13)</sup>. In Norwegian Radium Hospital series, the diploid tumors had a significantly lower SPF than the aneuploid tumors. One of the reasons why the results from previous works have been controversial is probably the tumor heterogeneity<sup>(30,39)</sup>. In our study patients with S-phase  $\leq 33$  had greater survival rate when compared with patients with S-phase  $> 33$ , with a risk of survival less than 4.9 showing statistical significance in the present study.

## CONCLUSION

In this study we can conclude that all the variables that differed in mortality occurred in patients with early stage cancers (I and II), although these are increasingly detected with higher sensibility and specificity of screening using CA-125 plus HE4 and biomarkers<sup>(2,27,28)</sup>. In these stages, the multiploid tumors with elevated S-phase showed a predictive value for higher risk of mortality.

The DNA content is an important prognostic factor for epithelial ovarian cancer. Other important factors like residual disease, age, histology type and grade were not evaluated as well as other immunohistochemical factors including ARID1A, CA-125 and its new cut-off of 18 U/mL<sup>(32,40)</sup>. The study of these other factors would contribute to a better understanding of this cancer.

### Conflict of interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

### Acknowledgements

To all contributors for this paper, we must register our acknowledgment.

## References

- Kim YH, Kim SC: Recent advances in the biomarkers for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2011; 22: 219–221.
- Chiang YC, Chen CA, Chiang CJ et al.: Trends in incidence and survival outcome of epithelial ovarian cancer: 30-year national population-based registry in Taiwan. *J Gynecol Oncol* 2013; 24: 342–351.
- Vergote I: Prognostic factors in stage I ovarian carcinoma. *Verh K Acad Geneeskde Belg* 2001; 63: 257–271.
- DiSilvestro P, Peipert JF, Hogan JW et al.: Prognostic value of clinical variables in ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 501–505.
- Clark TG, Stewart ME, Altman DG et al.: A prognostic model for ovarian cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 944–952.
- Friedlander ML: Prognostic factors in ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 305–314.
- Friedlander ML, Hedley DW, Taylor IW et al.: Influence of cellular DNA content on survival in advanced ovarian cancer. *Cancer Res* 1984; 44: 397–400.
- Friedlander ML, Hedley DW, Swanson C et al.: Prediction of long-term survival by flow cytometric analysis of cellular DNA content in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 282–290.
- Rice LW, Mark SD, Berkowitz RS et al.: Clinicopathologic variables, operative characteristics, and DNA ploidy in predicting outcome in ovarian epithelial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 379–385.
- Ozalp S, Yalcin OT, Gulbas Z et al.: Effect of cellular DNA content on the prognosis of epithelial ovarian cancers. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 52: 93–97.
- El-Naggar AK, Vielh P: Solid tumor DNA content analysis. *Methods Mol Biol* 2004; 263: 355–370.
- Silvestrini R: Relevance of DNA-ploidy as a prognostic instrument for solid tumors. *Ann Oncol* 2000; 11: 259–261.
- Coley HM, Sargent JM, Tittle J et al.: Lack of prognostic significance of ploidy and S-phase measurements in advanced ovarian cancer. *Anticancer Res* 1999; 19: 2111–2116.
- Winter WE 3<sup>rd</sup>, Maxwell GL, Tian C et al.: Gynecologic Oncology Group Study: Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3621–3627.
- Skirnisdóttir I, Sorbe B, Karlsson M et al.: Prognostic importance of DNA ploidy and p53 in early stages of epithelial ovarian carcinoma. *Int J Oncol* 2001; 19: 1295–1302.
- Curling M, Stenning S, Hudson CN et al.: Multivariate analyses of DNA index, p62c-myc, and clinicopathological status of patients with ovarian cancer. *J Clin Pathol* 1998; 51: 455–461.
- Schueler JA, Trimbos JB, vd Burg M et al.: DNA index reflects the biological behavior of ovarian carcinoma stage I–IIa. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 59–66.
- Kim YT, Zhao M, Kim SH et al.: Prognostic significance of DNA quantification by flow cytometry in ovarian tumors. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88: 286–291.
- Milczek T, Klasa-Mazurkiewicz D, Emerich J et al.: [Prognostic significance of Sphase fraction in ovarian cancer patients]. *Ginekol Pol* 2006; 77: 840–847.
- Yoon BS, Kim YT, Kim S et al.: Prognostic value of nuclear DNA quantification and cyclin A expression in epithelial ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 136: 110–115.
- Novik VI, Gevorkian VA, Maksimov SIa: [Prognostic significance of tumor cell ploidy in advanced ovarian carcinoma]. *Vopr Onkol* 2006; 52: 54–58.
- Tropé CG, Abeler V, Baekelandt M et al.: [DNA ploidy in epithelial ovarian cancer – an independent prognostic factor]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120: 43–49.
- Pietrzak K, Olszewski W: DNA ploidy as a prognostic factor in patients with ovarian carcinoma. *Pol J Pathol* 1998; 49: 141–144.
- Lodhi S, Najam S, Pervez S: DNA ploidy analysis of borderline epithelial ovarian tumours. *J Pak Med Assoc* 2000; 50: 349–351.
- Flezar MS, But I, Kavalari R et al.: Flow and image cytometric DNA ploidy, including 5c exceeding cells, of serous borderline malignant ovarian tumors. Correlation with clinicopathologic characteristics. *Anal Quant Cytol Histol* 2003; 25: 139–145.
- Hwang J, Na S, Lee H et al.: Correlation between preoperative serum levels of five biomarkers and relationships between these biomarkers and cancer stage in epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2009; 20: 169–175.
- Oh J, Park SH, Lee TS et al.: High expression of epidermal growth factor-like domain 7 is correlated with poor differentiation and poor prognosis in patients with epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2014; 25: 334–341.
- Chiang AJ, Chen J, Chung YC et al.: A longitudinal analysis with CA-125 to predict overall survival in patients with ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2014; 25: 51–57.
- Klemi PJ, Joensuu H, Mäenpää J et al.: Influence of cellular DNA content on survival in ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 200–204.

30. Kaern J, Tropé CG, Kristensen GB et al.: Evaluation of deoxyribonucleic acid ploidy and S-phase fraction as prognostic parameters in advanced epithelial ovarian carcinoma: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 479–487.
31. Khoo SK, Hurst T, Kearsley J et al.: Prognostic significance of tumor ploidy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 284–288.
32. Wagner TMU, Adler A, Sevelde P et al.: Prognostic significance of cell DNA content in early-stage ovarian cancer (FIGO stages I and II/A) by means of automatic image cytometry. *Int J Cancer* 1994; 56: 167–172.
33. Gajewski WH, Fuller AF Jr, Pastel-Ley C et al.: Prognostic significance of DNA content in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 5–12.
34. Pfisterer J, Kommoss F, Sauerbrei W et al.: Cellular DNA content and survival in advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 2509–2515.
35. Brescia RJ, Barakat RA, Beller U et al.: The prognostic significance of nuclear DNA content in malignant epithelial tumors of the ovary. *Cancer* 1990; 65: 141–147.
36. Resnik E, Trujillo YP, Taxy JB: Long-term survival and DNA ploidy in advanced epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 1997; 64: 299–303.
37. Reles AE, Gee C, Schellschmidt I et al.: Prognostic significance of DNA content and S-phase fraction in epithelial ovarian carcinomas analyzed by image cytometry. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 3–13.
38. Yokoyama Y, Matsushita Y, Shigeto T et al.: Decreased ARID1A expression is correlated with chemoresistance in epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2014; 25: 58–63.
39. Kallioniemi OP, Punnonen R, Mattila J et al.: Prognostic significance of DNA index, multiploidy, and S-Phase fraction in ovarian cancer. *Cancer* 1988; 61: 334–339.
40. Kang S, Kim TJ, Seo SS et al.: Prediction of a high-risk group based on postoperative nadir CA-125 levels in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2011; 22: 269–274.

## 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:
  - 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 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.

## Uszkodzenia narządów układu moczowego w czasie operacji z powodu nowotworów złośliwych

### Urological injury during surgery for malignant cancer

Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Radomski Szpital Specjalistyczny, Radom, Polska. Kierownik Oddziału: lek. Mieczysław Szatanek  
Adres do korespondencji: Dobrosława L. Sikora-Szcześniak, Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Radomski Szpital Specjalistyczny, ul. Tochtermana 1, 26-610 Radom, tel.: +48 48 361 51 23, faks: +48 48 361 52 33, e-mail: dosiass@wp.pl

Department of Gynecology and Obstetrics, Specialist Hospital in Radom, Radom, Poland. Head of the Department: Mieczysław Szatanek, MD  
Correspondence: Dobrosława L. Sikora-Szcześniak, Department of Gynecology and Obstetrics, Specialist Hospital in Radom, Tochtermana 1, 26-610 Radom, Poland, tel.: +48 48 361 51 23, fax: +48 48 361 52 33, e-mail: dosiass@wp.pl

#### Streszczenie

**Cel pracy:** Niniejsza praca powstała w celu analizy przyczyn i rodzajów uszkodzeń narządów układu moczowego stwierdzonych w związku z przebytymi operacjami z powodu nowotworów złośliwych, wyodrębnionymi z grupy operacji ginekologicznych. **Materiał i metody:** Od 1998 do 2017 roku w Oddziale Ginekologiczno-Położniczym Radomskiego Szpitala Specjalistycznego odnotowano 40 przypadków uszkodzenia narządów układu moczowego powstałego podczas operacji ginekologicznych, w tym 16 przypadków w czasie operacji z powodu nowotworów złośliwych lub po nich (łącznie liczba tych operacji zagrożonych uszkodzeniem układu moczowego – 851). Analizie retrospektywnej poddano dokumentację medyczną pacjentek, których te przypadki dotyczyły. **Wyniki:** Operacje, po których odnotowano uszkodzenia narządów układu moczowego, to: histerektomia z limfadenektomią – 4 przypadki (po operacjach onkologicznych), histerektomia – 15 przypadków (9 po operacjach onkologicznych), amputacja trzonu macicy – 8 przypadków (1 po operacji onkologicznej), wycięcie guza jajnika/jajników – 4 przypadki (2 po operacjach onkologicznych), operacja uroginekologiczna – 9 przypadków. Po operacjach ginekologicznych stwierdzono uszkodzenia moczowodu i pęcherza moczowego – 1 przypadek (po operacji onkologicznej), moczowodu (jednostronne) – 12 przypadków (8 po operacjach onkologicznych), pęcherza moczowego – 18 przypadków (7 po operacjach onkologicznych). Po operacjach uroginekologicznych odnotowano 8 przypadków uszkodzenia ściany pęcherza moczowego i 1 przypadek nacięcia cewki moczowej. Usunięcie nerki lewej w 1 przypadku było konieczne z powodu wycięcia fragmentu moczowodu w czasie histerektomii z przydatkami lewymi, wykonanej z powodu raka jajnika lewego. W pozostałych przypadkach ostateczne wyniki leczenia uszkodzeń narządów układu moczowego były pomyślne. Uszkodzenia po dużych operacjach ginekologicznych stanowiły większość – 27 (67,5%) przypadków uszkodzeń narządów układu moczowego. Wśród tych operacji większość – 14 (51,9%) – stanowiły operacje wykonane u kobiet z powodu nowotworów złośliwych narządów płciowych. **Wnioski:** Uszkodzenia narządów układu moczowego występują najczęściej w czasie wykonywania dużych operacji ginekologicznych. Podczas operacji onkologicznych uszkodzenie moczowodu, w tym ze współwystępującym uszkodzeniem pęcherza moczowego, było najczęstszym powikłaniem, występującym w 1,06% u operowanych w tej grupie kobiet. Pacjentki z ryzykiem wystąpienia powikłań urologicznych, szczególnie w przypadkach usunięcia macicy z przydatkami z powodu nowotworów złośliwych narządów płciowych, powinny być odpowiednio wcześniej przekazywane do oddziałów referencyjnych z możliwością zapewnienia wielospecjalistycznej opieki lekarskiej.

**Słowa kluczowe:** ginekologiczne procedury chirurgiczne, uszkodzenia narządów moczowych, przetoka pęcherzowo-pochwowa

#### Abstract

**Aim:** This study was performed to analyze causes and types of urological injuries secondary to surgery for malignant cancer in a group of gynecological patients. **Material and methods:** From 1998 to 2017, 40 cases of urological injury secondary to gynecological operations were noted at the Department of Gynecology and Obstetrics of the Specialist Hospital in Radom, Poland. This group included 16 cases of injuries detected during and after surgery for malignant cancer (a total number of operations carrying a risk of urological injury: 851). Medical records of these patients were retrospectively analyzed. **Results:** Surgeries that led to urological injury were: hysterectomy with lymphadenectomy (4 cases, all after oncological surgery), hysterectomy (15 cases, 9 cases after oncological surgery), uterine body amputation (8 cases, 1 after oncological surgery),

removal of ovarian tumor/rumors (4 cases, 2 after oncological surgery) and urogynecological surgery (9 cases). The following injuries occurred during gynecological surgery: ureteral and urinary bladder injury in 1 case (during oncological surgery), unilateral ureteral injury in 12 cases (8 during oncological surgery) and bladder injury in 18 cases (7 during oncological surgery). In urogynecological surgery, there were 8 cases of bladder wall injury and 1 case of urethral incision. In 1 case, it was required to remove the left kidney because of excision of a fragment of the ureter during hysterectomy with left salpingo-oophorectomy conducted due to ovarian cancer. In the remaining cases, the final outcomes of injury correction were favorable. Injuries that occurred in major gynecological procedures constituted the majority of urological injuries (27 cases, 67.5%). In this group, most of the surgeries (14, 51.9%) were conducted due to malignant genital cancer. **Conclusions:** Urological injury usually occurs during major gynecological surgery. In the group of oncological surgeries, ureteral injury with concomitant urinary bladder injury was the most common complication, observed in 1.06% of operated women. Patients at risk of urological complications, particularly those facing hysterectomy with salpingo-oophorectomy due to genital malignancy, should be adequately early referred to a reference center with resources to provide multidisciplinary medical care.

**Keywords:** gynecological surgery, urological injury, vesicovaginal fistula

## WSTĘP

Operacja ginekologiczna wiąże się z ryzykiem uszkodzenia struktur układu moczowego, szczególnie moczowodów i pęcherza moczowego, z powodu ich bliskiego położenia względem narządów płciowych. Wystąpienie tych powikłań związane jest również z przebytymi wcześniej operacjami w obrębie jamy brzusznej i zmianami patologicznymi, takimi jak endometrioza, obecność mięśniaków w okolicy więzadeł szerokich macicy<sup>(1)</sup>.

Wśród czynników ryzyka uszkodzenia struktur układu moczowego wymieniane jest również niewielkie doświadczenie lekarza operującego, definiowane jako wykonywanie mniej niż 10 histerektomii w ciągu roku<sup>(2)</sup>. Identyfikacja uszkodzeń narządów moczowych w czasie operacji umożliwia natychmiastową ich naprawę, zmniejsza ryzyko możliwych powikłań i konieczności wykonywania następnych operacji<sup>(3)</sup>.

Do uszkodzenia cewki moczowej dochodzi podczas zabiegów uroginekologicznych. Najczęstszym powikłaniem urologicznym podczas operacji ginekologicznych, podobnie jak podczas operacji położniczych, są uszkodzenia ściany pęcherza moczowego. Wśród typów urazów wymieniane są: rozerwanie, przebicie, erozja siatki, wprowadzenie siatki do światła pęcherza moczowego<sup>(1)</sup>.

Uszkodzenia pęcherza moczowego w zależności od umiejscowienia klasyfikuje się jako zewnątrz- i wewnątrzotrzewnowe<sup>(4)</sup>. Częstość występowania tego powikłania w czasie operacji ginekologicznych jest różna i zależy od rodzaju przeprowadzonych zabiegów. Podczas histerektomii drogą laparotomii, przezpochwową i laparoskopii częstość uszkodzeń pęcherza moczowego wynosiła odpowiednio 0,9%, 0,6% i 1,0%<sup>(5)</sup>.

Leczenie uszkodzeń pęcherza moczowego prowadzone jest w zależności od rodzaju i wielkości naruszenia. Uszkodzenie pęcherza moczowego o wymiarze 2–10 mm można leczyć zachowawczo, utrzymując drenaż cewnikiem Foleya przez 7 dni. Ranę o wielkości 1–2 cm można zaopatrzyć pojedynczą warstwą szwów o opóźnionym wchłanianiu.

## INTRODUCTION

Gynecological surgery carries a risk of injuring the urinary structures, particularly the ureters and urinary bladder, due to their proximity to the reproductive organs. The occurrence of these complications is also associated with a prior history of abdominal surgery and pathological processes, such as endometriosis or myomas in the region of the broad uterine ligament<sup>(1)</sup>.

Moreover, low expertise of a surgeon, defined as fewer than 10 hysterectomies conducted in one year, is also enumerated as a risk factor of urological injuries<sup>(2)</sup>. The identification of urinary tract injury during surgery enables immediate correction and reduces the risk of potential complications and the need for further operations<sup>(3)</sup>.

Urethral injuries tend to occur in urogynecological surgery. As after obstetric procedures, bladder wall injury is the most common urological complication of gynecological surgery. The reported types of injury include: rupture, puncture, mesh erosion and insertion of mesh into the urinary bladder<sup>(1)</sup>.

Urinary bladder injuries are classified as intra- and extra-peritoneal according to the site of damage<sup>(4)</sup>. The occurrence of this complication in gynecological surgery varies and depends on the type of a conducted procedure. The occurrence of urinary bladder injuries during open, transvaginal and laparoscopic hysterectomy was 0.9%, 0.6% and 1.0%, respectively<sup>(5)</sup>.

In the treatment of urinary bladder injuries, the type and extent of damage are taken into account. Injury ranging from 2 to 10 mm can be treated conservatively with Foley drainage for 7 days. An incision of 1–2 cm can be managed with single-layer slow-absorbing sutures. Injuries of 2 cm in length and longer are managed with two-layer running slow-absorbing sutures. The urothelium should be sutured separately, whilst the submucosal and muscle layers should be repaired together with the second suture layer. The suture tightness can be checked by bladder irrigation

Uszkodzenia o długości przekraczającej 2 cm zaopatrjuje się 2 warstwami szwów ciągłych o opóźnionym wchłanianiu. Błonę śluzową *urothelium* należy zszywać osobno, warstwę podśluzówkową i mięśniową obejmuje się drugą warstwą szwów. Szczelność zszycia można sprawdzić, podając do pęcherza moczowego roztwór błękitu metylenowego. Drenaż cewnikiem Foleya należy utrzymać przez 7–14 dni w zależności od uszkodzenia<sup>(6,7)</sup>.

Jako następstwa uszkodzeń pęcherza moczowego wymieniane są przede wszystkim przetoki pęcherzowo-pochwowe i pęcherzowo-maciczne. Uszkodzenie pęcherza moczowego w związku z wykonywaną histerektomią wiąże się z ryzykiem rozwoju przetoki pęcherzowo-pochwowej (*vesicovaginal fistula*, VVF), będącej нефизиologicznym połączeniem między pęcherzem moczowym a pochwą<sup>(5,8,9)</sup>. Uszkodzenie to może być rozpoznane na podstawie stwierdzenia cewnika Foleya w polu operacyjnym lub obecności wycieku moczu<sup>(4)</sup>. Przetoki pęcherzowo-pochwowe ze względu na rozmiary dzieli się na proste – mające małe rozmiary ( $\leq 0,5$  cm), i złożone – o wielkości średniej (0,5–2,5 cm) i dużej ( $\geq 2,5$  cm)<sup>(10)</sup>. Po operacjach przetoka pęcherzowo-pochwowa objawia się jako wczesne powikłanie – do około 10. doby po zabiegu<sup>(11)</sup>. W ustaleniu rozpoznania przetoki pęcherzowo-pochwowej poza charakterystycznym u większości pacjentek objawem klinicznym (całkowite nietrzymanie moczu) pomocny jest test z podaniem dopęcherzowo barwnika (rozcieńczony karmin indygo lub błękit metylenowy)<sup>(12)</sup>. Przetoka pęcherzowo-pochwowa jest zlokalizowana najczęściej w szczycie pochwy i na tylnej ścianie pęcherza moczowego<sup>(11)</sup>.

Podstawową metodą leczenia przetok znajdujących się między pęcherzem moczowym a pochwą jest założenie cewnika Foleya. Na resorbcję tkanki ziarninowej czeka się 6–12 tygodni, a jednoczesny drenaż zwiększa szansę zamknięcia przetoki<sup>(12)</sup>. Operacja przetoki pęcherzowo-pochwowej polega na wycięciu kanału przetoki i zamknięciu ubytku kilkoma warstwami szwów wchłanianych<sup>(1)</sup>.

Operacje ginekologiczne wymieniane są jako 3. w kolejności wśród zabiegów, w czasie których dochodzi do występowania uszkodzeń moczowodów<sup>(13)</sup>. Przewody te mają po około 30 cm długości (lewy jest o 2–3 cm dłuższy) i około 4–5 mm średnicy, położone są pozaotrzewnowo w części brzusznej i miednicznej jamy brzusznej. Wielkość, ruchomość i położenie anatomiczne moczowodów warunkują ich podatność na uszkodzenia<sup>(14)</sup>. Wśród jatrogennych urazów tych przewodów wymienia się przerwanie ciągłości moczowodu (przecięcie, rozcięcie), natomiast bez przerywania ciągłości – m.in. podwiązanie<sup>(13)</sup>. Dwa najczęściej narażone na urazy śródoperacyjne miejsca to punkt skrzyżowania moczowodu z naczyniami jajnikowymi przy więzadle lejkowo-miednicznym oraz tętnicą maciczną<sup>(1)</sup>.

W czasie histerektomii z dodatkami możliwość wystąpienia tego powikłania oceniana jest na 0,5–2,0%. Ryzyko uszkodzenia moczowodu zwiększają np. duże krwawienia wymagające zaopatrzenia przy ograniczonej widoczności oraz występowanie m.in. anomalii rozwojowych (moczowody dodatkowe, np. w przypadku zdwojenia nerki, nieprawidłowe miejsce

with a methylene blue solution. Foley drainage should be maintained for 7–14 days, depending on injury<sup>(6,7)</sup>.

The sequelae of urinary bladder injury include vesicovaginal and vesicouterine fistulae. Urinary bladder injury in hysterectomy carries a risk of a vesicovaginal fistula (VVF), which is a non-physiological tract connecting the urinary bladder and vagina<sup>(5,8,9)</sup>. This injury can be diagnosed by the detection of a Foley catheter in the surgical field or by urine leak<sup>(4)</sup>.

Vesicovaginal fistulae are divided based on their size into simple, which are small ( $\leq 0.5$  cm), and complex, which are moderate (0.5–2.5 cm) and large ( $\geq 2.5$  cm)<sup>(10)</sup>. Following surgery, a vesicovaginal fistula presents as an early complication up to day 10 after surgery<sup>(11)</sup>. Besides typical clinical presentation in most patients (total urinary incontinence), a fistula can also be detected using a test consisting in intravesical administration of a dye (diluted indigo carmine or methylene blue)<sup>(12)</sup>. Vesicovaginal fistulae are usually located at the apex of the vagina and on the posterior urinary bladder wall<sup>(11)</sup>.

The basic treatment involves a Foley catheter implantation. Granulation tissue resorbs within 6–12 weeks and concurrent drainage improves the likelihood of fistula closure<sup>(12)</sup>. Surgery for vesicovaginal fistula consists in the excision of the fistulous tract and closure of the defect with several layers of absorbable sutures<sup>(1)</sup>.

Gynecological surgery is on the third place in terms of the risk of ureteral injury<sup>(13)</sup>. Ureters are 30 cm long ducts (the left being 2–3 cm longer than the right) with 4–5 mm in diameter. They are located retroperitoneally in the abdominal and pelvic part of the abdominal cavity. The size, mobility and anatomic location make them susceptible to injury<sup>(14)</sup>. Iatrogenic injuries of these ducts include the loss of their continuity (transection, severance) or injuries with preserved continuity, e.g. ligation<sup>(13)</sup>. Two most susceptible sites for surgical injury are the intersection of the ureter with the ovarian vessels at the suspensory ligament of the ovary and with the uterine artery<sup>(1)</sup>.

During hysterectomy with salpingo-oophorectomy the risk of this complication is estimated at 0.5–2.0% and increases for example due to massive bleeding requiring management with restricted visibility and the presence of, e.g., developmental anomalies (accessory ureters, e.g. in duplex kidney, ectopic ureter entering the urinary bladder, ectopic kidney), prior history of surgery or cancer<sup>(3,14,15)</sup>.

In the later postoperative period, urography (or pyelography) can be useful in the diagnosis of ureteral stenosis or obstruction. This test can be combined with contrast-enhanced computed tomography or magnetic resonance imaging. Currently, these modalities are considered standard in the diagnostic work-up of these forms of surgical injury<sup>(1)</sup>. Some authors argue that the sensitivity of contrast-enhanced computed tomography is superior to that of urography in the diagnosis of ureteral injury, and that the latter should be used only when computed tomography is not possible<sup>(14)</sup>.

ujścia moczowodu do pęcherza moczowego, nieprawidłowa lokalizacja nerki – tzw. nerka ektopowa), przebyte operacje, choroby nowotworowe<sup>(3,14,15)</sup>.

W diagnostyce zwężeń lub niedrożności moczowodów w późniejszym okresie pooperacyjnym przydatna jest urografia (lub pielografia). Badania te można połączyć z tomografią komputerową z podaniem środka kontrastowego lub rezonansem magnetycznym. Obecnie są one uznawane za standard w diagnostyce tego typu uszkodzenia po operacji<sup>(1)</sup>.

Niektórzy autorzy uważają, że w diagnostyce uszkodzeń moczowodów tomografia komputerowa z podaniem środka kontrastowego przewyższa czułością urografię, która powinna być narzędziem diagnostycznym jedynie w przypadku braku możliwości wykonania tomografii komputerowej<sup>(14)</sup>.

Uraz moczowodu, gdy jego ciągłość jest zachowana (w przypadku podwiązania lub zakłipsowania moczowodu), jest najprostszy do leczenia. Operacja naprawcza polega na usunięciu podwiązki/klipsa z moczowodu. W razie wątpliwości co do ukrwienia podwiązanego miejsca należy usunąć niedokrwiony fragment moczowodu i zespolić na nowo w sposób zależny od lokalizacji urazu<sup>(13,16)</sup>. Stwierdzenie objawów uszkodzenia moczowodu w czasie operacji ginekologicznej lub po niej wymaga konsultacji urologicznej i leczenia operacyjnego z udziałem specjalisty urologa.

## CEL PRACY

Celem pracy jest analiza przyczyn i rodzajów uszkodzeń narządów układu moczowego stwierdzonych w związku z przebytymi operacjami onkologicznymi, wyodrębnionymi z grupy operacji ginekologicznych.

## MATERIAŁ I METODY

Przez 20 lat – od 1998 do 2017 roku – w Oddziale Ginekologiczno-Położniczym Radomskiego Szpitala Specjalistycznego w czasie operacji ginekologicznych stwierdzono 40 przypadków uszkodzeń narządów układu moczowego.

W tym okresie z powodu nowotworów złośliwych i granicznych operowano 1005 kobiet. Z tej liczby operowanych do grupy operacji zagrożonych wystąpieniem uszkodzenia narządów układu moczowego zakwalifikowano 851 przypadków. Natomiast u 154 operowanych kobiet wykonane były operacje, w czasie których nie istniało ryzyko wystąpienia tego typu powikłań. Były to operacje sromu oraz operacje ograniczone – ze względu na zaawansowanie schorzenia – do pobrania tkanek w celu ustalenia rozpoznania histopatologicznego.

W analizie retrospektywnej dokumentacji medycznej pacjentek, u których odnotowano uszkodzenia narządów układu moczowego, uwzględniono:

- rodzaj schorzenia – nowotwory złośliwe (tab. 1 A, B i C), nowotwory niezłośliwe i schorzenia ginekologiczne (tab. 2 A i B), schorzenia uroginekologiczne (tab. 3);

Ureteral injury with preserved continuity (in the case of its ligation or clamping) is the simplest to treat. A repair surgery consists in the removal of ligation or clamping. If there are doubts regarding the perfusion in the ligated site, the ischemic part of the ureter should be removed and repaired in the manner adjusted to the site of injury<sup>(13,16)</sup>. Signs of ureteral injury during or after gynecological surgery require consultation with a urologist and subsequent surgery with specialist urologist's supervision.

## AIM OF THE STUDY

The aim of this study was to analyze causes and types of urological injury secondary to oncological surgery in a group of gynecological patients.

## MATERIAL AND METHODS

For 20 years, from 1998 to 2017, 40 cases of urological injury secondary to gynecological operations were noted at the Department of Gynecology and Obstetrics of the Specialist Hospital in Radom, Poland.

In this time frame, 1,005 women were treated for malignant and borderline tumors. From this group, 851 women were exposed to the risk of urological injury during surgery. The remaining 154 patients had procedures that did not entail a risk of this type of complications. These were vulvar procedures that, due to the severity of the underlying disease, were restricted to tissue sampling for histopathological evaluation.

In this retrospective analysis of medical records of the patients that sustained urological injury, the following were taken into account:

- type of disease: malignant cancers (Tab. 1 A, B and C), non-malignant neoplasms and gynecological conditions (Tab. 2 A and B), and urogynecological conditions (Tab. 3);
- type of surgery: extensive, removal of adnexal masses, urogynecological;
- type of injury of given organs, complications and treatment (Tab. 1 A, B and C);
- basic demographic data, obstetric history, and usage of blood and blood products (Tab. 4 and 5). This information may determine the complexity of surgery and the risk of urological injury.

The results were compared with analyses available in case reports on urological injuries secondary to oncological procedures in gynecological patients. The type and number of these injuries are also presented in relation to other gynecological surgeries for the investigated time period.

## RESULTS

Tab. 1 A and B describe the type of ureteral and bladder injury in women with malignant and borderline tumors of the internal reproductive organs, while Tab. 1 C shows the proportion of these complications in a group of patients

- rodzaj operacji – rozległe, usunięcie guzów przydatków, uroginekologiczne;
- rodzaj uszkodzeń poszczególnych narządów, powikłania i leczenie (tab. 1 A, B i C);
- podstawowe dane demograficzne, przeszłość położniczą oraz stosowanie krwi i preparatów krwi (tab. 4 i 5). Mogą one stanowić o skomplikowaniu operacji i ryzyku uszkodzenia narządów układu moczowego.

Uzyskane wyniki porównano z analizami zawartymi w publikacjach omawiających przypadki uszkodzeń narządów układu moczowego w czasie operacji onkologicznych, wyodrębnionych z grupy operacji ginekologicznych. Rodzaj i liczbę tych uszkodzeń przedstawiono również w odniesieniu do stwierdzonych w omawianym okresie pozostałych operacji ginekologicznych.

## WYNIKI

W tab. 1 A i B wyszczególniono rodzaj uszkodzeń moczowodów i pęcherza moczowego w grupie kobiet z nowotworami złośliwymi i granicznymi wewnętrznymi narządami płciowymi, a w tab. 1 C – odsetek tych powikłań w czasie operacji spośród przypadków nowotworów złośliwych trzonu macicy, szyjki macicy i przydatków.

W analizowanej grupie 851 przypadków stwierdzono nowotwory trzonu macicy, szyjki macicy i przydatków odpowiednio w 55,3%, 13%, i 31,7%. Odsetek uszkodzeń narządów układu moczowego wśród przypadków (851) operacji onkologicznych zagrożonych wystąpieniem tego typu powikłań wyniósł 1,88%. Jeśli chodzi o nowotwory złośliwe trzonu i szyjki macicy, odsetek ten wyniósł odpowiednio 0,64% i 2,70%. Największy – 3,70% (10 przypadków) – był w grupie kobiet operowanych z powodu nowotworów przydatków (jajników i jajowodów). Wśród wykonanych histerektomii z limfadenektomią, histerektomii i histerektomii subtotalnej (łącznie 758 przypadków) odsetek uszkodzeń narządów układu moczowego wyniósł 1,85%, w tym uszkodzeń moczowodu i pęcherza moczowego odpowiednio 1,06% i 0,79% (tab. 1 C).

W tab. 2 A i B przedstawiono rodzaj uszkodzeń moczowodów i pęcherza moczowego w grupie kobiet operowanych z powodu schorzeń ginekologicznych i nowotworów niezłośliwych. Tab. 6 zawiera zestawienie 31 operacji ginekologicznych oraz rodzaj odnotowanych uszkodzeń i schorzeń narządów układu moczowego. W tab. 3 przedstawiono rodzaj schorzeń i wykonanych operacji uroginekologicznych powikłanych uszkodzeniem pęcherza moczowego i – w 1 przypadku – cewki moczowej. Informacje mogące wpływać na przebieg i stopień skomplikowania wśród operowanych z powodu nowotworów złośliwych zawarto w tab. 4 i 5.

Operacje z powodu nowotworów złośliwych narządów płciowych wykonano u 16 kobiet, w tym w 1 przypadku nowotworem pierwotnym był rak pęcherzyka żółciowego. Stanowiło to 40% wszystkich przypadków uszkodzeń i 51,6% operacji ginekologicznych.

operated for malignant tumors of the uterine body, cervix and adnexa.

In the analyzed group of 851 patients, endometrial, cervical and adnexal cancers were found in 55.3%, 13% and 31.7% of cases, respectively. The rate of urological injury in the group of surgeries at risk of this complication (851) was 1.88%. For endometrial and cervical cancers, this proportion amounted to 0.64% and 2.70%, respectively. The highest rate (3.70%, 10 cases) was noted in women operated for adnexal tumors (ovaries and fallopian tubes). In hysterectomies with lymphadenectomy, hysterectomies and subtotal hysterectomies (in total 758 cases), the urological injury rate was 1.85%, and the types of injury included ureteral and bladder injuries in 1.06% and 0.79% of cases, respectively (Tab. 1 C).

Tab. 2 A and B demonstrate the type of ureteral and bladder injuries in a group of women operated for gynecological conditions and non-malignant tumors. Tab. 6 presents 31 gynecological procedures and types of urological injuries and diseases. Tab. 3 displays the type of disorders and urogynecological surgeries complicated with injury of the urinary bladder and, in 1 case, of the urethra. Information that can affect the course and complexity of procedures for malignant cancer can be found in Tab. 4 and 5.

Surgeries performed for malignant genital cancer were conducted in 16 women, including 1 case where gallbladder cancer was the primary disease. They accounted for 40% of all cases of injury and 51.6% of gynecological surgeries. Injuries of the urinary structures were sustained during:

- hysterectomy: 19 cases;
- uterine body amputation: 8 cases;
- removal of ovarian tumor/tumors: 4 cases;
- urogynecological surgery: 9 cases.

Most of the women who sustained urological injuries underwent major gynecological procedures (27 cases, 67.5%). In 14 (51.9%) cases, they were conducted due to malignant genital tumors, including 1 (3.7%) case of borderline ovarian tumor (Tab. 1 B). Details concerning surgeries are presented in Tab. 1 A, B, C, 2 A and B as well as 3 and 6.

The following urinary tract structures were damaged:

- urethra: 1 case after urogynecological surgery;
- urinary bladder: 26 cases, including 8 after urogynecological surgeries;
- vesicovaginal fistula: 1 case detected 7 months after excision of a bladder wall fragment with a neoplastic metastasis;
- ureter (unilateral): 12 cases;
- ureter and urinary bladder: 1 case.

The removal of the left kidney was required on the 6<sup>th</sup> day after surgery due to excision of a fragment of the ureter during hysterectomy with left salpingo-oophorectomy.

Bladder wall injury was noted in 26 cases (Tab. 1 A, 2 A and 3). In gynecological surgery, 16 cases involved bladder wall incision and 2 cases involved excision of a fragment of the urinary bladder with malignant metastasis. In 1 of these 2 cases, a vesicovaginal fistula was diagnosed 7 months after the primary surgery (Tab. 1 A and 2 A).



Rodzaj wykonanej operacji, w której wyniku doszło do uszkodzenia narządów układu moczowego <i>Type of surgery during which urologic injury occurred</i>	Liczba operowanych kobiet, droga operacji <i>Number of operated women, route of operation</i>		Rodzaj uszkodzenia moczowego (n = 8) <i>Type of ureteral injury (n = 8)</i>				Uszkodzenie moczowego (prawego i pęcherza moczowego) (n = 1) <i>Injury of the ureter (right) and urinary bladder (n = 1)</i>		Rodzaj operacji/uszkodzenia pęcherza moczowego (n = 7) <i>Type of surgery/urinary bladder injury (n = 7)</i>	
	Suma <i>Total</i>	Laparotomia <i>Laparotomy</i>	Wycięcie odcinka <i>Segment excision</i>	Odcięcie <i>Severance</i>	Przecięcie ściany <i>Wall transection</i>	Nacięcie ściany <i>Wall incision</i>	Przecięcie ściany, podwiązanie <i>Wall transection, ligation</i>	Wycięcie fragmentu <i>Fragment excision</i>	Przecięcie ściany <i>Wall transection</i>	
Histerektomia (n = 13) <i>Hysterectomy (n = 13)</i>	4	4	-	-	1*	2	-	-	1	
Z limfadenektomią <i>With lymphadenectomy</i>										
Z przydatkami: obustronnie <i>With bilateral salpingo-oophorectomy</i>	8	8	-	1	2	-	1**	1+1***	2	
Z przydatkami: jednostronnie <i>With unilateral salpingo-oophorectomy</i>	1	1****	1****	-	-	-	-	-	-	
Amputacja trzonu macicy (n = 1) <i>Uterine body amputation (n = 1)</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	1	
Wycięcie guza/guzów, jajnika/jajników (n = 2) <i>Removal of ovarian tumor/tumors (n = 2)</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	1	
Lewego <i>Left</i>	1	1	-	-	1	-	-	-	-	
Razem <i>Total</i>	16	16	1	1	4	2	1	2	5	

\* Reoperacja w 10. dobie. \*\* Reoperacja w 2. dobie. \*\*\* Przetoka pęcherzowo-pochwoowa po 7 miesiącach od operacji. \*\*\*\* Reoperacja w 6. dobie; *nephrectomia sin.*

\* Reoperation on day 10. \*\* Reoperation on day 2. \*\*\* Vesicovaginal fistula 7 months after surgery. \*\*\*\* Reoperation on day 6; *nephrectomia sin.*

Tab. 1 A. Uszkodzenia narządów układu moczowego stwierdzone w czasie operacji ginekologicznych z powodu nowotworów złośliwych i po nich (N = 16)  
Tab. 1 A. Urological injury diagnosed during or after surgery for malignant genital cancer (N = 16)

Rodzaj wykonanej operacji, w której wyniku doszło do uszkodzenia układu moczowego <i>Type of surgery during which urologic injury occurred</i>	Liczba operowanych kobiet. Droga operacji <i>Number of operated women. Route of operation</i>		Rak trzonu macicy <i>Endometrial cancer</i>		Rak szyjki macicy <i>Cervical cancer</i>		Nowotwory złośliwe jajnika <i>Malignant ovarian cancer</i>		Nowotwory graniczne jajnika <i>Borderline ovarian cancer</i>	
	Suma <i>Total</i>	Laparotomia <i>Laparotomy</i>	Adenocarcinoma <i>Adenocarcinoma</i>	Adenocarcinoma <i>Adenocarcinoma</i>	Cystadenocarcinoma <i>Cystadenocarcinoma</i>	Cystadenocarcinoma <i>Cystadenocarcinoma</i>	Adenocarcinoma ovariorum, <i>Adenocarcinoma ovariorum,</i>	Carcinoma in teratoma <i>Carcinoma in teratoma</i>	Cystadenofibroma <i>Cystadenofibroma</i>	
Histerektomia (n = 13) <i>Hysterectomy (n = 13)</i>	4	4	1	1	2	1	-	-	-	
Z limfadenektomią <i>With lymphadenectomy</i>										
Z przydatkami: obustronnie <i>With bilateral salpingo-oophorectomy</i>	8	8	2	2	1	1	2	2	-	
Z przydatkami: jednostronnie <i>With unilateral salpingo-oophorectomy</i>	1	1	-	-	-	1	-	-	-	
Amputacja trzonu macicy (n = 1) <i>Uterine body amputation (n = 1)</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	1	
Wycięcie guza/guzów, jajnika/ jajników (n = 2) <i>Removal of ovarian tumor/tumors (n = 2)</i>	1	1	-	-	-	1	-	-	-	
Lewego <i>Left</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	1	
Razem <i>Total</i>	16	16	3	3	3	4	2	2	2	

Tab. 1 B. Nowotwory złośliwe u chorych operowanych z uszkodzeniami narządów układu moczowego w wyniku operacji ginekologicznych (N = 16)

Tab. 1 B. Malignant cancers in patients with urological injury sustained in gynecological surgery (N = 16)

Nowotwory narządów płciowych (liczba / procent) [Rodzaj uszkodzenia] Genital cancer (number / per cent) [Type of injury]	Rodzaj operacji z powodu nowotworów złośliwych wewnętrznych narządów płciowych Type of surgery due to malignant cancer of the internal reproductive organs							Odszetek powikłań w operacjach nowotworów narządów wewnętrznych Rate of complications after surgeries for cancer of a given organ	Odszetek powikłań w odniesieniu do operowanych ogółem Complication rate with respect to the total group of operated patients
	Histerektoomia z limfadenektomią, liczba uszkodzeń Hysterectomy with lymphadenectomy, number of injuries	Histerektoomia, liczba uszkodzeń Hysterectomy, number of injuries	Amputacja trzonu macicy, liczba uszkodzeń Uterine body amputation, number of injuries	Miomektomia Myomectomy	Wycięcie fragmentu trzonu macicy Excision of a fragment of the uterine body	Wycięcie szyjki macicy i przydatków obustronnie Removal of the cervix and bilateral salpingo-oophorectomy	Wycięcie przydatków, liczba uszkodzeń Salpingo-oophorectomy, number of injuries		
Trzon macicy (n = 470 / 55,3) Body of the uterus (n = 470 / 55,3)	238 1	218 2	11	2	1	-	-	0,64	0,35
Moczowód Ureter		1*	-	-	-	-	-	0,43	0,12
Pęcherz moczowy Urinary bladder	1	1	-	-	-	-	-	0,21	0,23
Szyjka macicy (n = 111 / 13,0) Cervix uteri (n = 111 / 13,0)	57 2	52 1	-	-	1	-	1	2,70	0,35
Moczowód Ureter	2	-	-	-	-	-	-	1,80	0,23
Pęcherz moczowy Urinary bladder	1	1	-	-	-	-	-	0,90	0,12
Przydatki (n = 270 / 31,7) Adnexa (n = 270 / 31,7)	35 1	141 6	6 1	-	-	-	-	3,70	1,18
Moczowód Ureter	1	4	-	-	-	-	-	2,22	0,71
Pęcherz moczowy Urinary bladder	-	2**	1	-	-	-	-	1,48	0,47
Razem (%) Total (%)	330 (38,8)	411 (48,3)	17 (2,0)	2 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)	88 (10,4)	1 (0,1)	1,88
Odszetek uszkodzeń moczowodu (n = 9), pęcherza moczowego (n = 7): Rate of ureteral injury (n = 9), bladder injury (n = 7): • razem (n = 16 / N = 851) total (n = 16 / N = 851) • w poszczególnych rodzajach operacji: in given types of surgery: ◦ moczowód (n = 9) ureter (n = 9) ◦ pęcherz moczowy (n = 7) urinary bladder (n = 7)	1,21	2,19	5,89	-	-	-	2,27	-	-
	0,91	1,22	-	-	-	-	1,136	-	-
	0,30	0,30	5,89	-	-	-	1,136	-	-

\* Podwiązanie moczowodu prawego. Uszkodzenie pęcherza moczowego. Reoperacja w 2. dobie.

\*\* Right ureter ligation. Bladder injury. Reoperation on day 2.

\*\*\* Przetoka pęcherzowo-pochwowa – po 7 miesiącach od operacji.

\*\*\* Vesicovaginal fistula 7 months after surgery.

Tab. 1 C. Uszkodzenia narządów układu moczowego w czasie operacji ginekologicznych z powodu nowotworów złośliwych wewnętrznych narządów płciowych (N = 851)

Tab. 1 C. Urological injury after gynecological surgery performed for malignant cancer of the internal reproductive organs (N = 851)

Rodzaj wykonanej operacji, w której wyniku doszło do uszkodzenia narządów układu moczowego <i>Type of surgery during which urologic injury occurred</i>	Liczba operowanych kobiet. Droga operacji <i>Number of operated women. Route of operation</i>			Rodzaj uszkodzenia moczowodu. Przyczyna schorzenia <i>Type of ureteral injury. Cause of disorder</i>				Rodzaj zabiegu/uszkodzenia pęcherza moczowego <i>Type of surgery/bladder injury</i>	
	Suma <i>Total</i>	Laparotomia <i>Laparotomy</i>	Laparoskopia <i>Laparoscopy</i>	Przecięcie moczowodu <i>Ureter severance</i>	Nacięcie moczowodu prawego, usunięcie kamienia <i>Right ureter incision, stone removal</i>	Zrosty moczowodu (lewego) z esicą <i>Adhesions of the ureter (left) and sigmoid colon</i>	Wycięcie fragmentu ściany <i>Wall fragment excision</i>	Przecięcie ściany <i>Wall transection</i>	
Histerektomia (n = 6) Hysterectomy (n = 6)	6	4 + 2*	2*	1	-	-	1	2 + 2*	
Amputacja trzonu macicy (n = 7) Uterine body amputation (n = 7)	1	1	-	-	-	-	-	1	
Z przydatkami: obustronnie <i>With bilateral salpingo-oophorectomy</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	
Z przydatkami: jednostronnie <i>With unilateral salpingo-oophorectomy</i>	1	1	-	-	1	-	-	-	
Z jajowodami: obustronnie <i>With bilateral salpingectomy</i>	1	1	-	-	-	-	-	1	
Bez przydatków <i>Without the adnexa</i>	4	4	-	-	-	-	-	4	
Wycięcie guza jajnika: lewego, prawego i szyjki macicy (n = 2) <i>Ovarian tumor removal: left, right and cervix (n = 2)</i>	1	1**	1**	1	-	-	-	-	
Stan po histerektomii z przydatkami lewymi <i>Status post hysterectomy with left salpingo-oophorectomy</i>	1	1	-	-	-	1	-	-	
Razem <i>Total</i>	15	12 + 3	3*	2	1	1	1	10	

\* Reoperacje – droga laparotomii – po operacjach wykonanych laparoskopowo.

\*\* Reoperacje – by laparotomy – after laparoscopic procedures.

\*\*\* Reoperacja w 4. dobie. *Nephrostomia interna m. double J.*

\*\*\*\* Reoperacja on day 4. *Nephrostomia interna m. double J.*

Tab. 2 A. Schorzenia i uszkodzenia narządów układu moczowego stwierdzone w wyniku operacji ginekologicznych z powodu schorzeń i nowotworów niezłośliwych (N = 15)

Tab. 2 A. Urological diseases and injury sustained during gynecological surgery for non-malignant disorders and neoplasms (N = 15)

Rodzaj wykonanej operacji, w której w wyniku doszło do uszkodzenia układu moczowego <i>Type of surgery during which urologic injury occurred</i>	Liczba operowanych kobiet. Droga operacji <i>Number of operated women. Route of operation</i>			Nowotwory niezłośliwe trzonu macicy <i>Non-malignant uterine body neoplasms</i>					Nowotwory niezłośliwe jajnika <i>Non-malignant ovarian neoplasms</i>	Inne schorzenia <i>Other disorders</i>	
	Suma <i>Total</i>	Laparotomia <i>Laparotomy</i>	Laparoskopia <i>Laparoscopy</i>	Leiomyoma/ leiomyomata: intramurale, submucosum	Leiomyomata intramuralia unius cellulare	Leiomyomata et endometriosis/ adenomyosis	Leiomyoma partim cellulare et endometriosis	Endometriosis superficialis			
Histerektomia (n = 6) Hysterectomy (n = 6)	4	2 + 2*	2*	–	1	1	1	1*	–	1*	
				Z przydatkami: obustronnie <i>With bilateral salpingo-oophorectomy</i>	–	–	–	–	–	–	–
				Z przydatkami: jednostronnie <i>With unilateral salpingo-oophorectomy</i>	–	–	–	–	–	–	–
Amputacja trzonu macicy (n = 7) <i>Uterine body amputation (n = 7)</i>	1	1	–	–	1	1	1	–	–	–	
				Bez przydatków <i>Without the adnexa</i>	–	–	–	–	–	–	–
				Z przydatkami: obustronnie <i>With bilateral salpingo-oophorectomy</i>	–	–	–	–	–	–	–
Wycięcie guza jajnika (n = 2) <i>Ovarian tumor removal (n = 2)</i>	1	1	1**	1	–	–	–	–	–	1**	
				Z jajowodami: obustronnie <i>With bilateral salpingectomy</i>	–	–	–	–	–	–	–
				Bez przydatków <i>Without the adnexa</i>	–	–	–	–	–	–	–
Razem <i>Total</i>	15	12 + 3	3	4	1	4	1	2	2	1	

\* Śródoperacyjna naprawa uszkodzenia pęcherza moczowego w czasie histerektomii wykonywanych drogą laparoskopową.

\*\* Intraoperacyjna naprawa uszkodzenia pęcherza moczowego w czasie histerektomii wykonywanych drogą laparoskopową.

\*\*\* Reoperacja w 4. dobie po wycięciu przydatków lewych.

\*\*\*\* Reoperacja na dzień 4 po lewej salpingo-oophorectomy.

Tab. 2 B. Nowotwory niezłośliwe i schorzenia narządów płciowych u chorych z uszkodzeniami narządów układu moczowego w wyniku operacji ginekologicznych (N = 15)

Tab. 2 B. Non-malignant neoplasms and disorders of the reproductive organs in patients with urological injury after gynecological surgery (N = 15)

Rodzaj wykonanej operacji, w której wyniku doszło do uszkodzenia układu moczowego <i>Type of surgery during which urologic injury occurred</i>	Liczba operowanych kobiet. Droga operacji <i>Number of operated women. Route of operation</i>			Uszkodzenia narządów układu moczowego i powikłania po operacjach uroginekologicznych <i>Urological injury and complications after uroginological surgeries</i>				Schorzenia operowanych pacjentek <i>Disorders in the operated patients</i>			
	Suma <i>Total</i>	Laparotomia <i>Laparotomy</i>	Laparoskopia <i>Laparoscopy</i>	Uszkodzenie ściany pęcherza moczowego: rozwarstwienie, nacięcie, przetknięcie <i>Urinary bladder wall injury: separation, incision, puncture</i>	Nacięcie cewki moczowej <i>Urethral incision</i>	Zatrzymanie moczu – po operacji z użyciem TOT <i>Urinary retention – after surgery with TOT</i>	Wysiłkowe nieдержание moczu <i>Stress urinary incontinence</i>	Obniżenie mocy i pochwy, wysyłkowe nieдержание moczu <i>Lowering of the uterus and vagina, stress urinary incontinence</i>	Obniżenie mocy i pochwy <i>Lowering of the uterus and vagina</i>	Wypadanie pochwy i szyjki mocy <i>Uterine and cervical prolapse</i>	
Operacja sposobem Burcha <i>Burch's surgery</i>	2	1* + 1**	1**	2	-	-	2	-	-	-	
Wycięcie włókniaka pochwy i prolift przedni <i>Removal of vaginal fibroma and anterior prolift</i>	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-	
Prolift przedni <i>Anterior prolift</i>	2	-	-	2	-	-	-	1	-	-	
Prolift przedni i tylny <i>Anterior and posterior prolift</i>	1	-	-	1	-	-	-	-	-	1	
Suspensio uteri m. perigeae. Plastyka tylna pochwy <i>Suspensio uteri m. perigeae. Posterior vaginoplasty</i>	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	
TOT – szycie cewki moczowej <i>TOT – urethral suture</i>	2	-	-	1	1	1	2	-	-	-	
Razem <i>Total</i>	9	2	1**	8	1	1	4	2	-	1	

\* Korekta uszkodzenia; w 1. dobie po operacji.

\*\* Injuriy correction; day 1 after surgery.

\*\*\* Korekta uszkodzenia drogą laparotomii; śródoperacyjnie.

\*\*\* Injuriy correction in laparotomy; intraoperatively.

TOT (transobturator tape) – taśma transobturacyjna.

TOT – transobturator tape.

Tab. 3. Operacje uroginekologiczne powikłane uszkodzeniem narządów układu moczowego (N = 9)

Tab. 3. Uroginological surgeries complicated with urological injury (N = 9)

Badany parametr <i>Parameter</i>	Średnia <i>Average</i>	Zakres <i>Range</i>	SD
Wiek <i>Age</i>	58,81	45–76	10,20
Masa ciała <i>Body weight</i>	73,44	55–110	16,31
BMI	28,68	20,92–44,00	6,55

**BMI** (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała; **SD** (*standard deviation*) – odchylenie standardowe.  
**BMI** – *body mass index*; **SD** – *standard deviation*.

Tab. 4. Wiek, masa ciała i BMI pacjentek z uszkodzeniem narządów układu moczowego, operowanych z powodu nowotworów złośliwych narządów płciowych (N = 16)

Tab. 4. Age, body weight and BMI of patients with urological injury sustained during surgery for malignant genital cancer (N = 16)

Uszkodzenia struktur układu moczowego stwierdzono po:

- histerektomii – 19 przypadków;
  - amputacji trzonu macicy – 8 przypadków;
  - wycięciu guza/guzów jajnika – 4 przypadki;
  - operacjach uroginekologicznych – 9 przypadków.
- Wśród przypadków uszkodzeń narządów układu moczowego u większości – 27 (67,5%) – kobiet wykonano duże operacje ginekologiczne. W 14 (51,9%) przypadkach przeprowadzono je z powodu nowotworów złośliwych narządów płciowych, w tym 1 (3,7%) przypadek dotyczył nowotworu granicznego jajnika (tab. 1 B). Szczegóły operacji przedstawiono w tab. 1 A, B, C, 2 A i B oraz 3 i 6. Odnotowano następujące uszkodzenia poszczególnych narządów układu moczowego:
- cewki moczowej – 1 przypadek po operacji uroginekologicznej;
  - pęcherza moczowego – 26 przypadków, w tym 8 po operacjach uroginekologicznych;
  - przetoka pęcherzowo-pochwowa – 1 przypadek, stwierdzona po 7 miesiącach od wycięciu fragmentu ściany pęcherza moczowego z przerzutem nowotworowym;
  - moczowodu (jednostronne) – 12 przypadków;
  - moczowodu i pęcherza moczowego – 1 przypadek.

Konieczność usunięcia nerki lewej w 6. dobie po operacji zaszła z powodu wycięcia fragmentu moczowodu w czasie histerektomii z przydatkami lewymi.

Uszkodzenie ściany pęcherza moczowego odnotowano w 26 przypadkach (tab. 1 A, 2 A i 3). W czasie operacji ginekologicznych w 16 przypadkach było to przecięcie ściany pęcherza moczowego, w 2 przypadkach wycięto fragment ściany pęcherza z przerzutem nowotworu złośliwego. W 1 z tych 2 przypadków – po 7 miesiącach od pierwotnej operacji – stwierdzono przetokę pęcherzowo-pochwową (tab. 1 A i 2 A).

W czasie operacji uroginekologicznych 7 z 8 przypadków tego powikłania zaopatrzone śródoperacyjnie, natomiast 1 przypadek w 1. dobie – po operacji pierwotnej.

Badane parametry (liczba / procent) <i>Parameter</i> ( <i>number / percentage</i> )	Liczba porodów (średnia / zakres) <i>Number of deliveries (average / range)</i>		
	Razem (%) <i>Total (%)</i>	Drogami natury <i>Natural delivery</i>	Cięcie cesarskie <i>Cesarean section</i>
Liczba rodzących (n = 13 / 81,3%) <i>Number of patients who gave birth</i> (n = 13 / 81.3%)	36	33	1
Liczba kobiet, które nie rodziły (n = 3 / 18,7%) <i>Number of patients who did not give birth</i> (n = 3 / 18.7%)	(2,8 / 1–7)	(1–7)	(2)
Liczba rodzących drogami natury (n = 11 / 84,6%) <i>Number of patients with natural birth</i> (n = 11 / 84.6%)	–	33 (3,0 / 1–7)	–
Liczba rodzących drogami natury i przez cięcie cesarskie (n = 1 / 7,7%) <i>Number of patients with natural birth and cesarean section</i> (n = 1 / 7.7%)	–	1 (1)	1 (1)
Liczba rodzących przez cięcie cesarskie (n = 1 / 7,7%) <i>Number of patients with cesarean section</i> (n = 1 / 7.7%)	–	–	1 (2,0)

Tab. 5. Porody pacjentek z uszkodzeniami moczowodu i pęcherza moczowego, operowanych z powodu nowotworów złośliwych narządów płciowych (N = 16)

Tab. 5. Delivery in patients with ureteral and bladder injury sustained in surgery for malignant genital cancer (N = 16)

In urogynecological surgery, 7 of 8 cases of this complication were managed intraoperatively, whilst 1 case was corrected 1 day after the primary surgery. One case of urethral injury occurred on the 2<sup>nd</sup> day after surgery for urinary incontinence using transobturator tape (TOT). The injury was managed with single sutures, and Foley catheter was inserted for 7 days (Tab. 3).

Of 13 cases of surgeries on the ureters, 11 were associated with their injury and 2 with their diseases. All of them were unilateral: left in 8 cases (61.5%) and right in 5 cases (38.5%).

Ureteral injury constituted 32.5% of all urological injuries and 41.9% of injuries secondary to 31 gynecological surgeries. Among women with malignant cancer as well as with non-malignant tumors and diseases, these injuries were noted in 9 (56.3%) and 4 (26.7%) cases, respectively (Tab. 1 A, 6). Ten (76.9%) cases of ureteral injury, including 1 (7.7%) injury concomitant with urinary bladder injury, occurred during major gynecological surgery. During and after surgeries for ovarian tumors, 3 (23.1%) cases of ureteral injury were diagnosed, including 1 after a surgery for malignant ovarian cancer (Tab. 1 A, 2 A).

It is ideal when urological injury is identified during the surgery. However, these complications are not always recognized intraoperatively. This is also associated with the coexistence of urological conditions and diseases of other abdominal and pelvic organs.

Rodzaj wykonanej operacji, w której wyniku doszło do uszkodzenia narządów układu moczowego <i>Type of surgery during which urologic injury occurred</i>	Liczba operowanych kobiet (N = 31), droga operacji: laparotomia (N = 28), laparoscopia < laparotomia (N = 3) <i>Number of operated women (N = 31), route of operation: laparotomy (N = 28), laparoscopy &lt; laparotomy (N = 3)</i>		Rodzaj uszkodzenia moczowodu. Przyczyna schorzenia (N = 12 – 38,7%) <i>Type of ureteral injury. Cause of disorder (N = 12, 38,7%)</i>							Uszkodzenie: moczowodu (N = 1 – 3,2%) <i>Injury: urinary bladder, ureter (N = 1, 3,2%)</i>	Rodzaj operacji/ uszkodzenia pęcherza moczowego (N = 18 – 58,1%) <i>Type of surgery/urinary bladder injury (N = 18, 58,1%)</i>	
	Suma <i>Total</i>	Laparotomia <i>Laparotomy</i>	Laparoscopia <i>Laparoscopy</i>	Wycięcie odninka <i>Segment excision</i>	Odcięcie <i>Severance</i>	Przecięcie ściany <i>Wall transection</i>	Nacięcie ściany <i>Wall Incision</i>	Nacięcie moczowodu prawego, usunięcie kamienia <i>Right ureter incision, stone removal</i>	Zrosty moczowodu lewego z esicą <i>Adhesions of the ureter (left) and sigmoid colon</i>			Przecięcie ściany, podwiązanie moczowodu prawego <i>Wall transection, right ureter ligation</i>
Histerektomia (n = 19 – 61,3%) <i>Hysterectomy (n = 19, 61,3%)</i>	4	4	-	-	1	2	-	-	-	-	-	1
	14	14	2	-	3	-	-	-	1	-	3	6
Z limfadenektomią <i>With lymphadenectomy</i>	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Z przydatkami: obustronnie <i>With bilateral salpingo-oophorectomy</i>	14	14	2	-	3	-	-	-	1	-	3	6
Z przydatkami: jednostronnie <i>With unilateral salpingo-oophorectomy</i>	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Amputacja trzonu macicy (n = 8 – 25,8%) <i>Uterine body amputation (n = 8, 25,8%)</i>	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Z przydatkami: obustronnie <i>With bilateral salpingo-oophorectomy</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Z przydatkami: jednostronnie <i>With unilateral salpingo-oophorectomy</i>	1	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Z jajowodami: obustronnie <i>With bilateral salpingectomy</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Bez przydatków <i>Without the adnexa</i>	4	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
Wycięcie guza/guzów jajnika (n = 4 – 12,9%) (w tym stan po histerektomii z przydatkami lewymi) <i>Removal of ovarian tumor/ tumors (n = 4, 12,9%) (including status post hysterectomy with left salpingo-oophorectomy)</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Prawego i szyjki macicy <i>Right and cervix</i>	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Razem <i>Total</i>	31	31	3*	1	6	2	1	1	1	3	15	

\* Konwersja laparoskopii do laparotomii.

\* Conversion of laparoscopy to laparotomy.

Tab. 6. Rodzaj uszkodzeń i schorzeń narządów układu moczowego odnotowanych w czasie operacji ginekologicznych (N = 31)

Tab. 6. Type of urological injury and disorders noted during gynecological surgery (N = 31)

Jeden przypadek uszkodzenia cewki moczowej miał miejsce w czasie operacji z powodu zatrzymania moczu w 2. dobie po operacji nietrzymania moczu z zastosowaniem taśmy transobturacyjnej (*transobturator tape*, TOT). Przecięcie zaopatrzone warstwowo szwami pojedynczymi, założono cewnik Foleya na 7 dni (tab. 3).

Wśród 13 przypadków operacji moczowodów 11 było związanych z ich uszkodzeniem, natomiast 2 przypadki – ze schorzeniami moczowodów. Wszystkie były jednostronne, w 8 (61,5%) przypadkach lewostronne, w 5 (38,5%) prawostronne.

Wśród wszystkich uszkodzeń struktur układu moczowego uszkodzenia moczowodu stanowiły 32,5%, natomiast w grupie 31 operacji ginekologicznych – 41,9%. Uszkodzenia te u kobiet z nowotworami złośliwymi oraz schorzeniami i nowotworami niezłośliwymi odnotowano odpowiednio w 9 (56,3%) i 4 (26,7%) przypadkach (tab. 1 A, 6). Dziesięć (76,9%) przypadków uszkodzeń moczowodu, w tym 1 (7,7%) łącznie z uszkodzeniem pęcherza moczowego, miało miejsce w czasie dużych operacji ginekologicznych. Podczas operacji guzów jajnika i po nich odnotowano 3 (23,1%) przypadki uszkodzenia moczowodu, w tym 1 po operacji nowotworu złośliwego jajnika (tab. 1 A, 2 A).

Optymalna jest sytuacja rozpoznania uszkodzenia narządów układu moczowego w momencie przeprowadzanej operacji. Jednak nie zawsze jest ono zauważone śródoperacyjnie. Związane jest to również ze współwystępowaniem schorzeń urologicznych oraz innych narządów jamy brzusznej i miednicy mniejszej.

W 6 przypadkach rozpoznanie uszkodzenia i wdrożenie leczenia nastąpiło w okresie pooperacyjnym:

- w 1. dobie – nacięcie ściany pęcherza moczowego w czasie operacji uroginekologicznej (tab. 3);
- w 2., 6. i 10. dobie – uszkodzenie moczowodu po operacjach onkologicznych;
- w 4. dobie po operacji nowotworu niezłośliwego jajnika lewego drogą laparoskopową (tab. 1 A, 2 A);
- po 7 miesiącach stwierdzono przetokę pęcherzowo-pochwową u pacjentki po wykonanej histerektomii z przydatkami obustronnie i wycięciu fragmentu ściany pęcherza moczowego z naciekiem nowotworowym (tab. 1 B).

W czasie operacji wykonywanych drogą laparoskopową odnotowano 4 przypadki uszkodzenia struktur układu moczowego, w tym 3-krotnie uszkodzenie pęcherza moczowego i 1 przypadek przecięcia moczowodu lewego (tab. 2 A, 2 B, 3). Operacje naprawcze przeprowadzono drogą laparotomii.

Bardzo często w przypadkach uszkodzeń struktur układu moczowego i współwystępowania schorzeń chirurgicznych w czasie operacji ginekologicznych niezbędny jest udział lekarzy specjalistów urologii i/lub chirurgii. W prezentowanym materiale specjaliści urologicy uczestniczyli w 17 operacjach naprawczych, w tym w 2 operacjach uroginekologicznych. W przypadku uszkodzenia cewki moczowej

Detection and treatment of injury were postoperative in 6 cases:

- on day 1 after surgery: bladder wall incision during a urogynecological surgery (Tab. 3);
- on day 2, 6 and 10 after surgery: ureteral injury after oncological surgeries;
- on day 4 after laparoscopic surgery for non-malignant tumor of the left ovary (Tab. 1 A, 2 A);
- 7 months after the surgery: a vesicovaginal fistula in a patient after hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and excision of a bladder wall fragment with a neoplastic infiltration (Tab. 1 B).

During laparoscopic procedures, there were 4 cases of urological injury, including 3 injuries to the urinary bladder and 1 case of severed left ureter (tab. 2 A, 2 B, 3). Repair surgeries were also laparoscopic.

The participation of specialist urologists and/or surgeons is very often necessary during repair procedures performed for urological injuries sustained during gynecological surgeries. In the material presented above, specialist urologists participated in 17 repair operations, including 2 urogynecological procedures. In the case of urethral repair, the surgery was performed after telephone consultation with a specialist urologist.

The participation of specialist surgeons was necessary during 6 operations, including 5 during which a urologist was also present.

Surgery for genital malignancy requires undertaking security measures and blood or blood product transfusion, if needed. Transfusion was required in 12 (75%) women [average 2.6 units (U) of packed red blood cells (RBCs) per 1 operated individual]. In 3 (18.7%) cases when intraoperative blood loss was assessed as greater than 1 liter, 4–5 U of RBCs were transfused.

## Statistical analysis

Individual hypotheses were verified using the Student's *t*-test.

A decision whether to refute a hypothesis was made on the basis of a calculated (two-sided) *p* value by comparing it with the cut-off value equaling 0.1.

A statistical analysis was performed for samples where the complication fraction was higher than 0. Complication rates were verified in pairs for surgeries on a given organ.

For the uterine body, hysterectomy with lymphadenectomy could be compared with hysterectomy. Similar comparisons were made for the cervix. For the adnexa, the samples included hysterectomy with lymphadenectomy, hysterectomy, uterine body amputation, and salpingo-oophorectomy. In all the cases, the rate of injury was non-zero. For the uterine body, the rate of injury after hysterectomy with lymphadenectomy was compared with the one after hysterectomy. The *p* value equaled 0.510. The analysis suggests that there are no grounds for refuting the hypothesis about the equivalence of the injury fraction for the two types of



operacja naprawcza została wykonana po telefonicznym uzgodnieniu ze specjalistą urologiem.

Udział lekarzy specjalistów chirurgii konieczny był w 6 operacjach, w tym w 5 również z udziałem urologa.

Operacje w przypadkach nowotworów złośliwych narządów płciowych wymagają zabezpieczenia i w razie konieczności przetoczenia krwi i preparatów krwi. Transfuzje w tej grupie operowanych konieczne były u 12 (75%) kobiet [średnio 2,6 jednostek (j.) koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) na 1 operowaną osobę]. W 3 (18,7%) przypadkach, w których utrata krwi w czasie operacji została oceniona na ponad 1 litr, przetoczono 4–5 j. KKCz.

### Analiza statystyczna

Do weryfikacji poszczególnych hipotez zastosowano test *t*-Studenta.

Decyzję o odrzuceniu hipotezy podejmowano na podstawie wyznaczonej wartości *p* (dwustronnej), porównując ją z wartością graniczną równą 0,1.

Badaniu statystycznemu poddano próby, w których frakcja powikłań była większa od 0. Weryfikowano parami częstości powikłań w przypadku operacji ustalonego narządu.

W przypadku trzonu macicy możliwe było porównanie zabiegów histerektomii z limfadenektomią i histerektomii. Podobne porównanie wykonano dla szyjki macicy. Dla przydatków próby obejmowały zabiegi histerektomii z limfadenektomią, histerektomii, amputacji trzonu macicy oraz wycięcia przydatków. We wszystkich wymienionych przypadkach odsetek uszkodzeń był niezerowy. W przypadku trzonu macicy porównano odsetki uszkodzeń w czasie operacji histerektomii z limfadenektomią i histerektomii. Wyznaczono wartość  $p = 0,510$ . Z analizy wynika, że nie ma podstaw do odrzucenia hipotezy o równości frakcji uszkodzeń dla obu typów zabiegów. Różnice częstości uszkodzeń w przypadku histerektomii z limfadenektomią i histerektomii nie są statystycznie istotne.

Dla zabiegów w przypadku schorzeń szyjki macicy wartość *p* obliczona dla testu o równości frakcji uszkodzeń w przypadku histerektomii z limfadenektomią i histerektomii wyniosła 0,612. Tak więc różnice częstości uszkodzeń w przypadku histerektomii z limfadenektomią i histerektomii nie są statystycznie istotne.

Dla operacji przy rozpoznaniu chorób przydatków wartości *p* zestawiono w tab. 7 A.

Stwierdzić można statystycznie istotną różnicę częstości uszkodzeń w przypadku zabiegów wycięcia przydatków i amputacji trzonu macicy. Niestety należy podkreślić, że próba obejmująca operacje amputacji trzonu macicy jest bardzo mała, co może powodować wystąpienie dodatkowego błędu w przypadku stosowania testu *t*-Studenta.

Obserwując odsetek powikłań w postaci uszkodzeń narządów układu moczowego (moczowodów i pęcherza moczowego), można stwierdzić, że jest on największy w przypadku operacji z powodu nowotworów przydatków. Jest on prawie 6-krotnie większy w porównaniu z nowotworami trzonu

procedures. The difference between the rate of injury after hysterectomy with lymphadenectomy and the one after hysterectomy was not statistically significant.

As for cervical pathology, the *p* value calculated for the test regarding the equivalence of injury fractions in hysterectomy with lymphadenectomy and hysterectomy was 0.612. This means that the difference between the rate of injury after hysterectomy with lymphadenectomy and the one after hysterectomy was not statistically significant.

As for surgeries in patients with adnexal diseases, the *p* values are listed in Tab. 7 A.

A statistically significant difference in the rate of injuries can be found regarding salpingo-oophorectomy and uterine body amputation. Unfortunately, it must be underlined that a sample with uterine body amputation was very small, which might additionally bias the Student's *t*-test.

When analyzing the rate of urological complications (ureteral and bladder injury), it seems to be the highest in the case of surgeries conducted for adnexal tumors. It is almost 6-fold higher compared to that in endometrial cancer, and 1.3-fold higher compared to that in cervical malignancy. Moreover, when comparing the uterine body and cervix, the complication rate was 4.2 times higher for surgeries conducted due to cervical cancer. The values obtained in the analysis of the occurrence of these injuries in individual organs are presented in Tab. 7 B.

The following conclusions can be drawn from the obtained results:

1. The difference between the rate of urological injury sustained during surgeries on the uterine body and cervix is statistically significant ( $p = 0.05299$ ).
2. The difference between the rate of urologic injury sustained during surgeries on the uterine body and adnexa is statistically significant ( $p = 0.002246$ ).

The results concerning ureteral injury sustained during hysterectomy with lymphadenectomy and hysterectomy without lymph node dissection were compared using the two-sided Student's *t*-test. The value  $p = 0.69$  was obtained, which means the lack of statistical significance of this form of injury. Complication rates after salpingo-oophorectomy were also confronted with analogous rates after hysterectomy with lymphadenectomy and hysterectomy. The obtained values  $p = 0.8460$  and  $p = 0.9498$ , respectively, suggest that these rates are also non-significant.

As for urinary bladder injury, hysterectomy with lymphadenectomy, hysterectomy, uterine body amputation and salpingo-oophorectomy were compared using two-sided Student's *t*-test. The *p*-values obtained in this analysis are presented in Tab. 7 C.

These results lead to the following conclusions:

1. The difference between the rate of bladder injury during hysterectomy with lymphadenectomy and uterine body amputation is statistically significant ( $p = 0.003$ ).
2. The difference between the rate of bladder injury during hysterectomy and uterine body amputation is also statistically significant ( $p = 0.06$ ).

macy i 1,3 raza większy w przypadku operacji nowotworów szyjki macicy. Jednocześnie, porównując trzon macicy i szyjkę macicy, uzyskano 4,2 raza większy odsetek powikłań w przypadku operacji z powodu nowotworów szyjki macicy. Wartości otrzymane w wyniku analizy występowania tych uszkodzeń w poszczególnych narządach przedstawiono w tab. 7 B.

Na podstawie uzyskanych wyników można wyciągnąć następujące wnioski:

1. Różnica częstości uszkodzeń układu moczowego w trakcie operacji trzonu i szyjki macicy jest statystycznie istotna ( $p = 0,05299$ ).
2. Różnica częstości uszkodzeń układu moczowego w trakcie operacji trzonu macicy i przydatków jest statystycznie istotna ( $p = 0,002246$ ).

Wyniki dotyczące uszkodzeń moczowodu podczas histerektomii z limfadenektomią i histerektomii bez wycinania węzłów chłonnych dwustronnie porównano testem *t*-Studenta. Otrzymano wartość  $p = 0,69$ , co pozwala stwierdzić brak istotności statystycznej, jeżeli chodzi o ten rodzaj uszkodzeń. Podobnie skonfrontowano odsetki powikłań po zabiegu wycięcia przydatków z analogicznymi odsetkami po zabiegach histerektomii z limfadenektomią i histerektomii; otrzymano wartości (odpowiednio)  $p = 0,8460$  i  $p = 0,9498$ , co oznacza, że różnice częstości również nie są statystycznie istotne.

W przypadku uszkodzeń pęcherza moczowego porównano histerektomię z limfadenektomią, histerektomię, amputację trzonu macicy i operację wycięcia przydatków, wykorzystując również dwustronny test *t*-Studenta. Wartości  $p$  otrzymane w wyniku analizy przedstawiono w tab. 7 C.

Na podstawie uzyskanych wyników można wyciągnąć następujące wnioski:

1. Różnica częstości uszkodzeń pęcherza moczowego w trakcie operacji histerektomii z limfadenektomią i amputacji trzonu macicy jest statystycznie istotna ( $p = 0,003$ ).
2. Różnica częstości uszkodzeń pęcherza moczowego w trakcie operacji histerektomii i amputacji trzonu macicy także jest statystycznie istotna ( $p = 0,06$ ).
3. Pozostałe różnice częstości uszkodzeń nie są statystycznie istotne.

## OMÓWIENIE

Uszkodzenia dróg moczowych stanowią powikłanie w przypadku około 1% wszystkich operacji ginekologicznych<sup>(17)</sup>. Częstość powstawania uszkodzeń moczowodów lub pęcherza moczowego po operacjach ginekologicznych ocenia się na 0,5–0,8% operowanych kobiet, odsetek ten wzrasta do powyżej 3% w sytuacji wycięcia macicy z przydatkami. Prawdopodobieństwo wystąpienia uszkodzenia dróg moczowych jest 2-krotnie wyższe w przypadku usuwania macicy z przydatkami z powodu raka szyjki lub trzonu macicy w stadium klinicznego zaawansowania  $\geq T2$  (II wg International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)<sup>(16)</sup>.

Wartość $p$ <i>p-value</i>	Histerektomia <i>Hysterectomy</i>	Amputacja trzonu macicy <i>Uterine body amputation</i>	Wycięcie przydatków <i>Salpingo- oophorectomy</i>
Histerektomia z limfadenektomią <i>Hysterectomy with lymphadenectomy</i>	0,705	0,147	0,848
Histerektomia <i>Hysterectomy</i>	–	0,162	0,425
Amputacja trzonu macicy <i>Uterine body amputation</i>	–	–	0,052

Tab. 7 A. Uszkodzenia narządów układu moczowego w operacjach przydatków

Tab. 7 A. Urological injury during surgeries on the adnexa

Wartość $p$ <i>p-value</i>	Szyjka macicy <i>Cervix uteri</i>	Przydatki <i>Adnexa</i>
Trzon macicy <i>Body of the uterus</i>	0,05299	0,002246
Szyjka macicy <i>Cervix uteri</i>	–	0,6248

Tab. 7 B. Uszkodzenia narządów układu moczowego w operacjach poszczególnych narządów

Tab. 7 B. Urological injury during surgeries on given organs

Wartość $p$ <i>p-value</i>	Histerektomia <i>Hysterectomy</i>	Amputacja trzonu macicy <i>Uterine body amputation</i>	Wycięcie przydatków <i>Salpingo- oophorectomy</i>
Histerektomia z limfadenektomią <i>Hysterectomy with lymphadenectomy</i>	0,2680	0,003042	0,3143
Histerektomia <i>Hysterectomy</i>	–	0,0649	0,8893
Amputacja trzonu macicy <i>Uterine body amputation</i>	–	–	0,1899

Tab. 7 C. Uszkodzenia pęcherza moczowego w poszczególnych operacjach

Tab. 7 C. Bladder injuries in given surgeries

3. The remaining differences in the rate of injury are not statistically significant.

## DISCUSSION

Urological injury is a complication of approximately 1% of all gynecological surgeries<sup>(17)</sup>. The occurrence of ureteral or bladder injuries in gynecological surgery ranges from 0.5 to 0.8% and increases to over 3% in cases of hysterectomy with salpingo-oophorectomy. The likelihood of urological injury is twice as high in hysterectomy with salpingo-oophorectomy performed due to cervical or endometrial cancer  $\geq T2$  (II according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)<sup>(16)</sup>.

Odsetek uszkodzeń poszczególnych struktur układu moczowego w czasie operacji onkologicznych wyniósł wśród dużych operacji (histerektomii, histerektomii z limfadenektomią, amputacji trzonu macicy z przydatkami) oraz zabiegów wycięcia przydatków odpowiednio 1,85% (14 przypadków) i 2,25% (2 przypadki). Odsetki te mieściły się w zakresach wartości prezentowanych w piśmiennictwie.

Odsetek uszkodzeń narządów układu moczowego wśród przypadków operacji z powodu nowotworów złośliwych szyjki macicy i przydatków (2,70% i 3,70%) był odpowiednio 4- i 5-krotnie wyższy niż w przypadkach trzonu macicy (0,64%).

Uszkodzenia struktur układu moczowego nie zawsze są zauważane śródoperacyjnie w czasie wykonywanej operacji. W prezentowanym materiale zdarzyło się to 5-krotnie, w tym raz w czasie operacji uroginekologicznej.

Uszkodzenie cewki moczowej – 1 (2,5%) przypadek – jest rzadkim urazem jatrogennym w czasie operacji ginekologicznych.

Leczenie uszkodzenia ściany pęcherza jest prawie zawsze operacyjne. Polega na zszyciu uszkodzonego miejsca oraz drenażu przestrzeni pozaotrzewnowej i przedpęcherzowej, a także otrzewnej w przypadku uszkodzeń wewnątrzotrzewnowych. Zachowawczo można leczyć tylko niewielkie uszkodzenie ściany pęcherza, pozaotrzewnowe, utrzymując w pęcherzu cewnik przez 7–10 dni.

W czasie operacji z powodu nowotworów złośliwych uszkodzenie pęcherza moczowego odnotowano w 7 (43,75%) przypadkach, co stanowiło 0,82% wszystkich 851 operacji onkologicznych.

W piśmiennictwie występowanie przetoki pęcherzowo-pochwowej w wyniku przebytych operacji ginekologicznych odnotowano w 28,8% operowanych z powodu choroby nowotworowej narządu płciowego<sup>(11)</sup>. W leczeniu tego powikłania po pierwszym zabiegu naprawczym dobre wyniki leczenia operacyjnego osiągnęte są w 88%<sup>(16)</sup>.

W prezentowanym materiale 1 (0,117% operacji onkologicznych) przypadek przetoki pęcherzowo-pochwowej stwierdzono po 7 miesiącach od histerektomii z przydatkami i po wycięciu fragmentu ściany pęcherza moczowego z przerzutem nowotworowym. Pacjentka była leczona z wynikiem pozytywnym w oddziale urologii.

W wielu badaniach oceniających częstość urazów narządów moczowych w procedurach ginekologicznych obserwowano uraz moczowodów w zakresie 0,1–2,5%<sup>(18–21)</sup>.

Autorzy koreańscy odnotowali występowanie urazu moczowodowego u 1,1% kobiet operowanych drogą laparoskopową, podobnie jak w przypadku laparotomii (1,2%), oraz znacząco wyższą częstość występowania urazu moczowodu w przypadkach z czynnikami ryzyka. Według nich zabiegi ginekologiczne drogą laparotomii zwiększają możliwości wczesnego wykrywania i śródoperacyjnej naprawy urazu moczowodu u pacjentek z czynnikami ryzyka jego wystąpienia<sup>(22)</sup>.

Uszkodzenia moczowodu lewego i prawego odnotowano odpowiednio w 5 (55,6%) i 4 (44,4%) przypadkach.

The proportion of injury inflicted on individual urinary tract structures during oncological surgeries was 1.85% (14 cases) for major surgeries (hysterectomy, hysterectomy with lymphadenectomy, and amputation of the uterine body with adnexa) and 2.25% for salpingo-oophorectomy (2 cases). These rates are within the ranges presented in the literature.

Compared to the rate of urological injury in endometrial cancer (0.64%), complication rates in patients undergoing surgery for cervical and adnexal malignancy were 4 and 5 times higher (2.70% and 3.70%), respectively.

Urological injury is not always recognized intraoperatively. In the presented material, this situation occurred 5 times, including once during a urogynecological surgery.

Urethral injury (1 case, 2.5%) is a rare iatrogenic complication of gynecological surgery.

Bladder wall injury almost always requires surgical correction. It consists in suturing the injured site as well as performing extraperitoneal and antevsical drainage, and possibly also peritoneal drainage in the case of intraperitoneal injury. Only minor extraperitoneal injuries can be treated conservatively by maintaining a catheter in the bladder for 7–10 days.

During surgery for malignant tumors, urinary bladder injury was noted in 7 (43.75%) cases, which constituted 0.82% of all 851 oncological surgeries.

According to the literature, the occurrence of a vesicovaginal fistula secondary to gynecological operation is noted in 28.8% of patients treated for genital cancer<sup>(11)</sup>. In the treatment of this complication, satisfactory outcomes after the first repair procedure are noted in 88% of cases<sup>(16)</sup>.

In the material presented herein, 1 vesicovaginal fistula (0.117% of oncological surgeries) was detected 7 months after hysterectomy with salpingo-oophorectomy and excision of a bladder wall fragment with a neoplastic metastasis. The patient was treated at the urology department with a positive outcome.

A number of authors who have assessed the rate of urological complications after gynecological procedures have observed ureteral injury in 0.1–2.5% of cases<sup>(18–21)</sup>.

Korean authors have reported ureteral injury in 1.1% of women undergoing laparoscopy (a rate for laparotomy was similar: 1.2%) and a significantly higher rate of ureteral injury in patients with risk factors. It has been concluded that laparotomy in gynecological surgery increases the likelihood of early detection and intraoperative correction of ureteral injury in patients with risk factors<sup>(22)</sup>.

Left and right ureter injury was noted in 5 (55.6%) and 4 (44.4%) cases, respectively.

Chłosta et al. have stated that most ureteral injuries were left-sided (13/17) and nearly all (16/17) occurred after hysterectomy with salpingo-oophorectomy<sup>(16)</sup>.

Ureteral injury frequently remains unrecognized during surgery. Injury that has not been detected during the primary procedure is considered late<sup>(3,13)</sup>.

Chłosta i wsp. stwierdzili, że większość przypadków uszkodzenia moczowodu dotyczyła strony lewej (13/17) i prawie wszystkie (16/17) odnotowali po operacji usunięcia macicy z przydatkami<sup>(16)</sup>.

Uszkodzenie moczowodu często nie jest rozpoznawane w czasie operacji. Uszkodzenie nierozpoznane w trakcie zabiegu, w czasie którego ono wystąpiło, uznawane jest za późne<sup>(3,13)</sup>.

W trakcie ginekologicznych zabiegów otwartych częstość śródoperacyjnego rozpoznania urazu moczowodu sięga 30%, natomiast w trakcie zabiegów laparoskopowych nie przekracza kilku procent<sup>(23)</sup>.

Wśród 31 operacji ginekologicznych uszkodzenie moczowodu stanowiło 41,9% uszkodzeń struktur układu moczowego. Większość (61,5%) uszkodzeń moczowodu miała miejsce po stronie lewej. W 9 (69,2%) przypadkach wystąpiły one w czasie histerektomii z przydatkami, w 1 (7,7%) przypadku operacja z powodu schorzenia urologicznego została wykonana w czasie amputacji trzonu macicy z przydatkami lewymi.

Uszkodzenia te wśród kobiet z nowotworami złośliwymi oraz schorzeniami i nowotworami niezłośliwymi odnotowano odpowiednio w 9 (56,3%) (w tym 1 przypadek z pęcherzem moczowym) i 4 (16,7%) przypadkach.

Wśród 851 operacji onkologicznych odsetek tego powikłania wyniósł 1,06%.

Uszkodzenia moczowodu w 8 (88,9%) przypadkach miały miejsce w czasie histerektomii z przydatkami i w 1 (11,1%) przypadku – w czasie wycięcia guza jajnika lewego (tab. 1 A). Śródoperacyjne rozpoznanie uszkodzenia moczowodu zostało ustalone w 6 (66,7%) przypadkach. Rozpoznanie tego uszkodzenia w 3 (33,3%) przypadkach nastąpiło w czasie relaparotomii, w 2., 6. i 10. dobie po operacji (tab. 1 A).

Wśród 13 przypadków uszkodzenie moczowodu zostało rozpoznane śródoperacyjnie 9 (69,2%) razy. Natomiast w okresie pooperacyjnym zdiagnozowano je 4-krotnie (30,8%), w tym 1 przypadek dotyczył przecięcia moczowodu w czasie operacji torbieli jajnika drogą laparoskopową.

Wycięcie nerki w 6. dobie po operacji onkologicznej (histerektomii z przydatkami lewymi) było konieczne z powodu usunięcia fragmentu moczowodu.

W pozostałych przypadkach ostateczne wyniki leczenia uszkodzeń narządów układu moczowego były pomyślne.

Według danych z piśmiennictwa uwzględniających wszystkie zabiegi nawet 76% uszkodzeń moczowodów pozostaje nierozpoznanych w momencie uszkodzenia. Niektórzy autorzy podają ponad 60% rozpoznania śródoperacyjnych<sup>(13,23)</sup>.

Pewne techniki stosowane podczas histerektomii mogą zapobiegać temu powikłaniu. W badaniu oceniającym 1163 histerektomie wewnątrzpowięziowe i nadszyjkowe do uszkodzeń moczowodu doszło w 0,34% przypadków<sup>(24)</sup>.

Natomiast zastosowanie innych metod, np. wspomaganie laparoskopowo histerektomii przezpochwowej, zwiększa ryzyko takiego uszkodzenia<sup>(25)</sup>.

Utrata krwi podczas operacji – ponad 1 litr – jest również udokumentowanym czynnikiem ryzyka uszkodzenia pęcherza moczowego i moczowodu<sup>(5,9)</sup>. W czasie operacji

In open gynecological procedures, the rate of intraoperative detection of ureteral injury reaches 30%, but in laparoscopy, it does not exceed several per cent<sup>(23)</sup>.

Ureteral injuries constituted 41.9% of urological injuries in 31 gynecological surgeries. Most (61.5%) of them were left-sided. In 9 (69.2%) cases, they occurred during hysterectomy with salpingo-oophorectomy; in 1 (7.7%) case a urological surgery was performed simultaneously with amputation of the uterus with the left adnexa.

Among women with malignancies as well as with non-malignant tumors and diseases, these injuries were noted in 9 (56.3%) (including 1 case with the urinary bladder) and 4 (16.7%) cases, respectively.

Of 851 oncological surgeries, the rate of this complication was 1.06%.

Eight (88.9%) cases of ureteral injury occurred during hysterectomy with salpingo-oophorectomy and 1 (11.1%) during removal of a left ovarian tumor (Tab. 1 A). Ureteral injury was identified intraoperatively in 6 (66.7%) cases. In 3 (33.3%) cases, it was detected in relaparotomy on the 2<sup>nd</sup>, 6<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> day after surgery (Tab. 1 A).

Of the 13 cases, intraoperative diagnosis of ureteral injury was made in 9 (69.2%) patients. A postoperative diagnosis was established in 4 (30.8%) cases, including in 1 patient with severed ureter during laparoscopic surgery for an ovarian cyst.

The removal of the left kidney on the 6<sup>th</sup> day after oncological surgery (hysterectomy with left salpingo-oophorectomy) was required due to excision of a fragment of the ureter.

In the remaining cases, the final outcomes of injury correction were favorable.

According to the literature concerning all procedures, even as many as 76% of ureteral injuries remain undiagnosed at the moment of damage. Certain authors report over 60% of intraoperative diagnoses<sup>(13,23)</sup>.

Some techniques used during hysterectomy may prevent this complication. In a study evaluating 1,163 intrafascial supracervical hysterectomies, ureteral injury occurred in 0.34% of cases<sup>(24)</sup>.

The use of other methods, e.g. laparoscopically assisted vaginal hysterectomy, increases the risk of this injury<sup>(25)</sup>.

Blood loss of over 1 liter during surgery is also a documented risk factor of bladder and ureteral injury<sup>(5,9)</sup>. This situation was noted thrice during oncological surgeries in cases complicated with ureteral injury.

Measures to prevent urological injury involve voiding the urinary bladder prior to laparoscopy or laparotomy, which reduces the risk of its injury during surgery. Dissection of the bladder from the lower segment of the uterus should always be performed sharply to protect the part of its wall located over the trigone.

Visualization or palpation of the ureter by the surgeon performing gynecological surgery is crucial in preventing its damage<sup>(26)</sup>.

Careful surgical technique with identification of the pelvic structures is probably the best method to prevent ureteral injury<sup>(27,28)</sup>.

onkologicznych taką sytuację odnotowano 3-krotnie w przypadkach powikłanych uszkodzeniem moczowodu.

W zapobieganiu uszkodzeniom struktur układu moczowego ważne jest opróżnienie pęcherza moczowego przed laparotomią lub laparoskopią, co zmniejsza prawdopodobieństwo jego uszkodzenia w trakcie zabiegu. W czasie operacji oddzielanie pęcherza od dolnego segmentu macicy należy zawsze wykonywać na ostro, aby chronić część jego ściany leżącą nad trójkątem.

Wizualizacja lub wycucie moczowodu palcami przez operującego w operacjach ginekologicznych ma istotne znaczenie w zapobieganiu jego uszkodzeniu<sup>(26)</sup>.

Ostrożna technika chirurgiczna z identyfikacją struktur zlokalizowanych w miednicy mniejszej jest prawdopodobnie najlepszą metodą zapobiegania urazowi moczowodu<sup>(27,28)</sup>.

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia późnych następstw takich uszkodzeń zawsze należy pamiętać o możliwości ich wystąpienia i podejmować natychmiastowe działania zmierzające do ich rozpoznania. Ostatnie wyniki badań uzasadniają przydatność w takich przypadkach rutynowego wykonywania cystoskopii, zwłaszcza po histerektomii, plastyce przedniej pochwy i innych operacjach ginekologicznych stwarzających duże zagrożenie dla dolnego odcinka układu moczowego<sup>(26)</sup>.

## WNIOSKI

Uszkodzenia narządów układu moczowego występują częściej w czasie wykonywania dużych operacji ginekologicznych.

W czasie operacji onkologicznych uszkodzenie moczowodu, w tym ze współwystępującym uszkodzeniem pęcherza moczowego, było najczęstszym powikłaniem tych operacji, występującym w 1,06% operowanych w tej grupie kobiet. Pacjentki z ryzykiem wystąpienia powikłań urologicznych, szczególnie w przypadkach usunięcia macicy z przydatkami z powodu nowotworów złośliwych narządów płciowych, powinny być odpowiednio wcześniej przekazywane do oddziałów referencyjnych z możliwością zapewnienia wielospecjalistycznej opieki lekarskiej.

### Konflikt interesów

*Autorka nie zgłasza 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. Sharp HT, Adelman MR: Prevention, recognition, and management of urologic injuries during gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 1085–1096.
2. Sandberg EM, Cohen SL, Hurwitz S et al.: Utility of cystoscopy during hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1363–1370.
3. Iglesias C, Edwards SR: Śródoperacyjna ocena i leczenie uszkodzeń moczowodów. *Ginekol Dypl* 1999; 1: 71–75.

In order to minimize the risk of late sequelae of these injuries, the likelihood of their occurrence must always be kept in mind, and immediate action should be undertaken to detect them. The latest study results support the usefulness of routine cystoscopy in these cases, especially after hysterectomy, anterior vaginoplasty and other gynecological procedures that carry a hazard for the lower segment of the urinary tract<sup>(26)</sup>.

## CONCLUSIONS

Urological injury usually occurs during major gynecological surgery.

During oncological surgeries, ureter injury with concomitant urinary bladder injury was the most common complication, observed in 1.06% of operated women.

Patients at risk of urological complications, particularly those facing hysterectomy with salpingo-oophorectomy due to genital malignancy, should be adequately early referred to a reference center with resources to provide multidisciplinary medical care.

### Conflict of interest

*The author does 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.*

4. Józwiak M, Józwiak M, Józwiak M: Powikłania matczyne związane z cięciem cesarskim. *Perinatol Neonatol Ginekol* 2008; 1: 57–65.
5. Duong TH, Gellasch TL, Adam RA: Risk factors for the development of vesicovaginal fistula after incidental cystotomy at the time of a benign hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 512.e1–512.e4.
6. Hema KR, Johanson R: Techniques for performing caesarean section. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 17–47.
7. Cordon BH, Fracchia JA, Armenakas NA: Iatrogenic nonendoscopic bladder injuries over 24 years: 127 cases at a single institution. *Urology* 2014; 84: 222–226.
8. Goodwin WE, Scardino PT: Vesicovaginal and ureterovaginal fistulas: a summary of 25 years of experience. *J Urol* 1980; 123: 370–374.
9. Duong TH, Taylor DP, Meeks GR: A multicenter study of vesicovaginal fistula following incidental cystotomy during benign hysterectomies. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 975–979.
10. Paick JS, Cho MC, Oh SJ et al.: Factors influencing the outcome of mid urethral sling procedures for female urinary incontinence. *J Urol* 2007; 178: 985–989.
11. Baranowski W, Rogowski A: Naprawa przetoki pęcherzowo-pochwowej. *Ginekol Dypl* 2013; 15 (6): 43–46.
12. El-Tabey NA, Ali-El-Dein B, Shaaban AA et al.: Urological trauma after gynecological and obstetric surgeries. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40: 225–231.
13. Cichoń W, Maciukiewicz P: Jatrogenne urazy moczowodów u dorosłych – diagnostyka i leczenie. *Przegl Lek* 2014; 71: 700–702.
14. Bużański T: Urazy układu moczowego. *Post Nauk Med* 2014; Suppl 1: 46–50.
15. Burks FN, Santucci RA: Management of iatrogenic ureteral injury. *Ther Adv Urol* 2014; 6: 115–124.

16. Chłosta P, Antoniewicz AA, Otlewski P et al.: Jatrogenne uszkodzenia dolnego odcinka moczowodów i pęcherza moczowego u kobiet po operacjach ginekologiczno-położniczych. *Nowa Med* 2000; 5.
17. Gilmour DT, Baskett TF: Disability and litigation from urinary tract injuries at benign gynecologic surgery in Canada. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 109–114.
18. Koukouras D, Petsas T, Liatsikos E et al.: Percutaneous minimally invasive management of iatrogenic ureteral injuries. *J Endourol* 2010; 24: 1921–1927.
19. Liatsikos EN, Karnabatidis D, Katsanos K et al.: Ureteral injuries during gynecologic surgery: treatment with a minimally invasive approach. *J Endourol* 2006; 20: 1062–1067.
20. Dorairajan G, Rani PR, Habeebullah S et al.: Urological injuries during hysterectomies: a 6-year review. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30: 430–435.
21. Yossepowitch O, Baniel J, Livne PM: Urological injuries during cesarean section: intraoperative diagnosis and management. *J Urol* 2004; 172: 196–199.
22. Park JH, Park JW, Song K et al.: Ureteral injury in gynecologic surgery: a 5-year review in a community hospital. *Korean J Urol* 2012; 53: 120–125.
23. Mahendran HA, Praveen S, Ho C et al.: Iatrogenic ureter injuries: eleven years experience in a tertiary hospital. *Med J Malaysia* 2012; 67: 169–172.
24. Jung SK, Huh CY: Ureteral injuries during classic intrafascial supracervical hysterectomy: an 11-year experience in 1163 patients. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 440–445.
25. Ostrzenski A, Radolinski B, Ostrzenska KM: A review of laparoscopic ureteral injury in pelvic surgery. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58: 794–799.
26. Hardy-Fairbanks A, Strohhahn K, Aronson MP: Zapobieganie uszkodzeniom dróg moczowych podczas operacji w obrębie miednicy oraz ich rozpoznawanie. *Ginekol Dypl* 2010; 12 (6): 68–74.
27. Kuno K, Menzin A, Kauder HH et al.: Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery. *Urology* 1998; 52: 1004–1008.
28. Chou MT, Wang CJ, Lien RC: Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery: a 12-year randomized trial in a community hospital. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 689–693.

Barbara Kozakiewicz<sup>1,2</sup>

## Radiodiagnostyka i radioterapia kobiet w ciąży – fakty bez mitów

### Radiodiagnosis and radiotherapy in pregnancy – facts without myths

<sup>1</sup> Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Barbara Kozakiewicz, Pracownia Przygotowania, Planowania i Leczenia Napromienianiem, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Wawelska 15, 02-034 Warszawa, e-mail: onko11@wp.pl

<sup>1</sup> Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland

<sup>2</sup> Faculty of Health Sciences, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Correspondence: Barbara Kozakiewicz, Laboratory for Radiotherapy Preparation, Planning and Treatment, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Wawelska 15, 02-034 Warsaw, Poland, e-mail: onko11@wp.pl

#### Streszczenie

Ze współistnieniem ciąży i choroby nowotworowej onkologzy spotykają się coraz częściej. Jest to konsekwencja odkładania decyzji o macierzyństwie przez współczesne kobiety oraz wysokiej zachorowalności na nowotwory złośliwe w grupie młodzieży i młodych dorosłych (20–44 lata). U ciężarnych rozpoznaje się najczęściej raka piersi i nowotwory hematologiczne. Zarówno diagnostyka, jak i późniejsze leczenie wymagają użycia promieniowania. Poddanie kobiety ciężarnej wpływowi napromienienia postrzegane jest jako narażenie płodu na nieodwracalne uszkodzenie, a nawet śmierć. Brakuje badań oceniających rzeczywisty wpływ różnych dawek i rodzajów promieniowania na płód, a lęk i stereotypy mówiące o szkodliwości promieniowania sprawiają, że pacjentkom proponuje się terminację ciąży, a potem leczenie nowotworu. Coraz liczniejsze dane literaturowe dowodzą jednak, że nie jest to postępowanie zgodne z aktualną wiedzą medyczną z zakresu radiodiagnostyki i radioterapii. W pracy przedstawiono dane dotyczące wpływu promieniowania na organizmy żywe oraz zastosowania promieniowania do celów diagnostycznych i terapeutycznych u kobiet w ciąży. Przegląd literatury przedmiotu jednoznacznie wskazuje, że badania i leczenie wykorzystujące promieniowanie jonizujące są procedurami bezpiecznymi także w przypadku ciężarnych pacjentek.

**Słowa kluczowe:** rak podczas ciąży, radioterapia podczas ciąży, radiodiagnostyka kobiet w ciąży

#### Abstract

Cancer in pregnancy is an increasingly common phenomenon faced by oncologist. This is a consequence of postponed motherhood until a later age and high rates of malignant tumors in the group of adolescents and young adults (20–44 years). The most common diseases diagnosed in pregnant women are breast cancer and hematological malignancies. Both, diagnosis and later treatment require the use of radiation. Irradiation of a pregnant woman is perceived as fetal exposure to irreversible damage and even death. There are no studies describing the actual effect of different doses and types of radiation on the fetus. Furthermore, due to anxiety and stereotypes pointing to the harmfulness of radiation, women requiring radiation are offered pregnancy termination before initiation of cancer therapy. However, the increasing data based on a review of literature from different parts of the world show that such management is not in line with the current medical knowledge in the field of radiodiagnosis and radiotherapy. This article presents data based on a literature review devoted to the assessment of the impact of radiation on living organisms and the use of radiation for diagnostic and therapeutic purposes in pregnant women. The data clearly indicate that both diagnostic and therapeutic ionizing radiation can be safely used also in pregnant women.

**Keywords:** cancer in pregnancy, radiotherapy in pregnancy, radiodiagnosis in pregnancy

*Cóż jest trucizną? Wszystko jest trucizną i nic nie jest trucizną. Tylko dawka czyni, że dana substancja nie jest trucizną* – Paracelsusz (1493–1541)

## WSTĘP

W społeczeństwie nadal funkcjonuje pogląd, zgodnie z którym oddziaływanie promieniowania jonizującego na organizm człowieka zawsze wywołuje negatywne skutki. Przekonanie to bazuje na hipotezie modelu liniowego bezprogowego (*linear no-threshold*, LNT), mówiącej, że nie ma progowej dawki promieniowania, która nie powodowałaby mutagenезy, czyli uszkodzenia genów; według tej hipotezy każda zaabsorbowana dawka promieniowania jest szkodliwa i zwiększa ryzyko zachorowania na raka. Autor hipotezy LNT – Hermann Muller, noblista z 1946 roku, nie uwzględnił odmiennego efektu dawki progowej ani wielu innych parametrów promieniowania, dlatego stworzona przez niego koncepcja ma wielu przeciwników. Publikowane są liczne dowody wręcz korzystnego oddziaływania niskich dawek promieniowania na organizmy zwierzęce i ludzkie<sup>(1)</sup>.

Pod wpływem promieniowania może nastąpić uszkodzenie materiału genetycznego, głównie DNA, co prowadzi do wzrostu prawdopodobieństwa inicjacji procesu nowotworowego. Jednak przy niskim poziomie promieniowania ryzyko to jest znikome, ponieważ promieniowanie indukuje ekspresję genów naprawczych i przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych, które – aktywując geny wczesnej odpowiedzi – wyzwalają procesy ułatwiające funkcjonowanie komórek. Ponadto organizm produkuje enzymy, które wycinają uszkodzone nukleotydy (glikozylazy, endonukleazy), oraz enzymy naprawcze (polimerazy, replikazy i inne), odpowiedzialne za resyntezę i ligację nukleotydów, co przekłada się na naprawę komórek uszkodzonych wskutek promieniowania<sup>(2,3)</sup>.

Efekty oddziaływania promieniowania na organizmy żywe ściśle zależą od jego dawki. Dawka promieniowania naturalnego wynosząca 1 milisievert/rok (1 mSv/rok) powoduje 0,005 uszkodzenia DNA/komórka/dzień. Ponad 100 milionów razy więcej uszkodzeń DNA powstaje z przyczyn innych niż promieniowanie. W jednej komórce ciała człowieka codziennie powstaje milion spontanicznych uszkodzeń DNA, spowodowanych głównie przez rodniki tlenowe (*reactive oxygen species*, ROS), które powstają wskutek procesów metabolicznych. Jednorazowe napromieniowanie określoną dawką przyniesie inny skutek niż rozłożenie identycznej dawki na kilka dni, tygodni, miesięcy albo lat. Uszkodzenia wywołane małymi dawkami organizm jest w stanie naprawić, o ile nie zostaną przekroczone możliwości obronne komórki. Przy niewielkiej mocy dawki komórka ma czas na naprawę przed następnym „uderzeniem”<sup>(4)</sup>.

Człowiek przyjmuje 2,4 mSv promieniowania naturalnego w ciągu całego życia, a także 0,8 mSv/rok promieniowania związanego z procedurami medycznymi i badaniami

*“All things are poison and nothing is without poison; only the dose makes a thing not a poison”* – Paracelsus (1493–1541)

## INTRODUCTION

There is still a view in the society that ionizing radiation is always associated with negative effects on the human body. This conviction is based on the linear no-threshold (LNT) hypothesis, according to which there is no level of exposure to ionizing radiation below which there is zero risk of mutagenesis, i.e. gene damage; each absorbed radiation dose is therefore harmful and increases the risk of cancer. The author of the LNT hypothesis, Hermann Muller, who was awarded the Nobel Prize in 1946, did not take into account the different effect of the threshold dose or many other parameters of radiation, which is why there are many opponents to his concept. A large body of evidence is published to support the positive effects of low radiation doses on both humans and animals<sup>(1)</sup>.

Radiation can damage genetic material, DNA in particular, increasing the risk of carcinogenesis. However, the risk is only minimal at low radiation levels as it induces the expression of reparative genes and transmission of intracellular signals, which activate early response genes and thus trigger processes that support cellular functions. Furthermore, the body produces enzymes (glycosylases, endonucleases) that literally cut out damaged nucleotides, and repair enzymes (polymerases, replicates and others) responsible for nucleotide resynthesis and ligation, thus repairing the cells damaged by radiation<sup>(2,3)</sup>.

The effects of radiation on living organisms are closely related to its dose. A natural radiation dose of 1 millisievert/year (1 mSv/year) causes 0.005 DNA damage/cell/day. Over 100 million times more DNA damage is caused by reasons other than radiation. One million events of spontaneous DNA damage, caused mainly by oxygen radicals (reactive oxygen species, ROS), which arise as a result of metabolic processes, occur each day in one cell of the human body. A one-time irradiation with a specific dose will have a different effect than an identical dose distributed over several days, weeks, months or years. The body is able to repair damage caused by small doses unless the cellular defense capabilities are exceeded. In the case of low doses, the cell has time for self-repair before the next “strike”<sup>(4)</sup>.

A human is exposed to 2.4 mSv of natural radiation throughout life and 0.8 mSv/year of radiation associated with medical and diagnostic procedures. Natural sources of radiation include alpha radon radiation (50%), cosmic gamma radiation and radiation of radioactive materials found in the soil (both account for about 40%). Damage caused by this radiation is only a minimal part of all damage, which is mainly due to oxidation<sup>(5)</sup>.

The emergence of life on Earth was accompanied by strong radiation, which, according to some authors, induced the development of defensive mechanisms protecting humans against the effects of damage caused by radiation.



diagnostycznymi. Naturalnym źródłem promieniowania w około 50% jest promieniowanie alfa radonu, a w około 40% – promieniowanie kosmiczne gamma i promieniowanie materiałów radioaktywnych znajdujących się w glebie. Uszkodzenia powodowane przez to promieniowanie są minimalną częścią wszystkich uszkodzeń, wynikających głównie z reakcji utleniania<sup>(5)</sup>.

Powstaniu życia na Ziemi towarzyszyło silne promieniowanie, które zdaniem części naukowców sprawiło, że organizmy ludzkie wykształciły reakcje obronne, chroniące przed skutkami uszkodzeń spowodowanych napromienianiem. Reakcje obronne aktywują się pod wpływem promieniowania i pomagają w usuwaniu nie tylko komórek uszkodzonych przez promieniowanie z kosmosu, ale również komórek uszkodzonych z wielu innych przyczyn<sup>(6)</sup>. Człowiek przez całe życie narażony jest na działanie promieniowania. W tab. 1 przedstawiono dawki promieniowania oddziałujące na ludzki organizm w sytuacjach codziennych i ekstremalnych.

Siwert (Sv) to jednostka SI wyrażająca dawkę równoważną, czyli wielkość umożliwiającą oszacowanie efektów zdrowotnych danej dawki promieniowania (tab. 2). Wartość podana w siwertach określa ilość energii pochłoniętej przez żywą tkankę i biologiczne skutki promieniowania. Siwert ma taki sam wymiar jak grej – Gy (J/kg), będący jednostką dawki pochłoniętej przez organizm. Jeden grej odpowiada 1 kg napromieniowanego materiału, który pochłoniął 1 dżul (1 J) energii; 1 Gy to 100 cGy (centygrej),

Defense responses are activated by radiation and help remove not only cells damaged by cosmic radiation, but also cells damaged by many other factors<sup>(6)</sup>. All humans are exposed to radiation throughout their life. Tab. 1 shows radiation doses that affect the human body both in every day and extreme situations.

Sievert (Sv) is an SI unit for an equivalent dose, i.e. quantity allowing to estimate the health effects of a given radiation dose (Tab. 2). A value given in sieverts represents the amount of energy absorbed by living tissue and biological consequences of radiation. Sievert is a corresponding unit for gray – Gy (J/kg), which is a unit of the dose absorbed by the body. One gray corresponds to 1 joule of energy absorbed per kilogram of target; 1 Gy is 100 cGy (centigray), 1 cGy is 10 mGy (miligray). Lethal dose for a human is about 6 Sv absorbed in a short time. Radiation doses to which humans are exposed in everyday life are so small that they are expressed in mSv (millisieverts, 1 mSv = 0.001 Sv) or  $\mu$ Sv (microsieverts, 1  $\mu$ Sv = 0.000001 Sv).

An assessment of the effects of low radiation doses on human health as well as on fauna and flora, has shown that low doses increase resistance to cancer<sup>(7)</sup>. It was already in 1994 that the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR), on the initiative of Polish researchers investigating the effects of low doses, recognized the importance of radiation for the immune system and published a special report recommending further research on the positive role of radiation<sup>(8)</sup>.

<b>Wielkość dawki w czasie</b> <i>Doses per time period</i>	<b>Źródło promieniowania</b> <i>Radiation source</i>
0,1 $\mu$ Sv/rok <i>0.1 <math>\mu</math>Sv/year</i> 1 $\mu$ Sv/rok <i>1 <math>\mu</math>Sv/year</i>	Odbiorniki telewizyjne <i>Televisions</i> Monitory CRT ( <i>cathode-ray tube</i> ) <i>CRT (cathode-ray tube) monitors</i>
5 $\mu$ Sv/1×	Badanie radiologiczne zęba <i>Dental X-ray</i>
100 $\mu$ Sv/1×	Badanie radiologiczne klatki piersiowej <i>Chest X-ray</i>
250 $\mu$ Sv/rok <i>250 <math>\mu</math>Sv/year</i>	Dopuszczalny limit emisji dla elektrowni atomowej (według Agencji Ochrony Środowiska – Environmental Protection Agency, EPA) <i>Permissible emission limit for a nuclear power plant (according to Environmental Protection Agency, EPA)</i>
3 mSv/1×	Mammografia <i>Mammography</i>
100 mSv – dawka graniczna w sytuacjach wyjątkowych <i>100 mSv – dose limit in emergency situations</i>	Wykonywanie obowiązków zawodowych przez pracowników radiologicznych i służby ratownicze <i>Performing professional duties by radiological personnel and emergency services</i>
420 mSv/rok <i>420 mSv/year</i>	Przebywanie kosmonauty na orbicie <i>The presence of an astronaut in an orbit</i>

Tab. 1. Dawki promieniowania przyjmowane przez człowieka w sytuacjach codziennych i ekstremalnych

Tab. 1. Radiation doses received by a human in every day and extreme situations

1 cGy to 10 mGy (miligrzej). Dawka śmiertelna dla człowieka to około 6 Sv wchłoniętych w krótkim czasie. Dawki promieniowania, z którymi ludzie mają kontakt w życiu codziennym, są tak małe, że wyraża się je w mSv (mili-siwertach; 1 mSv = 0,001 Sv) lub  $\mu$ Sv (mikrosiwertach; 1  $\mu$ Sv = 0,000001 Sv).

Oceniając wpływ niskich dawek promieniowania na zdrowie człowieka, a także na faunę i florę, wykazano, że niskie dawki zwiększają odporność na nowotwory<sup>(7)</sup>. Komitet Naukowy ONZ ds. Skutków Promieniowania (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR) już w 1994 roku – z inicjatywy polskich uczonych badających wpływ niskich dawek – uznał znaczenie promieniowania dla odporności organizmu i wydał specjalny raport, w którym znalazło się zalecenie prowadzenia dalszych badań nad pozytywną rolą promieniowania<sup>(8)</sup>.

### RYZIKO EKSPOZYCJI PŁODU NA PROMIENIOWANIE

Ryzyko ekspozycji płodu na promieniowanie rentgenowskie od ponad 60 lat jest przedmiotem wielu badań. Kwestia rakotwórczego działania promieniowania rentgenowskiego została po raz pierwszy podniesiona przez grupę badaczy z Oksfordu<sup>(9)</sup>. Brak klarownych informacji dotyczących bezpieczeństwa użycia promieni rentgenowskich u kobiet w ciąży stał się powodem lęku i przerwania licznych ciąż. Jako metoda leczenia kobiet w ciąży radioterapia jest często pomijana i uznawana za absolutnie przeciwwskazaną. Promieniowanie jonizujące traktuje się jako czynnik trwale uszkadzający przede wszystkim szybko dzielące się komórki, a więc szczególnie szkodliwy dla młodego organizmu. Czy jednak pomijanie radioterapii w leczeniu ciężarnych pacjentek jest słusznym postępowaniem? Warto się zastanowić, zwłaszcza że promieniowanie wykorzystuje się nie tylko w leczeniu (głównie chorób nowotworowych), lecz także w diagnostyce (tomografia komputerowa, PET-CT – pozytonowa tomografia komputerowa)<sup>(10,11)</sup>.

Uszkodzenia zarodka lub płodu spowodowane promieniowaniem podzielono na dwa typy. Pierwszy typ to uszkodzenia teratogenne, powodujące nieprawidłowy rozwój płodu – mogą wystąpić wskutek narażenia na promieniowanie w pierwszych 12 tygodniach ciąży, czyli w trakcie organogenezy<sup>(12,13)</sup>. Drugi typ to uszkodzenia kancerogenne, wywołujące chorobę nowotworową. Pereg i wsp. sugerują, że ryzyko kancerogenezy jest wyższe, gdy napromienienie nastąpi w pierwszym trymestrze ciąży, choć nie zostało to w pełni udowodnione. Zdaniem badaczy omawiany efekt powinien się ujawnić w pierwszej dekadzie życia dziecka<sup>(9,14–18)</sup>.

Brak jednoznacznych danych dotyczących następstw promieniowania dla płodu sprawił, że u kobiet w ciąży odstępowało się i nadal odstępuje od wykonywania badań radiologicznych istotnych dla zdrowia matki. Dostępne informacje na temat uszkodzeń zarodkowych

### RISK OF FETAL EXPOSURE TO RADIATION

The risk of fetal exposure to X-rays has been the subject of many studies for more than 60 years. The issue of carcinogenic effects of X-rays was first raised by a team of researchers from Oxford<sup>(9)</sup>. The lack of clear information on the safety of X-rays in pregnant women has been the cause of anxiety and numerous abortions. As a treatment method in pregnant patients, radiation therapy is often avoided and considered absolutely contraindicated. Ionizing radiation is regarded as a factor responsible for permanent damage, which mainly affects rapidly dividing cells, and therefore is particularly harmful to a young organism. However, should radiation therapy be avoided in pregnant patients? It is worth considering as radiation is used not only for therapeutic (mainly in cancer), but also for diagnostic purposes (computed tomography, positron emission tomography – computed tomography)<sup>(10,11)</sup>.

Two types of embryonic or fetal damage due to radiation may be distinguished. The first type is teratogenic damage causing abnormal fetal development, which may occur as a result of exposure to radiation in the first 12 weeks of pregnancy, i.e. during the process of organogenesis<sup>(12,13)</sup>.

Napromienione narządy – następstwa <i>Irradiated organs – consequences</i>	Dawka progowa [mSv] <i>Threshold dose [mSv]</i>
Jądra: <i>Testes:</i> • niepłodność czasowa <i>transient infertility</i> • niepłodność całkowita <i>total infertility</i>	150 3500–6000
Jajniki: niepłodność <i>Ovaries: infertility</i>	2500–6000
Soczewka: <i>Lens:</i> • zmętnienie <i>opacity</i> • upośledzenie widzenia <i>impaired vision</i>	500–2000 5000
Szpic: zaburzenie hematopoezy <i>Bone marrow: impaired hematopoiesis</i>	5000
Skóra: <i>Skin:</i> • rumień <i>erythema</i> • martwica naskórka <i>epidermal necrosis</i>	3000–5000 20 000
Całe ciało: choroba popromienna – zgon <i>The whole body: acute radiation syndrome – death</i>	1000

Tab. 2. Dawki progowe równoważne promieniowania wywołujące określone efekty w organizmie człowieka

Tab. 2. Equivalent threshold doses causing specific effects in the human body

wywołanych promieniowaniem pochodzą z badań na zwierzętach oraz z obserwacji i analiz statystycznych odnoszących się do osób narażonych na eksplozje bomb atomowych w Japonii<sup>(19-22)</sup>.

### DAWKA PROMIENIOWANIA I EFEKT

W 1973 roku podzielono dawki promieniowania na dawki dopuszczalne dla płodu i dawki wysokie, przekraczające 0,15 cGy. Narażenie płodu na wysokie dawki łącznie z powstaniem wad rozwojowych, a ciężkość uszkodzeń płodu – z wielkością dawki promieniowania i okresem ciąży. W roku 1963 Rugh zaproponował, aby napromienienie kobiety ciężarnej dawką powyżej 5 cGy uznawać za szkodliwe ze względu na możliwość wystąpienia efektu teratogennego w postaci uszkodzenia neuroblastów tkanki mózgowej, i zalecił terminację ciąży w podobnych przypadkach<sup>(23)</sup>. Obserwacja Oppenheima i wsp. dotycząca 3024 dzieci, które zostały napromienione wewnątrzmacicznie (podczas badań radiologicznych wykonywanych u matek) dawką 1,5–3 cGy, wykazała, że dzieci nie doznały żadnych trwałych uszkodzeń. Jedynie u niektórych występowały naczyniaki skóry<sup>(10,22,24,25)</sup>.

Retrospektywna analiza stanu zdrowia dzieci matek chorych na białaczkę i diagnozowanych z użyciem promieniowania jonizującego wykazała częstsze zachorowania zarówno na białaczkę, jak i na nowotwory łagodne wśród dzieci narażonych na promieniowanie w pierwszym trymestrze ciąży w porównaniu z dziećmi matek niepoddawanych badaniom. Najbardziej zaskakujące okazały się wyniki badania kanadyjskich lekarzy oceniających stan zdrowia dzieci kobiet narażonych na działanie promieniowania podczas wybuchu bomb w Hiroszynie i Nagasaki. Uchida i Curtis wykazały, że w badanej grupie występowało jedynie ryzyko mongolizmu. Ryzyko to znacząco wzrastało, gdy matka była napromieniona dawką 500–1200 cGy w okresie od 6 miesięcy do 3 tygodni przed zajściem w ciążę<sup>(21,24-27)</sup>. W badaniach laboratoryjnych na zwierzętach z użyciem niskich dawek promieniowania (poniżej 15 cGy) nie odnotowano żadnego negatywnego wpływu na płody<sup>(28,29)</sup>. Obserwacja japońskich dziewcząt w wieku 10–19 lat narażonych na promieniowanie w dawce 9–10 cGy wykazała, że w Hiroszynie dzieci rodziły się ze stosunkowo małymi obwodami głowy; obserwacji tej nie potwierdziły badania z Nagasaki<sup>(3,5,11-13,15)</sup>, co autorzy tłumaczyli większym niedożywieniem mieszkańców Hiroszyny i występowaniem różnych chorób w tym mieście. Na podstawie wielu przeprowadzonych badań powstał raport United States National Council on Radiation Protection, jednoznacznie wskazujący, że dawka promieniowania wynosząca 5–10 cGy nie stanowi zagrożenia dla płodu. Korzyści z wykorzystania niskiej dawki promieniowania w przypadku istotnej potrzeby klinicznej związanej ze zdrowiem matki są duże, natomiast ryzyko uszkodzenia płodu – znikome. Narażenie płodu na dawkę mniejszą niż 10 cGy nie uzasadnia terminacji ciąży

The second type is carcinogenic damage, which induces cancer. Pereg et al. suggested that the risk of carcinogenesis is higher for radiation exposure in the first trimester, although this has not been fully proven. According to the researchers, the consequences of radiation exposure should occur in the first decade of child's life<sup>(9,14-18)</sup>.

Due to the lack of unambiguous data on the consequences of fetal exposure to radiation, radiological testing necessary for maternal health was and still is avoided. Available information on radiation-induced embryonic damage comes from animal studies as well as observations and statistical analyzes relating to people exposed to atomic bomb radiation in Japan<sup>(19-22)</sup>.

### RADIATION DOSE AND THE EFFECT

In 1973, radiation doses were classified as those acceptable for the fetus and high doses of more than 0.15 cGy. High-dose fetal exposure was linked with congenital defects, whereas the severity of fetal damage was correlated with radiation dose and the stage of pregnancy. In 1963, Rugh suggested that exposure of a pregnant patient to a radiation dose of more than 5 cGy should be considered harmful due to the risk of teratogenic effect in the form of neuroblastic damage and recommended pregnancy termination in such cases<sup>(23)</sup>. Oppenheim et al. found no permanent damage in 3,024 children irradiated in utero (during maternal diagnostic radiology) with a dose of 1.5–3 cGy. Only some of these children developed hemangiomas of the skin<sup>(10,22,24,25)</sup>.

A retrospective analysis of the health status of children whose mothers had leukemia and were diagnosed using ionizing radiation showed an increased incidence of leukemia and solid tumors among children exposed to radiation in the first trimester compared to children of unexposed mothers. A study by Canadian physicians assessing the health condition of children whose mothers were exposed to radiation during the atomic bombing in Hiroshima and Nagasaki was particularly surprising. Uchida and Curtis showed that there was only a risk of Down's syndrome in the study group. This risk was significantly elevated for mothers exposed to a dose of 500–1,200 cGy 6 months to 3 weeks before conception<sup>(21,24-27)</sup>. Laboratory studies in animals using low radiation doses (below 15 cGy) showed no negative effects on the fetus<sup>(28,29)</sup>. Observational studies in Japanese girls aged between 10 and 19 years who were exposed to radiation doses of 9–10 cGy showed that children born in Hiroshima had relatively small head circumference; these observations were not confirmed by studies in Nagasaki<sup>(3,5,11-13,15)</sup>, which, according to authors, was associated with higher malnutrition and the occurrence of various diseases in Hiroshima. Based on a number of studies, a report of the United States National Council on Radiation Protection was published, clearly indicating that a radiation dose of 5–10 cGy poses no threat to the fetus. The benefits of using low radiation doses in the case

(raport 84 Międzynarodowej Komisji Ochrony Radiologicznej – International Commission on Radiological Protection, ICRP)<sup>(10,20,25)</sup>.

W 2014 roku, podczas konferencji Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (European Society for Medical Oncology, ESMO) w Madrycie, Frédéric Amant z Uniwersytetu w Leuven (Belgia) zaprezentował wyniki pierwszego prospektywnego badania oceniającego wpływ radioterapii na dzieci kobiet napromienianych z powodu raka piersi w czasie ciąży. Na podstawie obserwacji 16 płodów i 10 dorosłych nie stwierdził żadnych neuropsychologicznych, behawioralnych ani ogólnych negatywnych odstępstw w rozwoju dzieci matek napromienionych w porównaniu z grupą kontrolną. Potwierdził, że dawki mniejsze niż 10 cGy nie skutkują uszkodzeniem płodu i nie są wskazaniem do natychmiastowego zakończenia ciąży. W przypadku dawek powyżej 20 cGy, zwłaszcza w pierwszych 15 tygodniach ciąży, należy skrupulatnie rozważyć ryzyko związane ze zmniejszeniem ilorazu inteligencji i wystąpieniem wad wrodzonych u dziecka. Trzeba też się upewnić, że rodzice podejmujący decyzję o kontynuacji lub terminacji ciąży są dokładnie poinformowani o wielkości dawek i ich wpływie na zdrowie dziecka<sup>(25,30-33)</sup>. W raporcie amerykańskiej Krajowej Rady Ochrony Radiologicznej i Pomiarów (National Council on Radiation Protection and Measurements, NCRP) także określono dawki 10–15 cGy jako dopuszczalne i bezpieczne dla płodu. Identyczne kryteria zostały przyjęte przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (American Society of Clinical Oncology, ASCO) oraz ESMO<sup>(25,30,33-35)</sup>.

## EFEKTY DZIAŁANIA PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO

Promieniowanie jonizujące wywołuje w organizmie różne skutki biologiczne: efekty somatyczne, genetyczne i spowodowane uszkodzeniem płodu. Efekty somatyczne to uszkodzenia komórek podtrzymujących procesy życiowe. Mogą ujawniać się w ciele napromienionego osobnika w różnym czasie – po kilku minutach, tygodniach albo latach. Są wynikiem dużej liczby aktów jonizacji, powyżej której komórka nie jest już zdolna do regeneracji i naprawy uszkodzeń. Efekty genetyczne stanowią rezultat uszkodzenia komórek biorących udział w zapłodnieniu i odpowiedzialnych za przekazywanie cech dziedzicznych. Trzecią grupę stanowią efekty spowodowane uszkodzeniami radiacyjnymi płodu, powstałe we wczesnym okresie embryonalnym i powodujące różne malformacje (zwyrodnienia), zarówno u ludzi, jak i u zwierząt.

Ponadto w zależności od dawki, rodzaju i czasu promieniowania wyróżnia się skutki stochastyczne i deterministyczne. Skutki stochastyczne mogą, lecz nie muszą wystąpić, a prawdopodobieństwo ich wystąpienia zależy od otrzymanej dawki (im wyższa dawka, tym większe prawdopodobieństwo). Typowym skutkiem stochastycznym jest rozwój choroby nowotworowej czy zmian

of significant clinical need related to maternal health are high, whereas the risk of fetal damage is negligible. Fetal exposure to less than 10 cGy does not justify pregnancy termination (the Report 84 of the International Commission on Radiological Protection, ICRP)<sup>(10,20,25)</sup>.

In 2014, during the conference of the European Society for Medical Oncology (ESMO) in Madrid, Frédéric Amant from the University of Leuven (Belgium) presented the results of the first prospective study assessing the effects of radiotherapy on children whose mothers received radiation treatment due to breast cancer in pregnancy. Based on an observation of 16 fetuses and 10 adults, he found no neuropsychological, behavioral or general developmental abnormalities in prenatally irradiated children vs. controls. He confirmed that doses lower than 10 cGy cause no fetal damage and are not an indication for immediate pregnancy termination. For doses higher than 20 cGy, particularly in the first 15 weeks of pregnancy, the risk of reduced IQ and congenital defects should be carefully considered. It should be also ensured that parents deciding to either continue or discontinue pregnancy are well-informed about the doses used and their effects on the health of the child<sup>(25,30-33)</sup>. The report of the National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP) also considers doses of 10–15 cGy to be acceptable and safe for the fetus. Identical criteria were adopted by the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and ESMO<sup>(25,30,33-35)</sup>.

## EFFECTS OF IONIZING RADIATION

Ionizing radiation exerts various biological effects on the body: somatic, genetic and those caused by fetal damage. Somatic effects involve damage to vital cells. They can manifest in an irradiated individual after several minutes, weeks up to years. They are the result of a large number of ionizations, above which the cell is no longer able to regenerate and repair the damage. Genetic effects are the result of damage to cells involved in fertilization and responsible for the transmission of hereditary traits. The third group includes effects due to radiation-induced fetal damage occurring in the early embryonic period and causing various malformations (degenerative changes) both in humans and animals.

Furthermore, stochastic and deterministic effects can be distinguished depending on the dose, type and time of radiation. Stochastic effects may or may not occur, and their likelihood depends on the dose received (the higher the dose the greater the probability). Cancer or hereditary changes in offspring are a typical stochastic effect. Since these effects may appear even after a long period of time and there are many other factors inducing carcinogenesis, the impact of radiation is still under discussion. Deterministic (non-stochastic) effects occur shortly after exceeding a specific threshold dose and affect all irradiated individuals. The number of cells irreversibly drops

dziedzicznych u potomstwa. Skutki te mogą się ujawnić nawet po długim czasie, a zatem – ze względu na współistnienie wielu innych czynników indukujących kancerogenezę – wpływ promieniowania pozostaje przedmiotem dyskusji. Skutki deterministyczne (niestochastyczne) występują krótko po przekroczeniu określonej dawki progowej i pojawiają się u wszystkich napromienionych osób. Liczba komórek nieodwracalnie spada poniżej poziomu niezbędnego do funkcjonowania szczególnie ważnych tkanek i narządów. Wysokość wspomnianego progu różni się w zależności od tkanki i narządu. Równoważne dawki progowe dla wybranych skutków deterministycznych zostały przedstawione w tab. 2<sup>(36)</sup>.

### DIAGNOSTYKA I LECZENIE A DAWKI PROMIENIOWANIA

Współczesne aparaty cyfrowe wykorzystywane w diagnostyce radiologicznej umożliwiają uzyskanie lepszego obrazu przy ograniczeniu dawki promieniowania i niwelują błędy w ustalaniu parametrów ekspozycji, które dawniej skutkowały powtarzaniem badań. W tab. 3 zestawiono badania radiologiczne wykonywane u ciężarnych kobiet i dawki progowe równoważne, na które narażony jest płód<sup>(37)</sup>.

W 2016 roku ESMO uznało, że badania radiologiczne i rezonans magnetyczny (w tym przypadku obawy wiązały się z użyciem kontrastu gadoliny) nie muszą zagrażać zdrowiu płodu, jeśli są wykonywane jednorazowo w procesie leczenia choroby nowotworowej występującej u matki. W USA radiologiczne badania obrazowe wykonywane są w ostatniej dekadzie u kobiet w ciąży ponad dwukrotnie częściej. Tomografię komputerową wykonuje się około 25% częściej, a badania medycyny nuklearnej – 12% częściej. Jednocześnie wzrósł niepokój i upowszechniły się błędne wyobrażenia o potencjalnym negatywnym wpływie promieniowania na płód. Badania amerykańskich autorów wykazały niewiedzę pracowników medycznych (także lekarzy) i nieuzasadnione naukowo obawy związane z możliwością uszkodzenia płodu wskutek diagnostyki radiologicznej<sup>(38)</sup>. Autorzy ci dowiedli, że w przypadku ciężarnych kobiet wymagających leczenia onkologicznego nie trzeba ani terminować ciąży, ani odkładać diagnostyki radiologicznej do czasu rozwiązania. Wykonywanie badań przy użyciu współcześnie stosowanego sprzętu wiąże się z ekspozycją płodu na niskie dawki promieniowania, które nie są niebezpieczne, zwłaszcza gdy badań nie powtarza się często.

### REŻYMY STOSOWANIA PROMIENIOWANIA

Stosowanie promieniowania jonizującego jest ściśle nadzorowane przez ICRP. Od 1928 roku członkowie tej komisji opracowują zalecenia i wytyczne oraz sprawują nadzór nad międzynarodowym systemem ochrony radiologicznej,

below the level necessary for the functioning of essential tissues and organs. The threshold varies depending on the tissue and organ. Equivalent threshold doses for all deterministic effects are presented in Tab. 2<sup>(36)</sup>.

Rodzaj badania <i>Type of examination</i>	Dawka na płód [mGy] <i>Fetal dose [mGy]</i>
Badanie radiologiczne: <i>Radiology:</i> • czaszki <i>cranial</i> • zęba <i>dental</i> • klatki piersiowej <i>chest</i> • kręgosłupa piersiowego <i>thoracic spine</i> Tomografia komputerowa głowy i szyi <i>Head and neck computed tomography</i>	0,001–0,01
Komputerowa tomograficzna angiografia płuc <i>Computed tomography pulmonary angiogram</i>	0,01–0,1
Badanie radiologiczne: <i>Radiology:</i> • brzucha <i>abdominal</i> • miednicy <i>pelvic</i> • biodra <i>iliac</i> Tomografia komputerowa: <i>Computed tomography:</i> • pelwimetria <i>pelvimetry</i> • klatki piersiowej i wątroby <i>chest and liver</i>	0,1–1,0
Mammografia <i>Mammography</i>	0,02
Badanie radiologiczne: <i>Radiology:</i> • urografia dożylna <i>intravenous urography</i> • kręgosłup lędźwiowy <i>lumbar spine</i> Tomografia komputerowa: <i>Computed tomography:</i> • kręgosłupa lędźwiowego <i>lumbar spine</i> • jamy brzusznej <i>abdominal</i>	1,0–10,0
Tomografia komputerowa: <i>Computed tomography:</i> • miednicy <i>pelvic</i> • miednicy i brzucha <i>pelvic and abdominal</i> • miednicy i brzucha oraz klatki piersiowej <i>pelvic, abdominal and thoracic</i>	10,0–50,0

Tab. 3. Badania radiologiczne wykonywane u kobiet ciężarnych i dawki, na które narażony jest płód

Tab. 3. Radiological examinations in pregnant women and fetal doses

stosowanym na całym świecie jako wspólna podstawa standardów, przepisów, programów i praktyk ochrony radiologicznej<sup>(20)</sup>. Zalecenia ICRP stanowią podstawę do tworzenia aktów prawnych we wszystkich krajach wykorzystujących promieniowanie jonizujące. W Polsce art. 33c pkt 6 ustawy Prawo atomowe z dnia 29 listopada 2000 r. (Dz. U. z 2012 r. poz. 264) informuje, że „dzieci, kobiety w wieku rozrodczym, kobiety w ciąży i kobiety karmiące piersią, a także osoby z otoczenia i rodziny pacjentów poddanych terapii przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych podlegają szczególnej ochronie w związku z ekspozycją na promieniowanie w diagnostyce i terapii”. W pkt 9 ustawy określono warunki bezpiecznej diagnostyki i leczenia osób wymagających ekspozycji na promieniowanie jonizujące. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej w § 22.1. określa, że „wykonywanie badań rentgenodiagnostycznych u kobiet w ciąży jest ograniczone do niezbędnych przypadków, jeżeli nie mogą być one wykonane po porodzie”. Badanie „należy wykonywać w sposób zapewniający maksymalną ochronę zarodka lub płodu przed ekspozycją na promieniowanie jonizujące, poprzez wybór właściwej techniki badania oraz stosowanie właściwych osłon osobistych na okolicę brzucha i miednicy”. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2006 r. nakłada obowiązek umieszczenia w pracowni rentgenowskiej „informacji o konieczności powiadomienia rejestratorki i operatora aparatu rentgenowskiego, przed wykonaniem badania, o tym, że pacjentka jest w ciąży”. Te i inne akty prawne pokazują, jak istotny jest nadzór radiologiczny medyków – zwłaszcza nad kobietą ciężarną, karmiącą lub będącą w wieku rozrodczym<sup>(39,40)</sup>.

Aby chronić kobietę i jej dziecko przed negatywnymi skutkami promieniowania jonizującego, pracownicy służby zdrowia muszą być informowani o ciąży. Mogą wówczas minimalizować skutki wywołane promieniowaniem jonizującym – poprzez dodatkową redukcję dawki, skracanie okresu przebywania w polu promieniowania, zwiększenie odległości pacjentki od źródła promieniowania (10 razy dalej, 100 razy bezpieczniej), zastosowanie grubszej osłony oddzielającej od źródła promieniowania i stosowanie mniej aktywnego źródła promieniowania. Główne zasady ochrony radiologicznej zostały ujęte w zasadę ALARA (*as low as reasonably achievable*), która mówi, że należy poczynić wszelkie niezbędne i rozsądne kroki, aby użyć tak niskiej dawki, jak to tylko możliwe<sup>(37,41,42)</sup>.

## RADIOTERAPIA

Promieniowanie jonizujące jest istotną metodą leczenia lokoregionalnego nowotworów złośliwych. Wśród chorób nowotworowych rozpoznawanych u kobiet ciężarnych około 51% przypadków stanowi rak piersi, a u około 26% – nowotwory hematologiczne; pozostały odsetek

## DIAGNOSIS AND TREATMENT AND RADIATION DOSES

Modern digital devices used in diagnostic radiography allow obtaining high-quality images using limited radiation doses as well as eliminate errors in determining exposure parameters, which previously led to repeated testing. Tab. 3 shows radiological tests in pregnant women along with fetal exposure to equivalent threshold doses<sup>(37)</sup>.

In 2016, the ESMO decided that radiological and magnetic resonance imaging (in this case concern was raised in relation to the use of gadolinium contrast) do not necessarily threaten the health of the fetus if performed once in the treatment process of a pregnant cancer patient. In the United States, radiological imaging has been performed in pregnant patients over twice more often over the last decade. Computed tomography is performed about 25% more often, while nuclear medicine testing 12% more often. At the same time, concerns and misconceptions about the potential adverse effects of radiation on the fetus have become widespread. Studies by American authors showed the lack of knowledge among medical personnel (including doctors) and scientifically ungrounded concerns about possible fetal damage due to diagnostic radiology<sup>(38)</sup>. They demonstrated that there is no need for pregnancy termination or postponing diagnostic radiology until birth in pregnant patients requiring cancer treatment. Diagnostic radiology using modern equipment involves fetal exposure to low radiation doses, which are not dangerous, especially if the testing is not frequently repeated.

## RADIATION REGIMENS

The use of ionizing radiation is strictly supervised by the ICRP. Since 1928, the members of this commission have been developing recommendations and guidelines as well as supervising the International System of Radiological Protection, which is used as a common basis for standards, regulations, programs and practices of radiological protection worldwide<sup>(20)</sup>. ICRP recommendations form the basis of radiological protection legislations in all countries using ionizing radiation. In Poland, Article 33c Section 6 of the Act of 29 November 2000 on Atomic Energy (Journal of Laws of 2012, item 264) informs that “children, females of childbearing age, and pregnant and breastfeeding females as well as the family members and individuals in the vicinity of the patients who undergo a therapy involving radiopharmaceuticals, shall be subject to special protection related to the exposure in diagnostic and therapeutic procedures.” Section 9 defines conditions for safe use of diagnosis and treatment in patients requiring exposure to ionizing radiation. Regulation of the Minister of Health of 18 February 2011 on the conditions for the safe use of ionizing radiation for all types of medical exposure informs in Article 22.1 that “performing diagnostic radiology in

to nowotwory o innych lokalizacjach narządowych<sup>(34,43)</sup>. Choroby te na różnych etapach leczenia wymagają napromieniania w celu zniszczenia guza czy zmian resztkowych lub napromienienia całego ciała przed przeszczepem szpiku. Ze względu na współistnienie ciąży nie jest możliwe napromienianie wszystkich lokalizacji. Leczenie nowotworu wymaga podania znacznie wyższej dawki promieniowania niż wykonanie nawet najbardziej obciążającego radiologicznego badania diagnostycznego.

Dawki promieniowania stosowane w leczeniu nowotworu są bardzo wysokie,  $10^4$ – $10^5$  razy wyższe od dawek właściwych dla radiologii diagnostycznej, i wynoszą 4000–7000 cGy (40–70 Gy). Wysokość dawki uszkadzającej, którą zostanie napromieniony zarodek lub płód, zależy od stosowanego aparatu terapeutycznego, docelowej dawki, wielkości pola napromieniania, odległości od krawędzi pól do płodu, użytej techniki i rodzaju promieniowania. Ograniczenie dawki można uzyskać poprzez zmniejszenie pól i zwiększenie odległości między krawędziami pól a płodem. Wzrost tej odległości do ponad 30 cm redukuje ekspozycję o 4–20 cGy w porównaniu z chorymi nieciążarnymi<sup>(44,45)</sup>.

Dawką dopuszczalną i bezpieczną dla płodu jest 10–15 cGy. Dlatego napromienianie terapeutyczne okolic jamy brzusznej jest u kobiet w ciąży bezwzględnie zabronione, ale już leczenie raka okolic głowy i szyi, piersi, płuc, mózgu czy kośćca poza miednicą jest dopuszczalne, zwłaszcza gdy dodatkowo stosuje się osłony ołowiane na brzuch i dokładnie monitoruje dawki otrzymywane przez płód.

Możliwości współczesnych aparatów diagnostycznych i terapeutycznych sprawiają, że nie trzeba już terminować ciąży ze względu na potrzebę leczenia nowotworu u matki (a taka praktyka była dość często stosowana). Zdiagnozowanie raka w pierwszym trymestrze ciąży także nie jest przeciwwskazaniem do rozpoczęcia leczenia onkologicznego. Leczeniem z wyboru jest wtedy chemioterapia monolekowa, którą w kolejnych trymestrach uzupełnia się niezbędnymi dodatkowymi lekami. Stosowanie chemioterapii lub radioterapii czy wykonywanie radiologicznych badań diagnostycznych przy zachowaniu dawki promieniowania jonizującego przyjmowanej przez płód mniejszej niż 0,1, a nawet 0,2 Gy (10–20 cGy) zdaniem Perega i wsp. nie zwiększa ryzyka wrodzonych wad rozwojowych. Ryzyko wystąpienia wad rozwojowych maleje wraz z bardziej zaawansowanym wiekiem ciążowym. Odroczenie leczenia onkologicznego do czasu rozwiązania jest uzasadnione w bardzo nielicznych przypadkach<sup>(14,46)</sup>.

Ekspozycja na promieniowanie zwiększa ryzyko zachorowania na raka zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Późny etap organogenezy jest prawdopodobnie okresem największej nadwrażliwości na promieniowanie. Od 2003 roku przyjmuje się, że jeśli płód ekspozowany był na promieniowanie w dawce 10 mGy, względne ryzyko zachorowania na nowotwór może wynosić maksymalnie 1,4. Oznacza to, że wśród dzieci narażonych w życiu płodowym na promieniowanie w dawce 10 mGy nastąpi 1 zgon z powodu raka na 1700 osób w wieku od 0 do 15 lat (ICRP-84)<sup>(20,47)</sup>.

pregnant women is limited to the necessary cases, if they cannot be carried out after childbirth.” The tests “should be carried out in a way that ensures maximum protection of the embryo or fetus from exposure to ionizing radiation, by choosing the proper testing techniques and using appropriate personal shields on the abdomen and pelvis.” Furthermore, the Ordinance of the Minister of Public Health of 21 August 2006 imposes an obligation to place a notice “informing about the need to notify the registrar and the operator of the X-ray equipment prior to testing that the patient is pregnant” in the radiologic laboratory. These and other legal acts show the importance of radiological supervision of medical personnel – especially over pregnant and breastfeeding women as well as women of childbearing age<sup>(39,40)</sup>.

It is necessary to inform healthcare personnel about pregnancy to protect a woman and her child from the negative effects of ionizing radiation. This will allow to minimize the effects caused by ionizing radiation by further reducing the dose and the residence time, increasing patient’s distance from the radiation source (a 10 times greater distance, 100 times safer) as well as using a thicker shield and a less active radiation source. The main principles for radiological protection have been included in the ALARA concept (as low as reasonably achievable), according to which all necessary and reasonable steps should be taken to use the smallest possible dose<sup>(37,41,42)</sup>.

## RADIATION THERAPY

Ionizing radiation is an important method of locoregional treatment of malignant tumors. Breast cancer accounts for about 51% and hematological cancers for 26% of cancers diagnosed in pregnant women; the remaining percentage includes cancers at other organ sites<sup>(34,43)</sup>. These diseases require irradiation at different stages of treatment to destroy the tumor or residual lesions or irradiate the whole body before bone marrow transplantation. It is not possible to irradiate all locations in pregnant patients. Cancer treatment requires significantly higher radiation doses than those used in most intensive radiological diagnostic procedures.

Radiation doses used for cancer treatment are very high,  $10^4$ – $10^5$  times higher than diagnostic doses, and range between 400 and 7,000 cGy (40–70 Gy). The damaging dose the fetus is exposed to depends on the device used, the target dose, the size of the irradiation field, the distance from the radiation field edge to the fetus, the technique used and the type of radiation. The dose can be limited by reducing radiation fields and increasing the distance from the radiation field edges to the fetus. Increasing this distance to more than 30 cm reduces exposure by 4–20 cGy compared to non-pregnant patients<sup>(44,45)</sup>.

A dose of 10–15 cGy is acceptable and safe for the fetus. Therefore, therapeutic irradiation of the abdominal area is strictly forbidden in pregnant patients, whereas radiation

Amerykańskie badanie oparte na przeglądzie baz literatury medycznej, w którym oceniano zalecenia lekarzy dla kobiet w ciąży wymagających leczenia onkologicznego, wykazało, że 44% onkologów rekomenduje terminację ciąży, a 37% nie chciałoby prowadzić leczenia ani radio-, ani chemioterapią u pacjentek ciężarnych<sup>(48)</sup>. Przytoczone wyniki wskazują na potrzebę stworzenia interdyscyplinarnych grup specjalistów podejmujących decyzje w tak trudnych sytuacjach.

## EFEKTY RADIOTERAPII PRZEBYTEJ W DZIECIŃSTWIE

W 2017 roku w Wielkiej Brytanii dokonano oceny stanu zdrowia kobiet ciężarnych, które w dzieciństwie leczono z powodu nowotworów zlokalizowanych w jamie brzusznej. Obserwacja dotyczyła 2783 ciąż u 1712 kobiet. Jedynym niebezpieczeństwem w grupie badanej okazało się zwiększone ryzyko rozwoju nadciśnienia, cukrzycy i anemii, nie zaś rozwój kolejnego nowotworu<sup>(38)</sup>. Badania dzieci z Hiroshimy i Nagasaki, które w życiu płodowym wskutek wybuchu bomb atomowych otrzymały dawki powyżej 0,01 Sv (średnia dawka 0,309 Sv), nie wykazały wzrostu zachorowań na nowotwory, ponadto żadne dziecko nie zmarło na białaczkę<sup>(5)</sup>. Obecnie przychodzi na świat potomstwo kobiet wyleczonych w dzieciństwie z raka za pomocą radioterapii. Wśród dzieci tych pacjentek stwierdzono małą zachorowalność na nowotwory i niewielkie ryzyko wad wrodzonych<sup>(46)</sup>. Dlatego większość osób z chorobą nowotworową w wywiadzie nie powinna obawiać się rodzicielstwa – przebyta radioterapia nie zwiększa ryzyka wystąpienia wady u dziecka. Pacjentom wyleczonym z choroby nowotworowej zaleca się odczekać z realizacją planów prokreacyjnych 12 miesięcy od zakończenia radioterapii<sup>(25,49)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Promieniowanie jonizujące jest częścią środowiska, które oddziałuje na każdego człowieka. W trakcie ciąży kobieta przyjmuje 2,3 mSv naturalnego promieniowania, płód zaś – od 0,5 do 1 mSv. Promieniowanie tła zależy od położenia geograficznego, przykładowo w Ramsar/Maharat (Iran) wynosi do 260 mGy/rok, a w Yangjiang (Chiny) – do 5,4 mGy/rok.

Odporność człowieka na promieniowanie jest na tyle duża, że w toku ewolucji nie wykształcił się zmysł czuły na jego poziom. Badania określające roczną śmiertelność z powodu raka w USA wykazały zdecydowanie mniejszą śmiertelność w rejonach o podwyższonym poziomie promieniowania. Podobną zależność stwierdzono w badaniach dotyczących dwóch regionów w chińskich prowincjach. Wśród mieszkańców Nagasaki, napromienionych małymi dawkami (0,1 Sv), odnotowano mniejszą zapadalność na raka płuc i jelita grubego oraz białaczkę<sup>(47,50,51)</sup>.

Nadmierny strach przed promieniowaniem prowadzi tylko do nadmiernych wydatków na ochronę radiologiczną. Dzięki stosowaniu promieniowania jonizującego uratowano

therapy in head and neck, breast, lung, brain or extrapelvic bone cancer is acceptable, especially when additional abdominal lead shielding and careful monitoring of doses received by the fetus are ensured.

Due to the possibilities of modern diagnostic and therapeutic equipment, there is no need for pregnancy termination in order to initiate maternal treatment (which used to be a relatively common practice). Also, cancer diagnosis in the first trimester of pregnancy is not a contraindication to commence cancer therapy. Monochemotherapy supplemented with additional medications during subsequent trimesters is the treatment of choice. According to Pereg et al., the use of chemotherapy and radiation therapy or performing radiological diagnostic procedures involving fetal exposure to ionizing radiation doses lower than 0.1 or even 0.2 Gy (10–20 cGy) does not increase the risk of congenital defects. The risk of birth defects decreases with increasing gestational age. Postponing cancer therapy until birth is justified only in very few cases<sup>(14,46)</sup>.

Exposure to radiation increases the risk of cancer both in adults and children. The late stage of organogenesis is probably the period of greatest sensitivity to radiation. It has been assumed since 2003 that the risk of cancer is up to 1.4 in a fetus exposed to a radiation dose of 10 mGy. This means that 1 death due to cancer per 1,700 children aged between 0 and 15 years will occur among children prenatally exposed to a radiation dose of 10 mGy (ICRP-84)<sup>(20,47)</sup>.

A US research based on a review of medical literature databases, which assessed doctors' recommendations for pregnant patients requiring cancer treatment, showed that 44% of oncologists recommend pregnancy termination, and 37% would not be willing to use radiotherapy or chemotherapy in pregnant patients<sup>(48)</sup>. These results indicate the need for creating interdisciplinary teams of specialists making decisions in such difficult situations.

## EFFECTS OF RADIOTHERAPY IN CHILDHOOD

An assessment of the health status of pregnant women who were treated for abdominal tumors in childhood was performed in the United Kingdom in 2017. A total of 2,783 pregnancies in 1,712 women were monitored. An increased risk of hypertension, diabetes and anemia, as opposed to the development of another cancer, was the only threat in the study group<sup>(38)</sup>. Studies in children from Hiroshima and Nagasaki, who received doses of more than 0.01 Sv (mean dose 0.309 Sv) due to atomic bombing, showed no increased incidence of cancer or cases of death due to leukemia<sup>(5)</sup>. At present, children are born from mothers who received radiotherapy due to cancer in their childhood. A low incidence of cancer and a minor risk of congenital defects were observed among these children<sup>(46)</sup>. Therefore, there is no need for most people with a history of cancer to be afraid of parenthood as previous radiation therapy does not increase the risk of defects



zdrowie i życie milionów ludzi, a znajomość istoty zjawiska promieniowania i przestrzeganie zasad ochrony radiologicznej sprawiają, że zarówno badania radiologiczne, jak i radioterapia mogą być wykorzystywane także w leczeniu kobiet ciężarnych chorych na nowotwory złośliwe zlokalizowane poza obszarem miednicy. Postępowanie zgodne z aktualnymi wytycznymi i odpowiedni dobór leczonych okolic pozwalają napromienić ciężarną pacjentkę w taki sposób, aby nie spowodować uszkodzenia płodu i jednocześnie wyleczyć matkę.

#### Konflikt interesów

*Autorka nie zgłasza 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

- Socol Y, Yanovskiy M, Zatskovetsky I: Low-dose ionizing radiation: scientific controversies, moral-ethical aspects and public choice. *Int J Nuclear Governance, Economy and Ecology* 2013; 4: 59–75.
- Dobrzyński L, Trojanowski W: Wybrane zagadnienia z radiobiologii człowieka. Raport nr 15. Dział Szkolenia i Doradztwa Instytutu Problemów Jądrowych im. Andrzeja Sołtana, Świerk 2002: 3–19.
- Kozłowska J, Łączmańska I: Niestabilność genetyczna – jej znaczenie w procesie powstawania nowotworów oraz diagnostyka laboratoryjna. *Nowotwory J Oncol* 2010; 60: 548–553.
- NSCEAR 96. According to: Hrynkiewicz A (ed.): Człowiek i promieniowanie jonizujące. PWN, Warszawa 2001: 12–220.
- Strupczewski A: Nie bójmy się energetyki jądrowej. COSIW, Warszawa 2010. Available from: <http://cosmo.usz.edu.pl/pliki/mariusz/strupczewski.pdf>.
- Karam AP, Leslie SA, Anbar A: The effects of changing atmospheric oxygen concentrations and background radiation levels on radiogenic DNA damage rates. *Health Phys* 2001; 81: 545–553.
- Jaworowski Z: Radiation risk and ethics. *Phys Today* 1999; 52: 24–29.
- Annex B. Adaptive responses to radiation in cells and organisms. In: Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 1994 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. United Nations, New York 1994.
- Giles D, Dewitt D, Stewart A et al.: Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *Lancet* 1956; 271: 447.
- Baker ML, Vandergrift JE, Dalrymple GV: Fetal exposure in diagnostic radiology. *Health Phys* 1979; 37: 237–239.
- Mole RH: Radiation effects on prenatal development and their radiological significance – review article. *Br J Radiol* 1979; 52: 89–101.
- National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP): Medical Radiation Exposure of Pregnant and Potentially Pregnant Women. NCRP Report No. 54. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda 1977. Available from: [https://archive.org/stream/medicalradiation-00nati/medicalradiation00nati\\_djvu.txt](https://archive.org/stream/medicalradiation-00nati/medicalradiation00nati_djvu.txt).
- Miller RW, Mulvihill JJ: Small head size after atomic irradiation. *Teratology* 1976; 14: 355–357.
- Pereg D, Koren G, Lishner M: Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 302–312.
- Harvey EB, Boice JD Jr, Honeyman M et al.: Prenatal X-ray exposure and childhood cancer in twins. *N Engl J Med* 1985; 312: 541–545.
- in the child. Patients who recover from cancer are advised to postpone procreation until 12 months after completion of radiotherapy<sup>(25,49)</sup>.

#### CONCLUSIONS

Ionizing radiation is a part of the environment that affects every human being. During pregnancy, a woman receives about 2.3 mSv and the fetus about 0.5 to 1 mSv of natural radiation. Background radiation depends on the geographical location, e.g. it is up to 260 mGy/year in Ramsar/Maharat (Iran) and up to 5.4 mGy/year in Yangjiang (China). The human resistance to radiation is so high that no senses for radiation levels have been developed in the course of evolution. Studies assessing annual mortality due to cancer in the USA demonstrated significantly lower mortality rates in regions with higher levels of radiation. A similar relationship was found in studies conducted in two Chinese provinces. Lower rates of lung and colon cancer as well as leukemia were reported among the residents of Nagasaki, who were irradiated with low doses (0.1 Sv)<sup>(47,50,51)</sup>.

Exaggerated fear of radiation only leads to excessive expenses for radiological protection. The use of ionizing radiation has saved the health and life of millions of people. Knowledge about the nature of radiation and compliance with radiological protection requirements allow to use both diagnostic radiology and radiation therapy in pregnant women with extrapelvic malignancies. Following the current guidelines as well as an appropriate selection of treated body regions allow irradiation of a pregnant patient without causing fetal damage and, at the same time, with successful treatment outcomes for the patient.

#### Conflict of interest

*The author does 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.*

- Gaulden ME: Genetic Effects of Radiation. Medical Radiation Biology. WB Saunders, Philadelphia 1973.
- Bross ID, Natarajan N: Genetic damage from diagnostic radiation. *JAMA* 1977; 237: 2399–2401.
- Mole RH: Letter: Antenatal radiography and the ten-day rule. *Lancet* 1976; 1: 738–739.
- Jablon S, Kato H: Childhood cancer in relation to prenatal exposure to atomic-bomb radiation. *Lancet* 1970; 2: 1000–1003.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP) – reports. Available from: [www.icrp.org](http://www.icrp.org).
- Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 1986 Report to the General Assembly, with annexes. United Nations, New York 1986: 16–18, 332–334. Available from: [www.unscear.org/unscear/publications.html](http://www.unscear.org/unscear/publications.html).
- Shigematsu I, Katoo H: Late health effects among Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. Radiation-Risk-Protection Compacts, Volume 1, 6<sup>th</sup> Congress, International Association, Berlin 1984, 2: 89–95.

23. Rugh R: The impact of ionizing radiations on the embryo and fetus. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1963; 89: 182–190.
24. Oppenheim BE, Griem ML, Meier P: The effects of diagnostic X-ray exposure on the human fetus: an examination of the evidence. *Radiology* 1975; 114: 529–534.
25. Kal HB, Struikmans H: Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6: 328–333.
26. Uchida IA, Curtis EJ: A possible association between maternal radiation and mongolism. *Lancet* 1961; 2: 848–850.
27. Otake M, Schull WJ: Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 1998; 74: 159–171.
28. Rugh R: X-ray-induced teratogenesis in the mouse and its possible significance to man. *Radiology* 1971; 99: 433–443.
29. Hicks SP, D'Amato CJ: Effects of ionizing radiations on mammalian development. In: Woollam DHM (ed.): *Advances in Teratology*. Vol. 1, Logos Press, London 1966: 195–199.
30. ESMO 2014 Press Release: Cancer During Pregnancy: Chemotherapy and Radiotherapy are Safe for Babies, Studies Show. Lugano/Madrid, 27 September 2014. Available from: <http://www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/ESMO-2014-Congress/Press-Media/Cancer-During-Pregnancy-Chemotherapy-and-Radiotherapy-are-Safe-for-Babies-Studies-Show>.
31. Baudet J, Bonnaud F, Pichereau D et al.: Choroby niepołożnicze u ciężarnych. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1990: 188–208.
32. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Talavera A et al.: Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991; 36: 243–248.
33. Wallace WHB, Shalet SM, Hendry JH et al.: Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol* 1989; 62: 995–998.
34. Pentheroudakis G, Pavlidis N, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group: Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2): ii108–ii109.
35. Koren G, Lishner M (eds.): *Cancer in Pregnancy and Lactation: The Motherisk Guide*. Cambridge University Press, New York, 2011: 157–176.
36. ICRP: 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. *Ann ICRP* 1991; 21.
37. Salani R, Billingsley CC, Crafton SM: Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 7–14.
38. Tirada N, Dreizin D, Khati NJ et al.: Imaging pregnant and lactating patients. *Radiographics* 2015; 35: 1751–1765.
39. Ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264).
40. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. nr 51 poz. 265).
41. Lazarus E, Debenedictis C, North D et al.: Utilization of imaging in pregnant patients: 10-year review of 5270 examinations in 3285 patients – 1997–2006. *Radiology* 2009; 251: 517–524.
42. Coakley FV, Cody DD, Mahesh M: The pregnant patient: alternatives to CT and dose-saving modifications to CT technique. *Image Wisely*. Available from: <http://www.imagewisely.org/imaging-modalities/computed-tomography/medical-physicists/articles/the-pregnant-patient>.
43. Kozakiewicz B (ed.): *Nowotwory złośliwe u kobiet w ciąży. Rozpoznanie i leczenie*. PZWL, Warszawa 2017: 39–56.
44. Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J et al.: Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med Phys* 1995; 22: 63–82.
45. Antypas C, Sandilos P, Kauvaris J et al.: Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 995–999.
46. Reulen RC, Bright CJ, Winter DL et al.: Pregnancy and labor complications in female survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.
47. Amant F, Han SN, Gziri MM et al.: Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29: 741–753.
48. Cousins C: Medical radiation and pregnancy. *Health Phys* 2008; 95: 551–553.
49. Cordeiro CN, Gemignani ML: Gynecologic malignancies in pregnancy: balancing fetal risks with oncologic safety. *Obstet Gynecol Surv* 2017; 72: 184–193.
50. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M et al.: The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 2007; 167: 396–416.
51. Dobrzyński L, Droste E, Wołkiewicz R et al.: *Spotkanie z promieniotwórczością*. Instytut Problemów Jądrowych im. Andrzeja Sołtana w Świerku, Świerk 2010: 3–16.

## Porównanie skuteczności chemioterapii dootrzewnowej i systemowej w leczeniu raka jajnika

### Intraperitoneal vs. systemic chemotherapy in ovarian cancer

Katedra i Klinika Onkologii, Oddział Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau  
Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Janina Markowska, Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, e-mail: jmarkmed@poczta.onet.pl

Division of Oncology, Department of Gynecologic Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland. Head: Professor Rodryg Ramlau, MD, PhD  
Correspondence: Professor Janina Markowska, MD, PhD, Division of Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, Poland, e-mail: jmarkmed@poczta.onet.pl

**Streszczenie** Od ponad 20 lat chemioterapia dootrzewnowa (*intraperitoneal therapy*, IP) stosowana jest w przypadku raka jajnika. Główna strategia tej metody polega na uzyskaniu wyższego lokalnego stężenia cytostatyku w jamie otrzewnej i wydłużonej ekspozycji tkanek na działanie leku. Na podstawie wyników 3 badań klinicznych III fazy, przeprowadzonych od 1996 do 2006 roku, wskazujących na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w chemioterapii dootrzewnowej, Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych uznał za zasadne stosowanie tej terapii. Kryterium wyboru badanych stanowiło występowanie raka jajnika z optymalną cytoredukcją ( $\leq 1$  cm resztki raka). Retrospektywne analizy w 2015 roku potwierdziły wydłużenie mediany przeżycia o ponad 10 miesięcy w stosunku do terapii systemowej dożylniej. Obiecujące wyniki uzyskano, stosując hipertermiczną dootrzewnową chemioterapię (*heated intraperitoneal chemotherapy*, HIPEC) u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika. Od kilku lat wprowadza się również inne terapie dootrzewnowe – podciśnieniową aeorozolem (*pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy*, PIPAC) oraz hipertermiczną terapię dootrzewnową z dostarczaniem do jamy otrzewnej leków nanometrowych w postaci aerozolu (*hyperthermic intracavitary nanoaerosol therapy*, HINAT). Są to jednak próby wysoce eksperymentalne, wymagające dalszych badań klinicznych.

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, IP, HIPEC, PIPAC, HINAT

**Abstract** Intraperitoneal therapy (IP) has been used in the treatment of ovarian cancer for over twenty years. The principal strategy of intraperitoneal therapy is based on increased local cytostatic drug concentration in the peritoneal cavity and extended tissue exposure to the drug. Based on the results obtained in three phase III clinical trials conducted between 1996 and 2006, indicating extended total survival in IP therapy, the National Cancer Institute in the USA considered the use of this therapy as justified. The inclusion criterion was ovarian cancer with optimum cytoreduction ( $\leq 1$  cm of residual disease). Retrospective analyses conducted in 2015 confirmed longer median survival by more than 10 months as compared to systemic intravenous therapy. Promising results were also reported for heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer. Other intraperitoneal therapies have recently been introduced: PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) and HINAT (hyperthermic intracavitary nanoaerosol therapy). These trials are, however, highly experimental, requiring further clinical studies.

**Keywords:** ovarian cancer, IP, HIPEC, PIPAC, HINAT

Terapia raka jajnika obejmuje postępowanie skoordynowane: leczenie chirurgiczne, chemiczne i często celowane. Standardowa chemiczna terapia systemowa stosowana u większości chorych, polegająca na dożylnym podawaniu cytostatyków – zwłaszcza w zaawansowanych stadiach raka – nie daje jednak zadowalających wyników, głównie dotyczących czasu przeżycia.

W latach 50. XX wieku zaczęto stosować chemioterapię dootrzewnową (*intraperitoneal therapy*, IP) jako postępowanie paliatywne w nawracającym wodobrzuszu, a od 1978 roku leczenie to wykorzystywane jest w celach terapeutycznych<sup>(1)</sup>.

Podstawowa strategia różniąca IP od terapii systemowej polega na:

- bezpośredniej penetracji leku do tkanki guza z jego powierzchni;
- wyższym lokalnym stężeniem leku i wydłużonej ekspozycji tkanek na lek;
- niższej toksyczności układowej leku;
- dyfuzji i możliwości dotarcia cytostatyku przez naczynia kapilarne do wnętrza tkanki guza po absorpcji do krążenia;
- możliwości działania odtruwającego przez płukanie otrzewnej<sup>(2-4)</sup>.

Według Markmana<sup>(5)</sup> oraz Fujiwary i wsp.<sup>(1)</sup> leki stosowane w IP powinny mieć następujące właściwości:

- nie wywoływać tworzenia się pęcherzy w bezpośrednim kontakcie z tkanką docelową;
- nie wymagać aktywacji w wątrobie;
- lek musi mieć sprawdzoną aktywność przeciw rakowi jajnika;
- lek powinien synergistycznie działać z terapią dożylną.

Przydatność IP została oceniona w wielu próbach klinicznych III fazy, ale 3 z nich stały się w roku 2006 podstawą do wydania decyzji amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (National Cancer Institute, NCI) o wprowadzeniu IP do terapii raka jajnika. Były to próby przeprowadzone przez Grupę Ginekologów Onkologicznych (Gynecologic Oncology Group, GOG):

- GOG 172, w której mediana przeżycia wynosiła 65,6 miesiąca dla terapii IP i 49,7 miesiąca dla terapii dożylną (*intravenous*, IV). Mediana przeżycia była dłuższa o 15,9 miesiąca;
- GOG 114, w której mediana przeżycia na korzyść IP wynosiła 11 miesięcy (63,2 miesiąca dla IP i 52,2 miesiąca dla IV);
- SWOG (Southwestern Oncology Group)/GOG 104, w której całkowite przeżycie (*overall survival*, OS) było również znamienne statystycznie dłuższe (49 vs 41 miesięcy) bez wydłużenia czasu do progresji (*progression free survival*, PFS). Resztki pozostawionej tkanki nowotworowej były wielkości  $\leq 2$  cm<sup>(6-8)</sup>.

Ponieważ zarówno PFS, jak i OS w próbach GOG 172 i GOG 114 były znamienne wydłużone – jeśli resztki raka po operacji były wielkości  $\leq 1$  cm, stało się to standardem do wdrożenia IP<sup>(6,7)</sup>.

The treatment of ovarian cancer involves combination therapy: surgical treatment, chemotherapy and often targeted therapy. Standard systemic chemotherapy used in most patients, which involves intravenous administration of cytostatic agents (especially in advanced cancer), brings no satisfactory results, mainly in relation to survival.

Intraperitoneal therapy (IP) was first used as palliative treatment for recurrent ascites in the 1950s, and it has been used for therapeutic purposes since 1978<sup>(1)</sup>.

The basic strategy that differentiates IP from systematic therapy involves:

- direct penetration of the drug into the tumor tissue from its surface;
- higher local drug levels and longer tissue exposure to the drug;
- lower systemic toxicity of the drug;
- diffusion and the ability of cytostatics to penetrate through capillaries into the tumor tissue following adsorption into circulation;
- possible detoxification by intraperitoneal washing<sup>(2-4)</sup>.

According to Markman<sup>(5)</sup> and Fujiwara et al.<sup>(1)</sup>, drugs used in IP should have the following properties:

- do not induce blister formation upon direct contact with the target tissue;
- require no hepatic activation;
- show proven activity against ovarian cancer;
- show synergistic activity with intravenous therapy.

Although the usefulness of IP was assessed in many phase III clinical trials, three of these became the basis for the decision of the National Cancer Institute (NCI) to incorporate IP in ovarian cancer treatment in 2006. These were clinical trials conducted by the Gynecologic Oncology Group (GOG):

- GOG 172, with median survival of 65.6 months for IP therapy and 49.7 months for intravenous (IV) therapy. The median survival was longer by 15.9 months;
- GOG 114, with median survival longer by 11 months for IP (63.2 months for IP and 52.2 months for IV);
- SWOG (Southwestern Oncology Group)/GOG 104, also with statistically significantly longer overall survival (OS) (49 vs. 41 months), but with no increase in progression free survival (PFS). The size of residual disease was  $\leq 2$  cm<sup>(6-8)</sup>.

Since both PFS and OS were significantly increased in GOG 172 and GOG 114 for residual disease  $\leq 1$  cm, this became the basis for implementing IP<sup>(6,7)</sup>.

In 2015, Wright et al. conducted a prospective analysis in patients with FIGO stage III cancer with optimal cytoreduction ( $\leq 1$  cm of macroscopic residual disease after surgery), monitored between 2005 and 2012. Patients were classified into two groups: 823 patients receiving IP/IV therapy and a group of 498 patients in which IP/IV vs. IV were compared. The 3-year survival rate was 81% for IP/IV and 71% for IV therapy<sup>(9)</sup>.

It was found, however that the risk of distant metastasis at first relapse was higher for IP vs. IV therapy.

W roku 2015 Wright i wsp. dokonali analizy prospektywnej pacjentek w III stopniu wg skali Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) z optymalną cytoredukcją ( $\leq 1$  cm resztek makroskopowych po operacji), monitorowanych w latach 2005–2012. Pacjentki przydzielono do 2 grup: 823 pacjentek z terapią IP/IV i 498 chorych, wśród których porównywano terapię IP/IV z terapią IV. Odsetek 3-letnich przeżyć dla terapii IP/IV wynosił 81%, a dla terapii IV – 71%<sup>(9)</sup>.

Stwierdzono jednak, że ryzyko odległych przerzutów w 1. nawrocie w terapii obejmującej IP było wyższe od terapii IV.

W roku 2015 Tewari i wsp. dokonali retrospektywnej analizy pacjentek obserwowanych przez ponad 10 lat, objętych próbami GOG 114 i GOG 172. Okazało się, że mediana przeżycia w terapii IP była znamienne dłuższa niż w terapii IV o 10,4 miesiąca (61,8 vs 51,4 miesiąca)<sup>(10)</sup>.

Według analizy Fujiwary i wsp.<sup>(1)</sup>, Gadducciego i Contego<sup>(2)</sup> oraz Armstrong i wsp.<sup>(11)</sup> objawy toksyczne terapii IP bardzo się różnią od stwierdzanych w terapii IV. W terapii IP znamienne częściej występują: trombocytopenia, zmęczenie, gorączka, dolegliwości z przewodu pokarmowego, infekcje, objawy neurologiczne i ból brzucha. W terapii IV częściej pojawiają się: łysienie, szumy w uszach, granulocytopenia i leukopenia. Poza tym w terapii IP Fujiwara i wsp.<sup>(1)</sup> odnotowali częściej (u 27% pacjentek) objawy niekorzystne związane z portem do chemioterapii – zakażenie, blokadę, przeciekanie, drenaż przez pochwę. Katsumata i wsp. uważają, że gęste dawki (*dose-dense*) paklitakselu podawane drogą IV oferują podobne przeżycia jak stosowana terapia IP<sup>(12)</sup>.

W ostatniej dekadzie w przypadku nawrotowych raków jajnika z maksymalną cytoredukcją wdrożono terapię dootrzewnową z podwyższoną temperaturą (*heated intraperitoneal chemotherapy*, HIPEC). Najczęściej podawanym lekiem w tej terapii jest cisplatyna. Istotne korzyści osiąga się, jeśli obliczony wskaźnik PCI (*peritoneal cancer index*) w skali Sugarbakera, która ocenia ilość i rozmiar wszczepów dootrzewnowych, wynosi 20 punktów (z możliwych 1–39)<sup>(13,14)</sup>. Hotouras i wsp. przedstawili wyniki próby III fazy HIPEC na podstawie analizy elektronicznej bazy danych u 1168 pacjentek leczonych tą metodą. Całkowite przeżycie u chorych z terapią HIPEC wynosiło 26,7–35 miesięcy, a bez tej terapii – 13,4 miesiąca. Dane te były statystycznie wysoce znamienne ( $p = 0,006$ )<sup>(15)</sup>. Fagotti i wsp. obliczyli 5-letnie przeżycie w przypadku wdrożenia tej terapii u 30 pacjentek przez nich monitorowanych, które w porównaniu z chorymi bez HIPEC wynosiło odpowiednio 68,4% vs 42,7% ( $p = 0,007$ )<sup>(16)</sup>.

Aktualnie w toku są 2 randomizowane badania: CHIPOR (HIPEC in Relapse Ovarian Cancer Treatment) i HORSE (HIPEC in Ovarian Cancer Recurrence)<sup>(15)</sup>. Trwają również badania I i II fazy innej dootrzewnowej terapii – podciśnieniowej aerozolem (*pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy*, PIPAC). Wypełniona CO<sub>2</sub> jama otrzewnej

In 2015, Tewari et al. conducted a retrospective analysis of GOG 114 and GOG 172 patients monitored for more than 10 years. It was found that median survival was significantly longer for IP vs. IV, i.e. by 10.4 months (61.8 vs. 51.4 months)<sup>(10)</sup>.

According to Fujiwara et al.<sup>(1)</sup>, Gadducci and Conte<sup>(2)</sup> and Armstrong et al.<sup>(11)</sup>, the clinical symptoms of IP toxicity differ significantly from those observed in IV therapy. The following symptoms are significantly more common in IP: thrombocytopenia, fatigue, fever, gastrointestinal symptoms, infections, neurological symptoms and abdominal pain. Common symptoms in IV therapy include alopecia, tinnitus, granulocytopenia and leukopenia. Furthermore, Fujiwara et al.<sup>(1)</sup> found that adverse effects associated with a catheter port for chemotherapy, such as infection, blockade, leakage and transvaginal drainage, are more common in IP (27% of patients). According to Katsumata et al., dose-dense IV paclitaxel offers similar survival to IP<sup>(12)</sup>.

Hyperthermic (heated) intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) has been introduced over the last decade for the treatment of recurrent ovarian cancer with maximal cytoreduction. Cisplatin is the most common agent used in this therapy. Significant benefits are achieved if the peritoneal cancer index (PCI) calculated using the Sugarbaker score, which evaluates the number and size of intraperitoneal implants, is 20 (with the possible score between 1 and 39)<sup>(13,14)</sup>. Hotouras et al. reported the results of phase III HIPEC trial based on the analysis of electronic database of 1,168 patients receiving this therapy. Total survival was 26.7–35 months in HIPEC patients and 13.4 months in non-HIPEC patients. The data were highly statistically significant ( $p = 0.006$ )<sup>(15)</sup>. Fagotti et al. calculated that the 5-year survival for HIPEC ( $n = 30$ ) vs. non-HIPEC patients was 68.4% and 42.7%, respectively ( $p = 0.007$ )<sup>(16)</sup>.

Currently, there are two ongoing randomized trials: CHIPOR (HIPEC in Relapse Ovarian Cancer Treatment) and HORSE (HIPEC in Ovarian Cancer Recurrence)<sup>(15)</sup>. There are also ongoing phase I phase II trials for another intraperitoneal therapy, i.e. pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, PIPAC. The abdominal cavity filled with CO<sub>2</sub> ( $p_C = 1.6$  kPa) is expected to ensure a uniform drug distribution and deeper tissue penetration. Promising results were reported in 184 patients with peritoneal carcinomatosis<sup>(17)</sup>.

In 2017, Göhler et al. described the hyperthermic intracavitary nanoaerosol therapy (HINAT), which is an extended PIPAC. HINAT delivers a nanometer-sized (63 nm) unipolar-charged hyperthermic (41°C) drug aerosol into the peritoneum for uniform drug deposition with significantly deeper drug penetration into the tumor tissue<sup>(18)</sup>.

However, both these methods, i.e. PIPAC and HINAT, are highly experimental and require phase III clinical trials. Local therapies are developed independently of targeted systemic therapies, such as the blockade of immune checkpoints or PARP enzymes.

( $p_C = 1,6$  kPa) ma zapewnić jednolity rozkład leku i głębszą penetrację tkankową. Oceniono, że wyniki u 184 pacjentek ze zrakowaceniem otrzewnej są obiecujące<sup>(17)</sup>.

W roku 2017 Göhler i wsp. opisali terapię HINAT (*hyperthermic intracavitary nanoaerosol therapy*) – rozwiniętą metodę PIPAC. Polega ona na dostarczeniu nanometrowych (63 nm) jednobiegunowo naładowanych hipertermicznych leków (41°C) w postaci aerosolu do otrzewnej, co ma zapewnić głębszą penetrację do tkanek raka i ich jednolite pokrycie<sup>(18)</sup>.

Jednak obie te terapie – PIPAC i HINAT – są wysoce eksperymentalnymi metodami wymagającymi prób klinicznych III fazy.

Rozwój terapii lokalnych postępuje niezależnie od celowanych terapii systemowych, takich jak blokada punktów immunologicznych czy enzymów PARP.

### Konflikt interesów

*Autorka nie zgłasza 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. Fujiwara K, Armstrong D, Morgan M et al.: Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1–20.
2. Gadducci A, Conte PF: Intraperitoneal chemotherapy in the management of patients with advanced epithelial ovarian cancer: a critical review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 943–953.
3. Howell SB: Pharmacologic principles of intraperitoneal chemotherapy for the treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 Suppl 1: 20–25.
4. Fujiwara K: Can carboplatin replace cisplatin for intraperitoneal use? *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 Suppl 1: 29–32.
5. Markman M: What is the optimal approach to the administration of intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 Suppl 1: 36–39.
6. Trimble EL, Christian MC: National Cancer Institute–United States strategy regarding intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 Suppl 1: 26–28.
7. National Cancer Institute: NCI Clinical Announcement on Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer (January 5, 2006). Available from: <https://ctep.cancer.gov/highlights>.

### Conflict of interest

*Author does 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. Gourley C, Walker JL, Mackay HJ: Update on intraperitoneal chemotherapy for the treatment of epithelial ovarian cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35: 143–151.
9. Wright AA, Cronin A, Milne DE et al.: Use and effectiveness of intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2841–2847.
10. Tewari D, Java JJ, Salani R et al.: Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1460–1466.
11. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al.: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
12. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F et al.; Japanese Gynecologic Oncology Group: Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331–1338.
13. Bhatt A, Glehen O: The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer: a review. *Indian J Surg Oncol* 2016; 7: 188–197.
14. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA et al.: Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 81: 17–38.
15. Hotouras A, Desai D, Bhan C et al.: Heated IntraPEritoneal Chemotherapy (HIPEC) for patients with recurrent ovarian cancer: a systematic literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 661–670.
16. Fagotti A, Petrillo M, Costantini B et al.: Minimally invasive secondary cytoreduction plus HIPEC for recurrent ovarian cancer: a case series. *Gynecol Oncol* 2014; 132: 303–306.
17. Dueckelmann AM, Fink D, Harter P et al.: The use of PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) in gynecological oncology: a statement by the German “Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR)”, the Swiss and Austrian AGO, and the North-Eastern German Society of Gynaecologic Oncology. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297: 837–846.
18. Göhler D, Große S, Bellendorf A et al.: Hyperthermic intracavitary nanoaerosol therapy (HINAT) as an improved approach for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): technical description, experimental validation and first proof of concept. *Beilstein J Nanotechnol* 2017; 8: 2729–2740.

Anna Markowska<sup>1</sup>, Anna Leracz-Jacczak<sup>2</sup>

## Metformina w leczeniu onkologicznym

### Metformin in cancer treatment

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

<sup>2</sup> Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Poznań, Polska. Kierownik: lek. med. Patrycja Butrymowicz

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Anna Markowska, Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

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

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine and Diabetes, Heliodor Święcicki Teaching Hospital of Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland. Head: Patrycja Butrymowicz, MD

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

#### Streszczenie

Cukrzyca i otyłość są związane ze zwiększonym występowaniem nowotworów złośliwych w różnych lokalizacjach. Metformina jest powszechnie stosowana u chorych z cukrzycą typu 2, zwłaszcza u osób otyłych. Wykazano, że obniża ona zarówno zachorowalność na nowotwory złośliwe, jak i umieralność z ich powodu. Mechanizm działania metforminy jest pleiotropowy: aktywuje szlak LKB1/AMP (kinaza wątrobową B1/adenozybonofosforan), prowadząc do hamowania szlaku mTOR, hamuje podziały komórkowe również poprzez wpływ na cykliny, promuje apoptozę i autofagię komórek, hamuje aktywność metaloproteinaz i aktywuje układ immunologiczny. Metformina obniża zachorowalność na raka płuca, trzustki, wątroby i jelita grubego. Zmniejsza odsetek trójnegatywnych raków piersi oraz poprawia odpowiedź na neoadiuwantową chemioterapię w przypadku tego nowotworu. W raku endometrium potęguje działanie gestagenów, potencjalizuje wpływ paclitakselu i poprawia odsetek przeżyć. W przypadku raka szyjki macicy wydłuża czas do wznowy, a przy raku jajnika wydłuża czas do progresji oraz poprawia całkowity czas przeżycia. Badania wskazują, że jednym z dodatkowych mechanizmów działania metforminy może być jej destrukcyjny wpływ na komórki macierzyste raka.

**Słowa kluczowe:** metformina, rak jajnika, rak endometrium, rak piersi, komórki macierzyste raka

#### Abstract

Diabetes and obesity are associated with an augmented manifestation of malignant tumors of various localizations. Metformin is commonly used in patients with diabetes type 2, particularly those classed as obese. It has been shown to reduce both incidence of malignant tumors and respective mortality. The action of metformin involves a pleiotropic mechanism: it activates the LKB1/AMP pathway (liver kinase B1/adenosine monophosphate) which inhibits the mTOR pathway and blocks cell division also by its effect on cyclins. Additionally, metformin promotes apoptosis and cellular autophagy, inhibits the activity of metalloproteinases and activates the immune system. Metformin reduces the incidence of lung, pancreas, liver and large intestine cancers. It also reduces the percentage of triple-negative breast cancers and improves response to neoadjuvant chemotherapy in this disease. In endometrial cancer, metformin increases the positive influence of gestagens, potentiates the effects of paclitaxel and improves survival. In cervical cancer, metformin extends time to relapse, and in ovarian cancer, it extends time to progression and improves overall survival. Studies indicate that a destructive effect on cancer stem cells may be its additional mechanism of action.

**Keywords:** metformin, ovarian cancer, endometrial cancer, breast cancer, cancer stem cells

Otyłość i cukrzyca są chorobami związanymi ze zwiększoną zachorowalnością na nowotwory złośliwe w różnych lokalizacjach<sup>(1-3)</sup>.

Od ponad pół wieku metformina, należąca do grupy biguanidów, wyizolowana z rutwicy lekarskiej (*Galega officinalis*), stosowana jest w leczeniu – zwłaszcza u osób otyłych – cukrzycy typu 2. Mechanizm działania metforminy jest złożony i obejmuje wiele dróg oddziaływania, między innymi<sup>(4-9)</sup>:

- aktywację szlaku kinaza wątrobowa B1/kinaza aktywowana przez adenosynomonofosforan (*liver kinase B1/adenosine monophosphate-activated protein kinase, LKB1/AMPK*);
- hamowanie podziałów komórkowych;
- promowanie apoptozy i autofagii komórek;
- obniżenie stężenia krążącej insuliny;
- aktywację układu immunologicznego;
- eliminację komórek macierzystych raka.

Aktywacja szlaku LKB1/AMPK hamuje sygnałowanie kinazy mTOR – ssaczego celu rapamycyny (*mammalian target of rapamycin, mTOR*), które reguluje procesy wzrostu komórek i ich podział, angiogenezę i syntezę białek<sup>(5,6)</sup>. Metformina poprzez hamowanie sygnałowania AMPK wstrzymuje aktywność Act, białka efektorowego szlaku PI3K/PTEN/AKT, które odpowiada za apoptozę komórek i wpływa na autofagię<sup>(4,7,8)</sup>.

Obniżenie stężenia krążącej insuliny wpływa na supresję receptorów IGF (IGF-R) i insuliny (*insulin receptor, IR*) oraz szlaku PI3K, Ras-Raf, co wiąże się z hamowaniem podziałów komórkowych i potencjału przerzutowania<sup>(4,10)</sup>.

Badania populacyjno-observacyjne wykazały, że metformina stosowana u chorych z cukrzycą typu 2 obniża zachorowalność na nowotwory w różnych lokalizacjach o 23% w porównaniu z osobami leczonymi pochodnymi sulfonilomocznika<sup>(11)</sup>. Znamienne obniżenie zachorowalności na raka płuca, jelita grubego i wątroby zostało potwierdzone również w innych badaniach<sup>(12)</sup>.

## RAK TRZUSTKI

Wśród pacjentów przyjmujących metforminę ryzyko zachorowania na raka trzustki było o ponad połowę niższe niż w grupie przyjmującej inne antydiabetyki. Dwuletnie przeżycie, w przypadku tego nowotworu, pacjentów leczonych metforminą odnotowano u 30,1% w porównaniu z 15% chorych leczonych innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Średnie przeżycie wynosiło 15,2 miesiąca w porównaniu z ogólnym przeżyciem chorych na raka trzustki – 12,8 miesiąca, a w zestawieniu z osobami leczonych innymi antydiabetykami – 11,1 miesiąca. Stwierdzono również obniżone ryzyko zgonu u tych chorych o 3,2%<sup>(13,14)</sup>.

## RAK JELITA GRUBEGO

Badanie retrospektywne 424 chorych z cukrzycą typu 2 wykazało, że pacjenci leczeni metforminą mają o 30% dłuższy całkowity okres przeżycia (*overall survival, OS*).

Obesity and diabetes are associated with an augmented manifestation of malignant tumors at various localizations<sup>(1-3)</sup>.

Metformin, which belongs to biguanides and has been derived from the goat's rue (*Galega officinalis*), has been used in type 2 diabetes treatment for over a half of the century, especially in obese patients. The action of metformin is complex and involves various mechanisms, some of them being<sup>(4-9)</sup>:

- activation of liver kinase B1/adenosine monophosphate-activated protein kinase (LKB1/AMPK);
- inhibition of cell division;
- promotion of apoptosis and cellular autophagy;
- reduction of circulating insulin levels;
- activation of the immune system;
- elimination of cancer stem cells.

LKB1/AMPK pathway activation inhibits mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling which regulates cell growth and division as well as angiogenesis and protein synthesis<sup>(5,6)</sup>. By AMPK signaling inhibition, metformin suppresses the activity of Act, an effector protein of the PI3K/PTEN/AKT pathway, which is responsible for apoptosis and has an impact on cellular autophagy<sup>(4,7,8)</sup>.

Reduction of circulating insulin levels contributes to the suppression of IGF receptor (IGF-R) and insulin receptor (IR) as well as PI3K, Ras-Raf pathway, which is associated with inhibition of cell division and reduction of the metastatic potential<sup>(4,10)</sup>.

Observational studies have shown that metformin used in patients with type 2 diabetes reduces the incidence of cancers of various localizations by 23% compared with patients treated with sulfonylurea derivatives<sup>(11)</sup>. A significant decrease in the incidence of lung, colorectal and liver cancers has also been proven in other studies<sup>(12)</sup>.

## PANCREATIC CANCER

It has been observed that the risk of pancreatic cancer is half as high in patients receiving metformin as in patients treated with other antidiabetic agents. Two-year survival rates in patients with pancreatic cancer using metformin amounted to 30.1% compared with 15% in patients treated with other antidiabetic agents. Average survival was 15.2 months compared with 12.8 months in the general group of pancreatic cancer patients and 11.1 months in patients treated with other antidiabetic agents. Furthermore, the risk of death decreased in these patients by 3.2%<sup>(13,14)</sup>.

## COLORECTAL CANCER

A retrospective study of 424 patients with type 2 diabetes has revealed that patients receiving metformin are characterized by a 30% longer overall survival (OS). OS reached 76.9 months in patients treated with metformin compared with 56.9 months in patients treated with other drugs. This value was statistically significant ( $p = 0.043$ )<sup>(15)</sup>.



U chorych leczonych metforminą OS wynosił 76,9 miesiąca w porównaniu z 56,9 miesiąca u leczonych innymi lekami. Była to wartość statystycznie znamienne ( $p = 0,043$ )<sup>(15)</sup>.

### RAKI PIERSI

Przyjmowanie metforminy u kobiet z cukrzycą typu 2 związane było z obniżeniem występowania nowotworów trójnegatywnych (ER-, PR-, HER2-), które są najgorzej rokującymi rakami piersi<sup>(16)</sup>. Natomiast częstość dodatnich receptorów progesteronowych była u kobiet leczonych metforminą znacząco wyższa. Ocenianą histologicznie odpowiedź całkowitą na chemioterapię neoadiuwantową u kobiet z rakiem piersi leczonych metforminą stwierdzono u 24% kobiet w porównaniu z 8% kobiet z cukrzycą leczonych innymi antydiabetykami i 16% kobiet bez cukrzycy<sup>(17)</sup>.

### RAK ENDOMETRIUM

Badania na liniach komórkowych wykazały, że metformina zwiększa stężenie microRNA progesteronu, potęgując tym samym działanie progestagenów<sup>(18)</sup>. Potencjalizuje również efekt antyproliferacyjny paklitakselu poprzez supresję szlaku mTOR<sup>(19)</sup>. Badania obserwacyjne elektronicznych baz danych u ponad 766 000 kobiet z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą stwierdziły obniżenie zachorowalności na tego raka o 13% w porównaniu z chorymi na cukrzycę leczonymi innymi antydiabetykami. Badania wykazały również, że metformina u kobiet z rakiem endometrium obniża u tych kobiet znacząco śmiertelność; odnotowano także dłuższe przeżycie<sup>(20)</sup>.

### RAK SZYJKI MACICY

Retrospektywne badania wykazały wydłużenie czasu do wznowy u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą. Sugeruje się również obniżenie ryzyka śmiertelności wśród tych pacjentek<sup>(21,22)</sup>.

### RAK JAJNIKA

Metformina stosowana u kobiet z cukrzycą typu 2 wykazuje działanie profilaktyczne w zachorowalności na raka jajnika (*odds ratio*, OR = 0,57), a leczenie metforminą u chorych na raka jajnika wydłuża czas do progresji<sup>(23)</sup>.

Odnótowano także wzrost odsetka 5-letniego przeżycia u leczonych metforminą (67% vs 47% kobiet z grupy kontrolnej bez cukrzycy)<sup>(24)</sup>.

Dodatkowym korzystnym mechanizmem działania metforminy w przypadku raka jajnika jest jej destrukcyjny wpływ na komórki macierzyste nowotworu. Komórki te – CSCs (*cancer stem cells*) – to mała subpopulacja komórek, stanowiąca 2–5% masy guza. Związane są one z opornością na leczenie chemiczne i napromienianiem, odpowiadają za progresję choroby, powstawanie przerzutów i wznowę raka.

## BREAST CANCER

It has been observed that the use of metformin in women with diabetes mellitus type 2 is associated with lower occurrence of triple-negative (ER-, PR-, HER2-) cancers, which present the worst prognosis of breast cancers<sup>(16)</sup>. However, the occurrence of positive progesterone receptors is much higher in metformin-treated patients. In histology, a complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients receiving metformin has been found in 24% of cases compared with 8% of women with diabetes treated with other antidiabetic agents and with 16% of women without diabetes<sup>(17)</sup>.

## ENDOMETRIAL CANCER

Studies on cell lines have revealed that metformin increases progesterone microRNA concentration, thereby enhancing gestagen effects<sup>(18)</sup>. Moreover, it potentiates the antiproliferative effect of paclitaxel through mTOR pathway suppression<sup>(19)</sup>. Observational studies of electronic databases including records of over 766,000 women with type 2 diabetes treated with metformin have demonstrated reduced incidence of endometrial cancer by 13% compared with diabetes patients treated with other antidiabetic agents. Investigations have also revealed that metformin significantly reduces mortality in women with endometrial cancer; also, longer survival has been noted<sup>(20)</sup>.

## CERVICAL CANCER

Retrospective analyses have shown increased relapse-free survival in patients with type 2 diabetes receiving metformin. Moreover, a mortality risk reduction has also been suggested in this group<sup>(21,22)</sup>.

## OVARIAN CANCER

Metformin used in women with type 2 diabetes has a prophylactic effect as far as ovarian cancer is concerned (*odds ratio*, OR = 0.57), and metformin treatment in ovarian cancer patients prolongs progression-free survival<sup>(23)</sup>.

Furthermore, 5-year survival rates have been observed to increase in metformin-treated patients (67% vs. 47% of controls without diabetes)<sup>(24)</sup>.

An additional advantageous mechanism of metformin in ovarian cancer is its destructive effect on cancer stem cells (CSCs). CSCs are a small subpopulation of cells, accounting for 2–5% of tumor volume. They are related to chemo- and radioresistance, and are responsible for disease progression, metastases and relapses. Recent investigations have demonstrated that metformin is capable of eliminating these cells, thus contributing to better prognosis in ovarian cancer patients<sup>(25)</sup>.

Badania ostatnich lat wykazały, że metformina ma zdolność eliminacji tych komórek, powodując tym samym lepsze rokowanie w grupie chorych na raka jajnika<sup>(25)</sup>.

#### Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza 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. Garg SK, Maurer H, Reed K et al.: Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 97–110.
2. Nagle CM, Crosbie EJ, Brand A et al.; Australian National Endometrial Cancer Study Group: The association between diabetes, comorbidities, body mass index and all-cause and cause-specific mortality among women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2018; 150: 99–105.
3. Bae WJ, Choi JB, Moon HW et al.: Influence of diabetes on the risk of urothelial cancer according to body mass index: a 10-year nationwide population-based observational study. *J Cancer* 2018; 9: 488–493.
4. Minamii T, Nogami M, Ogawa W: Mechanisms of metformin action: in and out of the gut. *J Diabetes Investig* 2018; 9: 701–703.
5. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D et al.: The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005; 310: 1642–1646.
6. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG et al.: Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67: 10804–10812.
7. Kalender A, Selvaraj A, Kim SY et al.: Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. *Cell Metab* 2010; 11: 390–401.
8. Liang J, Shao SH, Xu ZX et al.: The energy sensing LKB1-AMPK pathway regulates p27<sup>kip1</sup> phosphorylation mediating the decision to enter autophagy or apoptosis. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 218–224.
9. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tschlis PN et al.: Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 2009; 69: 7507–7511.
10. Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S et al.: Metformin: multifaceted protection against cancer. *Oncotarget* 2011; 2: 896–917.
11. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM et al.: Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304–1305.
12. Noto H, Goto A, Tsujimoto T et al.: Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e33411.

#### Conflict of interest

Author does 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.

13. Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML et al.: Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer* 2011; 11: 20.
14. Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung SC et al.: Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2905–2912.
15. Garrett CR, Hassabo HM, Bhadkamkar NA et al.: Survival advantage observed with the use of metformin in patients with type II diabetes and colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012; 106: 1374–1378.
16. Berstein LM, Boyarkina MP, Tsyrlina EV et al.: More favorable progesterone receptor phenotype of breast cancer in diabetics treated with metformin. *Med Oncol* 2011; 28: 1260–1263.
17. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH et al.: Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3297–3302.
18. Xie Y, Wang YL, Yu L et al.: Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; 126: 113–120.
19. Hanna RK, Zhou C, Malloy KM et al.: Metformin potentiates the effects of paclitaxel in endometrial cancer cells through inhibition of cell proliferation and modulation of the mTOR pathway. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 458–469.
20. Tang YL, Zhu LY, Li Y et al.: Metformin use is associated with reduced incidence and improved survival of endometrial cancer: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 5905384.
21. Hanprasertpong J, Jiamset I, Geater A et al.: The effect of metformin on oncological outcomes in patients with cervical cancer with type 2 diabetes mellitus. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 131–137.
22. Han K, Pintilie M, Lipscombe LL et al.: Association between metformin use and mortality after cervical cancer in older women with diabetes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 507–512.
23. Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Termrungruanglert W et al.: The effects of metformin on ovarian cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1544–1551.
24. Kumar S, Meuter A, Thapa P et al.: Metformin intake is associated with better survival in ovarian cancer: a case-control study. *Cancer* 2013; 119: 555–562.
25. Zhang R, Zhang P, Wang H et al.: Inhibitory effects of metformin at low concentration on epithelial–mesenchymal transition of CD44<sup>+</sup>CD117<sup>+</sup> ovarian cancer stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6: 262.

Grażyna Jarząbek-Bielecka

## Zarys problematyki seksuologicznej w przypadku pacjentek z rakiem gruczołu sutkowego

### An outline of sexual problems in patients with breast cancer

Pracownia Ginekologii Wieku Rozwojowego i Seksuologii, Klinika Ginekologii, Katedra Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska  
Adres do korespondencji: Dr hab. n. o zdr. Grażyna Jarząbek-Bielecka, Pracownia Ginekologii Wieku Rozwojowego i Seksuologii, Klinika Ginekologii, Katedra Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, tel.: +48 61 841 92 78, e-mail: grajarz@tlen.pl

Division of Developmental Gynecology and Sexology, Department of Perinatology and Gynecology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland  
Correspondence: Grażyna Jarząbek-Bielecka, MD, PhD, Division of Developmental Gynecology and Sexology, Department of Perinatology and Gynecology, Poznan University of Medical Sciences, Polna 33, 60-535 Poznań, Poland, tel.: +48 61 841 92 78, e-mail: grajarz@tlen.pl

#### Streszczenie

Praktyka kliniczna pokazuje, że konieczne jest indywidualne podejście do seksualności kobiety dotkniętej rakiem piersi – najczęstszym nowotworem złośliwym wśród kobiet. Pacjentki chorujące na raka piersi i poddające się mastektomii mają bogate i niestety przykre doświadczenia, związane zarówno ze sferą somatyczną, jak i psychiczną, a to zazwyczaj skutkuje dystresem. Najnowsze metody leczenia przyczyniły się do poprawy komfortu życia kobiet z rakiem piersi. Co ważne, uwzględnia się obecnie także życie seksualne pacjentek. Wraz z postępem metod diagnostycznych, leczenia operacyjnego oraz adiuwantowej terapii nowotworów ginekologicznych coraz częściej udaje się uzyskać długoterminowe przeżycie i wyleczenie. Zmiany w funkcjonowaniu spowodowane chorobą i stosowaną terapią są związane z indywidualnymi cechami kobiet i mają wieloczynnikowe podłoże. Personel medyczny musi we właściwy sposób – empatycznie, z poszanowaniem intymności i godności jednostki – poruszać te kwestie w rozmowach z pacjentkami. Opieka ginekologiczno-seksuologiczna dotyczy najbardziej intymnych problemów, a w przypadku kobiet z rakiem piersi wymaga szczególnej wrażliwości i profesjonalnego podejścia.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, seksuologia, onkologia, ginekologia

#### Abstract

Clinical practice points to the need for an individual approach to the sexuality of women affected by breast cancer, which is the most common female malignancy. Patients with breast cancer who undergo mastectomy are burdened with many bad experiences related both to the somatic and mental sphere, which usually results in distress. The latest treatment modalities have contributed to improved comfort of life in women with breast cancer. Importantly, the sexual life of patients is now also taken into account. Due to the advances in diagnostic methods, surgical treatment and adjuvant therapy of gynecological cancers, it is increasingly possible to achieve long-term survival and cure. Functional changes caused by the disease and the therapy used are related to the individual characteristics of women and have a multifactorial etiology. Medical personnel should address these issues during conversations with patients in an appropriate way, i.e. emphatically, respecting patient's intimacy and dignity. Gynecological and sexological care deals with the most intimate problems and requires particular sensitivity and professional approach in women with breast cancer.

**Keywords:** breast cancer, sexology, oncology, gynecology

**R**ak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym wśród kobiet. Kobiety dotknięte tym nowotworem i poddające się mastektomii mają bogate i niestety przykre doświadczenia, związane zarówno ze sferą somatyczną, jak i psychiczną<sup>(1)</sup>.

Najnowsze metody leczenia przyczyniły się do poprawy komfortu życia pacjentek z rakiem piersi. Wraz z postępem metod diagnostycznych, leczenia operacyjnego oraz adiuwantowej terapii nowotworów ginekologicznych coraz częściej udaje się uzyskać długoterminowe przeżycie i wyleczenie. Rozwija się również psychoonkologia. Co ważne, obecnie uwzględnia się także życie seksualne tych kobiet. Rozpoznanie nowotworu, jego leczenie oraz medyczne i psychologiczne następstwa mają bowiem ogromny wpływ na seksualność kobiety<sup>(2)</sup>.

Kobiece piersi kojarzą się z macierzyństwem, karmieniem i – bardziej symbolicznie – z bezpieczeństwem, troską, opieką. Są kulturowymi symbolami kobiecości i zmysłowości, więc w momencie rozpoznania raka piersi percepcja własnej seksualności może istotnie się zmienić, a później zakłócić ją może zastosowane leczenie<sup>(1)</sup>. W kulturze Zachodu piersi postrzegane są przede wszystkim jako esencja kobiecości; kojarzy się głównie z fizycznymi atutami kobiety, z jej atrakcyjnością seksualną. Pełnią ściśle określone funkcje: mają być ozdobą i obiektem pożądania. Kultura popularna narzuca wygląd idealnych piersi – można wręcz powiedzieć, że stają się one przedmiotem, który istnieje po to, by mógł być oceniany i, w najlepszym razie, doceniany przez innych, zwłaszcza przez mężczyzn<sup>(3)</sup>. Z punktu widzenia seksuologii piersi pozwalają rozpoznać, w jakiej fazie podniecenia znajduje się w danym momencie kobieta. Są zatem postrzegane jako atrybut seksualny i symbol kobiecości<sup>(4-7)</sup> – kobiecość zaś stanowi wyraz duchowego bogactwa<sup>(4)</sup>. Diagnoza i leczenie raka sutka nie muszą jej niszczyć, aktywność seksualna kobiet po amputacji piersi długo była jednak tematem tabu.

Nazwa „Amazonki” odnosi się do triumfu kobiecości nad rakiem, do odważnej walki z chorobą<sup>(5-7)</sup>. Jest to walka trudna, ponieważ spadek libido, nadwrażliwa skóra po chemo- lub radioterapii czy poczucie utraty atrakcyjności utrudniają kobietom powrót do satysfakcjonującej aktywności seksualnej. Opieka ginekologiczno-seksuologiczna dotyczy najbardziej intymnych problemów<sup>(8)</sup>, a w przypadku pacjentek z rakiem piersi wymaga szczególnej empatii i profesjonalnego podejścia.

Czynniki społeczno-kulturowe, w tym obowiązujące standardy piękna, przyczyniają się do negatywnego (niekiedy: skrajnie negatywnego) oddziaływania raka piersi na poczucie kobiecości<sup>(9-14)</sup>. Tymczasem, choć we współczesnym świecie funkcjonuje jasno określony ideał kobiecej sylwetki, wygląd nie może być jedynym wyznacznikiem tożsamości kobiety<sup>(12-16)</sup>.

Zmiany w funkcjonowaniu spowodowane chorobą i stosowaną terapią są związane z indywidualnymi cechami pacjentek z rakiem piersi i mają wieloczynnikowe podłoże. Dotyczy to nie tylko kobiet heteroseksualnych, podobne

**B**reast cancer is the most common female malignancy. The affected women who undergo mastectomy are burdened with many bad experiences both in the somatic and mental sphere<sup>(1)</sup>.

The latest treatment modalities have contributed to improved comfort of life in women with breast cancer. Due to the advances in diagnostic methods, surgical treatment and adjuvant therapy of gynecological cancers, it is increasingly possible to achieve long-term survival and even cure. Advances have been also made in psychooncology. Importantly, the sexual life of patients is now taken into account. Indeed, the diagnosis and treatment of cancer as well as medical and psychological consequences have a huge impact on women's sexuality<sup>(2)</sup>.

Female breasts are associated with motherhood, breastfeeding and – more symbolically – with safety and care. Since breasts are also cultural symbols of femininity and sensuality, the diagnosis of breast cancer may significantly change the perception of one's sexuality, which can be further affected by later treatment<sup>(1)</sup>. In Western culture, breasts are perceived primarily as the essence of femininity; they are associated mainly with the physical attractiveness of a woman, including sexual attractiveness. Breasts seem to have a defined function: they are expected to be an ornament and the object of desire. Popular culture imposes an ideal appearance of breasts, and it may even be said that breasts have become an object of evaluation and, at best, appreciation by others, especially by men<sup>(3)</sup>. From a sexological point of view, breasts allow to determine the phase of sexual arousal in a woman in a given moment. Therefore, they are perceived as a sexual attribute and a symbol of femininity<sup>(4-7)</sup> – and femininity is an expression of spiritual wealth<sup>(4)</sup>. Although diagnosis and treatment of breast cancer do not have to destroy femininity, the sexual activity of women after mastectomy has long been a taboo subject.

The name “Amazones” (Amazon – a Polish name for a woman after mastectomy) refers to the triumph of femininity over cancer and to the courageous fight against disease<sup>(5-7)</sup>. The fight is difficult as the decreased libido, hypersensitive skin after chemo- or radiotherapy and the sense of lost attractiveness make it difficult for women to return to satisfying sexual activity. Gynecological and sexological care concerns the most intimate problems<sup>(8)</sup> and requires particular empathy and professional approach in women with breast cancer.

Sociocultural factors, including the current beauty standards, contribute to the negative (extremely negative in some cases) impact of breast cancer on the sense of femininity<sup>(9-14)</sup>. Meanwhile, despite a clearly defined ideal of a female figure functioning in the modern world, appearance cannot be the only determinant of a woman's identity<sup>(12-16)</sup>.

Functional changes caused by the disease and the therapy used are related to the individual characteristics of women with breast cancer and have a multifactorial etiology.

doświadczenia mogą mieć kobiety należące do mniejszości seksualnych. Skoro – jak już wspomniano – piersi kojarzone są z kobiecością czy atrakcyjnością fizyczną, to ich utrata (częściowa lub całkowita) staje się dla wielu chorych nie tyle ciosem wymierzonym w jeden z organów, ile zachwianiem postrzegania siebie jako pełnowartościowej kobiety<sup>(3)</sup>. Wpływa to negatywnie na zdrowie seksualne i życie intymne. U kobiet żyjących w związkach pojawia się lęk o przyszłość relacji, a u kobiet samotnych – obawy o to, czy znajdą partnera.

Oczywiście znaczenie mają tu czynniki biologiczne, ale przyczyn tak wyraźnego oddziaływania raka piersi na poczucie kobiecości (a co za tym idzie – na libido) należy szukać również we wspomnianych czynnikach społeczno-kulturowych<sup>(3)</sup>. Opisywane jest seksualne zjawisko obiektywizacji<sup>(3)</sup>: kobiece ciało wciąż podlega testom zgodności z obowiązującym ideałem piękna. Funkcja ciała kobiety w kulturze zachodniej jest czysto pragmatyczna i bezosobowa – ma ono stanowić przyjemność dla patrzących. Z czasem kobieta internalizuje taki sposób patrzenia na swoje ciało: wciąż poddaje je ocenie i krytyce, co zazwyczaj prowadzi do niezadowolenia i lęku oraz podejmowania destrukcyjnych działań mających na celu osiągnięcie ideału<sup>(3)</sup>. Psycholog Ellyn Kaschak utrzymuje wręcz, że we współczesnym świecie, w którym został jasno określony ideał kobiecej sylwetki, wygląd to podstawowy czynnik definiujący tożsamość kobiety: „Wygląd nie jest po prostu jej cechą [...]; ona jest swoim wyglądem. Praktycznie każdy aspekt powierzchowności kobiety mówi o tym, kim ona jest i jak należy ją traktować”<sup>(3,13)</sup>.

Według niektórych doniesień większość kobiet po mastektomii ma kłopoty z osiągnięciem orgazmu i stopniowo traci zainteresowanie seksem, aż do alibidemii i braku aktywności seksualnej<sup>(1-3)</sup>. Według psychoonkolog Marioli Kosowicz „gdyby był to skutek choroby, to 100 proc. pacjentek cierpiałyby na zaburzenia seksualne. Te pacjentki, które przed operacją czuły się atrakcyjne, miały dobre relacje z mężczyznami, twierdzą, że po operacji doceniły i rozwinęły swoją kobiecość i stały się uwodzicielskie. Problem mają te kobiety, które źle oceniały własną atrakcyjność przed operacją”. Jeśli zatem kobieta nigdy nie akceptowała swojego ciała i już wcześniej miała problemy związane z seksualnością, rozpoznanie raka może jedynie je nasilać<sup>(14)</sup>.

Nierzadko takie podejście do spraw płci jest rezultatem niskiego poziomu edukacji seksualnej, a przecież seksualność to bardzo ważny aspekt życia człowieka, niezależnie od jego stanu zdrowia czy wieku<sup>(17-26)</sup>.

Choć do niedawna potrzeby seksualne ludzi starszych i chorych były raczej ignorowane, dziś za zadowalającą opiekę medyczną nad takimi osobami uważa się opiekę obejmującą też aspekty seksuologiczne – rozwijają się seksuologia geriatryczna i onkologiczna oraz psychoonkologia. Należy podkreślić, że jest to szczególnie ważne w kontekście rozważanego tu raka sutka, gdyż najczęściej występuje on u kobiet w okresie przekwitania<sup>(1,2,8,10,15)</sup>. Niestety mimo rozwoju psychoonkologii pacjentka po otrzymaniu diagnozy choroby

This applies not only to heterosexual women as women belonging to sexual minorities may have similar experiences. Since, as already mentioned, breasts are associated with femininity and physical attractiveness, their loss (partial or total) becomes for many patients not so much a blow aimed at one of the organs, but rather an obstacle in perceiving oneself as a full-fledged woman<sup>(3)</sup>. This affects negatively sexual health and intimate life. Women in relationships experience anxiety about the future of their relationships, while single women are anxious about whether they will find a partner.

Naturally, biological factors are important, but the reasons for such a clear impact of breast cancer on the sense of femininity (and, consequently, libido) should also be sought in the above mentioned sociocultural factors<sup>(3)</sup>. A phenomenon of sexual objectification has been described<sup>(3)</sup>: the female body is subject to constant tests of compliance with the current beauty ideals. The function of a woman's body in Western culture is purely pragmatic and impersonal – the body should be a source of pleasure for the beholder. In time, a woman internalizes the way of looking at her body: she constantly evaluates and criticizes her body, which usually leads to dissatisfaction and anxiety as well as undertaking destructive actions aimed at achieving the ideal<sup>(3)</sup>. According to Ellyn Kaschak, a psychologist, appearance is the basic factor defining the identity of a woman in the contemporary world, in which the ideal of a female figure has been clearly defined: “Appearance is not simply her trait [...]; she is her appearance. Virtually every aspect of it is interpreted to have meaning about her – who she is, how she is to be treated”<sup>(3,13)</sup>.

According to some reports, the majority of women after mastectomy have problems with reaching orgasm and gradually lose interest in sex, which may lead to alibidemia and lack of sexual activity<sup>(1-3)</sup>. According to Mariola Kosowicz, a psychooncologist, “if it was a result of the disease, then 100% of patients would experience sexual disorders. Patients who felt attractive before surgery and had good relationships with men claim that after the surgery they appreciated and developed their femininity, and even became seductive. The problem affects women who negatively perceived their own attractiveness before surgery.” If a woman never accepted her body and already had problems with sexuality, the diagnosis of cancer can only make matters worse<sup>(14)</sup>.

Often such an approach to gender-related issues results from the low level of sexual education, and yet sexuality is a very important aspect of a person's life, regardless of their health status or age<sup>(17-26)</sup>.

Although until recently sexual needs of the elderly and those afflicted by diseases tended to be ignored, medical care including sexological aspects is currently considered to be satisfactory (geriatric and oncological sexology are developing). It should be emphasized that this is particularly important in the context of breast cancer, as it is most common in women during menopause<sup>(1,2,8,10,15)</sup>. Unfortunately, despite the development of psychooncology, patients faced with the diagnosis of cancer are not always

nowotworowej nie zawsze (a według niektórych autorów – tylko sporadycznie) informowana jest o zaburzeniach seksualnych i psychologicznych, które mogą się pojawić w trakcie terapii.

Jak podaje Charzyńska, badania (Odigie i wsp., 2010) wykazały, iż sześć miesięcy po zabiegu mastektomii 67,9% pacjentek nie czuło się w pełni kobietami, a u 79% zmniejszyła się częstość stosunków seksualnych; trzy lata po zabiegu 61,7% chorych wciąż było mężatkami, podczas gdy 38,3% rozwiodło się lub pozostawało w separacji. Istotnych danych dostarczają też badania jakościowe, które umożliwiają kobietom wyrażenie własnych uczuć i myśli w sposób nieograniczony przez pytania ankietowe czy kwestionariuszowe<sup>(3,27,28)</sup>.

Zdarza się niestety, że lekarze nie pytają o życie seksualne i jego zmiany w trakcie leczenia. Konieczna wydaje się zatem dalsza edukacja pracowników opieki zdrowotnej, aby w przyszłości mogli oni profesjonalnie doradzać parom, w których kobieta dotknięta jest nowotworem. Opieka seksuologiczna, oparta na wiedzy o biologicznych i fizjologicznych podstawach funkcjonowania seksualnego, może pomóc wielu kobietom i ich partnerom. Pomaga zrozumieć zmiany zachodzące w organizmie podczas terapii choroby nowotworowej. Rehabilitacja seksualna i edukacja par wpływają na lepszą komunikację w związku, a także chronią relację przed rozpadem w przypadku diagnozy raka piersi<sup>(16)</sup>. Niezależnie od wieku i stanu zdrowia jednostki seksualność jest sferą emocji i zachowań, których biologiczny cel stanowi współżycie. Seksualność wiąże się z intymnością, czyli zaufaniem i szczególną bliskością, a nie tylko z zaspokojeniem potrzeby fizjologicznej. Modyfikuje całokształt zachowań społecznych człowieka, stanowi integralną część osobowości. Harmonijny rozwój seksualności jest niezbędny do osiągnięcia dobrostanu w wymiarze indywidualnym, interpersonalnym oraz społecznym<sup>(10,15,17)</sup>.

Istnieje obecnie tendencja do integracji seksuologii, co pozostaje w zgodzie ze współczesnymi rekomendacjami dotyczącymi programów edukacji seksualnej, leczenia problemów seksualnych i rozwoju terapii partnerskiej, a jednocześnie – z tradycją integralnego ujmowania seksualności człowieka. Istotną rolę odgrywa tu psychoonkologia.

W kontekście opieki seksuologicznej nad kobietami z rakiem piersi warto podkreślić, iż ważniejszą funkcję niż somatyka pełnią tutaj emocje i relacje, jakie pacjentce udało się lub dopiero uda się zbudować z drugim człowiekiem. Naturalne jest, że w obliczu choroby stawiane są różne pytania, również egzystencjalne; pojawiają się refleksje na temat wartości i sensu życia – także życia seksualnego<sup>(8,10,19)</sup>. Psychoseksualność jako funkcja życiowa rozwija się bowiem nieustannie i jest to proces długofalowy, związany ściśle z sytuacjami życiowymi, a choroba to sytuacja szczególna. Seksualność to wrodzona, naturalna funkcja organizmu ludzkiego oraz jeden z zasadniczych czynników motywujących do nawiązywania kontaktów interpersonalnych; ma wymiar biologiczny, psychologiczny, społeczno-kulturowy i hedonistyczny<sup>(10,14,20,21)</sup>.

(only sporadically according to some authors) informed about sexual and psychological disorders that may occur during therapy.

According to Charzyńska, studies (Odigie et al., 2010) have shown that six months after mastectomy 67.9% of patients did not feel like full-fledged women, and 79% of patients limited the number of sexual intercourses; three years after surgery, 61.7% of patients were still married, whereas 38.3% were divorced or separated. Important data are also provided by qualitative research that enables women to express their own feelings and thoughts in an unlimited way through questionnaire questions<sup>(3,27,28)</sup>.

Unfortunately, doctors not always ask about sex life and how it has changed during treatment. Therefore, it seems necessary to further educate healthcare personnel so that in the future they can professionally advise couples in which women are affected by cancer. Sexology care, which is based on knowledge about biological and physiological foundations of sexual functioning, can help many women and their partners. It helps to understand the changes taking place in the body during cancer therapy. Sexual rehabilitation and education of couples improve communication in the relationship as well as help prevent relationship breakdown in the event of diagnosis of breast cancer<sup>(16)</sup>.

Regardless of the age and health condition of the individual, sexuality is a sphere of emotions and behaviors whose biological purpose is intercourse. Sexuality is associated with intimacy, i.e. trust and a particular type of closeness, and not only with satisfying physiological needs. It modifies all human social behaviors and is an integral part of personality. Harmonious development of sexuality is necessary to achieve well-being in the individual, interpersonal and social dimension<sup>(10,15,17)</sup>.

There is now a tendency to integrate sexology, which is in line with current recommendations regarding sex education programs, treatment of sexual problems and the development of counselling therapy for couples, and, at the same time, in accordance with the tradition of integrating human sexuality. Psychooncology plays an important role in this regard.

In the context of sexological care for women with breast cancer, it is worth emphasizing that emotions and relationships already built or to be built by the patient are more important than the somatic aspects. It is natural that a variety of questions, including existential ones, emerge in the face of disease; reflections on the value and meaning of life, including sex life, also emerge<sup>(8,10,19)</sup>. The development of psychosexuality as a function of life is a continuous and long-term process, closely related to life situations, and a disease is a particular situation. Sexuality is an innate, natural function of the human body and one of the main motivating factors for establishing interpersonal contacts; it has biological, psychological, sociocultural and hedonistic dimensions<sup>(10,14,20,21)</sup>.

In women, the impulses associated with the state of sexual arousal pass through the center in the brain responsible for emotions. Therefore, if a woman struggles with

U kobiet impulsy związane ze stanem podniecenia przechodzą przez ośrodek w mózgu odpowiedzialny za emocje. Jeśli więc kobieta na poziomie emocji boryka się z niezafatwionymi, niewypowiedzianymi sprawami, ma złe doświadczenia, sama siebie nie lubi i nie akceptuje, jej emocje mówią jednoznacznie „nie”, co w perspektywie utrudnia osiągnięcie bliskości<sup>(14)</sup>. Należy zauważyć, że kobiety z rakiem piersi rezygnują z bliskości i intymności również z powodów, które nie mają związku z samą chorobą, lecz wynikają z innych przyczyn: stanów zapalnych narządów płciowych, uczucia suchości pochwy czy zmęczenia. Niestety wiele par nie rozmawia o pragnieniach emocjonalnych ani seksualnych, a w obliczu raka piersi są one obłożone jeszcze większym tabu.

Pacjentki z rakiem piersi i ich bliscy walczą przede wszystkim z problemem onkologicznym – skupiają się na przetrwaniu tego, co dzieje się tu i teraz, czyli na operacji, radiolub chemioterapii. Kwestia życia intymnego jest spychana na margines. Tymczasem kobiety z rakiem gruczołu sutkowego niezależnie od etapu terapii zazwyczaj mają problemy z nastrojem i libido. Mastektomia wiąże się nie tylko z bliznami i zrostami pooperacyjnymi, które mogą powodować ból w czasie współżycia, ale także ze spadkiem poczucia własnej atrakcyjności<sup>(1,2,14)</sup>.

Mathias i wsp., autorzy badania z udziałem kobiet po radykalnej mastektomii i terapii systemowej, wykazali u 25% pacjentek depresję o różnym nasileniu i problemy seksualne związane ze spadkiem libido. Według badaczy zaburzenia seksualne towarzyszące rakowi piersi istotnie wpływają na jakość życia chorych. Pomoc może bupropion – lek przeciwdepresyjny, który jednocześnie zwiększa libido, co wiąże się z poprawą funkcji seksualnych u kobiet otrzymujących uzupełniające leczenie systemowe z powodu raka piersi<sup>(1)</sup>.

Kwestie stosowania leków przeciwdepresyjnych u pacjentek z rakiem piersi, wtórnego spadku nastroju i libido oraz zaburzonego obrazu własnego ciała podnoszone są również przez innych autorów. Podkreślają oni występowanie u chorych dodatkowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym i narządach płciowych, które to zmiany przyczyniają się do zaburzeń seksualnych. Podkreśla się też znaczenie nasilonej u tych kobiet suchości pochwy, co pogarsza funkcje seksualne<sup>(22-29)</sup>.

W terapii seksuologicznej ważne są ponowna akceptacja samej siebie i poczucie własnej wartości niezależne od choroby. Stając przed lustrem, kobieta powinna spoglądać na siebie całościowo, nie skupiając się tylko na skutkach operacji czy zmianach wtórnych do radio- i chemioterapii. Psychoonkolog Bianca-Beata Kotoro uważa, iż kobieta po mastektomii zawsze powinna pamiętać, że to, co można by uznać za brak (brak piersi), jest tak naprawdę symbolem zwycięstwa nad chorobą i że warto walczyć dalej, korzystając z życia także w sferze seksualnej. („Ta utracona pierś to nie cała ja, ale niewielki kawałek ciała – niewielu z nas jest idealnymi miss lub misterami świata, mamy krzywe nosy, obwisłe brzuchy, ale zamiast szukać tych złych cech, skupmy się na

unresolved matters at an emotional level, has bad experiences, does not like or accept herself, then her emotions unambiguously say “no,” which makes it difficult to achieve closeness<sup>(14)</sup>. It should be noted that women with breast cancer give up closeness and intimacy also for reasons that are not related to the disease itself, but result from other reasons: inflammation of the genital organs, vaginal dryness or fatigue. Unfortunately, many couples do not talk about emotional needs or sexual desires, and in the face of breast cancer these subjects become even a greater taboo.

Breast cancer patients and their relatives struggle above all with the oncological problem – they focus on the survival of what is happening here and now, that is surgery, radio- or chemotherapy. Intimate life is marginalized. Women with breast cancer usually experience problems with mood and libido regardless of the stage of therapy. Mastectomy is associated not only with scars and postoperative adhesions, which can cause pain during intercourse, but also with a decreased sense of attractiveness<sup>(1,2,14)</sup>.

Mathias et al., the authors of a study involving women after radical mastectomy and systemic therapy, showed that 25% of patients developed depression of varying severity and sexual problems associated with decreased libido. According to the authors, sexual dysfunctions accompanying breast cancer significantly affect the quality of life of patients. Bupropion, an antidepressant which also increases libido, and thus improves sexual function in women receiving adjuvant systemic treatment for breast cancer, may help<sup>(1)</sup>.

The use of antidepressants in patients with breast cancer, depressed mood and a drop in libido as well as a disturbed body image is also discussed by other authors. They emphasize the occurrence of additional changes in the central nervous system and genital organs, which contribute to sexual dysfunctions. The importance of severe vaginal dryness in these women, which further impairs sexual function, is also emphasized<sup>(22-29)</sup>.

It is important in sex therapy to re-accept oneself and regain self-esteem independently of the disease. When standing in front of a mirror, a woman should look at herself as a whole, without focusing only on the effects of surgery or changes due to radiation and chemotherapy. According to Bianca-Beata Kotoro, a psychooncologist, a woman after mastectomy should always remember that what could be considered a defect (lack of breast) is actually a symbol of victory over a disease and that it is worth fighting and enjoying life, also in the sexual context. (“This lost breast is not all of me, but a small piece of my body – not many of us are perfect, we have crooked noses, drooping bellies, but instead of looking for these flaws, we should focus on positives, on what is beautiful in us”). Self-acceptance is considered by psychooncologists the key factor for building and maintaining closeness<sup>(24)</sup>.

Ruth Peltason, the author of *I Am Not My Breast Cancer* wrote “Women after mastectomy, radiotherapy or chemotherapy say that they have become ‘wooden,’ their sensitivity to touch changed completely, and therefore sex does not

pozytywach, na tym, co jest w nas piękne”). Za czynnik kluczowy dla budowania i kontynuowania bliskości psychoonkologdy uważają właśnie samoakceptację<sup>(24)</sup>.

Ruth Peltason, autorka książki *I Am Not My Breast Cancer* („Nie jestem moim rakiem piersi”), pisze: „Kobiety po mastektomii, po radioterapii, po chemii mówią, iż stały się »drewniane«, są zupełnie inaczej wrażliwe na dotyk, a wtedy seks nie przynosi tyle satysfakcji, co przed chorobą”. Przekonuje jednak, że usunięcie piersi, które dla większości kobiet są jednymi z najważniejszych stref erogennych, wcale nie musi być dramatem. Nie warto tkwić w pułapce stereotypów dotyczących seksualności, bo seksualność kobiety to nie tylko piersi – choć zaiste są one, jak wielokrotnie podkreślano, atrybutem kobiecości<sup>(24,25)</sup>. Seksualność ludzi jest znacznie bardziej różnorodna, a przyjemność seksualną można osiągać na rozmaite sposoby. To bowiem mózgowie steruje seksualnością, erotyką. Zarówno w regulacji funkcji neurowydzielniczych, jak i w regulacji funkcji seksualnych szczególnie znaczenie oprócz podwzgórze i przysadki mają układ limbiczny, twór siatkowaty i pewne obszary korowe<sup>(10,17,25)</sup>.

Podkreśla się, że rehabilitacja seksualna stanowi równie ważną część terapii jak rehabilitacja fizyczna – ćwiczenia, masaże czy dobrze skomponowane posiłki. Pacjentki należy nauczyć, by nie wstydziły się rozmawiać z partnerem, lekarzem, terapeutą o seksu i płodności, zarówno przed leczeniem, jak i po nim. Na pewno pomocne mogą się okazać grupy terapeutyczne – grupy wsparcia, których członkinie mają podobne doświadczenia i są już na dalszym etapie terapii niż załamane kobiety z rozpoznaniem właśnie rakiem piersi.

Dodać należy, że „seks może być pokrzepieniem (...), stymuluje produkcję adrenaliny oraz nerwy współczulne i parasympatyczne”. Seks daje chorym kilkugodzinną ulgę w bólu. To również dobry sposób na stres, ponieważ po orgazmie następuje ogólne rozluźnienie. Aktywność seksualna jest ponadto korzystna w kontekście utrzymania napięcia mięśni, mobilizowania całego organizmu do wydajniejszej pracy i czerpania przyjemności z życia<sup>(15,25,26)</sup>. Nie tylko w przypadku raka piersi „im jesteśmy szczęśliwsi, tym szybciej zdrowiejemy” – zauważa Kotoro.

Reasumując: przebieg kliniczny raka piersi, tak jak wszystkich chorób nowotworowych, wiąże się z wieloma sytuacyjnymi stresorami, które silnie wpływają na funkcjonowanie psychoseksualne kobiety. Ważne, aby lekarz i personel medyczny dostrzegli narażenie pacjentki na dystres i towarzyszące mu zazwyczaj zaburzenia seksualne. Aktywność seksualna jest istotnym elementem jakości życia. U kobiet z rakiem piersi zarówno choroba, jak i jej leczenie mogą wpływać na nastawienie do seksu i obniżać libido, natomiast wieloczynnikowe podejście zespołu terapeutycznego może przywrócić pacjentkom pewność siebie. Empatyczne podejście biopsychospołeczne, wykorzystujące proste strategie, skutkuje poprawą jakości życia seksualnego tuż po rozpoznaniu nowotworu. Dostępnych jest wiele metod leczenia, które mogą podnosić libido kobiety<sup>(14,15,22,23,27,29,30)</sup>.

bring as much satisfaction as before the disease.” However, she convinces that the removal of breasts, which are one of the most important erogenous zones for most women, does not have to be a drama. It is not worth being trapped in sexuality stereotypes, as the sexuality of a woman is not just breasts, although, as repeatedly emphasized, they are an attribute of femininity<sup>(24,25)</sup>. The sexuality of people is much more diverse, and sexual pleasure can be achieved in various ways since it is the brain that controls sexuality and eroticism. In addition to the hypothalamus and pituitary gland, the limbic system, reticular formation and certain cortical areas are of particular importance in the regulation of neurosecretory and sexual functions<sup>(10,17,25)</sup>.

It is emphasized that sexual rehabilitation is as an important aspect of therapy as physical rehabilitation (exercises, massages and well-composed meals). Patients should be taught not to be ashamed to talk to their partner, doctor and therapist about sex and fertility, both before and after treatment. Therapeutic groups – support groups, whose members share experiences and are already at a later stage of therapy than depressed women who have been just diagnosed with breast cancer may be helpful.

It should be added that “sex can be a consolation (...), it stimulates the production of adrenaline as well as sympathetic and parasympathetic nerves.” Sexual intercourse provides a few hours of pain relief. It is also a good way to relieve stress because general relaxation occurs after orgasm. Sexual activity is also beneficial in the context of maintaining muscle tension, mobilizing the whole body to work more efficiently and enjoying life<sup>(15,25,26)</sup>. It is not only in the case of breast cancer that “the happier we are, the faster we recover” – as noted by Kotoro.

To conclude: the clinical course of breast cancer, like in all cancerous diseases, is associated with multiple situational stressors that strongly affect the psychosexual functioning of a woman. It is important that the doctor and medical personnel are able to recognize patient exposure to distress and related sexual dysfunctions. Sexual activity is an important element of the quality of life. In women with breast cancer, both the disease and its treatment may affect the attitude to sex and reduce libido; however, the multifactorial approach of the therapeutic team can restore self-confidence in patients. The emphatic biopsychosocial approach, using simple strategies, results in the improvement of the quality of sexual life immediately after the diagnosis of cancer. Many treatment methods to improve women’s libido are available<sup>(14,15,22,23,27,29,30)</sup>.

A short analysis of the problem allows to conclude that the unpleasant experiences of women with breast cancer are associated with distress, which is defined in psychooncology as a multifactorial unpleasant emotional experience of a psychological (cognitive, behavioral, emotional) social, and/or spiritual nature, ranging from common normal feelings of vulnerability, sadness, and fears to problems that can become disabling, such as depression, anxiety, panic, social isolation, and existential and



Krótką analizą problemu pozwala stwierdzić, że przykre doświadczenia kobiet z rakiem piersi wiążą się z dystresem, który w psychoonkologii jest definiowany jako wieloczynnikowe nieprzyjemne przeżycie emocjonalne o podłożu psychologicznym, społecznym i/lub duchowym, zlokalizowane w dowolnym miejscu na skali od całkowicie prawidłowego uczucia bezbronności, smutku i strachu do paraliżujących problemów: depresji, paniki, izolacji towarzyskiej i kryzysu duchowego (definicja National Comprehensive Cancer Network)<sup>(30)</sup>. Niezwykle istotna dla osób pracujących z chorymi oraz dla ich bliskich jest świadomość specyfiki psychologicznych reakcji na poszczególne etapy choroby nowotworowej<sup>(30)</sup>.

### Konflikt interesów

*Autorka nie zgłasza 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. Mathias C, Cardeal Mendes CM, Pondé de Sena E et al.: An open-label, fixed-dose study of bupropion effect on sexual function scores in women treated for breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 1792–1796.
2. Ratner ES, Richter CE, Minkin MJ et al.: How to talk about sexual issues with cancer patients: beginning the dialogue. *Contemp Ob Gyn* 2012; 57: 40–51.
3. Charzyńska E: Mieć raka piersi i wciąż czuć się kobietą – doświadczenia pacjentek o różnych orientacjach psychoseksualnych. In: Palus K (ed.): *Plęć. Między ciałem, umysłem i społeczeństwem*. Wydawnictwo Naukowe Wydziału Nauk Społecznych UAM, Poznań 2011: 149–170.
4. Genstwa M, Mania E, Nowak A et al.: Cultur, religion and women sexuality. *Gin Prakt* 2009; 17 (4): 41–52.
5. Amazons. In: Seyffert O: *A Dictionary of Classical Antiquities. Mythology, Religion, Literature and Art*. William Glaisher, Ltd., London 1894: 25. Available from: <https://archive.org/stream/cu31924028214652#page/n35>.
6. Amazones. In: Smith W (ed.): *A Dictionary of Greek and Roman Biography and Mythology*. Vol. 1, John Murray, London 1880: 137–138. Available from: <http://www.perseus.tufts.edu/hopper/text?doc=Perseus%3Atext%3A1999.04.0104%3Aalphabetic+letter%3DA%3Aentry+group%3D18%3Aentry%3Damazones-bio-1>.
7. Amazones. In: Thurston Peck H: *Harper's Dictionary of Classical Antiquities*. Harpers and Brothers Publishers, New York 1898: 63. Available from: <http://www.perseus.tufts.edu/hopper/text?doc=Perseus%3Atext%3A1999.04.0062%3Aalphabetic+letter%3DA%3Aentry+group%3D13%3Aentry%3Damazones-harpers>.
8. Jarząbek-Bielecka G, Bielecki M, Pisarska-Krawczyk M et al.: [Medical and apothecary care for patients with disabilities in terms of gynecological and sexological aspects]. *Pol Prz Nauk Zdr* 2015; 1 (42): 58–62.
9. Bauman Z: *Śmierć i nieśmiertelność. O wielości strategii życia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1998: 122.
10. Jarząbek-Bielecka G: Health promotion, ethics and legal aspects in adolescents gynecology and sexology. *Arch Perinatal Med* 2016; 22: 39–42.
11. [www.deon.pl/inteligentne-zycie/ona-i-on/art,93,kobiecość](http://www.deon.pl/inteligentne-zycie/ona-i-on/art,93,kobiecość) [cited: 1 June 2018].
12. Eichelberger W: *Kobieta bez winy i wstydu*. Wydawnictwo DO, 1997.
13. Kaschak E: *Nowa psychologia kobiety. Podejście feministyczne*. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 1996: 77.

spiritual crisis (definition of the National Comprehensive Cancer Network)<sup>(30)</sup>. It is extremely important for professionals working with patients and for their relatives to be aware of the specificity of psychological reactions to particular stages of cancer<sup>(30)</sup>.

### Conflict of interest

*Author does 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.*

14. Kosowicz M: Seksualność w chorobie nowotworowej – czy w ogóle jest możliwa? RAZEM w trosce o pacjenta: 9–11. Available from: [http://www.amazonki.com.pl/docs/razem\\_nr\\_4.pdf?PHPSESSID=ea72992c9335aab67902968b5fbeb6a1](http://www.amazonki.com.pl/docs/razem_nr_4.pdf?PHPSESSID=ea72992c9335aab67902968b5fbeb6a1).
15. Jarząbek-Bielecka G, Sowińska-Przepiera E, Pawlacyk M: Aging and sexual activity: gynecological, sexological and psychological aspects. *Prz Menopauz* 2012; 6: 487–489.
16. Łukasiewicz M: Komentarz do artykułu: Ratner ES, Richter CE, Minkin MJ et al.: Jak rozmawiać o problemach seksualnych z pacjentkami z chorobą nowotworową. Nawiązywanie dialogu. *Ginekol Dypl* 2012; 4 (lipiec): 28–29.
17. Imieliński K: *Erotyzm*. PWN, Warszawa 1973.
18. Lew-Starowicz Z, Waszyńska K (eds.): *Przemiany seksualności w społeczeństwie współczesnym. Teoria i rzeczywistość*. Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań 2014.
19. Kaczmarek P, Jarząbek-Bielecka G: Erotyzm w sferze ludzkiej psychiki, stosunków społecznych i kwestii etycznych. In: Jarząbek-Bielecka G (ed.): *Nauka o płci. Zagadnienia wybrane*. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2012: 178–182.
20. Jarząbek-Bielecka G, Pisarska-Krawczyk M: Considerations on human sexuality and sexual ethics in the context of child sex abuse. *J Health Inequal* 2017; 3: 177–179.
21. Jarząbek-Bielecka G, Mizgier M, Pisarska-Krawczyk M et al.: *Ab ovo – medical and humanistic deliberations on health*. *J Health Inequal* 2017; 3: 180–182.
22. Melisko ME, Goldman M, Rugo HS: Amelioration of sexual adverse effects in the early breast cancer patient. *J Cancer Surviv* 2010; 4: 247–255.
23. Versace M, Engelmann JM, Jackson EF et al.: Brain responses to erotic and other emotional stimuli in breast cancer survivors with and without distress about low sexual desire: a preliminary fMRI study. *Brain Imaging Behav* 2013; 7: 533–542.
24. Fiedorowicz A: *Seks po raku*. Available from: <http://www.niepelnosprawni.pl/ledge/x/235984>.
25. Peltason R: *I Am Not My Breast Cancer. Women Talk Openly About Love and Sex, Hair Loss and Weight Gain, Mothers and Daughters, and Being a Woman with Breast Cancer*. HarperCollins Publishers, New York 2008.
26. Nass GD, Libby RW, Fisher MP: *Sexual Choices: An Introduction to Human Sexuality*. Jones and Bartlett Learning, Boston 1987.
27. Stabile C, Goldfarb S, Baser RE et al.: Sexual health needs and educational intervention preferences for women with cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165: 77–84.
28. Odigie VI, Tanaka R, Yusufu LM et al.: Psychosocial effects of mastectomy on married African women in Northwestern Nigeria. *Psychooncology* 2010; 19: 893–897.
29. Jarząbek-Bielecka: Zastosowanie polikarbofilu w terapii suchoci pochwy i w celu utrzymania fizjologicznego pH pochwy u kobiet ciężarnych i karmiących. *Anal Przypadków Ginek Położ* 2017; 2: 24, 26–28.
30. Kozaka J: The clinical course of cancer and mental adjustment. *Curr Gynecol Oncol* 2015; 13: 27–43.

Marta Bałajewicz-Nowak, Izabela Glanowska, Wioletta Hosiawa,  
Kazimierz Pityński, Inga Ludwin

Received: 05.05.2018  
Accepted: 17.05.2018  
Published: 29.05.2018

## Wodobrzusze w przebiegu hipereozynofilii – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

### Eosinophilic ascites: a case report and literature review

Katedra Położnictwa i Ginekologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Marta Bałajewicz-Nowak, Katedra Położnictwa i Ginekologii, UJ CM, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, tel./faks: +48 12 424 85 84, e-mail: marta.balajewicz@gmail.com

Department of Obstetrics and Gynecology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Correspondence: Marta Bałajewicz-Nowak, MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, Jagiellonian University Medical College, Kopernika 23, 31-501 Krakow, Poland, tel./fax: +48 12 424 85 84, e-mail: marta.balajewicz@gmail.com

#### Streszczenie

Wodobrzusze z towarzyszącą antygenemią CA-125 przy jednoczesnym braku onkologicznie podejrzanych zmian w obrębie jajnika jest trudnym problemem diagnostycznym. W toku diagnostyki różnicowej u pacjentek pomiędzy 20. a 50. rokiem życia z wodobrzuszem, aby uniknąć niepotrzebnej interwencji chirurgicznej, należy wziąć pod uwagę rzadkie przyczyny tego objawu, m.in. zespół hipereozynofilowy. Trzydziestosiedmioletnia pacjentka została skierowana do Poradni Ginekologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie z powodu szybko narastającego wodobrzusza z towarzyszącym wzrostem stężenia markera CA-125 powyżej wartości referencyjnych. W szczegółowej diagnostyce obrazowej wykluczono nowotworowe pochodzenie wodobrzusza, a laboratoryjnie stwierdzono hipereozynofilię. Po wykluczeniu innych przyczyn eozynofilii pierwotnej i reaktywnej rozpoznano zespół hipereozynofilowy. Po włączeniu steroidoterapii doustnej zaobserwowano całkowite ustąpienie objawów (w tym wodobrzusza) i unormowanie stężenia CA-125. Obecnie pacjentka nie ma żadnych objawów, pozostaje pod opieką Poradni Chorób Immunologicznych.

**Słowa kluczowe:** wodobrzusze, hipereozynofilia, antygenemia CA-125, zespół hipereozynofilowy

#### Abstract

Ascites with elevated serum CA-125 but without suspicious adnexal masses is a diagnostic challenge. The differential diagnosis of patients aged 20–50 years old presenting with ascites should account for rare etiologies, such as the hypereosinophilic syndrome. A 37-year-old patient was referred to the Gynecologic Oncology Outpatient Clinic of the University Hospital in Krakow due to rapidly progressing ascites with serum CA-125 above the normal limit. Thorough imaging studies showed no evidence of malignant ascites, whilst hypereosinophilia was detected in laboratory tests. After ruling out other causes of primary and reactive hypereosinophilia, the diagnosis of the hypereosinophilic syndrome was made. After the administration of oral corticosteroid therapy, complete resolution of symptoms (including ascites) was achieved, and CA-125 level returned to normal. Currently, the patient is asymptomatic and is followed up at the Autoimmune Diseases Outpatient Clinic.

**Keywords:** ascites, hypereosinophilia, CA-125, hypereosinophilic syndrome

## WSTĘP

**W**odobrzusze z towarzyszącą antygenemią CA-125 przy braku jednoznacznej masy guzowatej w obrębie miednicy małej i jamy brzusznej jest obecnie narastającym problemem diagnostycznym. Jak wiadomo, wodobrzusze stanowi często pierwszy objaw raka jajnika, ale może także towarzyszyć innym nowotworom (rakowi żołądka, trzustki, piersi czy pierwotnemu rakowi otrzewnej), dlatego pacjentki są kierowane do poradni onkologicznych w celu wykonania szczegółowej diagnostyki obrazowej w kierunku nowotworów złośliwych. Należy jednak pamiętać, że zarówno rak jajnika, jak i inne nowotwory złośliwe występują najczęściej po 45. roku życia, więc u młodszych pacjentek, szczególnie przed 35. rokiem życia, należy wykonać diagnostykę w kierunku chorób systemowych, w szczególności tych upośledzających funkcję wątroby i nerek. Wysokie stężenie CA-125 występuje również w przypadku łagodnych zmian (endometrioza, stany zapalne albo ciąży) oraz u 1–2% zdrowych kobiet<sup>(1)</sup>. Rzadkim schorzeniem (o częstości 0,36–6,3/100 000), któremu obok uszkodzenia narządów wewnętrznych związanych z naciekiem eozynofilowym może towarzyszyć wodobrzusze, jest zespół hiper-eozynofilowy (*hypereosinophilic syndrome*, HES).

## OPIS PRZYPADKU

Trzydziestosiemioletnia pacjentka została skierowana do Poradni Ginekologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie z powodu wodobrzusza i antygenemii CA-125 (w pierwszym badaniu 130 U/ml, w kolejnym, wykonanym po 7 dniach – 188,9 U/ml). Uskarżała się na dolegliwości bólowe nadbrzusza środkowego i prawego podżebrza, nudności, wymioty treścią pokarmową i biegunkę (od 2 tygodni). Według danych z wywiadu pierwsza miesiączka wystąpiła w 13. roku życia, miesiączki są regularne (co 28–30 dni) i trwają 4 dni. Chora rodziła trzykrotnie (pierwszy poród drogami i siłami natury, drugi i trzeci – drogą cięcia cesarskiego). Pacjentka choruje na bielactwo (od 3. roku życia), chorobę Hashimoto (obecnie w stadium eutyreozy), łysienie plackowate w regresji, skórny wyprysk ze świądem i dermografizm skórny, stwierdzono u niej również wrodzoną agenezję nerki lewej.

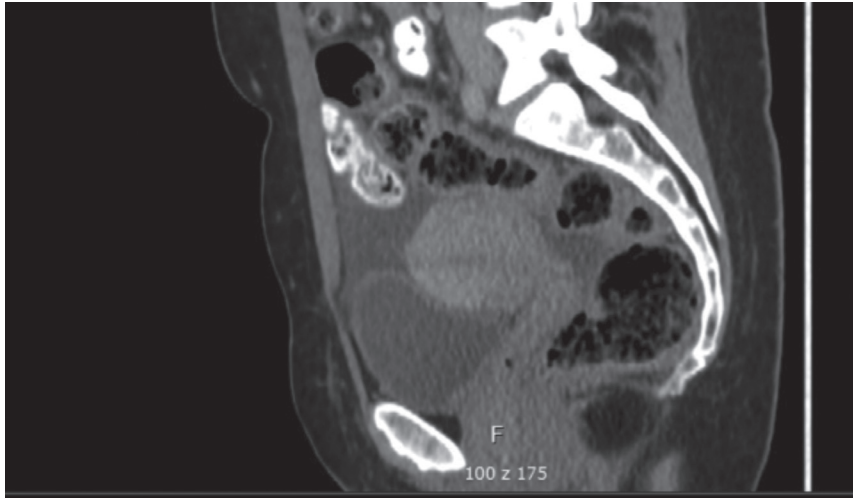
Chora była hospitalizowana w dniach 22.02–2.03.2018 r. na Oddziale Ginekologii i Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. W chwili przyjęcia ogólny stan pacjentki oceniono jako dobry. Masa ciała wynosiła 71,0 kg, wskaźnik masy ciała 26,7, ciśnienie tętnicze 120/80 mm Hg, tętno 80/min, temperatura 36,6°C. W badaniach obrazowych [badanie ultrasonograficzne transwaginalne – USG TV (*transvaginal*), badanie ultrasonograficzne przezbrzuszne – USG TA (*transabdominal*) oraz tomografia komputerowa – TK jamy brzusznej i miednicy] stwierdzono wodobrzusze (ryc. 1–3) i torbiel prostą o wymiarach 44 × 42 × 42 mm w prawych przydatkach: ocena unaczynienia według systemu Grupy Analizy Guzów Jajnika (International Ovarian Tumor Analysis) – IOTA 1;

## INTRODUCTION

**A**scites with raised serum CA-125 without an evident tumor found within the abdominal cavity or lesser pelvis is an increasingly frequent diagnostic problem. In many cases, ascites is the first manifestation of ovarian cancer, but it is also linked to the presence of other malignancies, such as gastric, pancreatic, breast or primary peritoneal cancer. Hence, patients are referred to outpatient oncology clinics for detailed imaging studies. It should be remembered, however, that both ovarian cancer and other types of malignancies are most common in the age group >45 years old, therefore in younger patients, especially those under 35 years old, a diagnostic workup for systemic diseases is necessary, with particular emphasis on conditions causing hepatic and renal dysfunction. Elevated serum CA-125 is also seen in some benign conditions, such as endometriosis, inflammatory diseases or pregnancy as well as in 1–2% of healthy women<sup>(1)</sup>. The hypereosinophilic syndrome (HES) is a rare clinical entity (with a prevalence rate of 0.36–6.3/100,000), in which damage of internal organs caused by tissue infiltration by eosinophils is frequently accompanied by ascites.

## CASE REPORT

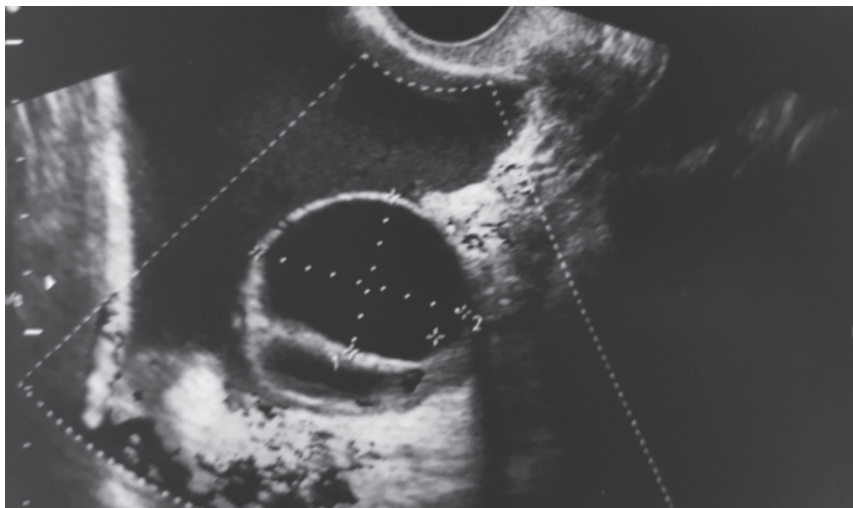
A 37-year-old woman was referred to the Gynecologic Oncology Outpatient Clinic of the University Hospital in Krakow due to ascites and raised serum CA-125 (130 U/mL on initial testing, 188.9 U/mL on repeat testing at 7 days). The patient reported pain in the central epigastrium and right hypochondriac region, nausea and vomiting with the expulsion of gastric contents and diarrhea of 2 weeks' duration. According to the patient history, her menarche age was 13 years old, menses are at regular intervals and last 4 days. She is para 3 (the first delivery was a vaginal birth, the second and the third pregnancy were delivered through cesarean section). The patient's history is remarkable for vitiligo (since the age of 3 years old), Hashimoto disease (currently euthyroid), alopecia areata currently in regression, eczema with pruritus and skin dermographism. She has also been diagnosed with renal agenesis of the left kidney. The patient was hospitalized in the period of 22.02–2.03.2018 at the Department of Gynecology and Oncology of the University Hospital in Krakow. Her overall condition on admission was good. Her body weight was 71.0 kg, body mass index (BMI) was 26.7, blood pressure BP – 120/80 mm Hg, heart rate (HR) – 80 bpm, body temperature (BT) 36.6°C. Imaging studies (transvaginal ultrasound – TV-US, transabdominal ultrasound – TA-US and computed tomography – CT) showed ascites (Figs. 1–3) and a simple cyst sized 44 × 42 × 42 mm situated in the right ovary, IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) vascularity score: 1. The remaining elements of the reproductive system showed no abnormalities. No suspicious lesions were revealed within the abdominal cavity. Laboratory findings were as follows:



Ryc. 1. Badanie ultrasonograficzne przezbrzuszne – wodobrzusze  
Fig. 1. TA-US scan shows ascites



Ryc. 2. Badanie ultrasonograficzne transwaginalne – w prawych przydatkach torbiel prosta o wymiarach  $44 \times 42 \times 42$  mm z oceną unaczynienia według systemu IOTA 1; wodobrzusze  
Fig. 2. TV-US scan shows a simple cyst sized  $44 \times 42 \times 42$  mm situated in the right ovary (IOTA score: 1) and ascites



Ryc. 3. Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy z kontrastem – wodobrzusze  
Fig. 3. Abdominal and pelvic contrast-enhanced CT scan shows ascites

pozostałe elementy narządu rodowego o prawidłowej anatomii. W zakresie jamy brzusznej nie stwierdzono ognisk podejrzanych. Wyniki badań laboratoryjnych: alfa-fetoproteina, gonadotropina kosmówkowa, prokalcytonina, białko ostrej fazy (*C-reactive protein*, CRP), parametry nerkowe i wątrobowe prawidłowe, albuminy i białko całkowite nieznacznie obniżone, CA-125 podwyższone (188,9 U/ml), w morfologii krwi obwodowej uwagę zwracała leukocytoza (25 160/μl); odsetek eozynofili wynosił 49,8% (norma poniżej 5,0%), czyli 12 520/μl. Według danych z wywiadu wcześniejsze badania krwi obwodowej z rozmazem wielokrotnie wykazywały hipereozynofilię (HE).

Pacjentkę skierowano do Poradni Hematologicznej i Poradni Chorób Immunologicznych Szpitala Uniwersyteckiego z podejrzeniem HES. Włączono doustnie prednizon w niskiej dawce (70 mg na dobę), zgodnie z zaleceniami hematologa.

Badanie <i>Test</i>	Wynik <i>Result</i>
Anty-nRNP <i>Anti-nRNP</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-Sm <i>Anti-Sm</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-SSA natywne <i>Anti-SSA autoantibodies</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-SSB <i>Anti-SSB</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-Scl-70 <i>Anti-Scl-70</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-Jo-1 <i>Anti-Jo-1</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-Ro-52 <i>Anti-Ro-52</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-PM-Scl100 <i>Anti-PM-Scl100</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-centromer B <i>Anti-centromere B</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-PCNA <i>Anti-PCNA</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-dsDNA <i>Anti-dsDNA</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-nukleosomy <i>Anti-nucleosomes</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-histony* <i>Anti-histone*</i>	Dodatni (++) <i>Positive (++)</i>
Anty-rybosomalne białko P <i>Anti-ribosomal P protein</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-mitochondria-M2 <i>Anti-mitochondrial M2</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-DFS70** <i>Anti-DFS70**</i>	Silnie dodatni (+++) <i>Strong (+++)</i>
* Przeciwciała przeciwhistonowe wykrywa się u 30–70% chorych z SLE ( <i>systemic lupus erythematosus</i> , toczącej rumieniowaty układowy) oraz u 15–20% chorych z RZS (reumatoidalne zapalenie stawów). <i>* Anti-histone antibodies are found in 30–70% patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and in 15–20% patients with rheumatoid arthritis (RA).</i>	
** Przeciwciała anty-DFS70 można wykryć w przebiegu kilku chorób, takich jak atopowe zapalenie skóry (do 30%) i łysienie plackowate (do 30%), a nawet u osób zdrowych (od 8–10% do 30%) <sup>(2)</sup> . <i>** Anti-DFS70 antibodies may be detected in several diseases, such as atopic dermatitis (AD) (up to 30% of patients) and alopecia areata (up to 30% of patients), but also in healthy individuals (from 8–10% up to 30%)<sup>(2)</sup>.</i>	

Tab. 1. Przeciwciała przeciwjądrowe  
Tab. 1. Antinuclear antibodies

alpha-fetoprotein (AFP), chorionic gonadotropin (hCG), prolactinonin (PCT), C-reactive protein (CRP), liver and kidney test results all within normal ranges, albumin and total protein levels slightly lowered, raised serum CA-125 (188.9 U/mL), CBC revealed leukocytosis (25,160/μL); eosinophil count was 49.8% (normal limit <5.0%), i.e. 12,520/μL. According to the patient's history, multiple previous peripheral smear examinations had repeatedly shown hypereosinophilia (HE).

The patient was referred to the Hematology Outpatient Clinic and Autoimmune Diseases Outpatient Clinic of the University Hospital in Krakow with a suspected HES diagnosis. A low dosage oral prednisone therapy (70 mg per day) was introduced on hematologist's recommendations. Detailed immunological diagnosis was performed (Tabs. 1 and 2). Molecular analysis for the presence of *FIP1L1-PDGFRα* fusion gene located on chromosome 4 at position q12, associated with myeloid and lymphoid neoplasms manifesting with eosinophilia was performed, but the result came out negative. IgE and IgG antibody titers were within normal ranges.

Within 3 weeks regression of ascites and intestinal symptoms was achieved, hence the corticosteroid therapy was gradually withdrawn. On follow-up at 3 weeks, serum CA-125 was down to 38.8 U/mL. In accordance with the guidelines of the Working Conference on Eosinophil Disorders and Syndromes of 2011 (Tabs. 3 and 4), a diagnosis of idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES<sub>i</sub>) was made after all possible primary and secondary etiologies of HE were ruled out. Due to the presence of antinuclear antibodies (ANA), the patient is being diagnosed for a connective tissue disease. Currently, she is asymptomatic.

## DISCUSSION

HE may be of primary or secondary (reactive) etiology. Most commonly, HE is caused by parasitic infestations (helminthiasis in particular) and allergic reactions. Less frequent causes of secondary eosinophilia include pulmonary eosinophilia, graft-versus-host disease, Hodgkin's lymphoma, peripheral T-cell lymphoma (PTCL), Langerhans cell histiocytosis, systemic mast cell disease, chronic

Badanie <i>Test</i>	Wynik <i>Result</i>
Przeciwciała ANA (IIF) <i>ANA (IIF)</i>	1:1280 (norma do 1:160) <i>1:1,280 (normal upper limit: 1:160)</i>
Przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów (ANCA) <i>ANCA</i>	1:10
Przeciwciała anty-dsDNA <i>Anti-dsDNA</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Przeciwciała przeciw endomysium (EmA) IgA <i>EmA (IgA)</i>	Ujemny <i>Negative</i>

Tab. 2. Wyniki badań immunologicznych  
Tab. 2. Autoimmune assay results

Przeprowadzono szczegółową diagnostykę immunologiczną (tab. 1 i 2). Wykonano badanie molekularne genu *FIP1L1-PDGFRα*, zlokalizowanego w chromosomie 4q12 i związanego z występowaniem nowotworów mieloidalnych lub limfoidalnych przebiegających z eozynofilią – wynik negatywny. Poziom immunoglobuliny IgE oraz IgG był w normie. W ciągu 3 tygodni od pojawienia się objawów zaobserwowano regresję wodobrzusza i dolegliwości jelitowych, stopniowo odstawiono sterydoterapię. Stężenie markera CA-125 w badaniu kontrolnym po 3 tygodniach wynosiło 38,8 U/ml. Zgodnie z kryteriami ustalonymi przez Working Conference on Eosinophil Disorders and Syndromes w 2011 roku (tab. 3 i 4) po wykluczeniu wszystkich przyczyn pierwotnych i wtórnych postawiono diagnozę idiopatycznego zespołu eozynofilowego (HES). Z uwagi na dodatnie przeciwciała przeciwjadrowe pacjentka jest obserwowana w kierunku układowej choroby tkanki łącznej. Obecnie nie występują żadne objawy.

inflammatory diseases (e.g. inflammatory bowel disease, IBD) and connective tissue diseases<sup>(4,5)</sup>.

Idiopathic HE may be diagnosed only after secondary and clonal HE have been excluded. Familial HES is a very rare clinical entity that must also be considered in children. HES is a subcategory of primary HE. HES diagnosis is based on eosinophils  $\geq 1,500/\mu\text{L}$  in peripheral blood and HE-related organ damage. It is necessary to distinguish between the HES and HE, as the latter is defined as mere presence of eosinophils  $\geq 1,500/\mu\text{L}$  in the peripheral blood, without organ involvement. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia are a very rare condition, involving clonal proliferation of eosinophil precursors. The differential diagnosis for HE must include HES, in which the eosinophil count is  $\geq 1,500/\mu\text{L}$  for a minimum of 6 months, internal organs are involved and systemic symptoms develop. Tissue infiltration by eosinophils leads to the development of the HES. The distinction between clonal and idiopathic eosinophilia

Termin <i>Term</i>	Kryteria <i>Criteria</i>
Eozynofilia <i>Eosinophilia</i>	Bezwzględna liczba eozynofilów we krwi obwodowej $>500/\mu\text{l}$ <i>Eosinophils <math>&gt;500/\mu\text{L}</math> in blood</i>
Hipereozynofilia <i>Hypereosinophilia</i>	Bezwzględna liczba eozynofilów we krwi obwodowej $>1500/\mu\text{l}$ stwierdzona dwukrotnie w odstępie $\geq 1$ miesiąca* i/lub HE tkankowa oznaczająca: <i>Eosinophils <math>&gt;1,500/\mu\text{L}</math> in blood on 2 examinations (interval <math>\geq 1</math> month*) and/or tissue HE defined by the following:</i> 1. odsetek eozynofilów w trepanobiopsacji szpiku $>20\%$ komórek jądrzastych i/lub <i>1. percentage of eosinophils in bone marrow (BM) section exceeds 20% of all nucleated cells and/or</i> 2. rozległy (zdaniem patomorfologa) naciek eozynofilów w innej tkance, i/lub <i>2. tissue infiltration by eosinophils is (in the pathologist's opinion) extensive, and/or</i> 3. wyraźne złogi białek pochodzących z ziarnistości eozynofilów <i>3. marked deposition of eosinophil granule proteins is found</i>
Zespół hipereozynofilowy (HES) <i>Hypereosinophilic syndrome (HES)</i>	1. Spełnione kryteria HE krwi obwodowej i <i>1. Criteria for peripheral blood HE fulfilled and</i> 2. Uszkodzenie i/lub dysfunkcja narządu przypisywane tkankowej HE**, i <i>2. Organ damage and/or dysfunction attributable to tissue HE**, and</i> 3. Wykluczenie innych zaburzeń jako głównej przyczyny uszkodzenia narządu <i>3. Exclusion of other disorders or conditions as major reason for organ damage</i>
Choroby jednego narządu związane z eozynofilami <i>Eosinophil-associated single-organ diseases</i>	1. Spełnione kryteria HE i <i>1. Criteria of HE fulfilled and</i> 2. Choroba jednego narządu (np. eozynofilowe zapalenie płuc, żołądka, jelit) <i>2. Single-organ disease (e.g. eosinophilic pneumonia or eosinophilic esophagitis)</i>
* W przypadku zagrażającego życiu uszkodzenia narządu rozpoznanie można ustalić od razu, aby uniknąć zwłoki w leczeniu. <i>* Life-threatening organ damage facilitates instant HE diagnosis to avoid delay in treatment.</i>	
** Uszkodzenie narządu związane z HE to dysfunkcja tego narządu z wyraźnymi naciekami tkankowymi eozynofilów i/lub rozległymi złoгами białek eozynofilów oraz $\geq 1$ kryterium z następujących: <i>** HE-related organ damage is an organ dysfunction with evident tissue infiltration by eosinophils and/or marked deposition of eosinophil granule proteins and <math>\geq 1</math> of the following criteria met:</i>	
1. włóknienie (w płucach, sercu, przewodzie pokarmowym, skórze); <i>1. fibrosis (pulmonary, cardiac, digestive or cutaneous);</i>	
2. zakrzepica z zatorowością lub bez niej; <i>2. thrombosis with or without embolism;</i>	
3. skórny (lub śluzówkowy) rumień, obrzęk/obrzęk naczyńioruchowy, owrzodzenie, świąd lub wyprysk; <i>3. cutaneous (or serous) erythema or edema/angioedema, ulceration, pruritus or eczema;</i>	
4. neuropatia obwodowa lub ośrodkowa z przewlekłym lub nawracającym ubytkiem neurologicznym. <i>4. peripheral or central chronic or recurrent neurologic defect.</i>	
Inne narządy (wątroba, trzustka, nerki) rzadziej są zajęte. <i>The involvement of other organs (such as the liver, pancreas, kidneys) is less frequent.</i>	

Tab. 3. Definicje hipereozynofilii (HE) i zespołu hipereozynofilowego według Working Conference on Eosinophil Disorders and Syndromes (2011)<sup>(3)</sup>

Tab. 3. Definitions of hypereosinophilia (HE) and hypereosinophilic syndrome (HES) according to the Working Conference on Eosinophil Disorders and Syndromes (2011)<sup>(3)</sup>

Podtyp <i>Subtype</i>	Charakterystyka <i>Characteristics</i>
HE dziedziczna (rodzinna HE <sub>FA</sub> ) <i>Hereditary HE (familial HE<sub>FA</sub>)</i>	Wywiad rodzinny, patogenezą nieznana <i>Family history, pathogenesis unknown</i>
HE o nieokreślonym znaczeniu (HE <sub>US</sub> ) i HES idiopatyczny <i>HE of undetermined significance (HE<sub>US</sub>) and idiopathic HES</i>	Etiologia nieznana <i>Unknown etiology</i>
HE i HES pierwotne (klonalne, nowotworowe, HE <sub>N</sub> i HES <sub>N</sub> ) <i>Primary HE and HES (clonal, neoplastic, HE<sub>N</sub> and HES<sub>N</sub>)</i>	U podłoża nowotwór komórki macierzystej, mieloidalny lub eozynofilowy* <i>Underlying myeloid/lymphoid/stem cell neoplasm*</i>
HE i HES wtórne (reaktywne, HE <sub>R</sub> i HES <sub>R</sub> )** <i>Secondary HE and HES (reactive, HE<sub>R</sub> and HES<sub>R</sub>)**</i>	1. U podłoża choroba, w której hipereozynofilia nieklonalna jest spowodowana produkcją cytokin <i>1. Underlying disease where non-clonal HE is caused by cytokine production</i> 2. Wariant limfocytowy HES – cytokiny są produkowane przez klonalne limfocyty T*** <i>2. Lymphocytic variant of HES – cytokines are produced by clonal T-cells***</i>
* Klonalność eozynofiliów często jest trudna do wykazania lub nie jest badana. <i>* Eosinophil clonality is frequently difficult to confirm or is not tested.</i> ** Najczęstsze przyczyny: inwazje pasożytnicze, reakcje alergiczne, reakcje na leki (alergiczne lub toksyczne). Rzadsze przyczyny: eozynofilia płucna, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, chłoniak Hodgkina, chłoniaki z obwodowych komórek T, histiocytoza z komórek Langerhansa, indolentna mastocytoza układowa, nowotwór lity, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, przewlekłe choroby zapalne (np. jelit), choroby układowe tkanki łącznej (eozynofilia ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń). <i>** The most common causes include a parasitic disease, allergic reaction, allergic or toxic response to medication.</i> <i>Less frequent causes include pulmonary eosinophilia, graft-versus-host disease, Hodgkin's lymphoma, T-cell lymphomas, Langerhans histiocytosis, indolent systemic mast cell disease, solid tumors, allergic bronchopulmonary aspergillosis, chronic inflammatory diseases (e.g. intestinal), connective tissue diseases (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis – EGPA).</i> *** Ich klonalność można potwierdzić badaniem klonalności receptorów komórek T (T-cell receptor, TCR). <i>*** Their clonality may be tested with T-cell receptor (TCR) clonality assessment.</i>	

Tab. 4. Podtypy hipereozynofilii (HE) i zespołu hipereozynofilowego (HES) według Working Conference on Eosinophil Disorders and Syndromes (2011)<sup>(3)</sup>

Tab. 4. Hypereosinophilia (HE) and hypereosinophilic syndrome (HES) subtypes according to the Working Conference on Eosinophil Disorders and Syndromes (2011)<sup>(3)</sup>

## OMÓWIENIE

Przyczyna HE może być pierwotna lub wtórna (reaktywna). Najczęściej HE związana jest z chorobami pasożytniczymi (zwłaszcza z robaczycami) i reakcjami alergicznymi. Do rzadszych przyczyn eozynofilii wtórnych należą eozynofilia płucna, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, chłoniak Hodgkina, chłoniaki z obwodowych komórek T (*peripheral T-cell lymphoma*, PTCL), histiocytoza z komórek Langerhansa, mastocytoza układowa, przewlekłe choroby zapalne (np. jelit) i choroby układowe tkanki łącznej<sup>(4,5)</sup>. Rozpoznanie eozynofilii samoistnej oznacza, że wykluczono eozynofilię wtórną i klonalną; u dzieci trzeba brać pod uwagę rzadko występującą eozynofilię wrodzoną. HES to podkategoria eozynofilii samoistnej. Rozpoznanie wymaga stwierdzenia eozynofilii  $\geq 1500/\mu\text{l}$  we krwi obwodowej oraz uszkodzenia narządów wewnętrznych wywołanego przez eozynofile. Należy rozróżnić pojęcia „zespół hipereozynofilowy” i „hipereozynofilia” – drugie z nich oznacza jedynie obecność we krwi obwodowej granulocytów kwasochłonnych w liczbie  $\geq 1500/\mu\text{l}$ .

Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią są bardzo rzadką jednostką chorobową, z klonalną proliferacją prekursorów eozynofilowych. Diagnostyka różnicowa HE powinna uwzględniać HES, w którym dochodzi do wzrostu liczby eozynofilii we krwi ( $\geq 1500/\mu\text{l}$  przez co najmniej 6 miesięcy), zajęcia organów wewnętrznych i rozwoju objawów typowych dla choroby układowej. Nacieki uszkadzające tkanki prowadzą do zespołu eozynofilowego. Rozróżnienie eozynofilii klonalnej i samoistnej ma charakter umowny. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że

is far from solid. Clinical experience shows that in some cases HES is a manifestation of a primary myeloproliferative disorder<sup>(6)</sup>.

Eosinophils take 5 days to mature from their precursor cells to their mature forms in the bone marrow, whereupon they are released into peripheral blood, migrating into tissues after 24 hours. Their activation leads to the release of pro-inflammatory cytokines, arachidonic acid metabolites, free radicals, enzymes and other toxic substances causing damage of the infiltrated tissues (major basic protein – MBP, eosinophil cationic protein – ECP, and eosinophil-derived neurotoxin – EDN). The toxins damage the serous membranes, resulting with ascites. The course of the disease is chronic and progressive. Systemic symptoms encompass chronic fatigue, loss of appetite and weight, fever and musculoskeletal pain. Depending on the involved site, the symptoms may vary. Cutaneous manifestations are most common (55–69%), and they include urticaria, pruritus, pustular skin lesions and angioedema. In the cardiovascular system, enzymatic myocardial and endocardial damage may occur (20%) as well as thromboembolic episodes due to the blood-clotting qualities of eosinophil granules. Pulmonary fibrosis is observed in 44–50% of patients. Ulceration of the digestive system present in 20–38% of the cases results with gastrointestinal complaints, such as abdominal pain and diarrhea. Also neurological symptoms are common (55%), including behavior changes, peripheral neuropathy, memory impairments and vision disorders due to central retinal vein occlusion (CRVO).

If no improvement is achieved, biopsy of the involved organs is necessary to rule out primary eosinophilic gastroenteritis,

w niektórych przypadkach HES jest objawem pierwotnej choroby rozrostowej szpiku<sup>(6)</sup>.

Proces dojrzewania eozynofiliów z komórki prekursorowej do formy dojrzałej w szpiku trwa 5 dni. Następnie zostają one uwolnione do krwi obwodowej, skąd po 24 godzinach migrują do tkanek. W wyniku ich aktywacji dochodzi do wydzielania cytokin prozapalnych, metabolitów kwasu arachidonowego, wolnych rodników i enzymów oraz innych substancji toksycznych powodujących uszkodzenie naciekanych tkanek (główne białko zasadowe, eozynofilowe białko kationowe i neurotoksyna eozynofilowa). Za sprawą toksycznego uszkodzenia błon surowiczych jam ciała może pojawić się wodobrzusze. Przebieg choroby jest przewlekły, postępujący. Do objawów ogólnych należą: przewlekłe zmęczenie, utrata łaknienia i masy ciała, gorączka, bóle kostno-mięśniowe. W zależności od miejsca naciekania objawy mogą dotyczyć różnych układów i narządów. Najczęstsze (55–69%) są objawy skórne: pokrzywka, świąd, grudkowe zmiany skórne, obrzęk naczynioruchowy. W układzie krążenia dochodzi do enzymatycznego uszkodzenia mięśnia sercowego i wsierdzia (20%), występują też epizody zakrzepowo-zatorowe, związane z prokoagulacyjnym działaniem ziarnistości eozynofilowych. Włóknienie płuc obserwuje się u 44–50% pacjentów. Owrzodzenia przewodu pokarmowego (20–38%) skutkują bólami brzucha i biegunkami. Stwierdza się także objawy neurologiczne (55%): zmiany zachowania, objawy neuropatii obwodowej, zaburzenia pamięci, zaburzenia widzenia związane z zakrzepicą naczyń siatkówki.

W przypadku braku poprawy konieczna staje się biopsja zajętych narządów – ze względu na bardzo rzadką jednostkę chorobową, jaką jest pierwotne eozynofilowe zapalenie jelita cienkiego. Występuje ono z częstością 1:10 000, jednakową u obu płci, u osób w każdym wieku, przy czym szczyt zachorowań przypada na trzecią i czwartą dekadę życia. Typowymi objawami klinicznymi są bóle brzucha, wymioty, wczesne uczucie sytości, biegunka i ubytek masy ciała (postać śluzówkowa), objawy niedrożności (postać mięśniowa) czy wodobrzusze (postać surowicza). Do postawienia diagnozy wymagane jest jednak histopatologiczne potwierdzenie nacieków eozynofilowych<sup>(7–10)</sup>.

## WNIOSKI

W diagnostyce różnicowej wodobrzusza idiopatycznego, któremu towarzyszą objawy nieżytu żołądkowo-jelitowego, należy pamiętać o hipereozynofilii i zespole hipereozynofilowym. W leczeniu stosuje się sterydoterapię doustną, a rokowanie jest dobre. Opisany przypadek potwierdza konieczność ścisłej wielodyscyplinarnej współpracy już na etapie diagnostyki, szczególnie gdy pacjent należy do młodszej grupy wiekowej.

### 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.*

a very rare condition with a prevalence of 1:10,000, with no gender predilection. It occurs in all age groups, yet the highest incidence is observed between 20–40 years old. The typical clinical picture comprises abdominal pain, vomiting, early satiation, diarrhea and weight loss (infiltration of eosinophils in the mucosal layer), intestinal paralysis (involved muscle layer) and ascites (serosal layer). Histopathological confirmation of eosinophilic infiltration is required for the conclusive diagnosis<sup>(7–10)</sup>.

## CONCLUSIONS

The differential diagnosis for idiopathic ascites with concomitant gastroenteritis must include hypereosinophilia and hypereosinophilic syndrome. Management is based on oral corticosteroid therapy, with a good prognosis. The reported case highlights the necessity of multidisciplinary diagnostic collaboration, particularly when younger patients are affected.

### Conflict of interest

*The authors do not declare any financial or personal links to other persons or organizations that could adversely affect the content of this publication and/or claim rights thereto.*

## Piśmiennictwo / References

1. Nolen BM, Lokshin AE: Protein biomarkers of ovarian cancer: the forest and the trees. *Future Oncol* 2012; 8: 55–71.
2. Grim A, Komosińska-Vasve K, Olczyk P: [Different types of autoantibodies in rheumatic diseases and methods of their determination]. *Diagn Lab* 2015; 51: 235–250.
3. Kahn JE, Groh M, Lefèvre G: (A critical appraisal of) classification of hypereosinophilic disorders. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 216.
4. Zhang L, Duan L, Ding S et al.: Eosinophilic gastroenteritis: clinical manifestations and morphological characteristics, a retrospective study of 42 patients. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1074–1080.
5. Agrawal S, Vohra S, Rawat S et al.: Eosinophilic ascites: a diagnostic and therapeutic challenge. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 656–659.
6. Rutkowski P, Nowecki ZI: Aspekty molekularno-kliniczne nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego. *Onkol Prakt Klin* 2009; 5: 219–228.
7. Stefanini M, Claustro JC, Motos RA et al.: Blood and bone marrow eosinophilia in malignant tumors. Role and nature of blood and tissue eosinophil colony-stimulating factor(s) in two patients. *Cancer* 1991; 68: 543–548.
8. Kodan P, Shetty MA, Pavan MR et al.: Acute eosinophilic ascites: an unusual form of an unusual case. *Trop Doct* 2015; 45: 39–41.
9. Elliott JA, McCormack O, Tchakian N et al.: Eosinophilic ascites with marked peripheral eosinophilia: a diagnostic challenge. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 478–484.
10. Cichy Ł, Orlicka A, Fyderek K: Charakterystyka eozynofilowych zapaleń przewodu pokarmowego u dzieci – analiza retrospektywna własnego materiału klinicznego z przeglądem piśmiennictwa. *Przegl Lek* 2013; 70: 1011–1014.



Magdalena Miedzińska

## Konferencja EOTTD – Gestational trophoblastic disease: current and future horizons, 18–19 maja 2018 r., Londyn

Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Magdalena Miedzińska, Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa, tel.: +48 22 327 70 44, e-mail: miedzinska.magda@gmail.com

W dniach 18–19 maja 2018 r. odbyła się międzynarodowa konferencja EOTTD (European Organisation for Treatment of Trophoblastic Disease), zorganizowana we współpracy z sekcją onkologiczną Royal Society of Medicine. Obradowano w siedzibie Royal Society of Medicine w Londynie, a spotkaniu przewodniczył obecny prezydent EOTTD – prof. Michael Seckl, wybitny onkolog i największy autorytet w dziedzinie nowotworów trofoblastu (*gestational trophoblastic neoplasm*, GTN). W odróżnieniu od często wielotysięcznych międzynarodowych konferencji onkologicznych w spotkaniu EOTTD brało udział jedynie osiemdziesięciu lekarzy i naukowców z całego świata, głównie z Europy, w tym dwoje z Polski.

EOTTD powstała w 2009 roku jako wynik oczekiwań środowiska specjalistów zajmujących się ciężową chorobą trofoblastyczną (*gestational trophoblastic disease*, GTD), w celu lepszego poznania i optymalizacji zasad postępowania w tej złożonej chorobie, dotyczącej głównie młodych kobiet w wieku prokreacyjnym. Pierwsza konferencja odbyła się w Lyonie we Francji w 2010 roku. Skupienie w jednym miejscu wiedzy klinicyстів i naukowców zajmujących się GTD ma ogromne znaczenie z uwagi na rzadkie występowanie schorzenia oraz rozproszenie pacjentek będących pod opieką ginekologów położników, ginekologów onkologów i onkologów. Podstawowym efektem międzynarodowej współpracy jest opracowanie w formie zaleceń kryteriów diagnostycznych oraz stałe doskonalenie postępowania leczniczego<sup>(1)</sup>. Ponadto organizacja zachęca do tworzenia scentralizowanej opieki nad chorymi w zakresie konsultacji klinicznych, konsultacji patomorfologicznych oraz diagnostyki biochemicznej – oznaczania wskaźnikowego markera, jakim jest gonadotropina kosmówkowa (*human chorionic gonadotropin*, hCG). Program tegorocznej konferencji koncentrował się na uaktualnieniu wiedzy o GTD, a w szczególności w obszarze diagnostyki, w tym genetyki molekularnej, oraz prowadzenia leczenia z uwzględnieniem immunoterapii.

Obrady pierwszego dnia rozpoczęły prezentacje dotyczące dziedzin podstawowych, takich jak genetyka,

patomorfologia i biochemia. Podkreślono konieczność dążenia do uzyskania materiału do badania histopatologicznego, mimo że teoretycznie do rozpoznania GTN i rozpoczęcia chemioterapii wystarczy diagnoza biochemiczna na podstawie oceny hCG. Duże znaczenie ma oznaczanie białka p57 w dedykowanych laboratoriach, związanego z częścią maczyną i pozwalającego na odróżnienie zaśniadu całkowitego od częściowego. Niestety wciąż bardzo drogie i mało dostępne są badania genetyczne – w części przypadków to od ich przeprowadzenia zależy ustalenie prawidłowego rozpoznania. Zwrócono uwagę, że aż 5% zgonów wynika z błędnej diagnozy i w konsekwencji z niewłaściwego leczenia kosmówczaka należącego do grupy nowotworów germinalnych jako kosmówczaka związanego z ciążą. Diagnostyka w takich przypadkach może narażać wielu problemów i rozstrzygające są właśnie badania genetyczne.

Bardzo ważnym wykładem wprowadzającym do części klinicznej była prezentacja dotycząca epidemiologii i wyników leczenia GTN. Szacuje się, że co roku u 17 500 kobiet na świecie rozpoznaje się którąś z postaci tego nowotworu. Ze względu na rzadkie występowanie i duże rozproszenie pacjentek zwraca uwagę bardzo istotna różnica w śmiertelności kobiet leczonych w ośrodkach scentralizowanej opieki nad chorymi z chorobami trofoblastu i tych leczonych w ośrodkach regionalnych, ze znacznie mniejszym doświadczeniem w prowadzeniu chorych z GTN. Różnice dotyczą zarówno grupy niskiego, jak i wysokiego ryzyka. Przypuszcza się, że około 2100 kobiet rocznie umiera z powodu niewłaściwej opieki medycznej (tab. 1).

W chemioterapii chorych z grupy niskiego ryzyka stosuje się metotreksat i daktynomycynę. Jak się okazuje, nie tylko w Polsce istnieje problem z pozyskaniem daktynomycyny. W jej miejsce coraz chętniej stosowana jest karboplatyna, która podawana w schemacie co 2 tygodnie wg AUC (*area under the curve*, pole pod krzywą) = 2 dołączyła do akceptowanych monochemioterapii choroby niskiego ryzyka, z odsetkiem odpowiedzi sięgającym 80%. Niemniej jednak w Europie podstawowym lekiem pierwszej linii niezmiennie pozostaje metotreksat. W dalszej dyskusji

Zachorowalność (liczba pacjentek/rok)		Odsetek niepowodzeń	Liczba zgonów
GTN 17 500	Niskie ryzyko 15 000	Opieka scentralizowana – ośrodki referencyjne dla GTN 0%	0
		Brak centralizacji leczenia – ośrodki regionalne 10% (?)	1500
	Wysokie ryzyko 2500	Opieka scentralizowana – ośrodki referencyjne dla GTN 6%	150
		Brak centralizacji leczenia – ośrodki regionalne 30% (?)	750

**GTN** – nowotwory trofoblastu (*gestational trophoblastic neoplasm*); **niskie ryzyko** – grupa pacjentek z nie więcej niż 6 punktami ryzyka\*; **wysokie ryzyko** – grupa pacjentek z co najmniej 7 punktami ryzyka\*.  
\* FIGO Oncology Committee: FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. Int J Gynaecol Obstet 2002; 77: 285–287.

Tab. 1. Szacowana umieralność z powodu GTN na świecie w zależności od ośrodka leczącego

podniesiono bardzo ważną, z praktycznego punktu widzenia, kwestię leczenia drugiej linii w przypadku oporności na metotreksat. Dotychczas powszechna była zasada, że jeżeli stężenie hCG wynosi poniżej 100 IU/l, włączamy kolejną monochemioterapię, a przy wartościach powyżej 100 IU/l – chemioterapię wielolekową. Tymczasem w 2012 roku stwierdzono, że przesunięcie wartości odcięcia do 300, a nawet 1000 IU/l również pozwala na uzyskanie 100-procentowego odsetka wyleczeń, dzięki czemu więcej kobiet może uniknąć toksyczności i uciążliwości związanych z chemioterapią wielolekową<sup>(2)</sup>.

W leczeniu choroby wysokiego ryzyka, poza znanymi schematami wielolekowymi, obiecujące wyniki daje także immunoterapia, najczęściej z wykorzystaniem pembrolizumabu<sup>(3)</sup>. Jak w całej onkologii wydaje się to bardzo interesująca opcja, zwłaszcza w grupie pacjentek po kilku liniach leczenia. Podkreślono znaczenie wyodrębnienia i zwrócenia szczególnej uwagi na grupę chorych o bardzo wysokim ryzyku, tzw. *ultra-high risk*, gdzie czas podwojenia guza wynosi zaledwie kilka dni i gdzie włączenie natychmiastowego, intensywnego leczenia odgrywa kluczową rolę. Zalecanym standardem stało się już też w tej grupie chorych rozpoczynanie leczenia od 2–3 kursów schematu wprowadzającego EP (etopozyd, cisplatyna), przed właściwym leczeniem schematem EMA-CO (etopozyd, metotreksat, daktynomycyna – cyklofosamid, winkrystyna) lub EP-EMA (etopozyd, cisplatyna – etopozyd, metotreksat, daktynomycyna)<sup>(4)</sup>.

Kolejną częścią konferencji były doniesienia z utworzonych niedawno lub będących w trakcie organizacji narodowych centrów leczenia chorób trofoblastu. Sytuację w Polsce przedstawił dr Grzegorz Szewczyk z Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, gdzie za zgodą krajowego konsultanta w dziedzinie ginekologii onkologicznej i z poparciem Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej

w 2017 roku powstało Centrum Leczenia Chorób Trofoblastu. Szacuje się, że w Polsce każdego roku GTD występuje u 600 osób, a GTN u 60–80. Niestety, z uwagi na duże rozproszenie chorych oraz wynikające z tego małe doświadczenie poszczególnych lekarzy trudno wdrożyć w życie właściwe jednolite zalecenia, a brak obowiązku sprawozdawczości przebiegu choroby nie pozwala na ocenę wyników leczenia w naszym kraju. Poza Polską o początkach tworzenia swoich ośrodków mówili prelegenci z Belgii, Niemiec, Irlandii, Portugalii i Szwecji.

Wykładem kończącym konferencję było wystąpienie prof. Antonia Bragi z Brazylii, który przedstawił niedoścignione dla europejskich rejestrów dane statystyczne dotyczące chorych z GTN w jego kraju. Liczebność populacji, skupienie leczenia GTN w jednym ośrodku oraz skrupulatnie prowadzona od wielu lat baza danych pozwalają na opracowywanie bardzo ważkich i praktycznych zagadnień, owocujących publikacjami na najwyższym poziomie<sup>(5)</sup>.

Drugiego dnia, zgodnie z dotychczasową formułą, odbyły się warsztaty w podgrupach klinicystów, patomorfologów i biochemików, których wynikiem są rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia GTD, zaplanowane do opublikowania w 2018 roku.

Najważniejszą, przewijającą się przez całą konferencję informacją dla uczestników było podkreślenie roli szybkiej i poprawnej diagnozy, skutkującej kwalifikacją do właściwego leczenia. Zwracano uwagę na konieczność intensyfikacji terapii, ograniczenia możliwych odstępstw od zalecanych protokołów, odpowiedniego przeprowadzania następowej obserwacji i planowania kolejnych ciąż. W tym celu należy tworzyć narodowe rejestry oraz ośrodki, do których mogłyby trafiać kobiety z rozpoznaniem GTN.

Wybrano członków komitetu innowacji EOTTD (Polskę będzie reprezentował dr Grzegorz Szewczyk) oraz ustalono miejsca konferencji na kolejne lata: Berlin – 2019 r., Porto – 2020 r., Warszawa – 2021 r.

## Piśmiennictwo

1. Bolze PA, Attia J, Massardier J et al.: EOTTD group: Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases. Eur J Cancer 2015; 51: 1725–1731.
2. Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I et al.: Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000–2009. Br J Cancer 2012; 107: 1810–1814.
3. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA et al.: Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. Lancet 2017; 390: 2343–2345.
4. Alifrangis C, Agarwal R, Short D et al.: EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. J Clin Oncol 2013; 31: 280–286.
5. Braga A, Campos V, Filho JR et al.: Is chemotherapy always necessary for patients with nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia with histopathological diagnosis of choriocarcinoma? Gynecol Oncol 2018; 148: 239–246.

# REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

„**Current Gynecologic Oncology**” jest recenzowanym międzynarodowym czasopiśmie 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) oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, a także komentarze redakcyjne – dotyczące konkretnych artykułów, doniesienia wstępne (*short communications*), doniesienia i materiały z kongresów międzynarodowych, listy do redakcji, informacje o nowych produktach medycznych, streszczenia i omówienia artykułów publikowanych w innych czasopiśmie 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 masywnopisu.

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

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

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

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

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

### Oświadczenie o przestrzeganiu praw ludzi i zwierząt

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

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

„**Current Gynecologic Oncology**” also publishes updated information about the works of medical societies, including the Polish Gynecological Oncology Society (Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej), of which “**Current Gynecologic Oncology**” is an official journal, and the Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology (Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy), as well as editorial commentaries concerning given articles, short communications, 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 i doniesieniu wstępnym minimum 100, a maksimum 150 słów. Układ streszczenia pracy oryginalnej i doniesienia wstępnego: 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 przejrzyście, 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 i doniesieniach wstępnych – na 15 pozycji. Skrótów nazw czasopism muszą być zgodne z Index Medicus.

\* 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 obiektywność. W przypadku opracowań zawierających ocenę produktów częściowo lub całkowicie sponsorowanych przez firmy komercyjne Autorzy są zobowiązani ujawnić ten fakt w Liście przewodnim.

**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 and short communications between 100 and 150 words. The structure of the abstract of an original paper and short communication 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

\* 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.

Jeżeli cytowana praca ma nie więcej niż trzech Autorów, należy wyszczególnić wszystkich. W przypadku większej liczby Autorów wystarczy podać nazwiska pierwszych trzech i dopisek *et al.* Prosimy o przestrzeganie znaków interpunkcji, tj. kropek, dwukropków, spacji itp.

Przykłady cytowań:

• artykuł:

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

• prace opublikowane jedynie z numerem DOI:

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

• książka:

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

• rozdział w książce:

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

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

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

#### Przesyłanie prac do Redakcji

Prace są publikowane w „**Current Gynecologic Oncology**” w języku polskim i angielskim. Do Redakcji należy przesłać pracę w jednym z tych języków lub w obu, pod warunkiem że praca została przetłumaczona profesjonalnie. Pracę wraz z załącznikami należy 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

in; in case reports and short communications – up to 15 papers. Abbreviations of the names of other journals must conform to the Index Medicus. If the quoted paper has no more than three co-authors, they should all be listed. If there are more co-authors, the first three should be listed, followed by *et al.* Please observe punctuation marks, i.e. full stops, colons, spaces, etc.

Example references:

• articles:

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

• papers published with a DOI number only:

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

• books:

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

• chapters in books:

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

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

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

#### Delivering the manuscripts

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

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

#### Peer-review procedure

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

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

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

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

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

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

#### Rzetelność naukowa

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

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

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

#### Prawa autorskie

„*Current Gynecologic Oncology*” jest czasopismem otwartym (*open journal*), dostępnym w postaci elektronicznej – m.in. na stronie czasopisma [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl) – bez opłat i innych barier na licencji Creative Commons Uznanie autorstwa – Użycie niekomercyjne – Bez utworów zależnych (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) – CC BY-NC-ND (pewne prawa zastrzeżone na rzecz wydawcy i autorów). Licencja ta zezwala na rozpowszechnianie, przedstawianie i wykonywanie utworu jedynie w celach niekomercyjnych oraz pod warunkiem zachowania go w oryginalnej postaci (nietworzenia utworów zależnych). Autorzy zachowują prawa autorskie do swoich utworów bez żadnych innych ograniczeń. Decydując się na publikację artykułu w „*Current Gynecologic Oncology*”, autor wyraża zgodę na udostępnienie na powyższych zasadach oraz gwarantuje, że artykuł nie narusza praw osób trzecich.

The reviewers are obliged to provide a content-related justification for their evaluation of the submitted paper and express unambiguous opinion by selecting one of the following options:

- the paper is ready for publication without any corrections;
- the paper can be published after minor corrections have been introduced in accordance with the reviewer's recommendations, without the need for a repeated review;
- the paper can be published after its correction in accordance with the reviewer's comments and after a repeated review;
- the paper should not be published.

Upon obtaining a positive opinion of both reviewers, the manuscript is accepted for printing. In the case of divergent opinions, the Editor-in-Chief requests the opinion of the third reviewer. The entire editorial process does not exceed 3 months.

#### Scientific reliability

The Editorial Board of the “*Current Gynecologic Oncology*” draws attention to the fact that the transparency and availability of information on the persons that have contributed to the creation of a paper (content-related, material, financial contribution etc.) constitutes the evidence of the researcher's ethical attitude and of the highest editorial standards. Not only does it reflect good practice, but also is a manifestation of social responsibility. We remind that the authors of publications are obliged to present the results of their studies in a transparent, reliable and honest way. Particular forms of scientific dishonesty are ghostwriting and guest authorship:

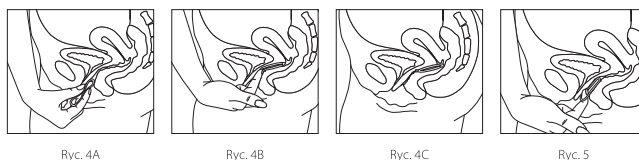
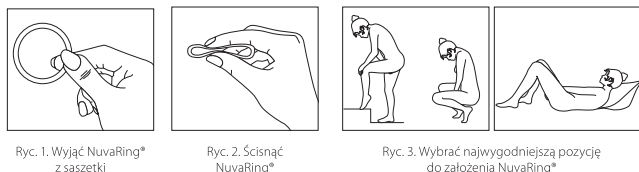
- the phenomenon of ghostwriting occurs, when the authors of a paper do not reveal the name of the person who significantly contributed to the creation of that paper – the name is not mentioned either as a co-author or in the Acknowledgements section;
- the unethical instance of guest authorship is a situation, when the contribution of one of the authors is negligible or none, but they are still listed as the co-authors of the publication.

The Editorial Board declares that the authors of the published papers assume full responsibility for their publications and all detected cases of dishonesty will be disclosed. In the Cover letter attached to the manuscript, the authors are asked to reveal their actual contribution to the submitted article, whereby the author who submits the manuscript assumes the major responsibility.

#### Copyright

“*Current Gynecologic Oncology*” is an open journal, available online on, among others, [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl). It can be accessed free of charge and with no other barriers on the basis of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) – CC-BY-NC-ND (certain rights reserved for the publisher and authors). The license allows for redistribution, presentation and preparation of the material for non-commercial purposes only, as long as it remains in its original form (without creating derivative works). 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.

**Nazwa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowana:** NuvuRing, (0,120 mg + 0,015 mg)/24 h, system terapeutyczny dopochowowy, *Etonogestrelum* + *Ethinylstradiolum*. **Skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tych substancji pomocniczych, które mają istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego:** NuvuRing zawiera 11,7 mg etonogestrelu (*Etonogestrelum*) i 12,7 mg etinylstradiolu (*Ethinylstradiolum*). System terapeutyczny dopochowowy uwalnia etonogestrel i etinylstradiol w średniej ilości odpowiednio 0,120 mg i 0,015 mg w ciągu 24 godzin, przez okres 3 tygodnie. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. **Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).** **Postać farmaceutyczna:** System terapeutyczny dopochowowy, NuvuRing jest elastycznym, przezroczystym, bezbarwnym lub prawie bezbarwnym pierścieniem o średnicy zewnętrznej 54 mm. Średnica systemu terapeutycznego dopochowowego w przekroju wynosi 4 mm. **Wskazanie lub wskazania terapeutyczne do stosowania:** Antykoncepcja NuvuRing jest przeznaczony dla kobiet w wieku rozrodczym. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu oceniono w grupie kobiet w wieku od 18 do 40 lat. Decyzja o przepisaniu systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka złynej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka złynej choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4 ChPL). **Dawkowanie i sposób podawania:** **Dawkowanie:** Zeby działanie antykoncepcyjne było skuteczne, system terapeutyczny dopochowowy NuvuRing musi być stosowany zgodnie z zaleceniami (patrz „Jak stosować NuvuRing”). **Dzieci i młodzież:** Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing u młodzieży w wieku poniżej 18 lat. **Sposób podawania:** **Jak Stosować NuvuRing:** Pacjentka umieszcza NuvuRing w pochwie samodzielnie. Lekaz powinien poinstruować pacjentkę, w jaki sposób zakładać i usuwać NuvuRing. W celu założenia systemu terapeutycznego dopochowowego pacjentka powinna przyjąć najwygodniejszą dla siebie pozycję, np. stojąc z jedną nogą uniesioną, siedząc w kucki lub leżąc. NuvuRing należy ścisnąć i umieścić w pochwie tak, aby nie przeskadał. Opcjonalnie system terapeutyczny dopochowowy można umieścić w pochwie za pomocą Aplikatora NuvuRing, który jest dystrybuowany osobno lub jest dołączony do opakowania. Aplikator NuvuRing może nie być dostępny we wszystkich krajach. Umieszczenie systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing w pochwie nie ma zasadniczego znaczenia dla jego działania antykoncepcyjnego (patrz Ryciny 1-4). Po założeniu systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing (patrz punkt „Jak rozpocząć stosowanie systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing”), pozostaje on w pochwie nieprzerwanie przez 3 tygodnie. Należy zalecić pacjentkom, aby regularnie sprawdzały obecność systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing w pochwie (na przykład przed i po stosowaniu płciowym). W razie przypadkowego wypadnięcia systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL. **Postępowanie, gdy NuvuRing znajdzie się tymczasowo poza pochwą** (więcej informacji patrz również punkt 4.4 ChPL „Samotne wypadnięcie”). NuvuRing należy usunąć po 3 tygodniach stosowania, w tym samym dniu tygodnia, w którym był założony. Po przerwie w stosowaniu systemu terapeutycznego dopochowowego trwającej jeden tydzień, zakłada się nowy system terapeutyczny dopochowowy (np. jeśli NuvuRing założono w środe około godz. 22, należy go usunąć również w środe, 3 tygodnie później, około godziny 22. W następną środę należy złożyć nowy system terapeutyczny dopochowowy) NuvuRing można usunąć, zaciepiając palcem wskazującym o brzeg systemu terapeutycznego dopochowowego lub chwytając system terapeutyczny dopochowowy palcem wskazującym i środkowym i pociągając go (Rycina 5). Użyty system terapeutyczny dopochowowy należy włożyć do szaszetki (przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci i zwierząt) i zutylizować w sposób zgodny z zaleceniami podanymi w punkcie 6.6 ChPL. Krawienie z odstawienia występuje zwykle po upływie 2-3 dni po usunięciu systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing i może nie ustąpić całkowicie do czasu założenia nowego systemu terapeutycznego dopochowowego. Jak złożyć system terapeutyczny dopochowowy NuvuRing używając wyłącznie palców:

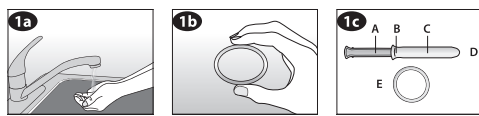


Włożyć NuvuRing do pochwy jedną ręką (Rycina 4A), w razie potrzeby drugą ręką rozchyliając wargi sromowe. Umieścić NuvuRing wewnątrz pochwy tak, aby nie przeskadał (Rycina 4B). NuvuRing pozostawia się w pochwie przez 3 tygodnie (Rycina 4C).

NuvuRing można usunąć, zaciepiając palcem wskazującym o brzeg systemu terapeutycznego dopochowowego lub chwytając system terapeutyczny dopochowowy palcem wskazującym i środkowym i pociągając go.

lak złożyć system terapeutyczny dopochowowy NuvuRing używając aplikatora:

## 1: Przygotowanie

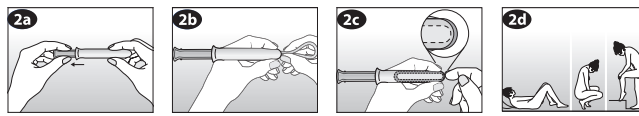


Przed otwarciem opakowania należy umyć ręce. Opakowanie należy otworzyć WYŁĄCZNIE tuż przed użyciem aplikatora. NIE NALEŻY stosować aplikatora, jeśli opakowanie lub jego zawartość są w widoczny sposób uszkodzone.

Aplikator jest przeznaczony do użytku WYŁĄCZNIE z systemem terapeutycznym dopochowowym NuvuRing. Nie należy stosować go z innymi produktami leczniczymi.

Należy zapoznać się z rysunkiem przedstawiającym aplikator i jego poszczególne części: A: Tok; B: Uchwyt; C: Cylinder; D: Otwór w cylindrze; E: System terapeutyczny dopochowowy NuvuRing

## 2: Ustawienie tłka i przyjęcie odpowiedniej pozycji



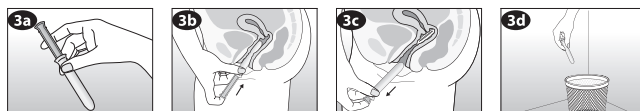
Należy odciągnąć delikatnie tłok do końca.

Należy ścisnąć przeciwległe strony systemu terapeutycznego dopochowowego i wsunąć go do otworu w cylindrze.

Należy delikatnie wepchnąć system terapeutyczny dopochowowy do środka cylindra. Korciwka systemu terapeutycznego powinna odrobnie wystawać z otworu w cylindrze.

Należy wybrać najwygodniejszą pozycję do założenia systemu terapeutycznego dopochowowego, na przykład leżąc, siedząc w kucki lub stojąc z jedną nogą uniesioną.

## 3: Założenie systemu terapeutycznego dopochowowego i usunięcie aplikatora



Należy chwycić aplikator za uchwyt kciukiem i palcem środkowym.

Należy delikatnie wsunąć cylinder do pochwy do momentu, aż palec (znajdujący się na uchwycie) dotknie ciała. Następnie za pomocą palca wskazującego należy delikatnie nacisnąć tłok do końca.

Podczas użycia aplikatora u niektórych kobiet występowało przejściowe, łagodne uczucie szczypania.

System terapeutyczny dopochowowy zostanie wypchnięty z aplikatora. Należy delikatnie wysunąć aplikator.

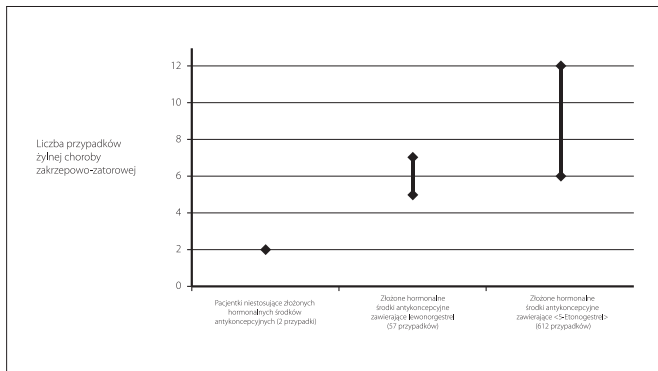
Należy upewnić się, że system terapeutyczny dopochowowy NIE pozostaje w aplikatorze. Użyty aplikator należy wyrzucić do zwykłego domowego pojemnika na odpadki. NIE NALEŻY wyrzucać aplikatora do toalety. NIE NALEŻY używać aplikatora ponownie.

**JAK ROZPOCZĄĆ STOSOWANIE SYSTEMU TERAPETYCZNEGO DOPOCHOWEGO NUVRING** W poprzednim cyklu nie stosowano hormonalnego środka antykoncepcyjnego NuvuRing należy złożyć pierwszego dnia naturalnego cyklu (tj. pierwszego dnia miesiączki). Można również rozpocząć stosowanie systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing między 2. a 5. dniem cyklu, ale w takim wypadku w czasie pierwszego cyklu przez pierwsze 7 dni stosowania NuvuRing zaleca się jednocześnie stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji. **Dotychczas stosowano złożone hormonalne środki antykoncepcyjne** NuvuRing należy złożyć najpóźniej w dniu następującym po przerwie w stosowaniu tabletek lub systemu transdermalnego, stosowanego wcześniej złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, lub po okresie stosowania tabletek zawierających placebo. Jeżeli pacjentka regularnie i prawidłowo stosowała poprzednią metodę antykoncepcji i jeżeli jest pewne, że nie jest w ciąży, może zmienić dotychczasową złożoną antykoncepcję hormonalną na system terapeutyczny dopochowowy NuvuRing w dowolnym dniu cyklu. Przerwa w stosowaniu dotychczasowego środka antykoncepcyjnego nigdy nie powinna przekazać zaleconego czasu. **Dotychczas stosowano antykoncepcję zawierającą tylko progesteron (minipille, implant lub iniekcje) lub system terapeutyczny domaciny uwalniającej progesteron (IUS)** Stosowanie systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing zamiast minipille może rozpocząć w dowolnym dniu (w przypadku implantu i systemu – w dniu usunięcia implantu lub systemu, w przypadku iniekcji – w dniu następnego zaplanowanego wstrzyknięcia), ale we wszystkich tych przypadkach przez pierwsze 7 dni stosowania NuvuRing należy dodatkowo stosować mechaniczne metody antykoncepcji. **Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży** Stosowanie systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing można rozpocząć natychmiast. Nie ma potrzeby jednocześnie stosowania dodatkowych metod antykoncepcji. Jeśli rozpoczęcie stosowania NuvuRing bezpośrednio po poronieniu wydaje się niewskazane, pacjentka powinna postępować według zaleceń podanych w punkcie: „W poprzednim cyklu nie stosowano hormonalnego środka antykoncepcyjnego”. W międzyczasie powinna stosować inną metodę antykoncepcji. **Po poronieniu lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży** Informacje dla kobiet karmiących piersią, patrz punkt 4.6 ChPL. Stosowanie systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing należy rozpocząć w czwartym tygodniu po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W razie późniejszego rozpoczęcia stosowania systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing, należy zalecić jednocześnie stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwsze 7 dni stosowania systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing. Jeśli jednak w tym czasie miał miejsce stosunek, przed rozpoczęciem stosowania systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing należy wykluczyć ciążę lub pacjentka powinna poczekać do wystąpienia pierwszej miesiączki.

**NIEWŁASCIWE STOSOWANIE NUVRING** Stosowanie systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing w sposób inny niż opisany w zaleceniach może zmniejszyć jego skuteczność antykoncepcyjną i pogorszyć kontrolę cyklu. Aby uniknąć utraty działania antykoncepcyjnego w wyniku niewłaściwego stosowania systemu terapeutycznego dopochowowego, należy przestrzegać poniższych zasad: **Postępowanie w wypadku dłuższej przerwy w stosowaniu NuvuRing** Pacjentka powinna jak najszybciej złożyć nowy system terapeutyczny dopochowowy. Dodatkowo przez następne 7 dni powinna stosować mechaniczne metody antykoncepcji, takie jak prezerwatywa. Jeśli w czasie przerwy w stosowaniu systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing miał miejsce stosunek, należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Im przerwa w stosowaniu NuvuRing była dłuższa, tym ryzyko ciąży jest większe. **Postępowanie, gdy NuvuRing znajdzie się tymczasowo poza pochwą** NuvuRing powinien się znajdować w pochwie nieprzerwanie przez okres 3 tygodnie. W wypadku samotnego wypadnięcia systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing, należy go umyć w zimnej lub letniej (nie gorącej) wodzie i jak najszybciej ponownie złożyć. Jeśli NuvuRing znajdował się poza pochwą przez czas **krótszy niż 3 godziny**, nie wpłynęło to na skuteczność antykoncepcyjną. Pacjentka powinna jak najszybciej ponownie złożyć system terapeutyczny dopochowowy, nie później niż w ciągu 3 godzin od wypadnięcia. Jeśli pacjentka podejrzewa lub jest pewna, że NuvuRing znajdował się poza pochwą przez czas dłuższy niż **3 godziny w pierwszym lub drugim tygodniu** stosowania, skuteczność antykoncepcyjna systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing mogła się zmniejszyć. Pacjentka powinna jak najszybciej ponownie złożyć system terapeutyczny dopochowowy. Dodatkowo przez okres pierwszych 7 dni stosowania systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing po jego ponownym założeniu należy stosować mechaniczne metody antykoncepcji, takie jak prezerwatywa. Im dłuższy NuvuRing znajdował się poza pochwą i im bliżej planowanej przerwy w jego stosowaniu miało to miejsce, tym ryzyko ciąży jest większe. Jeśli pacjentka podejrzewa lub jest pewna, że NuvuRing znajdował się poza pochwą przez czas dłuższy niż **3 godziny w trzecim tygodniu** stosowania, skuteczność antykoncepcyjna systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing mogła się zmniejszyć. Pacjentka powinna wyrzucić ten system terapeutyczny dopochowowy i wybrać jedno z dwóch poniższych rozwiązań: 1. Jak najszybciej złożyć nowy system terapeutyczny dopochowowy NuvuRing. Uwaga: Założenie nowego systemu terapeutycznego dopochowowego oznacza rozpoczęcie następnego, trzytygodniowego okresu jego stosowania. Może to spowodować brak spodziewanego krwawienia z odstawienia. Może jednak pojawić się plamienie lub krwawienie śródcykliczne. 2. Odczekać do wystąpienia krwawienia z odstawienia i złożyć nowy system terapeutyczny dopochowowy, nie później niż 7 dni (7x24 godziny) od czasu usunięcia lub samotnego wypadnięcia poprzedniego systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing. Uwaga: Późniejszy sposób postępowania można przyjąć tylko wtedy, jeśli NuvuRing był stosowany w sposób nieprzerwany przez ostatnie 7 dni. Należy wziąć pod uwagę możliwość zajścia w ciążę w przypadku, gdy system terapeutyczny dopochowowy NuvuRing znajdował się poza pochwą przez nieznany okres czasu. Należy wykonać test ciążowy przed założeniem nowego systemu terapeutycznego dopochowowego. **Postępowanie w wypadku dłuższego stosowania NuvuRing** Mimo, że nie jest to zalecany sposób postępowania, jeśli system terapeutyczny dopochowowy NuvuRing był stosowany **nie dłużej niż 4 tygodnie**, skuteczność antykoncepcyjna jest zachowana. Pacjentka może zrobić jedynotygodniową przerwę w jego stosowaniu, a następnie złożyć nowy system terapeutyczny dopochowowy. Jeśli NuvuRing stosowano **dłużej niż 4 tygodnie**, skuteczność antykoncepcyjna może być zmniejszona, a przed założeniem nowego systemu terapeutycznego dopochowowego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Jeśli pacjentka nie stosowała się do zaleconego sposobu użycia systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing i w kolejnej przerwie w jego stosowaniu krwawienie z odstawienia nie wystąpiło, przed założeniem nowego systemu terapeutycznego dopochowowego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. **JAK OPÓŹNIĆ WYSTĄPIENIE KRWAWIENIA LUB PRZESUNĄĆ JE W CZASIE** W wyjątkowych przypadkach, aby **opóźnić** wystąpienie krwawienia z odstawienia, pacjentka może złożyć nowy system terapeutyczny dopochowowy, opuszczając tygodniową przerwę w jego stosowaniu. Nowy system terapeutyczny dopochowowy można używać przez następne 3 tygodnie. W tym czasie może występować krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Po tygodniowej przerwie w stosowaniu systemu terapeutycznego dopochowowego powraca się do normalnego stosowania NuvuRing. Aby **przesunąć** w czasie wystąpienie krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż ten, do którego pacjentka jest przyzwyczajona, pacjentka może skrócić kolejną przerwę w stosowaniu NuvuRing o dowolną liczbę dni. Im przerwa w stosowaniu systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing jest krótsza, tym większe jest prawdopodobieństwo braku krwawienia z odstawienia po jego usunięciu i wystąpienia krwawienia śródcyklicznego lub plamienia w czasie stosowania następnego systemu terapeutycznego dopochowowego. **Przeciwwskazania:** Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli jakkolwiek z podanych objawów wystąpi po raz pierwszy w okresie stosowania systemu terapeutycznego dopochowowego NuvuRing, należy jak najszybciej usunąć system terapeutyczny dopochowowy. • Występowanie lub ryzyko złynej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE) • Złyła choroba zakrzepowo-zatorowa – czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta złyła choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowatość płucna (ang. pulmonary embolism, PE), • Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania złynej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, • Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4 ChPL), • Wysokie ryzyko złynej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4 ChPL), • Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE) • Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe – czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodrodalne (np. dławica piersiowa), • Choroby naczyń mózgowych – czynny udar, przebyty udar lub objawy prodrodalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA), • Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipido-

wych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczojny), \* Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie. \* Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4 CHPL) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak: cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi, \* ciężkie nadciśnienie tętnicze, \* ciężka dyslipoproteinemia, \* Zapalenie trzustki obecnie lub w przeszłości, jeśli współwystępuje z ciężką hipertencją, \* Ciężka choroba wątroby obecnie lub w przeszłości, tak długo jak parametry czynności wątroby nie powrócą do normy, \* Występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworów wątroby (łagodnych lub złośliwych), \* Obecność lub podejrzenie złośliwych nowotworów narządów rodnych lub piersi/zależnych od hormonów płciowych, \* Krwawienia z pochwy o nieznanym etiologii, \* Nadwrażliwość na substancje czynne lub na krótko- i długoczasowe substancje pomocnicze wymienionej w punkcie 6.1 CHPL, \* Jednoczesne stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir oraz dasabuwir jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.4 oraz 4.5 CHPL). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ostrzeżenia: Jeżeli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. W razie pogorszenia lub wystąpienia lub powstania pierwszych objawów choroby złośliwej w wymienionych stanach lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zdecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. 1. **Zaburzenia układu krążenia: Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej** - Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub norelisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak system terapeutyczny dopochwy NuvaRing może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z systemem terapeutycznym dopochwowym NuvaRing, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.** - U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej). - Szacuje się że spośród 10 000 kobiet, które stosują małe dawki złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel, u około 6 kobiet, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Użytkownik niejednoznacznie wyników dotyczących ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel (relatywne ryzyko szacowane w zakresie od braku wzrostu, RR=0,96, do prawie dwukrotnego wzrostu ryzyka, RR=1,90). Przekłada się to na 6 do 12 przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie roku na 10 000 kobiet stosujących system terapeutyczny dopochwy NuvaRing. - W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym. - Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków. 1) Punkt śmiertelny z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

Liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



- U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, kręgowych, nerkowych, lub w żyłach i tętnicach siatkówki. **Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej** Ryzyko żyłnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela). Stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żyłnej (patrz punkt 4.3 CHPL). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3 CHPL).

**Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakkolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem <math>< 4</math> godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plasterków/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwwskazane, jeśli stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing nie przerwało odpowiednio wcześniej.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żyłnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunku młodym wiekiem, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, tocznia reumatyczna, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalenie chrząstek (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wzróżdżające zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwiwna.
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.

- Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. - Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („ciąża i laktacja” patrz punkt 4.6 CHPL). **Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej]** Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować: obrzęk nogi i/lub stopy lub obrzęk zduży żyły w nodze; - ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia; - zwiększona temperatura w zmiennej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi. Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować: nagły napad niewyjaśnionego spłycaenia oddechu lub przyspieszenia oddechu; - nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem; - ostry ból w klatce piersiowej; - ciężkie zamroczenie lub zawroty

głowy; - przyspieszone lub nieregularne bicie serca. Niektóre z tych objawów (np. „spłycaenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być nieprawidłowo zinterpretowane jako występowanie części lub mniej poważnego stanu (np. zakażenia układu oddechowego). Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn. Jeżeli zamknięcie naczyń wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast. **Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych** Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych u incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwinnego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne. **Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych** Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3 CHPL). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3 CHPL).

**Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestają palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunku młodym wiekiem, np. przed 50 rokiem życia)	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania.
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz tocznia reumatyczna i choroby układu.

**Objawy tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych** Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować: - nagłe zdziwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała; - nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji; - nagłe spłatanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem; - nagłe trudności z widzeniem w jednym lub obydwu oczach; - nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny; - utratę przytomności lub omdleńie z drgawkami lub bez drgawek. Przebiegi objawów sugerują, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwinnym (ang. transient ischaemic attack, TIA). Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące: - ból, uczucie dyskomfortu, odczułoz, uczucie ścisłania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka; - uczucie dyskomfortu promieniującego do pleców, szczyki, gardła, ramienia, żołądka; - uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia; - pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy; - skrajne osłabienie, niepokój lub spłycaenie oddechu; - przyspieszone lub nieregularne bicie serca. - W razie podejrzenia lub potwierdzenia objawów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych należy przerwać stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Ze względu na teratogenne skutki leczenia przeciwzakrzepowego (pochodne kurmaryny), należy rozpocząć stosowanie innej, skutecznej metody antykoncepcji. 2. **Nowotwory** - Badania epidemiologiczne wskazują, że długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych stanowi czynnik ryzyka rozwoju raka szyjki macicy u kobiet zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Wciąż istnieją jednak niejasności na temat tego, w jakim stopniu na wyniki tych badań wpływają czynniki współistniejące (np. różnice w liczbie partnerów seksualnych lub stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji). Brak jest danych epidemiologicznych na temat ryzyka raka szyjki macicy u kobiet stosujących NuvaRing (patrz punkt „Badanie lekarskie i (lub) konsultacja”). - Z tematyzacji 54 badań epidemiologicznych wynika, że u kobiet stosujących złożoną doustną antykoncepcję hormonalną istnieją nieznacznie zwiększone ryzyko względne (RR = 1,24) raka piersi. Ryzyko to stopniowo zmniejsza się w czasie 10 lat po zaprzestaniu stosowania antykoncepcji. Ponieważ u kobiet poniżej 40. roku życia rak piersi występuje rzadko, zwiększona liczba rozpoznania raka piersi u kobiet obecnie lub w przeszłości stosujących złożoną doustną antykoncepcję hormonalną jest stosunkowo niewielka w porównaniu z ogólnym ryzykiem raka piersi. Przypadek raka piersi rozpoznane u kobiety, które kiedykolwiek stosowały antykoncepcję hormonalną, są na ogół mniej zaawansowane klinicznie niż przypadki rozpoznane u kobiet nigdy nie stosujących antykoncepcji. Obserwowane zwiększone ryzyko może być spowodowane wcześniejszym rozpoznaniem raka piersi u kobiet stosujących złożoną doustną antykoncepcję hormonalną, działaniem biologicznym tej metody antykoncepcji lub obu tych czynników łącznie. - W rzadkich przypadkach u kobiet stosujących złożoną doustną antykoncepcję hormonalną występowały łagodne, a jeszcze rzadziej złośliwe nowotwory. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej. Z tego względu u kobiet stosujących NuvaRing, u których występuje ostry ból brzucha, powiększenie wątroby lub objawy krwotoku wewnętrznego, należy w rozpoznaniu różnicowym wziąć pod uwagę możliwość nowotworu wątroby. 3. **Zwiększenie aktywności AIA1** - Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir oraz dasabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, zwiększenie aktywności aminotransferazy (AIA1) ponad 5-krotnie przekraczającej granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet przyjmujących produkty zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 oraz 4.5 CHPL). 4. **Inne zaburzenia** - U kobiet z hipertencją i/lub z wywiadem rodzinnym w tym kierunku, stosujących antykoncepcję hormonalną, może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki. - Mimo, że w wielu kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną odnotowano nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego, istotny wzrost ciśnienia jest rzadki. Dokładnie nie ustalono związku między stosowaniem antykoncepcji hormonalnej, a nadciśnieniem tętniczym. Jednak w razie utrzymywania się istotnego wzrostu ciśnienia tętniczego w czasie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing wskazane jest wstrzymanie jego stosowania i rozpoczęcie leczenia nadciśnienia. Jeśli lekarz uzna to za stosowne, po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego za pomocą produktów leczniczych można powrócić do stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. - Istnieją doniesienia o wystąpieniu lub zaostreniu następujących zaburzeń zarówno w okresie ciąży jak i podczas stosowania antykoncepcji hormonalnej, jakkolwiek brak jest jednoznacznych dowodów potwierdzających ich związek ze stosowaniem antykoncepcji: żółtaczka i (lub) świąd związane z cholestazą; kamica żółciowa; porfiria; tocznia reumatyczna; zespół hemolityczno-mocznicowy; pęknięcie żył; zespół migotania przedsionków; zespół wzdęcia; zespół otoskleroz; (dziedziczny) obrzęk naczynioruchowy. - Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą stanowić konieczność odstąpienia systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing do czasu normalizacji parametrów czynności wątroby. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z cholestazą, które występowały w okresie ciąży lub poprzedniego stosowania hormonów płciowych, narzuca potrzebę zaprzestania stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. - Mimo, że estrogeny i progestageny mogą powodować oporność tkanek obwodowych na insulinę i wpływać na tolerancję glukozy, nie ma danych przemawiających za koniecznością zmiany schematu leczenia u kobiet chorych na cukrzycę, stosujących antykoncepcję hormonalną. Kobiety chorujące na cukrzycę, stosujące NuvaRing, powinny jednak pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską, zwłaszcza w czasie pierwszych kilku miesięcy stosowania. - Istnieją doniesienia na temat występowania nowych przypadków lub zaostrenia przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna i wzróżdżającego zapalenia jelita grubego u pacjentek przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne, ale dowody na związek z ich stosowaniem nie są jednoznaczne. - Niekiedy występuje ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których występowała w okresie ciąży. Pacjentki ze skłonnością do występowania ostudy powinny unikać promieniowania słonecznego lub promieniowania ultrafioletowego w czasie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. - Trudności z założeniem systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing lub tendencja do jego wypadania mogą występować w przypadku następujących chorób: wypadanie szyjki macicy, przepuklina pęcherza moczowego i (lub) odbytnicy, ciężkie lub nawykowe zaparcia. W bardzo rzadkich przypadkach donoszono, że NuvaRing został nieumyślnie założony w cewce moczowej i możliwe finalnie w pęcherzu moczowym. Dlatego też, w przypadku wystąpienia objawów zapalenia pęcherza w diagnostyce różnicowej należy rozważyć niewłaściwe położenie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. - W czasie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing mogą niekiedy występować zapalenie pochwy. Nie wykazano, aby leczenie zapalenia pochwy zmniejszyło skuteczność systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing lub, aby stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing wpływało na proces leczenia zapalenia pochwy (patrz punkt 4.5 CHPL). - Bardzo rzadko donoszono o przylgnięciu systemu terapeutycznego dopochwowego do pochwy, wymagającym usunie-



cia przez lekarza. **WYMAGANE BADANIA LEKARSKIE** Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3 ChPL) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4 ChPL). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy. Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki. Należy poinformować kobiety, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową. **ZMNIJSZONA SKUTECZNOŚĆ** Skuteczność systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing może być zmniejszona w wypadku nieprzestrzegania zaleceń (punkt 4.2 ChPL) lub jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zmniejszających stężenie etinyloestradiolu i (lub) etinogestrelu w osoczu (patrz punkt 4.5 ChPL). **ZMNIJSZONA KONTROLA CYKLU** W czasie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing mogą występować nieregularne krwawienia (plamienia i krwawienia śródcykliczne). Jeśli nieregularne krwawienia są zjawiskiem nowym, a dotychczas w czasie poprawnego stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing cykle były regularne, należy rozważyć przyczyny poza hormonalne, wdrażając odpowiednie metody diagnostyczne dla wykluczenia choroby nowotworowej lub ciąży. Do metod tych może się zaliczać zabieg wyłuszczenia jamy macicy. U niektórych kobiet krwawienie z ostania woda może nie wystąpić w czasie przerwy w stosowaniu systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. Jeśli NuvaRing był stosowany zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2 ChPL, prawdopodobieństwo ciąży jest bardzo małe. Jeśli jednak NuvaRing nie był stosowany zgodnie z zaleceniami i nie wystąpiło spodziewane krwawienie z ostania woda lub jeśli spodziewane krwawienie nie wystąpiło dwukrotnie, przed kontynuowaniem stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. **ESPONDOZA PARTNERA NA ETINYLESTRADIOL I ETINOGESTREL**. Wielkość ekspozycji na etinyloestradiol i etinogestrel w czasie stosunku i jej potencjalne znaczenie farmakologiczne dla partnera nie zostały określone. **USZKODZENIE NUVAERING** Rzadko dochodzi do uszkodzenia systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing w czasie stosowania (patrz punkt 4.5 ChPL). Pacjentka powinna w takim przypadku usunąć uszkodzony system terapeutyczny dopochwowy i jak najszybciej założyć nowy, dodatkowo przez następnych 7 dni stosując mechaniczne metody antykoncepcji, takie jak prezerwatywy. Należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży, a pacjentka powinna się skontaktować z lekarzem. **SAWOSTRONE WYPADNIĘCIE** Istnieją doniesienia o samistnym wypadnięciu systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing, na przykład z powodu niewłaściwego założenia systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing, w czasie usuwania tamponu, podczas stosunku lub w przypadku ciężkiego i nawykowego zaparcia. Wypadnięcie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing nie uważane przez dłuższy czas może spowodować brak skuteczności antykoncepcyjnej i (lub) wystąpienie krwawienia śródcyklicznego. Z tych względów pacjentki powinny regularnie sprawdzać obecność systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing w pochwie (na przykład przed i po stosunku płciowym). Jeśli NuvaRing znajdował się poza pochwą przez czas: **krótszy niż 3 godziny**, nie wpłynęło to na skuteczność antykoncepcyjną. Pacjentka powinna umyć system terapeutyczny dopochwowy w zimnej lub letniej (nie gorącej) wodzie i jak najszybciej założyć go ponownie, nie później niż w ciągu 3 godzin od wypadnięcia. Jeśli pacjentka podejrzewa lub jest pewna, że NuvaRing znajdował się poza pochwą przez czas: **dłuższy niż 3 godziny**, skuteczność antykoncepcyjną mogła się zmniejszyć. W tym przypadku należy postępować zgodnie z instrukcją zawartą w punkcie 4.2 ChPL. **Postępowanie**, gdy NuvaRing znalazło się tymczasowo poza pochwą. **Działania niepożądane**: Do najczęściej działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z zastosowaniem systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing należał ból głowy oraz zapalenie pochwy i upławy, zgłaszane przez 5-6% kobiet. **Objawy wywołanych działań niepożądanych** U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zatorowych płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4 ChPL. Także inne działania niepożądane zgłaszane przez kobiety stosujące złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zostały opisane szczegółowo w punkcie 4.4 ChPL. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych, badaniach obserwacyjnych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego NuvaRing do obrotu przedstawiono w poniższej tabeli. Do opisania poszczególnych zdarzeń niepożądanych użyto najbardziej odpowiednich terminów według MedDRA. Wszystkie działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania; częstość  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , niezbyt często  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ , rzadko  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$  oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznaną <sup>1</sup>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	zapalenie pochwy	zapalenie szyjki macicy, zapalenie pęcherza, zakażenia dróg moczowych		
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				nadwrażliwość
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		zwiększenie apetytu		
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	depresja, zmniejszenie popędu płciowego	zmieniony nastrój, chwiejność nastroju, nagłe zmiany nastroju		
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	bóle głowy, migrena	zawroty głowy, niedoczułica		
<b>Zaburzenia oka</b>		zaburzenia widzenia		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		uderzenia gorąca	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	bóle brzucha, nudności	wzdęcia, biegunka, wymioty, zaparcia		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	trądzik	lysienie, egzema, świąd, wysypka		ostuda, pokrzywka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		bóle krzyża, skurcze mięśni, ból w kończynach		
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		zaburzenia w oddawaniu moczu, parcie na mocz, częstomocz		
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	tkliwość piersi, świąd żeńskich narządów płciowych, bolesne miesiączkowanie, bóle w obrębie miednicy, upławy	brak miesiączki, bolesność piersi, powiększenie piersi, guzek w piersi, polip szyjki macicy, krwawienie w trakcie stosunku, dyspareunia, wywinienie szyjki macicy, dysplazja włókniasto-torbielowata piersi, krwotoczne miesiączki, krwotok maciczny, dyskomfort w obrębie miednicy, zespół napięcia przedmiesiączkowego, skurcz macicy, uczucie palenia w pochwie, nieprzyjemny zapach z pochwy, ból w pochwie, dyskomfort sromu i pochwy, suchoty sromu i pochwy	mlekokot	dolegliwości pracy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		uczucie zmęczenia, drażliwość, złe samopoczucie, obrzęk, uczucie obecności ciała obcego		
<b>Badania diagnostyczne</b>	zwiększenie masy ciała	zwiększenie ciśnienia krwi		

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznaną <sup>1</sup>
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	dyskomfort związany z użytkowaniem systemu terapeutycznego dopochwowego, wypadnięcie systemu terapeutycznego dopochwowego	powikłania związane ze środkami antykoncepcyjnymi, uszkodzenie systemu terapeutycznego dopochwowego		

<sup>1</sup>) Lista zdarzeń niepożądanych oparta na raportach spontanicznych.

Istnieją doniesienia na temat nowotworów zależnych od hormonów płciowych (np. nowotwory wątroby, piersi) u pacjentek przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Więcej informacji patrz punkt 4.4 ChPL. **Interakcje** Interakcje innych produktów leczniczych (induktorów enzymów) z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi mogą prowadzić do wystąpienia krwawienia śródcyklicznego i (lub) zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej (patrz punkt 4.5 ChPL). **Załączanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: nld@urp.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**: INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LEZNICZYMI Uwaga: W celu określenia potencjalnych interakcji, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi jednocześnie stosowanych produktów leczniczych. **Wpływ innych produktów leczniczych na system terapeutyczny dopochwowy NuvaRing** Mogą występować interakcje z produktami leczniczymi lub produktami ziołowymi, które indukują enzymy mikrosomalne, co może skutkować zmniejszeniem klirensu hormonów płciowych i może prowadzić do wystąpienia krwawienia śródcyklicznego i (lub) zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej. **Postępowanie**: Indukcja enzymów może być widoczna już po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest na ogół widoczna w ciągu kilku tygodni. Po przerwaniu leczenia, indukcja enzymów może utrzymywać się przez około 4 tygodnie. **Krótkotrwałe leczenie** Kobiety podczas leczenia produktami leczniczymi lub produktami ziołowymi indukującymi enzymy, w trakcie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing powinny czasowo stosować mechaniczne metody antykoncepcji lub jeszcze jedną metodę antykoncepcji. Uwaga: system terapeutyczny dopochwowy NuvaRing nie należy stosować z prezerwatywą dla kobiet. Antykoncepcja mechaniczna musi być stosowana przez cały okres jednoczesnego przyjmowania produktów leczniczych indukujących enzymy i przez 28 dni po ich odstawieniu. Jeśli jednocześnie stosowane produkty lecznicze indukujące enzymy przyjmowane są przez okres dłuższy niż 3 tygodnie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego, następnym systemem terapeutycznym dopochwowy należy założyć natychmiast, bez przerwy w stosowaniu systemu terapeutycznego dopochwowego. **Długotrwałe leczenie** Kobiętom długotrwale leczonym produktami leczniczymi indukującymi enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji. W literaturze opisano następujące interakcje. **Substancje zwiększające klirens ziołowych hormonalnych środków antykoncepcyjnych** Mogą występować interakcje z produktami leczniczymi lub produktami ziołowymi, które indukują enzymy mikrosomalne, zwłaszcza enzymy cytochromu P450 (CYP), co może prowadzić do zwiększenia klirensu, powodującego zmniejszenie stężenia hormonów płciowych w osoczu i zmniejszenia skuteczności złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, w tym systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. Do tych produktów należą fenytoina, fenobarbital, prymidon, bosentan, karbamazepina, ryfamycyna, a prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramid, felbamat, gryzeofulwina, niektóre inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. efawirenz) oraz produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). **Substancje wywołujące różny wpływ na klirens ziołowych hormonalnych środków antykoncepcyjnych** Jednoczesne podawanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi wielu połączeń inhibitorów proteazy HIV (np. nelfinawir) i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (np. nevirapin) i (lub) połączeń z produktami leczniczymi wirusa zapalenia wątroby typu C (np. boceprevir, telaprewir), może zwiększać lub zmniejszać stężenie progesteronów, w tym etinogestrelu, lub estrogenu w osoczu. W niektórych przypadkach wpływ netto tych zmian może mieć znaczenie kliniczne. **Substancje zmniejszające klirens ziołowych hormonalnych środków antykoncepcyjnych** Kliniczne znaczenie potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane. Jednoczesne podawanie silynych (np. ketokonazol, itraconazol, klarytromycyna) lub umiarkowanych (np. flukonazol, diltiazem, erytromycyna) inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenu lub progesteronu, w tym etinogestrelu. Jak wynika z badań farmakokinetycznych, produkty lecznicze estrogenu lub progesteronu, w tym etinogestrelu, nie mają wpływu na skuteczność antykoncepcyjną i bezpieczeństwo stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. W okresie jednoczesnego stosowania globulek przeciwgrzybiczych ryzyko uszkodzenia systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing może być nieznacznie zwiększone (patrz punkt 4.4 ChPL „Uszkodzenie NuvaRing”). **Hormonalne środki antykoncepcyjne** mogą zaburzać metabolizm innych produktów leczniczych, zwiększając stężenie niektórych produktów leczniczych (np. cyklosporyny), a zmniejszając innych (np. lamotryginy) w osoczu i tkankach. **Interakcje farmakodynamiczne** Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi omeprazol, parytaprewir, rytonawir oraz dasabuwir, z rybawiryną lub bez rybawiry, może zwiększać ryzyko zwiększonej aktywności AIAT (patrz punkty 4.3 oraz 4.4 ChPL). W związku z tym pacjentki stosujące system terapeutyczny dopochwowy NuvaRing muszą stosować alternatywną metodę antykoncepcji (np. antykoncepcję zawierającą wyłącznie progesteron lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem stosowania powyższego schematu leczenia skojarzonego. Stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing można ponownie rozpocząć 2 tygodnie po zakończeniu leczenia powyższym schematem leczenia skojarzonego. **BADANIA DIAGNOSTYCZNE** Stosowanie antykoncepcji hormonalnej może wpływać na wyniki niektórych badań diagnostycznych, w tym parametrów biochemicznych czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek nośnikowych w osoczu (np. globuliny wiążącej kortykosteroidy) i globuliny wiążącej hormony płciowe), poszczególnych frakcji lipidów i lipoprotein, parametrów metabolizmu węglowodanów, wskaźników układu krzepnięcia i fibrynolizy. Mimo tych odchyleń poszczególne parametry na ogół pozostają w granicach normy laboratoryjnej. **INTERAKCJE Z TAMPONAMI** Badania farmakokinetyczne wykazały, że stosowanie tamponów nie ma wpływu na wchłanianie hormonów uwalnianych z systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. W rzadkich przypadkach NuvaRing może wypaść z czasu usuwania tamponu (patrz punkt „Postępowanie, gdy NuvaRing znalazło się tymczasowo poza pochwą”). **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**: **Płodność** System terapeutyczny dopochwowy NuvaRing jest wskazany do stosowania w celu zapobiegania ciąży. Jeśli kobieta zechce zażyć w ciąży i w związku z tym zaprzestac stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing, przed próbą zajęcia w ciążę należy odczekać do wystąpienia naturalnego krwawienia miesiączkowego, ponieważ pomoże to ustalić termin porodu. **Ciąża** NuvaRing nie jest wskazany do stosowania w ciąży. Jeśli w czasie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing pacjentka zajdzie w ciążę, powinna system terapeutyczny dopochwowy usunąć. Rozległe badania epidemiologiczne nie wykazały ani zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci, których matki przed zajściem w ciążę stosowały złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, ani działania teratogennego tych produktów do stężenia nieświadomości we wczesnej ciąży. Badanie kliniczne prowadzone w małej grupie kobiet wykazało, że stężenie hormonów płciowych w jamie macicy u pacjentek stosujących NuvaRing jest zbliżone do stężenia obserwowanego u pacjentek stosujących złożone doustne hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 5.2 ChPL) pomimo stosowania dopochwowego. Jak dotąd nie ma danych na temat wyników zakończenia ciąży u pacjentek stosujących NuvaRing. **Podjęcie decyzji o ponownym rozpoczęciu stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing** należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkt 4.2 i 4.4 ChPL). **Karmienie piersią** Stosowanie estrogenu może wpływać na karmienie piersią, zmniejszając ilość pokarmu i zmieniając jego skład. Z tych względów NuvaRing nie jest zalecany do czasu całkowitego zaprzestania karmienia piersią. Niewielka ilość hormonów płciowych i (lub) ich metabolitów może być wydzielana z mlekiem matki, jednak nie ma dowodów na to, aby mogło to mieć niekorzystny wpływ na zdrowie dziecka. **Podmiot odpowiedzialny**: MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu, który je wydał**: 14121 wydane decyzją Ministra Zdrowia **Kategoria dostępności**: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp. **Data ostatniej aktualizacji ChPL**: 16/08/2017 **Przed przepisaniem tego produktu leczniczego należy zapoznać się z treścią pełnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.**