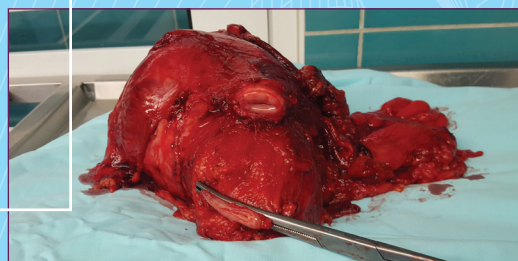
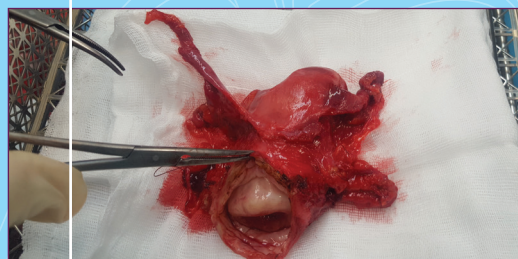


# Current Gynecologic Oncology

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. 75 Czy w leczeniu raka jajnika, np. u pacjentek ze wznową lokalną albo w węzłach chłonnych, jest miejsce dla radioterapii?
- s. 82 Rola wskaźnika zrakowacenia otrzewnej (*peritoneal carcinomatosis index*) w leczeniu operacyjnym raka jajnika
- s. 89 Jaka jest optymalna terapia pierwszej linii dla chorych na zaawansowanego raka jajnika?
- s. 96 Komórki macierzyste raka jako tarcza dla terapii celowanej
- s. 101 Interdyscyplinarne leczenie powikłań operacyjnych w ginekologii onkologicznej
- s. 109 Podstawy nowego mianownictwa w stanach przednowotworowych szyjki macicy, pochwy i sromu
- s. 113 Psychologiczne konsekwencje nieskutecznego leczenia bólu u chorych na nowotwór narządu rodowego
- s. 126 Nieginekologiczne nowotwory u kobiet w ciąży



# 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,

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

### **Jan Kornafel**

Wrocław

### **Jerzy Stelmachów**

Warszawa

### **Janusz Emerich**

Gdańsk

### **Joseph G. Schenker**

Jerozolimka

### **Krzysztof Urbański**

Kraków

## Komitet Naukowy

*Editorial Board*

### **Nadeem Abu-Rastum**

Nowy Jork

### **Kazimierz Karolewski**

Kraków

### **Raj Naik**

London

### **Jan Stend**

Bratysława

### **Paweł Basta**

Kraków

### **Vesna Kesić**

Belgrad

### **Anita Olejek**

Bytom

### **Jacek Sznurkowski**

Gdańsk

### **Mariusz Bidziński**

Warszawa

### **Paweł Knapp**

Białystok

### **Ryszard Poręba**

Tychy

### **Beata Śpiewankiewicz**

Warszawa

### **Andrzej Bienkiewicz**

Łódź

### **Zbigniew Kojs**

Kraków

### **Denis Querleu**

Tuluza

### **Laszlo Ungar**

Gynor

### **Paweł Blecharz**

Kraków

### **Jan Kotarski**

Lublin

### **Piotr Richter**

Kraków

### **Rene Verheijen**

Utrecht

### **Lubomir Bodnar**

Warszawa

### **Jolanta Kupryjańczyk**

Warszawa

### **Andrzej Roszak**

Poznań

### **Ludmyla Vorobyeva**

Kijów

### **Marek Budner**

Berlin

### **Maria Marchetti**

Padwa

### **Hüseyin Sahinbas**

Bochum

### **Holger Wehner**

Wielmshaven

### **Tenqiz Charkviani**

Tbilisi

### **Janusz Marcickiewicz**

Göteborg

### **Stefan Sajdak**

Poznań

### **Łukasz Wicherek**

Bydgoszcz

### **Piotr Chłosta**

Kraków

### **Anna Markowska**

Poznań

### **Włodzimierz Sawicki**

Warszawa

### **Gerald Gitsch**

Fryburg

### **Janina Markowska**

Poznań

### **Paolo Scollo**

Catania

### **Robert Jach**

Kraków

### **Radosław Mądry**

Poznań

### **Jalid Sehouli**

Berlin

# 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,  
MNI SW, POL-index,  
Polish Scientific  
Journals Database,  
Polskiej Bibliografii Lekarskiej,  
Portico, ProQuest – Summon,  
Scopus i WorldCat.

Zasady  
prenumeraty  
na stronie 136

Copyright 2018  
by Medical  
Communications

„Current Gynecologic Oncology”  
jest czasopisem 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 POGLĄDOWE

REVIEWS ..... 75

#### Małgorzata Klimek, Zbigniew Kojs

Czy w leczeniu raka jajnika, np. u pacjentek  
ze wznową lokalną albo w węzłach chłonnych,  
jest miejsce dla radioterapii?  
*Is there a place for radiotherapy in the treatment  
of ovarian cancer, e.g. in patients with local recurrence  
or lymph node disease?* ..... 75

#### Włodzimierz Sawicki, Nabil Abdalla, Krzysztof Cendrowski

Rola wskaźnika zrakowacenia otrzewnej  
(*peritoneal carcinomatosis index*) w leczeniu  
operacyjnym raka jajnika  
*The role of peritoneal carcinomatosis index  
in the operative treatment of ovarian cancer* ..... 82

#### Rafał Moszyński, Anna Monies-Nowicka

Jaka jest optymalna terapia pierwszej linii  
dla chorych na zaawansowanego raka jajnika?  
*What first-line therapy is optimal for patients  
with advanced ovarian cancer?* ..... 89

#### Janina Markowska, Zbigniew Kojs, Damian Twardawa

Komórki macierzyste raka jako tarcza  
dla terapii celowanej  
*Cancer stem cells in targeted therapy* ..... 96

#### Anna Nowak, Jacek Suzin, Maria Szubert

Interdyscyplinarne leczenie powikłań operacyjnych  
w ginekologii onkologicznej  
*Interdisciplinary management of postoperative  
complications in gynecologic oncology* ..... 101

#### Kamila Trepka, Piotr Bodzek, Anita Olejek

Podstawy nowego mianownictwa w stanach  
przednowotworowych szyjki macicy, pochwy i sromu  
*Cervical, vaginal and vulvar precancerous lesions –  
basics of new terminology* ..... 109

#### Jadwiga Łuczak-Wawrzyniak

Psychologiczne konsekwencje nieskutecznego leczenia  
ból u chorych na nowotwór narządu rodnego  
*Psychological consequences of ineffective  
pain management in patients with gynecologic cancer* .... 113

### PRACE KAZUISTYCZNE

CASE REPORTS ..... 126

#### Aleksandra Stupak, Anna Kwaśniewska

Nieginekologiczne nowotwory u kobiet w ciąży  
*Non-gynecologic cancers in pregnant women* ..... 126

### REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS ..... 137

Małgorzata Klimek, Zbigniew Kojas

## Czy w leczeniu raka jajnika, np. u pacjentek ze wznową lokalną albo w węzłach chłonnych, jest miejsce dla radioterapii?

Is there a place for radiotherapy in the treatment of ovarian cancer, e.g. in patients with local recurrence or lymph node disease?

Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Małgorzata Klimek, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, tel.: +48 12 634 83 31, e-mail: klimekmag@gmail.com

Department of Gynecologic Oncology, Center of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Krakow Branch, Krakow, Poland

Correspondence: Małgorzata Klimek, Department of Gynecologic Oncology, Center of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Krakow Branch, Garncarska 11, 31-115 Krakow, Poland, tel.: +48 12 634 83 31, e-mail: klimekmag@gmail.com

### Streszczenie

Spośród wszystkich nowotworów złośliwych narządu rodowego najczęstszą przyczynę zgonów stanowi rak jajnika. Brak skutecznej profilaktyki pierwotnej i początkowo niecharakterystyczne objawy powodują, że nowotwór ten rozpoznawany jest najczęściej w wysokich stopniach zaawansowania. U większości chorych można zaobserwować szerzenie się nowotworu wewnątrztrzewnowo albo istnieje wysokie ryzyko takiego rozsiewu, co sprawia, że pacjentki te nie są idealnymi kandydatkami do lokoregionalnego leczenia, jakim jest napromienianie. Odsetek 5-letnich przeżyć chorych z rakiem jajnika nie przekracza 50%. W latach poprzedzających wprowadzenie chemioterapii opartej na pochodnych platyny, a później na taksanach radioterapię stosowano jako leczenie uzupełniające. Ówczesne techniki napromieniania całej jamy brzusznej obciążone były znaczną toksycznością, a część badań porównujących tolerancję i przeżycia po napromienianiu całej jamy brzusznej i po chemioterapii nie wykazała wyższości radioterapii. Pojawienie się kolejnych cytostatyków sprawiło, że podstawowym leczeniem po zabiegu operacyjnym czy nawrocie raka jajnika stała się chemioterapia. Wprowadzenie nowych technik radioterapii: wiązką intensywnie modulowaną – *intensity modulated radiation therapy* (IMRT), objętościowo modulowanej łukowej – *volumetric modulated arc therapy* (VMAT) i stereotaktycznej – *stereotactic body radiation therapy* (SBRT), umożliwiających precyzyjne modulowanie rozkładu dawki w obrębie nowotworu lub objętości tkanek wysokiego ryzyka z równoczesnym oszczędzeniem narządów krytycznych, przyczyniło się do ponownego wzrostu zainteresowania stosowaniem radioterapii u chorych z rakiem jajnika. Aktualne doniesienia wskazują na przydatność radioterapii w przypadku zlokalizowanych nawrotów, zwłaszcza węzłowych, i w ramach leczenia paliatywnego.

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, nawrót, radioterapia

### Abstract

Of all gynecologic cancers, ovarian cancer is the most lethal. The lack of effective primary prophylaxis and initially non-characteristic symptoms make ovarian cancer most often diagnosed in high stages. Most patients either have or are at high risk for intraperitoneal dissemination and are therefore not ideal candidates for locoregional treatment, such as irradiation. The 5-year survival rate does not exceed 50%. In the years preceding the introduction of platinum-based chemotherapy, and later taxane-based chemotherapy, radiotherapy was used as an adjuvant treatment. The techniques of irradiation of the entire abdominal cavity used at that time were burdened with significant toxicity. The results of studies comparing tolerance and survival after whole abdominal radiotherapy and chemotherapy did not show the superiority of the former. The introduction of new cytostatics ultimately contributed to the fact that chemotherapy became the basic treatment after surgery and in recurrent ovarian cancer. The emergence of new radiotherapy techniques: intensity modulated radiation therapy (IMRT), volumetric modulated arc therapy (VMAT), stereotactic body radiation therapy (SBRT), enabling precise modulation of dose distribution within the tumor or volume of high risk tissues, with

simultaneous sparing of critical organs, have contributed to the re-growth of interest in radiotherapy in patients with ovarian cancer. Recent reports indicate usefulness of radiotherapy in patients with localized relapses, especially nodal ones, and as palliative care.

**Keywords:** ovarian cancer, recurrence, radiotherapy

## WSTĘP

Spośród wszystkich nowotworów złośliwych narządu rodniczego najczęstszą przyczynę zgonów stanowi rak jajnika. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2015 roku odnotowano w Polsce 3735 nowych zachorowań i 2768 zgonów. Prognozy na lata 2000–2025 przewidują wzrost liczby zachorowań z 3157 w roku 2000 do 3959 w roku 2025 i wzrost liczby zgonów z 2032 do 3402. U większości pacjentek w chwili rozpoznania choroba jest już zaawansowana, w stopniu III lub IV, co oznacza zajęcie górnego piętra jamy brzusznej, przejście nowotworu poza otrzewną lub zajęcie mięszu wątroby.

Terapia I rzutu, obejmująca rozległe zabiegi oraz chemioterapię opartą na pochodnych platyny, taksanach i ewentualnie bewacyzumabie, pozwala na uzyskanie całkowitej regresji u około 80% chorych z zaawansowanym rakiem jajnika. U większości pacjentek – średnio po upływie około 18 miesięcy od zakończenia leczenia I rzutu – dochodzi do nawrotu choroby, co jest równoznaczne z brakiem możliwości trwałego wyleczenia. Czasowe remisje po kolejnych rutach chemioterapii są coraz krótsze i prowadzą do rozwoju oporności na pochodne platyny.

W latach 80.–90. XX wieku, czyli przed rozpoczęciem ery nowoczesnej chemioterapii, jako leczenie uzupełniające stosowano radioterapię, która najczęściej obejmowała całą jamę brzuszną. Najczęściej wykorzystywana technika dwóch wielkich pól (przednie i tylne) oraz konieczność dostosowania dawki promieniowania do tolerancji jelit, nerek i wątroby nie pozwalały na podanie dawki wystarczającej do sterylizacji przetrwałych po operacji ognisk nowotworowych, co przyczyniało się do niezadowolającego efektu terapeutycznego.

Wysoki odsetek ostrych i późnych powikłań, głównie żołądkowo-jelitowych, i pojawienie się skutecznych cytostatyków (pochodnych platyny, a w następnych latach taksanów) skutkowało odejściem od napromieniania jako formy leczenia pooperacyjnego. Wprowadzenie nowych technik radioterapii (wiązką intensywnie modulowaną – *intensity modulated radiation therapy*, IMRT, objętościowo modulowanej łukowej – *volumetric modulated arc therapy*, VMAT, stereotaktycznej – *stereotactic body radiation therapy*, SBRT), pozwalających na precyzyjne modulowanie rozkładu dawki w obrębie guza lub objętości tkanek wysokiego ryzyka z równoczesnym oszczędzeniem narządów krytycznych i możliwością obrazowego monitorowania poprawności realizacji seansów napromieniania,

## INTRODUCTION

Of all gynecologic cancers, ovarian cancer is the most lethal. According to the data of the Polish National Cancer Registry, there were 3,735 new cases and 2,768 deaths from ovarian cancer in 2015 in Poland. The incidence is projected to increase in years 2000–2025 from 3,157 cases in 2000 to 3,959 cases in 2025, and the number of deaths is predicted to rise from 2,032 to 3,402. Most patients have stage III or IV disease at the diagnosis, which means that the upper segment of the abdominal cavity is already involved and that cancer has spread beyond the peritoneum or involved the liver parenchyma.

First-line treatment, consisting in extensive surgery and platinum- or taxane-based chemotherapy or possibly bevacizumab, leads to complete regression in approximately 80% of patients with advanced disease. Cancer recurs in most patients approximately 18 months after first-line treatment, which is equivalent with the lack of possibilities for permanent cure. Temporary remissions following subsequent chemotherapy lines are shorter and shorter, ultimately leading to the development of resistance to platinum derivatives.

In the 1980s–1990s, i.e. before the era of modern chemotherapy, radiotherapy, which typically involved the entire abdominal cavity, was usually an adjuvant treatment. The most common technique of two large fields (anterior and posterior) and the dose that had to be adjusted to the tolerance of the bowel, kidneys and liver do not permit the delivery of a dose sufficient to sterilize the residual cancer foci. This contributed to unsatisfactory outcomes.

A high rate of acute and late complications, mainly involving the gastrointestinal tract, and the emergence of effective cytostatics (platinum derivatives and, later, taxanes) have led to the withdrawal of radiotherapy as a form of postoperative therapy. The emergence of new radiotherapy techniques: intensity modulated radiation therapy (IMRT), volumetric modulated arc therapy (VMAT) and stereotactic body radiation therapy (SBRT), enabling precise modulation of dose distribution within the tumor or volume of high risk tissues, with simultaneous sparing of critical organs and the possibility to monitor the accuracy of irradiation sessions, have contributed to the re-growth of interest in radiotherapy in patients with ovarian cancer.

This paper discusses the current roles of radiotherapy as:

- adjuvant treatment after primary surgery in patients with early stages of ovarian cancer;

przyczyniło się do ponownego wzrostu zainteresowania stosowaniem radioterapii u chorych na raka jajnika. W niniejszej pracy omówiono aktualną rolę radioterapii jako:

- leczenia uzupełniającego po zabiegu operacyjnym u pacjentek z wczesnym rakiem jajnika;
- leczenia konsolidującego, podtrzymującego remisję uzyskaną po operacji i chemioterapii u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika;
- leczenia radykalnego wybranych pacjentek z izolowanymi nawrotami (radioterapia ratująca, *salvage radiotherapy*);
- leczenia paliatywnego.

Przedstawiono także wyniki badań wskazujące na potencjalną przyszłą rolę radioterapii w leczeniu raka jajnika.

### UZUPEŁNIAJĄCE NAPROMIENIANIE CAŁEJ JAMY BRZUSZNEJ

Dwa prospektywne badania, których wyniki opublikowano w latach 1975 i 1982, wykazały, że w grupie pacjentek doszczętnie zoperowanych lub z mikroskopową przetrwałą chorobą napromienianych po operacji na całą jamę brzuszną 10-letnie przeżycia bezobjawowe wyniosły 42–62%<sup>(1,2)</sup>. W drugim badaniu odnotowano również znaczącą poprawę przeżyć całkowitych w porównaniu z chorymi napromienianymi na teren miednicy i leczonymi chlorambucilem. Na podstawie rezultatów cytowanych badań opracowano kryteria kwalifikacji do napromieniania całej jamy brzusznej: FIGO I + G2–G3, FIGO II z wyłączeniem chorych z pozostawieniem mierzalnych zmian + G3, FIGO III + G1 + pozostawione zmiany <2 cm<sup>(3,4)</sup>.

Część prac porównujących przeżycia kobiet operowanych z powodu wczesnego raka jajnika i następnie leczonych systemowo (schematy oparte na pochodnych platyny) oraz chorych napromienianych na całą jamę brzuszną wykazała wyższość chemioterapii<sup>(5,6)</sup>. Porównanie profilu toksyczności obu metod i stopnia trudności ich stosowania, a także wprowadzenie skuteczniejszych cytostatyków (taksany, pochodne platyny) i agresywnych zabiegów cytoredukcyjnych spowodowały – mimo pojawienia się nowych technik napromieniania, o których wspomniano we wstępie – odejście od radioterapii jako formy pooperacyjnego leczenia pacjentek z rakiem jajnika.

### KONSOLIDACYJNE NAPROMIENIANIE CAŁEJ JAMY BRZUSZNEJ

Termin „konsolidacja” oznacza utrwalenie osiągniętego korzystnego efektu leczenia i odnosi się do chorych z rakiem jajnika po operacjach doszczętnych lub maksymalnie cytoredukcyjnych i chemioterapii I rzutu, u których nie stwierdza się klinicznych, markerowych i obrazowych objawów choroby. Celem konsolidacji jest wydłużenie całkowitego przeżycia i przeżycia do nawrotu nowotworu.

- consolidation treatment to maintain remission obtained after surgery and chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer;
- radical treatment of selected patients with isolated recurrences (salvage radiotherapy);
- palliative care.

Moreover, the article outlines study results that indicate a potential future role of radiotherapy in the treatment of ovarian cancer.

### ADJUVANT WHOLE ABDOMINAL RADIATION THERAPY

In two prospective studies published in 1975 and 1982, 10-year disease-free survival in patients that received whole abdominal radiotherapy after radical surgery or with microscopic residual disease was 42–62%<sup>(1,2)</sup>. The second study additionally showed a significant improvement of overall survival compared with patients irradiated to the pelvis and treated with chlorambucil. Based on the results of the quoted studies, classification criteria for whole abdominal radiotherapy have been developed: FIGO I + G2–G3, FIGO II excluding patients with residual measurable tumor + G3 and FIGO III + G1 + residual tumor <2 cm<sup>(3,4)</sup>.

Some of the works that compared survival of patients operated for early ovarian cancer and receiving following systemic treatment (platinum-based regimens) with those receiving whole abdominal radiation therapy showed the superiority of the former<sup>(5,6)</sup>. A comparison of the toxicity profiles of both these methods and the level of difficulty in their application as well as the introduction of more effective cytostatics (taxanes, platinum derivatives) and aggressive cytoreductive procedures have resulted in the departure from radiotherapy as a form of postoperative treatment of ovarian cancer despite the emergence of new irradiation techniques mentioned in the Introduction.

### WHOLE ABDOMINAL RADIOTHERAPY AS CONSOLIDATION TREATMENT

The term “consolidation” denotes maintenance of the achieved positive treatment effect and refers to ovarian cancer patients after radical or maximally cytoreductive procedures and first-line chemotherapy with no clinical signs, markers and imaging characteristics that would suggest cancer. The aim of consolidation is to prolong overall survival and time to recurrence.

The literature from the past several decades presents outcomes of using chemotherapy, intraperitoneal infusion of radioactive phosphorus, targeted therapy and whole abdominal radiotherapy as consolidation treatment. At present, consolidation whole abdominal radiotherapy with the use of novel irradiation techniques in ovarian cancer patients is addressed in few studies.

The superiority of consolidation radiotherapy over continued chemotherapy in grade III ovarian cancer patients

Piśmiennictwo z ostatnich kilku dekad prezentuje wyniki stosowania podtrzymującej chemioterapii, dootrzewnowej infuzji radioaktywnego izotopu fosforu, terapii celowanej i napromieniania jamy brzusznej. Obecnie konsolidacyjne napromienianie całej jamy brzusznej z wykorzystaniem nowoczesnych technik napromieniania u pacjentek z rakiem jajnika jest przedmiotem nielicznych badań.

Wyższosc konsolidacyjnej radioterapii u chorych na raka jajnika w III stopniu zaawansowania po zabiegu cytoredukcyjnym i chemioterapii (cisplatyna + doksorubicyna) z całkowitą remisją potwierdzoną histopatologicznie nad kontynuacją chemioterapii wykazali w badaniu randomizowanym Sorbe i wsp.<sup>(7)</sup> W grupie pacjentek napromienianych uzyskano znacznie wyższe odsetki przeżyć bezobjawowych i całkowitych. Dwa doniesienia z ostatnich lat, dotyczące nielicznych grup chorych, wskazują na dobrą tolerancję konsolidacyjnej radioterapii IMRT u pacjentek z rakiem jajnika w III stopniu zaawansowania, po cytoredukcji z pozostawieniem zmian poniżej 1 cm i po chemioterapii I rzutu<sup>(8)</sup>.

W najbliższym czasie można spodziewać się wyników jednoośrodkowego badania II fazy OVAR-IMRT-02 – u 37 chorych z rakiem jajnika w III stopniu zaawansowania po optymalnej cytoredukcji i chemioterapii I rzutu, u których stwierdzono całkowitą remisję, przeprowadzono napromienianie całej jamy brzusznej techniką IMRT<sup>(9)</sup>.

### **RADIOTERAPIA RATUJĄCA W WYBRANYCH PRZYPADKACH IZOLOWANYCH NAWROTÓW RAKA JAJNIKA**

Wyniki szeregu badań retrospektywnych wskazują, że u pacjentek z rakiem jajnika po operacji i chemioterapii napromienianie zlokalizowanych nawrotów z wykorzystaniem nowoczesnych technik może poprawić wyniki leczenia. Idealną kandydatką do miejscowego napromieniania jest chora z pojedynczą lokalizacją węzłową nawrotu (węzły miednicy lub okołoaortalne, pachwinowe) albo z nawrotem w łożu pooperacyjnej bez zajęcia otrzewnej w dotychczasowym przebiegu choroby.

Brown i wsp. w grupie 102 kobiet ze zlokalizowanymi nawrotami po chemioterapii, węzłowymi i pozawęzłowymi, u ponad 30% osób leczonych napromienianiem zmian nawrotowych (*involved-field radiotherapy*) uzyskali całkowitą remisję utrzymującą się ponad 3 lata, a 5-letnie przeżycia całkowite wyniosły 40%<sup>(10)</sup>. Większość chorych była intensywnie leczona: przeżyła średnio trzy rzuty chemioterapii i dwa zabiegi. Przyczyną kwalifikacji do napromieniania były objawy toksyczne lub brak odpowiedzi na kolejne rzuty chemioterapii.

Albuquerque i wsp. w podobnej grupie pacjentek uzyskali 70% 5-letnich przeżyć bez objawów progresji miejscowej i 30% przeżyć całkowitych. U części chorych radioterapia poprzedzona była zabiegiem cytoredukcyjnym<sup>(11)</sup>.

Yahara i wsp. w grupie kobiet ze zlokalizowanym nawrotem raka jajnika leczonych II rzutem chemioterapii

with histopathologically confirmed complete remission after cytoreduction and chemotherapy (cisplatin + doxorubicin) has been shown by Sorbe et al.<sup>(7)</sup> Irradiated patients were characterized by significantly higher disease-free and overall survival rates. Two recent studies, conducted in small groups of patients, indicate good tolerance of consolidation IMRT in grade III ovarian cancer patients after cytoreduction with residual disease below 1 cm and after first-line chemotherapy<sup>(8)</sup>.

Moreover, results of a single-center phase II trial called OVAR-IMRT-02 are underway. Thirty-seven grade III ovarian cancer patients in complete remission after optimal cytoreduction and first-line chemotherapy underwent whole abdominal IMRT<sup>(9)</sup>.

### **SALVAGE RADIOTHERAPY IN SELECTED CASES OF ISOLATED OVARIAN CANCER RECURRENCES**

Results of a range of retrospective studies indicate that irradiation of localized recurrences using novel techniques may improve treatment outcomes in patients with ovarian cancer after surgery and chemotherapy. An ideal candidate for local irradiation is a woman with a single local nodal recurrence (in the pelvic, para-aortic or inguinal lymph nodes) or with a recurrence in the operative bed without peritoneal involvement in the current course of the disease.

In the group of 102 women with localized nodal and extranodal disease recurrences after chemotherapy, Brown et al. applied involved-field radiotherapy and achieved complete remission persisting for over 3 years in 30% of patients and 5-year survival of 40%<sup>(10)</sup>. Most patients received intensive treatment: three chemotherapy lines and two surgical interventions on average. The reasons for considering radiotherapy were toxicity or the lack of response to consecutive chemotherapy lines.

Albuquerque et al. investigated a similar group of women and obtained 5-year local progression-free survival of 70% and overall survival of 30%. In some patients radiotherapy was preceded by cytoreductive surgery<sup>(11)</sup>.

In the study of Yahara et al., who enrolled women with localized ovarian cancer recurrence treated with the second-line chemotherapy and irradiated, complete remission was 50%, partial remission was 50% and 2-year progression-free survival reached 39% with good tolerance<sup>(12)</sup>. Moreover, in a group of 33 patients treated with whole abdominal radiotherapy due to recurrent ovarian carcinoma, Chundury et al. obtained complete remission in 35% of patients and partial remission in 65% of patients with acceptable rates of intestinal complications and confirmation in positron emission tomography/computed tomography (PET/CT)<sup>(13)</sup>.

Authors concur that irradiation of localized recurrences is well-tolerated and prolongs time to the next chemotherapy. It should therefore be an integral part of treatment. Thanks to radiation doses applied (45–60 Gy), the level of remission

i napromienianiem uzyskali – przy dobrej tolerancji – 50% całkowitych i 50% częściowych remisji, a 2-letnie przeżycie bez objawów progresji wynosiło 39%<sup>(12)</sup>. Chundury i wsp. w grupie 33 chorych napromienianych na całą jamę brzuszną z powodu nawrotu raka jajnika uzyskali u 35% kobiet całkowitą, a u 65% – częściową regresję potwierdzoną badaniem PET/CT (*positron emission tomography/computed tomography*, pozytonowa tomografia emisyjna wraz z tomografią komputerową), przy akceptowalnym odsetku powikłań jelitowych<sup>(13)</sup>.

Wśród autorów panuje zgodna opinia, że napromienianie zlokalizowanych nawrotów jest dobrze tolerowane i umożliwia wydłużenie okresu do kolejnego rzutu chemioterapii, więc powinno być integralną częścią leczenia. Stosowane dawki promieniowania (45–60 Gy), stopień uzyskanej remisji, a także czas jej trwania i skojarzenie z innymi metodami terapii pozwalają określić leczenie niektórych nawrotów raka jajnika mianem leczenia radykalnego.

Podkreślić należy znaczenie kwalifikowania chorych przez zespół lekarzy o różnych specjalizacjach związanych z onkologią. Prowadzone badania powinny ułatwić dobór pacjentek ze zlokalizowanym nawrotem raka jajnika, u których radioterapia jako samodzielna metoda lub element skojarzonego leczenia pozwoli na uzyskanie najlepszego efektu terapeutycznego. Radioterapia stereotaktyczna, polegająca na podaniu jednej lub kilku (zwykle nie więcej niż pięciu) frakcji promieniowania na obszar nawrotu (przykładowo: na węzły miednicy, węzły okołoaortalne, wątrobę) z minimalnym marginesem otaczających tkanek, jest nową opcją leczenia, w zależności od sytuacji klinicznej – paliatywnego lub radykalnego. Bardzo dokładne unieruchomienie pacjentki (i guza), precyzyjna dozymetria, codzienna obrazowa weryfikacja, jak również stosowane dawki frakcyjne 6–8 Gy umożliwiają zdeponowanie w precyzyjnie dobranej objętości wystarczająco wysokiej dawki promieniowania, aby zniszczyć chemiooporne komórki raka i ułatwić stymulację wrodzonej odpowiedzi immunologicznej lub ekspozycję antygenów nowotworowych. Stereotaksja pozwala uzyskać znaczący odsetek miejscowej kontroli<sup>(14–16)</sup>.

Niezależnie od dobrych wyników miejscowych wysoki odsetek progresji poza zmianami napromienianymi (43–57%) skłonił naukowców do badań nad skojarzeniem radiouczulaczy, terapii celowanej oraz immunoterapii z SBRT<sup>(17–20)</sup>.

## RADIOTERAPIA PALIATYWNA

Radioterapia paliatywna stosowana jest w nowotworach o różnej lokalizacji w celu złagodzenia objawów i dolegliwości związanych z zaawansowaną chorobą. Wskazaniami są krwawienie z nacieku w miednicy, ucisk na odbytnicę lub esicę, ból i duszność przy przerzutach do płuc, objawy zespołu żyły głównej górnej, przerzuty do kości, przerzuty do mózgu czy ból wynikający z obecności pakietów węzłów chłonnych okołoaortalnych.

as well as its duration, and combination with other methods, treatment of certain ovarian cancer recurrences can be called radical.

The significance of patient selection by an interdisciplinary team of oncology-related physicians must be emphasized. Ongoing research should facilitate the selection of patients with localized ovarian cancer recurrence in whom radiation therapy, whether used alone or in combination with other methods, could bring the best therapeutic effects. Stereotactic radiotherapy, which consists in administration of a single or several (usually not more than five) radiation fractions to the area of recurrence (for example: pelvic lymph nodes, para-aortic lymph nodes, liver) with a minimal margin, is a novel treatment option that, depending on the clinical situation, can be applied in either palliative or radical therapy. Very careful patient (and tumor) immobilization, precise dosimetry, daily imaging verification and fractional doses of 6–8 Gy enable deposition of a sufficiently high radiation dose in a precisely designated region in order to destroy chemoresistant cancer cells and facilitate stimulation of innate immunity or exposure of cancer antigens. Stereotactic radiotherapy results in a significant rate of local control<sup>(14–16)</sup>.

Irrespective of good local control, high rates of tumor progression beyond the irradiated regions (43–57%) have prompted scientists to carry out research with the use of radiosensitizers, targeted therapies and immunotherapy with SBRT<sup>(17–20)</sup>.

## PALLIATIVE RADIOTHERAPY

Palliative treatment is used in cancers at various sites to relieve symptoms associated with advanced disease. Indications include: bleeding from pelvic infiltration, compression on the rectum or sigmoid colon, pain and dyspnea associated with lung metastases, superior vena cava syndrome, bone metastases, brain metastases or pain associated with the presence of para-aortic lymph node packages. Palliative irradiation of the main tumor volume can lead to temporary inhibition of its growth, prolonged survival and improved well-being of the patient. The rate of temporary remissions of different degrees varies from 73% to 100%. The mean duration of a response is 5–11 months. In palliative radiotherapy, patients are exposed to higher fractional doses with lower number of fractions using simpler techniques. Total doses reach 20–30 Gy in 5–10 fractions. In selected situations, a single dose of 8 Gy can be administered.

## FUTURE OF RADIOTHERAPY IN OVARIAN CANCER

Since it has been shown that low fractional doses (lower than 0.8 Gy) potentiate taxane and platinum cytotoxic effects, studies on low-dose radiotherapy combined with chemotherapy are underway. Cancer cell DNA damage



Paliatywne napromienianie głównej masy guza może prowadzić do czasowego zahamowania jego wzrostu, wydłużenia czasu przeżycia i poprawy samopoczucia pacjentki. Odsetek czasowych remisji różnego stopnia waha się od 73% do 100%. Średni czas trwania odpowiedzi to 5–11 miesięcy. W ramach radioterapii paliatywnej podaje się wyższe dawki frakcyjne, stosuje mniejszą liczbę frakcji i wykorzystuje proste techniki. Dawki całkowite wynoszą 20–30 Gy w 5–10 frakcjach. W wybranych sytuacjach można podać pojedynczą dawkę 8 Gy.

## PRZYSZŁOŚĆ RADIOTERAPII W LECZENIU CHORYCH NA RAKA JAJNIKA

Odkąd wykazano, że niskie dawki frakcyjne promieniowania (mniejsze od 0,8 Gy) potęgują efekt cytotoksyczny taksanów i pochodnych platyny, prowadzone są badania nad niskodawkową radioterapią w skojarzeniu z chemioterapią. Uszkodzenia DNA komórek nowotworowych indukowane przez napromienianie mogą wpływać na wzrost efektu terapeutycznego cytostatyków należących do antymetabolitów (np. gemcytabina), które hamują syntezę DNA. Synergizm cytostatyków i niskich dawek promieniowania może dotyczyć także zmian w mikrośrodkowisku guza, prowadzić do zmniejszenia niedotlenienia i stabilizacji struktury naczyń oraz pobudzać aktywację układu immunologicznego<sup>(21,22)</sup>. Grupa GOG prowadzi badanie, w którym chore m.in. z nawrotowym rakiem jajnika napromieniane są na całą jamę brzuszną dawką 60 cGy 2 razy na dobę w 1. i 4. dniu każdego tygodnia przez 6 tygodni. Tak prowadzona radioterapia pełni funkcję radiocuczulacza dla taksolu, podawanego raz w tygodniu.

Badania przedkliniczne i kliniczne wskazują na korzystny efekt połączenia inhibitorów PARP, veliparibu i niskodawkowej radioterapii<sup>(23,24)</sup>.

## WNIOSKI

Rak jajnika to nowotwór promieniowrażliwy. Toksyczność stosowanych dawniej technik napromieniania całej jamy brzusznej wpłynęła na ograniczone wykorzystanie radioterapii w leczeniu tej choroby. Nowoczesne techniki i zrozumienie różnic między odpowiedzią na napromienianie a odpowiedzią na chemioterapię stwarzają nowe możliwości wykorzystania obu metod w skojarzonym leczeniu pacjentek z rakiem jajnika.

### 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.*

induced by irradiation may result in enhanced therapeutic effects of cytostatics belonging to antimetabolites (e.g. gemcitabine), which inhibit DNA synthesis. The synergism of cytostatics and low radiation doses may also alter tumor microenvironment, lead to reduced hypoxia and stabilization of vascular structure as well as promote immune system activation<sup>(21,22)</sup>. The GOG group is conducting a study in which patients (also with recurrent ovarian cancer) receive 60cGy for the whole abdominal cavity twice daily on day 1 and 4 of each week for 6 weeks. This form of irradiation serves as a radiosensitizer for taxol, which is administered once a week.

Preclinical and clinical studies indicate positive effects of combining PARP inhibitors, veliparib and low-dose radiotherapy<sup>(23,24)</sup>.

## CONCLUSIONS

Ovarian carcinoma is a radiosensitive cancer. The toxicity of whole abdominal radiation techniques, which were previously used, has limited the use of radiotherapy in the treatment of this disease. Novel techniques and understanding of differences between a response to radiation and a response to chemotherapy offer new possibilities of using both these methods in combined treatment of ovarian cancer patients.

### Conflict of interest

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

## Piśmiennictwo / References

1. Smith JP, Rutledge FN, Delclos L: Postoperative treatment of early cancer of the ovary: a random trial between postoperative irradiation and chemotherapy. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 149–153.
2. Dembo AJ: The role of radiotherapy in ovarian cancer. *Bull Cancer* 1982; 69: 275–83.
3. Carey MS, Dembo AJ, Simm JE et al.: Testing the validity of a prognostic classification in patients with surgically optimal ovarian carcinoma: a 15-year review. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 24–35.
4. Thomas GM, Dembo AJ: Integrating radiation therapy into the management of ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71 (Suppl): 1710–1718.
5. Chiara S, Conte P, Franzone P et al.: High-risk early-stage ovarian cancer. Randomized clinical trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus whole abdominal radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 72–76.
6. Klaassen D, Shelley W, Starrevelde A et al.: Early stage ovarian cancer: a randomized clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, melphalan, and intraperitoneal chronic phosphate: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group report. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1254–1263.

7. Sorbe B; Swedish-Norwegian Ovarian Cancer Study Group: Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 276–286.
8. Biete A, Valduvicio I, Rovirosa A et al.: Whole abdominal radiotherapy in ovarian cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2010; 15: 27–30.
9. Rochet N, Lindel K, Katayama S et al.: Intensity-modulated whole abdomen irradiation following adjuvant carboplatin/taxane chemotherapy for FIGO stage III ovarian cancer: four-year outcomes. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 582–589.
10. Brown AP, Jhingran A, Klopp AH et al.: Involved-field radiation therapy for locoregionally recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 300–305.
11. Albuquerque K, Patel M, Liotta M et al.: Long-term benefit of tumor volume-directed involved field radiation therapy in the management of recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 655–660.
12. Yahara K, Ohguri T, Imada H et al.: Epithelial ovarian cancer: definitive radiotherapy for limited recurrence after complete remission had been achieved with aggressive front-line therapy. *J Radiat Res* 2013; 54: 322–329.
13. Chundury A, Apicelli A, DeWees T et al.: Intensity modulated radiation therapy for recurrent ovarian cancer refractory to chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 134–139.
14. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al.: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309–318; discussion 318–321.
15. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH et al.: Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1579–1584.
16. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H et al.: Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1572–1578.
17. Crittenden M, Kohrt H, Levy R et al.: Current clinical trials testing combinations of immunotherapy and radiation. *Semin Radiat Oncol* 2015; 25: 54–64.
18. Demaria S, Coleman CN, Formenti SC: Radiotherapy: changing the game in immunotherapy. *Trends Cancer* 2016; 2: 286–294.
19. Formenti SC: Is classical stereotactic radiotherapy the optimal partner for immunotherapy? *Oncology (Williston Park)* 2015; 29: 340, 347, 387.
20. Formenti SC, Demaria S: Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 256–265.
21. Shinohara ET, Maity A: Increasing sensitivity to radiotherapy and chemotherapy by using novel biological agents that alter the tumor microenvironment. *Curr Mol Med* 2009; 9: 1034–1045.
22. Reichert ZR, Wahl DR, Morgan MA: Translation of targeted radiation sensitizers into clinical trials. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26: 261–270.
23. Tuli R, Surmak AJ, Reyes J et al.: Radiosensitization of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo through poly (ADP-ribose) polymerase inhibition with ABT-888. *Transl Oncol* 2014; 7: 439–445.
24. Reiss KA, Herman JM, Zahurak M et al.: A Phase I study of veliparib (ABT-888) in combination with low-dose fractionated whole abdominal radiation therapy in patients with advanced solid malignancies and peritoneal carcinomatosis. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 68–76.

## Rola wskaźnika zrakowacenia otrzewnej (*peritoneal carcinomatosis index*) w leczeniu operacyjnym raka jajnika

### The role of peritoneal carcinomatosis index in the operative treatment of ovarian cancer

Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska  
Adres do korespondencji: Prof. dr. hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Mazowiecki Szpital Bródnowski, ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa, tel.: +48 22 326 58 18, e-mail: saw55@wp.pl

Department of Obstetrics, Gynecology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland  
Correspondence: Professor Włodzimierz Sawicki, MD, PhD, Mazowiecki Bródnowski Hospital, Kondratowicza 8, 03-242 Warsaw, Poland, tel.: +48 22 326 58 18, e-mail: saw55@wp.pl

#### Streszczenie

Skuteczność leczenia zaawansowanych postaci raka jajnika zależy od właściwej kwalifikacji, opartej na ocenie klinicznej oraz badaniach obrazowych i biochemicznych. Jednak z uwagi na rozsiew choroby powyższe metody często okazują się niewystarczające. Śródoperacyjna, ilościowa ocena stopnia zaawansowania nowotworu dokonywana za pomocą wskaźnika zrakowacenia otrzewnej (*peritoneal carcinomatosis index*), opracowanego przez Sugarbakera i opartej na punktowej ocenie uzależnionej od lokalizacji i wielkości zmian nowotworowych w jamie otrzewnowej, pozwala na precyzyjne oszacowanie możliwości przeprowadzenia operacji cytoredukcyjnej. Należy pamiętać, że w przypadkach zaawansowanego raka jajnika leczenie chirurgiczne jest zabiegiem wielonarządowym, wymagającym udziału zespołu wysoko wykwalifikowanych ginekologów i chirurgów onkologów. W licznych badaniach wykazano wyższość leczenia chirurgicznego przeprowadzanego przez kompetentne i doświadczone zespoły – efektem ich pracy jest optymalne zmniejszenie guza, co przekłada się na czas do nawrotu choroby oraz czas całkowitego przeżycia pacjentek. Natomiast zabiegi nieoptymalne, wynikające m.in. z niewłaściwej przed- i śródoperacyjnej oceny zaawansowania choroby, w sposób istotny te wyniki pogarszają. Określenie możliwości i stopnia resekcyjności nowotworu pozwala na podjęcie decyzji o adekwatnym leczeniu, czyli o pierwotnej lub wtórnej operacji – jak bowiem wiadomo, brak możliwości uzyskania co najmniej optymalnej cytoredukcji jest wskazaniem do chemioterapii neoadiuwantowej. Obiektywna ocena rozległości choroby poprzez obliczenie wskaźnika zrakowacenia otrzewnej może zatem być kluczowa w terapii zaawansowanego raka jajnika.

**Słowa kluczowe:** zaawansowany rak jajnika, stopień zrakowacenia otrzewnej, leczenie raka jajnika

#### Abstract

The effectiveness of the treatment of advanced ovarian cancer depends on its proper qualification based on clinical assessment, imaging and biochemical studies. However, due to the dissemination of the disease, the methods given above often turn out to be insufficient. Intraoperative, quantitative assessment of the stage of the cancer, conducted with the use of the peritoneal carcinomatosis index developed by Sugarbaker, consisting in awarding points dependent on the location and the size of cancerous lesions in the peritoneal cavity, allows for precise estimation of the possibility of debulking surgery. It has to be kept in mind that in cases of advanced ovarian cancer surgical treatment is a multiorgan procedure, requiring the participation of a team of highly skilled gynecologists and oncological surgeons. Numerous studies have demonstrated the superiority of surgical treatment performed by competent and experienced teams – the result of their work is the optimal reduction in the size of the tumor, which is reflected by the length of time before the recurrence of the disease and the time of patient survival. Suboptimal treatments, on the other hand, caused, among others, by inadequate pre- and intraoperative assessment of the progress of the disease, significantly worsen the results. Determining the feasibility and the degree of the resection of the tumor allows to make a decision about the adequate treatment, that is, the primary or secondary surgery. It is well known, after all, that lack of possibility to achieve at least the optimal cytoreduction is an indication for neoadjuvant chemotherapy. An objective assessment of the extent of the disease by calculating the peritoneal carcinomatosis index can therefore be crucial in the treatment of advanced ovarian cancer.

**Keywords:** advanced ovarian cancer, degree of peritoneal carcinomatosis, treatment of ovarian cancer

Celem pierwotnego leczenia chirurgicznego raka jajnika jest całkowita resekcja guza, czyli usunięcie wszystkich widocznych makroskopowo zmian nowotworowych, oznaczające kompletną cytoredukcję. Spośród znanych czynników prognostycznych jedynie wielkość masy resztkowej nowotworu po zabiegu cytoredukcyjnym (stopień cytoredukcji) jest parametrem, na który można skutecznie wpływać. Panuje zgodna opinia o istnieniu ścisłej zależności między doświadczeniem ośrodka przeprowadzającego operację a odległymi wynikami leczenia, ponieważ są one uzależnione od możliwości uzyskania całkowitej cytoredukcji – mediana przeżycia po operacjach radykalnych jest kilkukrotnie większa niż po cytoredukcji częściowej, a każde zwiększenie stopnia cytoredukcji o 10% poprawia przeżycie o 5,5%<sup>(1)</sup>. Doszczętność cytoredukcji (*completeness of cytoreduction*, CCR) określa się w stopniach: CCR 0 – cytoredukcja całkowita, gdy po operacji nie ma widocznych ognisk choroby, CCR 1 – cytoredukcja optymalna, gdy średnica guzków pozostałych po operacji nie przekracza 1 cm, oraz CCR >1 – cytoredukcja suboptymalna, gdy średnica ta przekracza 1 cm<sup>(2,3)</sup>. W przypadku niemożności osiągnięcia CCR 0 należy dążyć do cytoredukcji optymalnej, jakkolwiek z uwagi na najczęściej wysokie zaawansowanie choroby w momencie rozpoznania okazuje się to trudne lub wręcz niemożliwe, albowiem zwykle istnieją już mnogie przerzuty odległe i śródotrzewnowy wysiew raka. W takich przypadkach leczenie chirurgiczne przeważnie jest zabiegiem wielonarządowym, wymagającym udziału zespołu wysoko wykwalifikowanych ginekologów i chirurgów onkologów. W licznych badaniach wykazano wyższość leczenia chirurgicznego przeprowadzonego przez doświadczony i kompetentny zespół – optymalne zmniejszenie guza przekłada się bezpośrednio na czas do nawrotu i czas całkowitego przeżycia (*progression-free survival*, PFS; *overall survival*, OS)<sup>(4)</sup>.

Pacjentki, u których w trakcie kwalifikacji do zabiegu (ocena przedoperacyjna – badania obrazowe: tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, markery nowotworowe) lub w trakcie śródoperacyjnej oceny resekcyjności stwierdza się brak możliwości uzyskania co najmniej optymalnej cytoredukcji, są kandydatkami do chemioterapii neoadiuwantowej. Wynika to z faktu, iż nieoptymalne zabiegi w istotny sposób skracają czas do progresji i całkowity czas przeżycia, a zatem – jak wynika m.in. z zaleceń Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej – należy szczególnie dokładnie udokumentować powód braku możliwości wielonarządowej operacji usunięcia guza i uzyskania całkowitej albo optymalnej cytoredukcji, która nie zawsze zależy wyłącznie od zdolności operatora. W określonych sytuacjach wynika to z prawidłowej śródoperacyjnej decyzji o zakresie resekcyjności zmian<sup>(5,6)</sup>. Panuje zgodna opinia, że ocena rozległości nowotworu, szczególnie w wysokich stopniach zaawansowania (III i IV), dokonywana wyłącznie na podstawie klasyfikacji International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) jest dalece nieprecyzyjna. Przykładowo w III stopniu FIGO według klasyfikacji z 1988 roku chore

The aim of the primary surgical treatment of ovarian cancer is complete resection of the tumor, that is, the removal of all macroscopically visible cancerous lesions and thus complete cytoreduction. From among the known prognostic factors, only the size of the residual mass after the debulking treatment (the degree of cytoreduction) is the parameter which can be effectively influenced. There is a consistent opinion on the existence of a close relationship between the experience of the center which conducts the operation and the distant results of the treatment, as they are dependent on the ability to obtain the total debulking – the median survival after a radical surgery is several times greater than after a partial debulking and each 10% increase in the degree of cytoreduction increases the chances of survival by 5.5%<sup>(1)</sup>. The completeness of cytoreduction (CCR) is determined in the following degrees: CCR 0 – total cytoreduction, when there are no visible disease outbreaks after surgery, CCR 1 – optimal cytoreduction when the diameter of nodules remaining after surgery does not exceed 1 cm, and CCR >1 – suboptimal cytoreduction, when the diameter exceeds 1 cm<sup>(2,3)</sup>. In the case of inability to achieve CCR 0, optimal cytoreduction should be sought. However, frequently, due to the significant advancement of the disease at diagnosis, it turns out to be difficult or impossible as a result of numerous distant metastases and intraperitoneal dissemination. In such cases, surgical treatment is usually a multiorgan procedure, requiring the participation of a team of highly skilled gynecologists and oncological surgeons. Numerous studies have demonstrated the superiority of surgical treatment performed by a competent and experienced team – the optimal reduction of the tumor directly translates into time until the recurrence of the disease and the time of patient survival (*progression-free survival*, PFS; *overall survival*, OS)<sup>(4)</sup>.

Patients in whom lack of possibility to obtain at least optimal cytoreduction is determined during the preoperative assessment (imaging: computed tomography, magnetic resonance imaging, cancer markers) or during the intraoperative assessment of resectability are candidates for neoadjuvant chemotherapy. This is due to the fact that suboptimal treatments significantly shorten time until progression and the overall survival. Therefore – as demonstrated by, among others, the recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society – the reason for the impossibility of multiorgan tumor resection and of total or optimal cytoreduction, which does not always depend on the skill of the operator, should be thoroughly documented. In certain situations, it results from the correct intraoperative decision regarding the resectability of the lesions<sup>(5,6)</sup>. There is a consistent opinion that the assessment of the extensiveness of the cancer, especially in high advancement stages (III and IV), conducted solely on the basis of the classification of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) is highly inaccurate. For example, according to the classification from 1988, in the FIGO stage III, patients

z przerzutami dootrzewnowymi poza miednicą mniejszą były zaliczane do jednej grupy z pacjentkami bez przerzutów dootrzewnowych, lecz z przerzutami w węzłach chłonnych, jakkolwiek w nowej klasyfikacji FIGO z roku 2014 rozróżnienie to zostało już ujęte<sup>(7)</sup>.

Wiadomo, iż niezwykle ważna – a w zasadzie kluczowa, jak podkreślono wyżej – jest identyfikacja pacjentek, które z uwagi na zaawansowanie choroby nie rokują uzyskania co najmniej optymalnej cytoredukcji. Głównym tego powodem u chorych w stopniu III są zajęcie krezki jelita cienkiego i zmiany (naciek) w okolicy wnęki wątroby, jak również nieresekcyjne ogniska o średnicy >1 cm w klatce piersiowej<sup>(8)</sup>. Śródoperacyjna ocena resekcyjności guza jest w pełni subiektywna, zależy bowiem przede wszystkim od chirurga i jego doświadczenia. Znalazło to odzwierciedlenie w badaniu CHORUS, w którym wskaźnik całkowitej resekcji przy pierwotnej operacji osiągnął jedynie 15%. Jak zgodnie twierdzą różni badacze i praktycy, zbyt często rezygnuje się z pierwotnego leczenia operacyjnego na rzecz chemioterapii neoadiuwantowej. W dużym stopniu wynika to z braku obiektywnej, ilościowej i powtarzalnej śródoperacyjnej oceny stopnia zaawansowania choroby, a co za tym idzie – potencjalnej resekcyjności guza nowotworowego<sup>(9)</sup>.

Czynniki predykcyjne służące ocenie możliwości resekcji raka jajnika zostały przeanalizowane w licznych badaniach. Dobrze udokumentowanym prognostykiem jest punktacja AGO (*AGO score*), opracowana na podstawie badania DESKTOP I, przy czym zaprojektowano ją jedynie dla nawrotowego raka jajnika. Za pomocą tej metody szacuje się możliwość cytoredukcji na podstawie trzech czynników: stopnia resekcji przy pierwotnym zabiegu, sprawności pacjentki według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) i obecności/braku wodobrzusza<sup>(10,11)</sup>. W piśmiennictwie spotkać można różne algorytmy i skale służące uściśleniu śródoperacyjnej oceny rozprzestrzeniania się nowotworu. W odniesieniu do raka jajnika wymienić należy algorytm Eisenkopa i algorytm Fagotti, oparty na ocenie laparoskopowej. W przypadku nowotworów przewodu pokarmowego znane są podstawowy i uproszczony wskaźnik PCI (*peritoneal carcinomatosis index*, wskaźnik zrakowacenia otrzewnej), wskaźnik *P-score* Japońskiego Towarzystwa Badań nad Rakiem Żołądka (Japanese Research Society for Gastric Cancer) oraz klasyfikacja Gilly'ego<sup>(12-17)</sup>.

Spośród wymienionych wskaźników najdokładniejszy jest PCI, który podobnie jak klasyfikacja Gilly'ego odnosi się do masy guza<sup>(18)</sup>. W 2010 roku Chéreau i wsp. przeanalizowali różne wskaźniki pod kątem ich przydatności prognostycznej w odniesieniu do resekcyjności i całkowitego przeżycia u chorych z rakiem jajnika. Najbardziej odpowiednio okazały się punktacja PCI i zmodyfikowany algorytm Fagotti, natomiast algorytmy PCI i Eisenkopa najlepiej korelowały z odsetkiem powikłań pooperacyjnych<sup>(19)</sup>. Szereg danych wskazuje, że zastosowanie śródoperacyjnych wskaźników resekcyjności zmian nowotworowych, m.in. kryteriów Fagotti (laparoskopowa ocena resekcyjności) i PCI, może być efektywną metodą selekcji chorych.

with intraperitoneal metastases outside pelvis minor are included in one group with patients without intraperitoneal metastases but with lymph node involvement. However, in the new FIGO classification from 2014 this distinction has already been included<sup>(7)</sup>.

It is well known that the identification of patients with little chance of obtaining at least optimal cytoreduction due to the advancement of the disease is extremely important – in fact crucial. The main reason for this in grade III patients is small intestine mesentery involvement and lesions (infiltration) in the region of the liver hilum as well as unresectable foci of >1 cm in the chest<sup>(8)</sup>. The intraoperative assessment of the resectability of the tumor is fully subjective as it depends first and foremost on the surgeon and his experience. This was reflected in the CHORUS study in which the total resection rate at primary surgery reached only 15%. As various researchers and practitioners unanimously claim, primary surgical treatment is too frequently abandoned for the sake of neoadjuvant chemotherapy. This is largely due to the lack of objective, quantitative and repeatable intraoperative assessment of the degree of disease progression and thus the potential resectability of the tumor<sup>(9)</sup>.

The predictive factors for assessing the possibility of the resection of ovarian cancer have been examined in numerous studies. The AGO score, elaborated based on the DESKTOP I study, is a well-documented prognostic. However, it was designed only for recurrent ovarian cancer. Using this method, the possibility of cytoreduction is estimated based on three factors: the extent of surgical resection during the primary treatment, the patient's level of functioning according to the scale of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) and the presence/absence of ascites<sup>(10,11)</sup>. Various algorithms and scales can be found in literature for precise intraoperative evaluation of cancer dissemination. With respect to ovarian cancer, the Eisenkop algorithm and the Fagotti algorithm based on laparoscopic assessment should be mentioned. For cancers of the digestive tract, the basic and simplified PCI (peritoneal carcinomatosis index), P-score indicator of the Japanese Research Society for Gastric Cancer and Gilly classification are known<sup>(12-17)</sup>.

From among the indicators mentioned, the PCI, which, similarly to Gilly classification, refers to the bulk of the tumor, is the most accurate<sup>(18)</sup>. In 2010, Chéreau et al. analyzed various indicators in terms of their prognostic usefulness with respect to the resection and overall survival in patients with ovarian cancer. The PCI score and modified Fagotti algorithm turned out to be the most suitable, while the PCI and Eisenkop algorithms correlated best with the percentage of postoperative complications<sup>(19)</sup>. A number of data indicate that the use of the intraoperative indicators of the resectability of cancerous lesions, among others, Fagotti criteria (laparoscopic resectability assessment) and PCI, can be an effective method of patient selection. In the case of laparotomy, in the absence of the possibility

W przypadku laparotomii przy braku możliwości uzyskania cytoredukcji optymalnej trzeba dążyć do ograniczenia zakresu zabiegu w celu zmniejszenia ryzyka powikłań okołoperacyjnych i jak najszybszego skierowania chorej na chemioterapię<sup>(13)</sup>. W 2012 roku Koppitsch i Sebek przeanalizowali różne systemy klasyfikacji przed- i śródoperacyjnej i podkreślili, że uniwersalny i bardziej precyzyjny w porównaniu ze wskaźnikami *P-score* i Gilly'ego jest system punktacji PCI<sup>(20)</sup>. Wśród chirurgów onkologów panuje zgodna opinia, że w nowotworach przewodu pokarmowego większe prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej cytoredukcji istnieje wtedy, gdy spełnione są następujące warunki: 1) wynik pacjenta w skali sprawności ECOG  $\leq 2$ ; 2) brak przerzutów poza jamą brzuszną; 3) maksymalnie trzy resekcyjne przerzuty w wątrobie; 4) brak obturacji dróg żółciowych; 5) brak niedrożności moczowodów (blok nerki); 6) brak zajęcia krezki jelita cienkiego lub ograniczone jej zajęcie; 7) ograniczone zajęcie więzadła wątrobowo-dwunastniczego<sup>(21)</sup>.

Określenie PCI, czyli wskaźnika rozsiewu (zrakowacenia) otrzewnowego, jest dla chirurgów ogólnych w wielu ośrodkach częścią leczenia raka przewodu pokarmowego, w tym raka żołądka. Wskaźnik PCI i wskaźnik kompletności cytoredukcji (*completeness of cytoreduction score*, CCS) zostały opracowane w 1996 roku przez Jacqueta i Sugarbakera dla raka przewodu pokarmowego w celu standaryzacji postępowania u pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka z rozsiewem śródotrzewnowym. Obydwa parametry wykorzystywane są w śródoperacyjnej, ilościowej ocenie wysiewu śródotrzewnowego. Określenie PCI następuje po otwarciu jamy brzusznej, a przed rozpoczęciem działań chirurgicznych, natomiast CCS określa się po ich zakończeniu<sup>(22)</sup>.

## PCI WEDŁUG SUGARBAKERA

Skuteczność leczenia zależy od właściwej kwalifikacji, opartej na śródoperacyjnej, ilościowej ocenie stopnia zaawansowania za pomocą wskaźnika zrakowacenia otrzewnej. Oblicza się go obiektywnie, w punktach (od 0 do 39), które opisują wielkość zmian nowotworowych w całej jamie otrzewnej, podzielonej na 13 rejonów. Liczba punktów w każdej okolicy jest uzależniona od wielkości zmian nowotworowych: 0 pkt, gdy nie ma zmian widocznych makroskopowo; 1 pkt, gdy zmiana ma poniżej 5 mm; 2 pkt, gdy zmiana ma 5–50 mm; 3 pkt – dla zmian powyżej 50 mm lub w przypadku zlewających się mas guza, z naciekaniem sąsiednich struktur. Guzy pierwotne, które zdecydowanie można usunąć operacyjnie, nie podlegają ocenie i nie przypisuje się im punktów. Suma wartości punktowych w każdej z 13 lokalizacji tworzy wskaźnik PCI. Prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej cytoredukcji jest wysokie, jeżeli wartość PCI nie przekracza 20 punktów. Wskaźnik zrakowacenia większy niż 30, resekcja ponad 5 narządów wewnętrznych i zły stan ogólny są czynnikami ryzyka powikłań pooperacyjnych (w tym śmiertelności okołoperacyjnej), które stwierdza się u około 1/3 chorych<sup>(21)</sup>.

of obtaining optimal cytoreduction, the limitation of the scope of the procedure should be sought in order to reduce the risk of perioperative complications and to refer the patient for chemotherapy as soon as possible<sup>(13)</sup>. In 2012, Koppitsch and Sebek analyzed different systems of pre- and intraoperative classification and stressed the fact that the PCI is universal and more accurate in comparison with *P-score* indicator and Gilly classification<sup>(20)</sup>. Oncological surgeons unanimously agree that there is a greater likelihood of obtaining total cytoreduction in gastrointestinal cancers when the following conditions are met: 1) the patient's score in the ECOG scale  $\leq 2$ ; 2) there are no metastases outside the abdominal cavity; 3) there are no more than three resectable metastases in the liver; 4) there is no obstruction of the bile ducts; 5) there is no obstruction of the ureters (renal blockage); 6) there is no involvement of the small intestine mesentery or the involvement is limited; 7) the involvement of the hepatoduodenal ligament is limited<sup>(21)</sup>.

Determination of the PCI, which is the ratio of the peritoneal dissemination (carcinomatosis), is a part of the treatment of gastrointestinal cancer, including stomach cancer, for general surgeons in many centers. The PCI score and the completeness of cytoreduction score (CCS) were developed for gastrointestinal cancer in 1996 by Jacquet and Sugarbaker, in order to standardize management in patients with metastatic gastric cancer with intraperitoneal dissemination. Both parameters are used in intraoperative, quantitative assessment of intraperitoneal dissemination. The determination of PCI takes place after the opening of the abdominal cavity but before taking surgical actions, while the CCS is determined after their completion<sup>(22)</sup>.

## PCI ACCORDING TO SUGARBAKER

The effectiveness of the treatment depends on the proper qualification based on the intraoperative quantitative assessment of the advancement of the cancer by means of the PCI. It is objectively calculated in points (from 0 to 39) describing the size of cancerous lesions throughout the peritoneal cavity, divided into 13 regions. The number of points in each region depends on the size of cancerous lesions: 0 points when there are no macroscopically visible lesions; 1 point when the lesion is less than 5 mm in size; 2 points when the lesion measures 5–50 mm; 3 points are given for lesions above 50 mm or for a confluence of tumor masses with the infiltration of adjacent structures. Primary tumors which can definitely be surgically removed are not subject to evaluation and points are not assigned to them. The PCI is the sum of the points in each of the 13 regions. The probability of reaching a total cytoreduction is high if the value of PCI does not exceed 20 points. The carcinomatosis index above 30, resection of more than 5 internal organs and general bad condition are factors for postoperative complications (including perioperative mortality) determined in approximately 1/3 patients<sup>(21)</sup>.

## WSKAŹNIK KOMPLETNOŚCI CYTOREDUKCJI (COMPLETENESS OF CYTOREDUCTION SCORE)

CCS za pomocą skali punktowej określa wielkość choroby resztkowej po operacji cytoredukcyjnej. Wynik od 0 do 3 jest przypisywany w następujący sposób: CCS 0 oznacza całkowitą cytoredukcję, CCS 1 wskazuje, że pozostała masa guza jest mniejsza niż 0,25 cm, CCS 2 – że pozostała masa guza ma wielkość 0,25–2,5 cm, a CCS 3 – że jest większa niż 2,5 cm lub występują zlewające się masy guzowate.

W licznych pracach wykazano, iż PCI może być używany do oceny zaawansowania raka jajnika, ponieważ dokładnie odzwierciedla wielkość guza i może służyć do oceny resekcji. Lampe i wsp. po analizie statystycznej potwierdzili silną korelację PCI z wynikiem operacyjnym, osiągając AUC krzywej ROC dla PCI powyżej 0,8, co wskazuje na wysoką dokładność, z jaką PCI prognozuje CCS. Wykorzystując regresję porządkową (*ordinal regression*) w celu obliczenia prawdopodobieństwa osiągnięcia CCS 0, CCS 1, CCS 2 lub CCS 3 dla danego PCI, stwierdzili, że im ten obiektywny i ustandaryzowany wskaźnik jest niższy, tym większe jest prawdopodobieństwo osiągnięcia CCS 0. W przypadku PCI 5 prawdopodobieństwo CCS 0 wynosiło 77,7%, a w przypadku PCI 15 było to tylko 38,6%<sup>(23)</sup>. W 1998 roku Sugarbaker doniósł o dwóch słabych punktach, w których PCI nie odzwierciedla resekcyjności lub czyni to niedostatecznie dokładnie. Po pierwsze, w przypadkach zajęcia bardziej krytycznych obszarów, takich jak korzeń krezki, niski wynik nie zawsze prawidłowo odzwierciedla możliwości resekcji, a po drugie, w przypadkach nieinwazyjnego słuźaka otrzewnej (*pseudomyxoma peritonei*) nawet przy wysokim wskaźniku PCI zabieg chirurgiczny może zakończyć się powrotem i osiągnięciem CCS 0<sup>(24)</sup>.

Według danych z piśmiennictwa wskaźnik PCI >13 ma istotny wpływ na czas przeżycia w nawrotowym mięsaku<sup>(25)</sup>. W 2004 roku Elias i wsp. wykazali, że u chorych z rakiem jelita grubego przy PCI >24 skuteczność dootrzewnowej chemioterapii przy użyciu oksaliplatin była znacznie ograniczona i związana z istotnie większym ryzykiem nawrotu niż przy PCI <24<sup>(26)</sup>. Lampe i wsp. ocenili, że całkowitą cytoredukcję można osiągnąć do maksymalnej wartości PCI równej 25, jakkolwiek odsetek takich cytoredukcyj był stosunkowo niski w porównaniu ze wskaźnikami prezentowanymi w piśmiennictwie i wynosił 45,9%. Autorzy tłumaczą to niekorzystnym składem klinicznym analizowanych grup chorych: 94,9% przypadków stanowiły nowotwory w stopniu zaawansowania FIGO IIIC i IV. Korzeń krezki był znacząco zmieniony w ponad 15% przypadków, u 22% chorych konieczne okazało się wykonanie resekcji jelitowych, a ponad 30% grupy wymagało rozległej interwencji w górnej części jamy brzusznej (splenektomia, częściowa resekcja wątroby, resekcja sieci mniejszej i resekcja guza zlokalizowanego we wnętrzu wątroby)<sup>(23)</sup>.

## COMPLETENESS OF CYTOREDUCTION SCORE

The CCS determines the amount of residual disease after cytoreductive surgery using a scale of points. Scores of 0 to 3 are assigned in the following way: CCS 0 means a complete cytoreduction, CCS 1 indicates that the remaining mass of the tumor is less than 0.25 cm in size, CCS 2 means that the remaining mass of the tumor is 0.25–2.5 cm in size and CCS 3 is assigned to masses measuring more than 2.5 cm or to confluent tumor nodules.

Numerous studies have shown that PCI can be used to assess the severity of ovarian cancer because it accurately reflects the tumor size and can be used to assess the resection. Lampe et al. confirmed the strong correlation between the PCI and the operation result, reaching the value of more than 0.8 for the AUC of the ROC curve, indicating the high accuracy with which PCI predicts CCS. Using ordinal regression in order to calculate the probability of achieving the CCS 0, CCS 1, CCS 2 or CCS 3 for a given PCI, they determined that the lower the value of this objective and standardized index, the greater is the probability of achieving CCS 0. In the case of PCI 5, the probability of CCS 0 was 77.7% and in the case of PCI 15 it was only 38.6%<sup>(23)</sup>. In 1998, Sugarbaker reported two vulnerable areas where PCI does not reflect resectability, or does so inaccurately. Firstly, in cases of infiltration of more critical regions, such as the root of the mesentery, its low value does not always adequately reflect the possibility of resection. Secondly, in cases of non-invasive pseudomyxoma peritonei surgery can be successful even with high PCI values, achieving the CCS 0<sup>(24)</sup>.

According to data from the literature, the PCI >13 has a significant impact on survival time in recurrent sarcoma<sup>(25)</sup>. In 2004, Elias et al. demonstrated that in patients with colorectal cancer with the PCI >24, the efficacy of intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin was greatly reduced, and associated with a significantly higher risk of relapse than when the PCI <24<sup>(26)</sup>. Lampe et al. assessed that total cytoreduction could be achieved up to the maximum value of the PCI = 25, although the proportion of such cytoreductions was relatively low in comparison with the indexes presented in the literature and amounted to 45.9%. The authors explain this with an unfavorable clinical composition of the analyzed groups of patients: 94.9% of the cases were tumors in the stage of FIGO IIIC and IV. The mesenteric root was significantly affected in more than 15% of cases, 22% of patients required intestinal resection, and over 30% of the group required extensive intervention in the upper abdomen (splenectomy, partial liver resection, resection of the lesser omentum and the resection of a tumor located in the hepatic hilum)<sup>(23)</sup>.

## CONCLUSION

The PCI, which has an established position in general surgery, should be used in other types of cancers metastasizing

## PODSUMOWANIE

Wskaźnik PCI, mający ugruntowaną pozycję w chirurgii ogólnej, powinien znaleźć zastosowanie w innych nowotworach przebiegających z przerzutami do otrzewnej, m.in. w zaawansowanym raku jajnika. Indeks ten jest bardzo precyzyjny i uwzględnia wszystkie oceniane obszary jamy brzusznej i miednicy. Umożliwia to precyzyjne śródoperacyjne oszacowanie rozległości choroby, a co za tym idzie – określenie stopnia resekcyjności zmian, co z kolei pozwala podjąć właściwą decyzję o adekwatnym leczeniu, czyli pierwotnej lub wtórnej operacji cytoredukcyjnej. Oczywiście chirurg zawsze musi brać pod uwagę inne parametry, takie jak stan ogólny pacjenta czy lokalizacja guza. Nie bez znaczenia jest fakt, że obiektywna ocena rozległości choroby poprzez obliczanie indeksu PCI może również służyć ocenie umiejętności chirurga prowadzącego operację, a tym samym pozwolić na porównywanie wyników leczenia między poszczególnymi ośrodkami.

### Konflikt interesów

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

### Piśmiennictwo / References

1. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al.: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248–1259.
2. Luyckx M, Leblanc E, Filleron T et al.: Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIC to stage IV ovarian, fallopian, and peritoneal cancer in day-to-day practice: a retrospective French multicentric study. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 1337–1343.
3. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al.: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244.
4. Khoury-Collado F, Chi DS: Recent surgical management of ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 379–382.
5. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA et al.: Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (8): CD007565.
6. Lopez-Lopez V, Cascales-Campos PA, Gil J et al.: Use of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the preoperative evaluation of patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis of ovarian origin, candidates to cytoreduction and HIPEC. A pending issue. *Eur J Radiol* 2016; 85: 1824–1828.
7. Odicino F: Gynaecological tumours. In: Wittekind C, Meyer HJ (eds.): *TNM Classification of Malignant Tumours*. Wiley-Blackwell, Weinheim 2010: 208–212.
8. Heitz F, Harter P, Alesina PF et al.: Pattern of and reason for post-operative residual disease in patients with advanced ovarian cancer following upfront radical debulking surgery. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 264–270.

to the peritoneum, among others, in advanced ovarian cancer. This index is very precise and takes into account all the evaluated regions of the abdomen and pelvis. This allows for precise intraoperative estimation of the extent of the disease and, consequently, the determination of the degree of resectability of the lesions, which in turn enables to make the right decision on the appropriate treatment, that is, the primary or secondary debulking surgery. Naturally, the surgeon must always take into account other parameters such as the general condition of the patient or the location of the tumor. It is not insignificant to note that objective assessment of the extent of the disease by calculating the PCI may also be used to assess the skills of the surgeon conducting the operation, thus allowing for the comparison of outcomes between centers.

### Conflict of interest

The authors did not report any financial or personal ties with other individuals or organizations which could negatively affect the content of the publication, and claim the right to this publication.

9. Kehoe S, Hook J, Nankivell M et al.: ASCO Annual Meeting, 2013. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2013; 31 (Suppl): Abstract 5500.
10. Harter P, du Bois A, Hahmann M et al.; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group: Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1702–1710.
11. Harter P, Sehoul J, Reuss A et al.: Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 289–295.
12. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL et al.: Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 390–396.
13. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F et al.: A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1156–1161.
14. Brun JL, Rouzier R, Uzan S et al.: External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 354–359.
15. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC et al.: Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 124–129.
16. Kajitani T: The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981; 11: 127–139.
17. Verwaal VJ, van Tinteren H, van Ruth S et al.: Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2004; 91: 739–746.
18. Jacquet P, Sugarbaker PH: Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 1996; 15: 49–58.



19. Chéreau E, Ballester M, Selle F et al.: Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods in predicting resectability and prognosis in advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 178.e1–178.e10.
20. Koppitsch C, Sebek M: [Peritoneal neoplasms: scoring systems and their informative value]. *Interdisz Onkol* 2012; 1: 12–16.
21. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P et al.; Society of Surgical Oncology Annual Meeting: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol* 2007; 14: 128–133.
22. Jacquet P, Sugarbaker PH: Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 359–374.
23. Lampe B, Kroll N, Piso P et al.: Prognostic significance of Sugarbaker's peritoneal cancer index for the operability of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 135–144.
24. Sugarbaker PH: Current indications for cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. In: Sugarbaker PH: Management of Peritoneal Surface Malignancy Using Intraperitoneal Chemotherapy and Cytoreductive Surgery. A Manual for Physicians and Nurses. The Ludann Company, Grand Rapids, MI 1998.
25. Berthet B, Sugarbaker TA, Chang D et al.: Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment. *Eur J Cancer* 1999; 35: 413–419.
26. Elias D, Sideris L, Pocard M et al.: Efficacy of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in colorectal peritoneal carcinomatosis. Preliminary results in 24 patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 781–785.

## Jaka jest optymalna terapia pierwszej linii dla chorych na zaawansowanego raka jajnika?

### What first-line therapy is optimal for patients with advanced ovarian cancer?

Klinika Ginekologii Operacyjnej, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska  
Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Rafał Moszyński, Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, tel.: + 48 61 841 94 90, e-mail: rafalmoszynski@gmail.com

Surgical Gynecology Unit, Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecologic Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland  
Correspondence: Rafał Moszyński, MD, PhD, Surgical Gynecology Unit, Poznan University of Medical Sciences, Polna 33, 60-535 Poznań, Poland, tel.: + 48 61 841 94 90, e-mail: rafalmoszynski@gmail.com

#### Streszczenie

Rak jajnika wciąż stanowi poważny problem kliniczny. Odsetek 5-letnich przeżyć w grupie pacjentek z rakiem jajnika sięga zaledwie 46%, a odsetek chorych z zaawansowanym rakiem jajnika (w III i IV stopniu według International Federation of Gynecology and Obstetrics) to aż 70%. U pacjentek z podejrzeniem złośliwego guza jajnika bardzo ważne są postawienie prawidłowej diagnozy, potwierdzenie rozpoznania w badaniu histopatologicznym i zaplanowanie leczenia. W procesie diagnostycznym należy ocenić, czy istnieje możliwość wykonania całkowitej cytoredukcji, gdyż jedynie takie leczenie jest optymalne dla pacjentki. Po leczeniu operacyjnym chora najczęściej otrzymuje chemioterapię według schematu paklitaksel i karboplatyna w 6 kursach co 3 tygodnie. W niektórych przypadkach możliwe jest łączenie chemioterapii dożylną i dootrzewnową. Najnowsze badania wykazały również korzyści płynące z dodawania leków antyangiogennych, takich jak bevacizumab, do chemioterapii, co wiąże się z przedłużeniem przeżycia bez nawrotu choroby średnio o 4 miesiące. Najczęstszymi powikłaniami leczenia antyangiogenego okazały się białkomocz i nadciśnienie tętnicze. Gdy przeprowadzenie pierwotnej cytoredukcji u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika jest niemożliwe, stosuje się chemioterapię neoadiuwantową, zazwyczaj według schematu paklitaksel i karboplatyna. Wyniki leczenia są podobne do tych uzyskiwanych w grupie chorych poddanych pierwotnej nieoptymalnej resekcji, natomiast umieralność okołoperacyjna jest znacząco mniejsza. Po 3 kursach terapii można rozważyć operację cytoredukcyjną. W przypadku stosowania leków antyangiogennych ważne jest zachowanie 6-tygodniowego okresu bez podawania bevacizumabu przed operacją i po niej – lek ma bowiem negatywny wpływ na gojenie się rany pooperacyjnej.

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, leczenie operacyjne, chemioterapia, leczenie antyangiogenne

#### Abstract

Ovarian carcinoma remains a serious clinical challenge. Five-year survival rates in patients with ovarian carcinoma reach merely 46%, while the rate of patients diagnosed with advanced ovarian carcinoma (stage III and IV according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics) amounts to 70%. It is very important to establish the correct diagnosis, confirm it histopathologically, and plan treatment in patients suspected of having a malignant ovarian tumor. In the diagnostic process, one should assess whether complete cytoreduction is possible, as this is the only optimal therapy for patients. After surgery, patients usually receive chemotherapy, typically paclitaxel and carboplatin in 6 courses every 3 weeks. In certain cases, intravenous chemotherapy can be combined with intraperitoneal therapy. The latest studies have also shown benefits of adding antiangiogenic agents, such as bevacizumab, to chemotherapy. This modification is associated with prolonged recurrence-free survival by approximately 4 months. The most common complications of antiangiogenic therapy are proteinuria and hypertension. When it is not possible to perform primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients, neoadjuvant chemotherapy, usually including paclitaxel and carboplatin, can be applied. Treatment outcomes are similar to those obtained in patients with suboptimal primary resection, whilst perioperative mortality is significantly lower. Debulking surgery can be reconsidered after 3 courses of chemotherapy. In patients using antiangiogenic agents, such as bevacizumab, it is important to maintain a 6-week drug-free interval before and after surgery, as this drug affects operative wound healing.

**Keywords:** ovarian carcinoma, surgery, chemotherapy, antiangiogenic therapy

## WSTĘP

Rak jajnika wciąż stanowi poważny problem kliniczny. Odsetek 5-letnich przeżyć w grupie pacjentek z tym nowotworem złośliwym sięga zaledwie 46%<sup>(1)</sup>. Zdecydowanie gorsze wyniki leczenia uzyskuje się wtedy, gdy w momencie postawienia diagnozy choroba jest już zaawansowana. Odsetek chorych, u których rozpoznaje się raka jajnika w III lub IV stopniu klinicznego zaawansowania (według klasyfikacji International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), wynosi około 70%<sup>(2)</sup>. Stopień III obejmuje guzy jednego lub obu jajników albo jajowodów, może to być również pierwotny rak otrzewnej z przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub przerzutami do węzłów chłonnych zaotrzewnowych. Według najnowszej klasyfikacji z 2017 roku w obrębie tej grupy wyróżniamy podgrupy IIIA, IIIB i IIIC. Podgrupa IIIA obejmuje stopień zaawansowania IIIA1, z przerzutami nowotworowymi tylko w węzłach chłonnych zaotrzewnowych, potwierdzonymi cytologicznie lub histologicznie [przerzuty wielkości  $\leq 10$  mm – IIIA1(i), przerzuty  $>10$  mm – IIIA1(ii)], oraz stopień IIIA2, z mikroskopowymi przerzutami do otrzewnej (poza miednicą mniejszą), z przerzutami do węzłów chłonnych zaotrzewnowych lub bez nich. Stopnie FIGO IIIB i IIIC charakteryzują się makroskopowymi (IIIB:  $\leq 2$  cm, IIIC:  $>2$  cm) przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą, włączając torebkę wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu, niezależnie od tego, czy istnieją przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych. Stopień IV obejmuje odległe przerzuty, wyłączając przerzuty do otrzewnej. W podgrupie IVA obserwuje się wysięk w jamie opłucznej z potwierdzoną cytologicznie obecnością komórek nowotworowych, a w podgrupie IVB – przerzuty do mięszu wątroby i śledziony oraz przerzuty do narządów poza jamą brzuszną (włączając węzły pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną), a także zajęcie naciekiem nowotworowym całej grubości jelita. Chore z zaawansowanym rakiem jajnika wymagają kompleksowego, wielodyscyplinarnego leczenia, które zapewni im możliwie największą szansę na przeżycie.

## DIAGNOZA

W przypadku pacjentek z podejrzeniem złośliwego guza jajnika bardzo ważne są uzyskanie właściwej diagnozy, potwierdzenie rozpoznania w badaniu histopatologicznym i opracowanie planu leczenia onkologicznego. W procesie diagnostycznym stosuje się badanie ultrasonograficzne, które – jeśli zostanie wykonane przez doświadczonego klinicystę – gwarantuje najlepsze wartości czułości i swoistości w ocenie ryzyka złośliwości guzów jajnika<sup>(3)</sup>.

Można również przeprowadzić inne badania obrazowe, takie jak pozytonowa tomografia emisyjna wraz z tomografią komputerową (*positron emission tomography/computed tomography*, PET/CT), oraz badania laboratoryjne.

## INTRODUCTION

Ovarian carcinoma still remains a serious clinical challenge. Five-year survival in patients with this malignancy reaches merely 46%<sup>(1)</sup>. Significantly worse treatment outcomes are obtained when the disease is already advanced at the diagnosis. The percentage of patients diagnosed with stage III or IV ovarian cancer (in the classification of the International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) is approximately 70%<sup>(2)</sup>. Stage III encompasses tumors of one or two ovaries or fallopian tubes. It may also refer to primary peritoneal cancer with peritoneal metastases beyond the pelvis and/or metastases in the retroperitoneal lymph nodes. In the latest classification, from 2017, this group is divided into subgroups IIIA, IIIB and IIIC. The IIIA subgroup encompasses stage IIIA1 with cytologically or histologically proven metastases only within the retroperitoneal lymph nodes [metastases  $\leq 10$  mm – IIIA1(i), metastases  $>10$  mm – IIIA1(ii)], and stage IIIA2 with microscopic metastases to the peritoneum (beyond the pelvis minor) with or without metastases to the retroperitoneal lymph nodes. Stages FIGO IIIB and IIIC are characterized by macroscopic peritoneal metastases (IIIB:  $\leq 2$  cm, IIIC:  $>2$  cm) beyond the pelvis, including involvement of the capsule of the liver and spleen without parenchymal infiltration with or without retroperitoneal lymph node metastases. Stage IV encompasses distant metastases, excluding peritoneal metastases. In the subgroup IVA, there is pleural effusion with cytologically proven presence of cancer cells, while group IVB is characterized by metastases to the hepatic and splenic parenchyma and extra-abdominal metastases (including inguinal lymph nodes and lymph nodes beyond the abdominal cavity) as well as involvement of the full-thickness bowel. Patients with advanced ovarian cancer require comprehensive multidisciplinary treatment that would offer the best chances for survival.

## DIAGNOSIS

It is very important to establish the correct diagnosis, confirm it histopathologically, and develop a treatment plan in patients suspected of having a malignant ovarian tumor. The diagnostic process involves an ultrasound examination which, when performed by an experienced clinician, offers the best sensitivity and specificity in the assessment of the malignancy risk of ovarian tumors<sup>(3)</sup>.

Other imaging modalities, such as positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), and laboratory tests can be ordered as well. In patients with unclear ultrasonographic presentation, CA-125 and HE4 values can be used to calculate the ROMA score. This seems particularly important in young women, but the accuracy of this method is not superior to the accuracy of subjective ultrasound assessment. Moreover, it is recommended to

U chorych z niejasnym obrazem ultrasonograficznym można wykorzystać oznaczenia stężeń CA-125 i HE4, na których podstawie oblicza się wartości algorytmu ROMA. Wydaje się to szczególnie ważne u młodych kobiet, jednak dokładność tej metody nie przewyższa dokładności subiektywnej oceny ultrasonograficznej. Ponadto zaleca się, aby u wszystkich pacjentek oceniać ryzyko genetyczne, lecz nie powinno to opóźniać rozpoczęcia leczenia pierwotnego. W procesie diagnostycznym trzeba ocenić, czy istnieje możliwość wykonania całkowitej cytoredukcji, bo jedynie takie leczenie jest optymalne dla chorej<sup>(4)</sup>. W wyniku zabiegu chirurgicznego ustala się stopień zaawansowania choroby i weryfikuje możliwość przeprowadzenia całkowitej cytoredukcji. Po leczeniu operacyjnym rozpoczyna się leczenie systemowe.

## LECZENIE OPERACYJNE

Przeprowadzenie pierwotnej operacji i dokonanie oceny zaawansowania choroby przez ginekologa onkologicznego zwiększają szansę na powodzenie leczenia i poprawiają rokowania<sup>(5)</sup>. Po zabiegu chirurgicznym bardzo ważne jest histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania. Przy zaawansowanym raku jajnika można zastosować leczenie neoadiuwantowe, które powinien prowadzić ośrodek ginekologii onkologicznej. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (*progression-free survival*, PFS) i czas przeżycia całkowitego (*overall survival*, OS) zależą od wielkości resztek nowotworu pozostawionych po operacji. Przy braku pozostałości tkanki nowotworowej średnia przeżycia wynosi 99,1 miesiąca, a jeżeli resztki mają wielkość >10 mm, spada do 29,6 miesiąca<sup>(6)</sup>. Występuje też zależność między OS a referencyjnością ośrodka prowadzącego leczenie<sup>(7)</sup>. W ośrodkach rekomendowanych przez National Cancer Institute (NCI) średnia OS wynosi 77,9 miesiąca, w innych dużych ośrodkach – 51,9 miesiąca, a w ośrodkach mniejszych – 43,4 miesiąca<sup>(7)</sup>. W zaawansowanym raku jajnika wskazana jest maksymalna cytoredukcja bez pozostawienia choroby resztkowej, ewentualnie z pozostałościami tkanki nowotworowej nie większymi niż 1 cm<sup>3</sup><sup>(4)</sup>. Zaleca się wycięcie macicy z przydatkami, usunięcie sieci większej i zmienionych węzłów chłonnych. W stopniach zaawansowania do IIIB stosuje się limfadenektomię miedniczną i paraaortalną. U pacjentek z guzem jajnika w stopniu II lub III i niskoobjętościową chorobą resztkową po operacji cytoredukcyjnej istnieje możliwość zastosowania terapii dootrzewnowej<sup>(8)</sup>. U kobiet tych należy rozważyć implantację cewnika dootrzewnowego jednocześnie z operacją pierwotną. Jeśli choroba ewidentnie przekracza obszar miednicy mniejszej, pobranie płynu i wymazów do badania cytologicznego nie jest konieczne, gdyż wyniki tych badań nie zmieniają stopnia zaawansowania ani postępowania terapeutycznego. W celu optymalnej cytoredukcji można poszerzyć zakres operacji o resekcję nacieków w obrębie przepony i otrzewnej, a także o częściową resekcję jelita, wątroby, pęcherza moczowego i żołądka oraz

assess genetic risk in all patients, but this should not delay primary treatment. In the diagnostic process, one should assess whether complete cytoreduction is possible, as this is the only optimal therapy for patients<sup>(4)</sup>. Surgery is the basis of disease staging and verification whether complete cytoreduction can be performed. Systemic therapy follows surgery.

## SURGERY

Primary surgery and precise staging by a gynecologic oncologist increase the chance for successful treatment and improve prognosis<sup>(5)</sup>. After surgery, it is imperative to verify the diagnosis with a histopathological examination. In advanced ovarian carcinoma, one may apply neoadjuvant treatment that should be implemented in a gynecologic oncology center. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) depend on the size of residual disease after surgery. When there is no residual tumor, the mean survival reaches 99.1 months, but when the residual tumor is >10 mm, survival declines to 29.6 months<sup>(6)</sup>. Moreover, there is a relationship between OS and the referral level of the treatment center<sup>(7)</sup>. In centers recommended by the National Cancer Institute (NCI), the mean OS reaches 77.9 months, while in other large centers, it is 51.9 months, and in smaller centers – 43.4 months<sup>(7)</sup>. In advanced ovarian cancer, maximal cytoreduction without residual disease, or with residual tumor that is not larger than 1 cm<sup>3</sup>, is recommended<sup>(4)</sup>. The uterus, adnexa, greater omentum, as well as any involved lymph nodes should be removed. In stages up to IIIB, pelvic and para-aortic lymphadenopathy is performed. Patients with stage II or III ovarian tumor and slight residual disease after cytoreductive surgery can be candidates for intraperitoneal therapy<sup>(8)</sup>. These women can have an intraperitoneal catheter implanted during the primary surgery. If the disease clearly extends beyond the pelvis minor, collection of fluid and smears for a cytological examination is not necessary as their results will not change disease advancement or therapeutic management. In order to achieve optimal cytoreduction, the extent of surgery can be broadened to include resection of infiltrations within the diaphragm and peritoneum as well as partial resection of the bowel, liver, urinary bladder and stomach, and splenectomy. In some cases, exenteration is required. At the beginning of the surgery, one should evaluate the stage of the disease (in the pelvis, midabdomen and epigastric region), and any residual disease (volume and number) should be described postoperatively. In patients with advanced cancer (FIGO stage III or IV) who are not candidates for surgery, neoadjuvant therapy may be considered based on biopsy results (or sometimes based on peritoneal fluid evaluation). Endoscopic techniques should be used solely for operability assessment<sup>(9)</sup>. Diagnostic laparoscopy significantly lowers the number of futile laparotomies in patients with suspected ovarian tumors (10% vs. 39%)<sup>(9)</sup>.

usunięcie śledziona. W niektórych przypadkach konieczne okazuje się wytrzewienie. Na początku operacji należy dokonać oceny zaawansowania choroby (w miednicy, śródbrzuszu i nadbrzuszu), a po operacji – opisać pozostałości (wielkość i liczba). U pacjentek z zaawansowanym procesem nowotworowym (III lub IV stopień FIGO), które nie kwalifikują się do operacji, na podstawie histopatologicznych wyników biopsji (a niekiedy jedynie oceny płynu otrzewnowego) można rozważyć terapię neoadiuwantową. Techniki endoskopowe powinny być stosowane wyłącznie w ramach oceny operacyjności<sup>(9)</sup>. Laparoscopia diagnostyczna istotnie zmniejsza liczbę daremnych laparotomii u pacjentek z podejrzeniem zaawansowanego raka jajnika (10% vs 39%)<sup>(9)</sup>.

### LECZENIE POOPERACYJNE

Według wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej jako leczenie pooperacyjne stosuje się kilka rodzajów chemioterapii systemowej pierwszej linii. Chemioterapia IV/IP (*intravenous/intraperitoneal*) jest kombinacją chemioterapii dożylniej i dootrzewnej, a w jej ramach podaje się paklitaksel (135 mg/m<sup>2</sup> IV d1), cisplatynę (75–100 mg/m<sup>2</sup> IP d2) i ponownie paklitaksel (60 mg/m<sup>2</sup> IP d8) w 6 cyklach co 3 tygodnie. W dożylniej chemioterapii pierwszej linii istnieje możliwość zastosowania kilku rodzajów leczenia. Jeden z nich to paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup> IV d1) i karboplatyna AUC 5–6 IV w 6 cyklach co 3 tygodnie. Inną opcją jest zastosowanie zagęszczenia dawki (*dose-dense chemotherapy*, DDC) – podaje się wówczas paklitaksel w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> IV d1, d8, d15 i karboplatynę AUC 5–6 IV d1 w cyklach jak wyżej. Można również podawać paklitaksel w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> IV i karboplatynę AUC 2 IV w 18 cyklach w odstępach tygodniowych. Alternatywą powyższych schematów jest wariant: docetaksel (60–75 mg/m<sup>2</sup> IV d1) i karboplatyna AUC 5–6 IV w 6 cyklach co 3 tygodnie. Alternatywnie stosuje się także karboplatynę AUC 5 IV i pegylovaną liposomalną doksorubicynę (30 mg/m<sup>2</sup>) w 6 cyklach co 4 tygodnie. Kolejnymi opcjami leczenia pierwszego rzutu u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika są schematy: a) paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> IV d1, karboplatyna AUC 5–6 IV oraz bewacyzumab (ICON7 i GOG 218; 7,5 mg/kg IV) w 5–6 cyklach co 3 tygodnie, a następnie kontynuacja bewacyzumabu przez kolejne 12 cykli; b) paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> IV d1, karboplatyna AUC 6 IV w 6 cyklach co 3 tygodnie z włączeniem od 2. cyklu bewacyzumabu (15 mg/kg) przez 22 cykle w przerwach 3-tygodniowych. Ten ostatni schemat jest najczęściej stosowany u polskich pacjentek z zaawansowanym, nieoptymalnie zoperowanym rakiem jajnika, gdyż kwalifikuje się on do programu lekowego. W Polsce do programu włączane są chore z rakiem jajnika w stopniu III według FIGO z chorobą resztkową >1 cm po zabiegu cytoredukcyjnym i chore w stopniu IV.

### POSTOPERATIVE TREATMENT

According to the guidelines of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society, several types of adjuvant first-line chemotherapy can be used. The recommended IV/IP (*intravenous/intraperitoneal*) therapy is a combination of intravenous and intraperitoneal chemotherapy, which includes paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> IV d1), cisplatin (75–100 mg/m<sup>2</sup> IP d2) and paclitaxel again (60 mg/m<sup>2</sup> IP d8) in 6 cycles every 3 weeks. As for intravenous first-line chemotherapy, there are several types of treatment available. One of them includes paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> IV on d1) and carboplatin AUC 5–6 IV in 6 cycles every 3 weeks. Another option is dose-dense chemotherapy (DDC) which involves paclitaxel at a dose of 80 mg/m<sup>2</sup> IV on d1, d8 and d15, and carboplatin AUC 5–6 IV on d1 in cycles as above. Other doses can be 60 mg/m<sup>2</sup> IV for paclitaxel and AUC 2 IV for carboplatin in 18 cycles with one-week intervals. An alternative for all the above-mentioned regimens is docetaxel (60–75 mg/m<sup>2</sup> IV d1) and carboplatin AUC 5–6 IV in 6 cycles every 3 weeks. Moreover, carboplatin AUC 5 IV and pegylated liposomal doxorubicin (30 mg/m<sup>2</sup>) in 6 cycles every 4 weeks are also used. Other first-line treatment options in patients with advanced ovarian carcinoma include the following regimens: a) paclitaxel at a dose of 175 mg/m<sup>2</sup> IV on d1, carboplatin AUC 5–6 IV and bevacizumab (ICON7 and GOG 218; 7.5 mg/kg IV) in 5–6 cycles every 3 weeks followed by bevacizumab for the subsequent 12 cycles; b) paclitaxel at a dose of 175 mg/m<sup>2</sup> IV on d1, carboplatin AUC 6 IV in 6 cycles every 3 weeks and bevacizumab (15 mg/kg) added from cycle 2 for 22 cycles with 3-week intervals. The last mentioned regimen is the most common in Polish patients with advanced ovarian carcinoma after suboptimal surgery as it falls within a drug prescription program. In Poland, the program covers FIGO stage III ovarian cancer patients with residual disease >1 cm after cytoreductive surgery, and stage IV patients.

### ANTIANGIOGENIC THERAPY IN OVARIAN CANCER

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a key promoter of angiogenesis and disease progression in epithelial ovarian carcinoma. Bevacizumab is a monoclonal antibody that acts as a VEGF inhibitor. The usefulness of this antibody in patients with epithelial ovarian carcinoma has been verified by research. A cohort of 1,873 patients was divided into three groups with three different first-line chemotherapies. All groups were administered paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) and carboplatin AUC 6 in 6 cycles every 3 weeks. From treatment cycle 2, the first group ( $n = 625$ ) received placebo, while the second ( $n = 625$ ) and third groups ( $n = 623$ ) were given bevacizumab (15 mg/kg). Subsequently, from cycle 7 to 22 every 3 weeks, the first

## TERAPIA ANTYANGIOGENNA RAKU JAJNIKA

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) jest kluczowym promotorem angiogenezy i postępu choroby w nabłonkowym raku jajnika. Bewacyzumab to przeciwciało monoklonalne, które działa jako inhibitor VEGF. Przeprowadzono badania w celu sprawdzenia przydatności tego przeciwciała w leczeniu chorych z nabłonkowym rakiem jajnika. Kohortę ( $n = 1873$ ) podzielono na trzy grupy, w których zastosowano trzy różne chemioterapie pierwszej linii. Wszystkie grupy otrzymały paklitaksel ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) i karboplatinę AUC 6 w 6 cyklach co 3 tygodnie. Od drugiego cyklu leczenia w pierwszej grupie ( $n = 625$ ) włączono placebo, natomiast w drugiej ( $n = 625$ ) i trzeciej ( $n = 623$ ) podawano bewacyzumab ( $15 \text{ mg/kg}$ ). Następnie od 7. do 22. cyklu co 3 tygodnie w pierwszej i drugiej grupie podawano jedynie placebo, a w trzeciej grupie kontynuowano podawanie samego bewacyzumabu ( $15 \text{ mg/kg}$ ). Stwierdzono, że zastosowanie bewacyzumabu w trakcie chemioterapii paklitakseliem i karboplatiną oraz do 10 miesięcy po niej wydłuża okres przeżycia bez nawrotu choroby średnio o 4 miesiące<sup>(10)</sup>. Podobne wyniki uzyskano w kohorcie ( $n = 764$ ) chorych z guzem jajnika – dodanie bewacyzumabu do chemioterapii również znacząco wydłużyło okres przeżycia bez nawrotu choroby<sup>(11)</sup>. W innych badaniach klinicznych zastosowanie chemioterapii z udziałem tego leku u pacjentek ze złym rokowaniem (po nieoptymalnej cytoredukcji guza) wydłużyło całkowite przeżycie średnio o 4,7 miesiąca w porównaniu z konwencjonalną terapią<sup>(12)</sup>. W ramach międzynarodowego projektu ROSiA zbadano też działania niepożądane bewacyzumabu w długoterminowej (>15 miesięcy) terapii, a w ocenie skuteczności porównywano PFS i OS<sup>(13)</sup>. Częstymi objawami niepożądanymi były białkomocz i nadciśnienie tętnicze, jednak stosunkowo niewiele osób przerwało leczenie z tego powodu. Czas terapii bewacyzumabem w badaniu ROSiA jest najdłuższym poddanym dotąd obserwacji, a mediana PFS – najdłuższą osiągniętą w pierwszej linii terapii zawierającej bewacyzumab: ogółem 25,5 miesiąca, a w podgrupie wysokiego ryzyka – 18,3 miesiąca<sup>(14)</sup>. Wyniki uzyskane w projekcie ROSiA pokazują, że przedłużona terapia bewacyzumabem (do progresji u jednej trzeciej chorych i przez 2 lata u 29%) jest stosunkowo dobrze tolerowana i może być stosowana w terapii raka jajnika<sup>(14)</sup>.

## CHEMIOTERAPIA INDUKCYJNA (NEOADIUWANTOWA)

Chemioterapię neoadiuwantową stosuje się wtedy, gdy przeprowadzenie pierwotnej cytoredukcji u pacjentek z III i IV stopniem zaawansowania choroby jest niemożliwe. Do takiego leczenia kwalifikuje się chore z histologicznym potwierdzeniem raka jajnika, guzem w przydatkach oraz stosunkiem CA-125 do CEA 25:1. Zasadne jest stosowanie

and second groups received only placebo, while the third group patients were given only bevacizumab ( $15 \text{ mg/kg}$ ). It was concluded that bevacizumab used during paclitaxel/carboplatin chemotherapy and up to 10 months after prolongs recurrence-free survival by a mean of 4 months<sup>(10)</sup>. Similar outcomes have been obtained in a cohort of 764 patients with ovarian cancer: bevacizumab added to chemotherapy is associated with significantly prolonged recurrence-free survival<sup>(11)</sup>. Other clinical trials have found that chemotherapy with bevacizumab administered to patients with poor prognosis (after suboptimal cytoreduction) prolongs overall survival by approximately 4.7 months compared with the conventional therapy<sup>(12)</sup>. Moreover, adverse effects of bevacizumab used in long-term (>15 months) therapy and efficacy based on PFS and OS have been analyzed in the international ROSiA project<sup>(13)</sup>. Common adverse events were proteinuria and hypertension, but relatively few patients discontinued the therapy because of these complications. The bevacizumab therapy duration in the ROSiA trial is the longest observed thus far, while median PFS is the longest survival achieved so far in first-line therapy with bevacizumab: it reached 25.5 months in the entire group and 18.3 months in the high risk group<sup>(14)</sup>. The results of the ROSiA project show that prolonged bevacizumab therapy (up to progression in one third of patients and for 2 years in 29% of patients) is relatively well-tolerated and may be used in ovarian cancer treatment<sup>(14)</sup>.

## INDUCTION (NEOADIUWANT) CHEMOTHERAPY

Neoadjuvant chemotherapy is used when it is not possible to perform primary cytoreductive surgery in patients with stage III and IV disease. The candidates for this therapy are women with histologically proven ovarian carcinoma, adnexal tumor and CA-125 to CEA ratio of 25:1. It seems sensible to use initial neoadjuvant chemotherapy according to the typical paclitaxel/carboplatin regimen. Treatment outcomes are similar to those obtained in patients undergoing suboptimal primary resection, whilst perioperative mortality is significantly lower. After 3 courses of neoadjuvant therapy, one may consider interval debulking surgery (IDS). In other clinical situations, there are no indications for neoadjuvant chemotherapy in ovarian carcinoma patients<sup>(15,16)</sup>.

The EORTC 55971 trial, the aim of which was to compare survival after neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery, included 670 patients with FIGO stage III or IV disease<sup>(17)</sup>. The study showed no difference in overall survival<sup>(17)</sup>. Another study in which the impact of neoadjuvant chemotherapy was compared with primary debulking surgery was the CHORUS trial<sup>(18)</sup>. The most significant endpoint was mortality at 28 days after therapeutic intervention: 0.5% after neoadjuvant chemotherapy and 5.6% after primary debulking surgery. More than three

wstępnej neoadiuwantowej chemioterapii według typowego schematu z paklitaksem i karboplatiną. Wyniki leczenia są podobne do tych, które uzyskuje się w grupie chorych poddanych pierwotnej nieoptymalnej resekcji, natomiast umieralność okołoperacyjna jest znacząco mniejsza. Po 3 kursach terapii neoadiuwantowej można rozważyć przeprowadzenie operacji cytoredukcyjnej (*interval debulking surgery*, IDS). W innych sytuacjach klinicznych nie ma wskazań do neoadiuwantowej chemioterapii u pacjentek z rakiem jajnika<sup>(15,16)</sup>.

Do badania EORTC 55971, mającego na celu porównanie przeżycia chorych po chemioterapii neoadiuwantowej i po pierwotnej cytoredukcji, włączono 670 pacjentek w stopniu III lub IV według FIGO<sup>(17)</sup>. Badanie wykazało brak różnicy w czasie całkowitego przeżycia<sup>(17)</sup>. Kolejnym badaniem analizującym wpływ chemioterapii neoadiuwantowej w porównaniu z pierwotną cytoredukcją jest CHORUS<sup>(18)</sup>. Najważniejszym punktem końcowym była śmiertelność w okresie 28 dni od interwencji terapeutycznej: po podaniu chemioterapii neoadiuwantowej wynosiła ona 0,5%, natomiast po pierwotnej cytoredukcji – 5,6%. Więcej niż trzy powikłania rozwijały się po przyjęciu neoadiuwantowej chemioterapii w 14%, natomiast po pierwotnej cytoredukcji – w 24% przypadków. Wypis pooperacyjny następował wcześniej niż w 14. dobie w 92% przypadków po otrzymaniu chemioterapii neoadiuwantowej i w 74% po pierwotnej cytoredukcji<sup>(18)</sup>.

Badanie ANTHALYA miało na celu ocenę zasadności stosowania bewacyzumabu połączonego z chemioterapią karboplatiną–paklitaksel w leczeniu neoadiuwantowym, mierzonej na podstawie możliwości całkowitej resekcji zmiany (IDS). Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii neoadiuwantowej pozwoliło uzyskać zachęcający odsetek (58,6%) kompletnej cytoredukcji (*complete resection rate*, CRR) w IDS u pacjentek w stopniu FIGO IIIC/IV z nowotworem pierwotnie uznanym za nieoperacyjny. Wyniki sugerują, że bewacyzumab może być bezpiecznie dodawany do chemioterapii neoadiuwantowej u chorych z rakiem pierwotnie nieoperacyjnym. Należy jednak zachować ostrożność i co najmniej 6-tygodniowy okres bez leku przed operacją i po niej z uwagi na niekorzystny wpływ bewacyzumabu na proces gojenia się ran<sup>(19)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Najistotniejsze dla wyników leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika jest przeprowadzenie całkowitej cytoredukcji. Leczenie systemowe pierwszej linii w niektórych przypadkach może polegać na kombinacji terapii dootrzewnowej i dożylniej. Zdecydowana większość chorych odnosi korzyść w wyniku zastosowania schematów chemioterapii proponowanych w wytycznych. Dodanie do chemioterapii leków antyangiogennych poprawia wyniki leczenia – w wybranych podgrupach pacjentek wydłuża to nawet okres całkowitego przeżycia.

complications after administration of neoadjuvant chemotherapy occurred in 14% of patients compared with 24% of women after primary cytoreductive surgery. The earliest postoperative discharge occurred on day 14 in 92% of patients who received neoadjuvant chemotherapy and in 74% of patients after primary cytoreductive surgery<sup>(18)</sup>.

The aim of the ANTHALYA trial was to assess the sensibility of using bevacizumab combined with carboplatin/paclitaxel chemotherapy in neoadjuvant therapy. It was measured on the basis of total tumor resectability (IDS). Adding bevacizumab to neoadjuvant chemotherapy resulted in an encouraging complete resection rate (CRR) of 58.6% in IDS in FIGO IIIC/IV patients with cancer primarily considered inoperable. The results suggest that bevacizumab may be safely added to neoadjuvant chemotherapy in patients with primarily inoperable cancer. However, caution must be exercised and at least a 6-week bevacizumab-free interval observed before and after surgery due to adverse effects of the drug on the wound healing process<sup>(19)</sup>.

## CONCLUSION

Complete cytoreduction is the most significant factor affecting outcomes in patients with advanced ovarian carcinoma. In certain cases, first-line systemic treatment can involve a combination of intraperitoneal and intravenous therapy. A considerable majority of patients benefit from chemotherapy regimens proposed in guidelines. Adding antiangiogenic agents to chemotherapy improves treatment outcomes by prolonging overall survival in selected patient subgroups.

### Conflict of interest

*The publication has been prepared on the basis of a lecture called: "What first-line therapy is optimal for patients with advanced ovarian cancer?," presented during the Gynecologic Oncology – Controversies conference (Poznan, May 18–19, 2018). The lecture was sponsored by Roche.*

### Piśmiennictwo / References

1. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2014. Updated April 2, 2018. Available from: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/).
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7–30.
3. Meys EM, Kaijser J, Kruitwagen RF et al.: Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016; 58: 17–29.
4. Fleming GF, Seidman JD, Yemelyanova A et al.: Epithelial ovarian cancer. In: Chi DS, Berchuck A, Dizon DS et al. (eds): *Principles and Practice in Gynecologic Oncology*. 7th ed., Wolters Kluwer, Philadelphia 2017: 611–705.
5. du Bois A, Quinn M, Thigpen T et al.; Gynecologic Cancer Inter-group; AGO-OVAR; ANZGOG; EORTC; GEICO; GINECO; GOG; JGOG; MRC/NCRI; NCIC-CTG; NCI-US; NSGO; RTOG; SGCTG; IGCS; Organizational team of the two prior International OCCC: 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic

### Konflikt interesów

Publikacja została przygotowana na podstawie wykładu „Jaka jest optymalna terapia pierwszej linii dla chorych na zaawansowanego raka jajnika”, przedstawionego na konferencji *Ginekologia Onkologiczna – Kontrowersje* (Poznań, 18–19.05.2018 r.). Wykład był sponsorowany przez firmę Roche.

- Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 8: viii7–viii12.
6. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al.: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244.
  7. Bristow RE, Chang J, Zogas A et al.: Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 940–950.
  8. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al.; Gynecologic Oncology Group: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
  9. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R et al.: Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 613–621.
  10. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al.; Gynecologic Oncology Group: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473–2483.
  11. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al.; ICON7 Investigators: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–2496.
  12. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J et al.; ICON7 trial investigators: Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 928–936.
  13. Oza AM, Selle F, Davidenko I et al.: Efficacy and safety of bevacizumab-containing therapy in newly diagnosed ovarian cancer: ROSIA single-arm phase 3B study. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 50–58.
  14. ROSIA: a single-arm study in more than 1000 patients (pts) receiving front-line bevacizumab (BEV) + chemotherapy (CT) for ovarian cancer (OC). Available from: <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2012/ROSLA-a-single-arm-study-in-more-than-1000-patients-pts-receiving-front-line-bevacizumab-BEV-chemotherapy-CT-for-ovarian-cancer-OC>.
  15. Kehoe S, Hook J, Nankivell M et al.: Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 249–257.
  16. Markman M, Liu PY, Wilczynski S et al.: Southwest Oncology Group; Gynecologic Oncology Group: Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2460–2465.
  17. Vergote I, Tropé CG, Amant F et al.; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group: Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943–953.
  18. Kehoe S, Hook J, Nankivell M et al.: ASCO Annual Meeting, 2013. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2013; 31 (Suppl): Abstract 5500.
  19. Rouzier R, Gouy S, Selle F et al.: Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer* 2017; 70: 133–142.



Janina Markowska<sup>1</sup>, Zbigniew Kojs<sup>2</sup>, Damian Twardawa<sup>3</sup>

## Komórki macierzyste raka jako tarcza dla terapii celowanej

### Cancer stem cells in targeted therapy

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Onkologii, Oddział Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

<sup>3</sup> Swedish Orphan Biovitrum, Warszawa, Polska

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

<sup>1</sup> Division of Oncology, Department of Gynecologic Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

<sup>2</sup> Department of Gynecologic Oncology, Center of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Krakow Branch, Krakow, Poland

<sup>3</sup> Swedish Orphan Biovitrum, Warsaw, Poland

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

Jedną z przyczyn niepowodzeń leczenia chorych na nowotwory złośliwe jest istnienie komórek macierzystych raka (*cancer stem cells*, CSCs). Stanowią one tylko 2% masy guza, ale mają unikalne właściwości, takie jak samoodnawianie, nieograniczona proliferacja, niesymetryczne podziały i przebywanie w stanie utajenia (*dormant cells*). Komórki macierzyste raka są odporne na standardowe leczenie (chemio- i radioterapię), powodują więc progresję raka, przerzutowanie i nawroty. Mają swoiste biomarkery, na których podstawie identyfikuje się je oraz izoluje. Do najczęściej wykrywanych markerów w raku piersi, jajnika, endometrium, a także w innych lokalizacjach narządowych należą: CD44+, C117 (c-Kit), CD133+ (promina), ALDH1 (dehydrogenaza aldehydowa 1), Oct-4 (POU5F1), nestyna i BMI1. Komórki macierzyste raka korzystają z licznych szlaków sygnalowania (Wnt, SHH – *sonic hedgehog homologue*, PI3K/AKT/mTOR). Badania wykazały, że można uzyskać kliniczną korzyść, stosując salinomycynę (antybiotyk wyizolowany ze *Streptomyces albus*) albo lek przeciwcukrzycowy – metforminę. Trwają badania nad terapią celowaną: tarczą mogą być zarówno biomarkery komórek macierzystych raka, jak i szlaki sygnalowania (lub ich składowe), z których one korzystają. W centrum zainteresowania są również mikroRNA, koordynujące ekspresję wielu genów, i strategie metaboliczne celowane na mitochondria komórkowe.

**Słowa kluczowe:** CSCs, biomarkery CSCs, szlaki sygnalizacyjne, salinomycyna, metformina

#### Abstract

Cancer stem cells (CSCs) are one of the causes of failure in the treatment of patients with malignant tumors. Although these cells account for only about 2% of the tumor mass, they possess unique properties, such as self-renewal, unlimited proliferation, asymmetric cell division and the ability to form dormant cells. Cancer stem cells are responsible for treatment failure as they are resistant to standard anticancer treatment (chemo- and radiotherapy), leading to cancer progression, metastases and relapse. They carry specific biomarkers which enable their identification and isolation. The most common markers identified in breast, ovarian, and endometrial cancer as well as in other localizations include: CD44+, C117 (c-Kit), CD133+ (promin), ALDH1 (aldehyde dehydrogenase 1), Oct-4 (POU5F1), nestin and BMI1. Cancer stem cells take advantage of numerous signaling pathways (Wnt, SHH – *sonic hedgehog homologue*, PI3K/AKT/mTOR). Studies have demonstrated that clinical advantage can be gained using salinomycin (an antibiotic isolated from *Streptomyces albus*), or metformin, an antidiabetic drug. Research is continued on targeted therapy aimed at cancer stem cells: both cancer stem cell biomarkers or signaling pathways (their components) used by cancer stem cells may be targeted. Studies on microRNA, which coordinates the expression of multiple genes, and on metabolic strategies targeting cellular mitochondria are underway.

**Keywords:** CSCs, CSC biomarkers, signaling pathways, salinomycin, metformin

## WSTĘP

Jedną z przyczyn niepowodzeń leczenia onkologicznego jest istnienie komórek macierzystych raka (*cancer stem cells*, CSCs). Pochodzą one najprawdopodobniej z macierzystych komórek somatycznych, które uległy transformacji pod wpływem różnych czynników: genetycznych i epigenetycznych.

Według licznych badań ta mała subpopulacja niezróżnicowanych komórek, stanowiąca około 2% masy guza, ma unikalne właściwości – zdolność do samoodnowy, nieograniczonej proliferacji i przebywania w stanie nieaktywnym jako *dormant cells*. CSCs mieszczą się w niszach naczyniowych w bliskości komórek endotelialnych; biorą udział w kontaktach z licznymi molekułami mikrośrodowiska, co ułatwia im przeżycie i sprzyja nabywaniu złośliwego fenotypu<sup>(1-4)</sup>.

CSCs wpływają na inicjację raka (*cancer initiating cells*, CICs), inwazję, przerzutowanie oraz wznowę. Są odporne na standardowe leczenie onkologiczne: chemio- i radioterapię. Można je identyfikować oraz izolować, ponieważ mają charakterystyczne biomarkery, swoiste dla różnych typów raka; raki nawrotowe mogą mieć inny portret markerowy od pierwotnych<sup>(1,5-8)</sup>.

## MARKERY CSCs I ICH ZNACZENIE

W różnych typach histologicznych i różnych lokalizacjach narządowych raka często występują te same markery, które biorą udział w podtrzymaniu cech typowych dla CSCs, w tym samoodnowy, inicjacji guza i przerzutowania. Są także związane z odpowiedzią na leczenie cytostatykami, mają znaczenie prognostyczne i mogą być tarczą dla terapii celowanej<sup>(2,9-12)</sup>.

W przypadku raka piersi, jajnika, endometrium i szyjki macicy do najczęściej wykrywanych markerów należą<sup>(2,11-17)</sup>:

- CD44+, C117 (c-Kit) – znane jako komórki inicjujące raka jajnika. Ich ekspresja ma związek z niekorzystnym przebiegiem klinicznym wielu nowotworów ginekologicznych.
- CD133+ (promina), ALDH1 (dehydrogenaza aldehydowa 1) – ich ekspresja wiąże się z opornością na pochodne platyny i taksany. Stanowią niezależny czynnik prognostyczny złego rokowania.
- Oct-4 (POU5F1), nestyna, BMI1 – są czynnikami transkrypcyjnymi, mają związek z samoodnową CSCs i opornością na cytostatyki. W wielu nowotworach korelują ze złą prognozą.

## SZLAKI SYGNAŁOWANIA – ZWIĄZEK Z CSCs

Od wielu lat trwają próby eradykacji CSCs, czyli ich zniszczenia lub zróżnicowania. Terapie celowane skupiają się na szlakach sygnałowania, z których korzystają CSCs<sup>(18)</sup>. Kluczowe znaczenie dla zdolności samoodnowy i przeżycia CSCs mają następujące szlaki:

## INTRODUCTION

Cancer stem cells (CSCs) are one of the reasons for failure in anticancer treatment. They most likely derive from somatic stem cells that have undergone transformation under the influence of various genetic and epigenetic factors.

Numerous studies indicate that this small subpopulation of undifferentiated cells, which account for only about 2% of the tumor mass, has unique properties, such as self-renewal, unlimited proliferation, and the ability to form inactive dormant cells. CSCs are located in the vascular niches near the endothelial cells; they are involved in the contact between multiple microenvironmental molecules, which promotes both their survival and acquiring malignant phenotype<sup>(1-4)</sup>.

CSCs promote cancer development (cancer initiating cells, CICs), invasion, metastasis and recurrence. They are resistant to standard anticancer treatment (chemotherapy and radiation therapy). CSCs carry specific biomarkers specific for different types of cancer, which enable their identification and isolation; recurrent tumors may display other makers compared to primary tumors<sup>(1,5-8)</sup>.

## CSC MARKERS AND THEIR ROLE

The same markers that contribute to maintaining properties typical for CSCs, including self-renewal, tumor initiation and metastasis, are often found in different histological types and organ sites. They are also associated with response to cytostatic treatment, have a prognostic value and may be targets for therapy<sup>(2,9-12)</sup>.

The most commonly detected markers in breast, ovarian, endometrial and cervical cancer include<sup>(2,11-17)</sup>:

- CD44+, C117 (c-Kit) – known as cancer initiating cells. Their expression is associated with unfavorable clinical course of many gynecologic cancers.
- CD133+ (promin), ALDH1 (aldehyde dehydrogenase 1) – their expression confers resistance to platinum derivatives and taxanes. They are an independent prognostic factor for poor prognosis.
- Oct-4 (POU5F1), nestin, BMI1 – transcription factors associated with CSC self-renewal and resistance to cytostatics. They are correlated with poor prognosis in many tumors.

## SIGNALING PATHWAYS AND CSCs

For many years, attempts have been made to eradicate CSCs, i.e. to induce their destruction or differentiation. Targeted therapies focus on signaling pathways utilized by CSCs<sup>(18)</sup>. The following pathways are of key importance for CSC renewal and survival:

- Notch – a conservative pathway controlling replication, survival and differentiation of CSCs. It plays a critical role in the renewal of CSCs and is associated with angiogenesis.

- Notch – konserwatywny szlak kontrolujący replikację, przetrwanie i różnicowanie CSCs. Odgrywa krytyczną rolę w samoodnowie CSCs i ma związek z angiogenezą. Opisano próby celowane na ten szlak z wykorzystaniem mikroRNA-34a (mały niekodujący RNA złożony z 18–25 nukleotydów) i przeciwciała monoklonalnego (mA6) na modelu zwierzęcym<sup>(3,9,19)</sup>.
- Wnt – zapewnia komórkom macierzystym zdolność samoodnowy i ochronę przed różnicowaniem. Białka należące do sieci tego szlaku pozostają w ścisłym kontakcie z białkami macierzy pozakomórkowej, wpływając na ruchliwość i adhezję komórek. Ze szlakiem Wnt związany jest gen supresorowy *PTEN*, którego mutacja decyduje o agresywnym przebiegu wielu nowotworów złośliwych, w tym raka endometrium. Na modelu zwierzęcym wykazano, że zastosowane przeciwciała (mAb) przeciwko Wnt3A miało antyproliferacyjny wpływ na CSCs i działanie proapoptyczne<sup>(2,19)</sup>.
- Shh (*sonic hedgehog homolog*) – zaangażowany jest w kontrolę proliferacji i różnicowanie komórek. Wpływa na białka związane z opornością na chemioterapię<sup>(19,20)</sup>.
- PI3K/AKT/mTOR – wiąże się z proliferacją komórek i hamowaniem apoptozy. Zwiększoną aktywność tego szlaku opisano w wielu nowotworach (również w raku jajnika i endometrium). Jego ekspresję wykazują CSCs/CICs – pozwala im to na przetrwanie oraz na inicjowanie raka<sup>(21)</sup>.

### SALINOMYCINA – WPŁYW NA CSCs

Salinomycyna jest antybiotykiem wyizolowanym ze szczepu bakterii *Streptomyces albus*. Wpływa na zaburzenia równowagi jonów w komórkach i spadek stężenia K<sup>+</sup> w mitochondriach komórek, powodując ich apoptozę. W 2009 roku ogłoszono, że antybiotyk ten jest 100 razy bardziej efektywny w eradykacji CSCs raka piersi niż taksol. Opisano aktywność salinomycyny w wielu typach raka – zarówno na liniach komórkowych oraz modelach zwierzęcych, jak i u ludzi<sup>(22–24)</sup>.

Mechanizm działania salinomycyny polega na hamowaniu transporterów przeciwbłonkowych ABC oraz aktywności *MDR1* i czynnika transkrypcyjnego NF-κB, a także na stymulacji ekspresji genu apoptycznego *BAX* i kaspazy 3 (enzymu wykonawczego śmierci komórkowej). Wpływa również na supresję szlaku MAPK. Salinomycyna zdolna jest do różnicowania CSCs, wpływa na komórki odporne na taksol i cisplatynę<sup>(25–29)</sup>. W praktyce klinicznej stosowana była z dobrym efektem u chorych na raka sromu i piersi<sup>(30)</sup>.

### METFORMINA – WPŁYW NA CSCs

Metformina jest lekiem od ponad 50 lat stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2, zwłaszcza u osób otyłych. Działanie leku jest pleiotropowe: hamuje on sygnałowanie mTOR poprzez aktywację szlaku LKB1/AMPK (*liver kinase B1/adenosine monophosphate-activated protein kinase*).

Attempts to target Notch using microRNA-34a (small non-coding RNA of 18–25 nucleotides) and a monoclonal antibody (mA6) in an animal model have been described<sup>(3,9,19)</sup>.

- Wnt – provides stem cells with the ability of self-renewal and protection against differentiation. Proteins belonging to this pathway remain in close contact with extracellular matrix proteins, thus affecting cellular motility and adhesion. A suppressive gene *PTEN*, which, when mutated, promotes aggressive course in many malignancies, including endometrial cancer, is associated with the Wnt pathway. It was shown in an animal model that an anti-Wnt3A antibody (mAb) had antiproliferative effects on CSCs and showed proapoptotic activity<sup>(2,19)</sup>.
- Shh (*sonic hedgehog homolog*) – controls the proliferation and differentiation of cells. It affects proteins associated with resistance to chemotherapy<sup>(19,20)</sup>.
- PI3K/AKT/mTOR – is associated with cellular proliferation and apoptosis inhibition. Increased activity of this pathway was reported in a number of tumors (including ovarian and endometrial cancer). It is expressed in CSCs/CICs, promoting their survival and cancer initiation<sup>(21)</sup>.

### SALINOMYCIN – EFFECTS ON CSCs

Salinomycin is an antibiotic isolated from *Streptomyces albus*. It induces cellular ion imbalance and decreases K<sup>+</sup> levels in cellular mitochondria, leading to their apoptosis. In 2009, the antibiotic was reported to be 100 times more effective than taxol in eradicating breast CSCs. Salinomycin has been shown to be active in many types of cancer – both in cell lines as well as in animal models and humans<sup>(22–24)</sup>.

The mechanism of action of salinomycin involves the inhibition of ABC transmembrane transporters, inhibition of *MDR1* and NF-κB activity as well as stimulation of *BAX* (apoptotic gene) and caspase 3 (an executive enzyme of apoptosis) expression. It is also involved in the suppression of MAPK. Salinomycin is able to induce differentiation of CSCs, and has effects on taxol- and cisplatin-resistant cells<sup>(25–29)</sup>. In clinical practice, the agent was used in patients with vulvar and breast cancer with good therapeutic effect<sup>(30)</sup>.

### METFORMIN – EFFECTS ON CSCs

Metformin has been used for over 50 years in the treatment of type 2 diabetes mellitus, particularly in obese patients. The drug shows pleiotropic effects: it inhibits mTOR signaling by activating the LKB1/AMPK (*liver kinase B1/adenosine monophosphate-activated protein kinase*) pathway, thus limiting cellular growth and division as well as protein synthesis and angiogenesis.

Metformin shows protective activity in malignant cancers<sup>(31–33)</sup>. Population studies have shown that when

Ogranicza to wzrost i podział komórek oraz syntezę białek i angiogenezę.

W przypadku nowotworów złośliwych metformina pełni funkcję protekcyjną<sup>(31-33)</sup>. Wyniki badań populacyjnych dowiodły, że stosowana u ludzi z cukrzycą typu 2 obniża zachorowalność na raka w różnych lokalizacjach, a zatem wykazuje działanie profilaktyczne. Stwierdzono też, że lek zwiększa odsetek 5-letnich przeżyć wśród pacjentów onkologicznych<sup>(34-36)</sup>. Jednym z mechanizmów działania metforminy jest wpływ na CSCs, głównie przez hamowanie szlaku sygnalizacyjnego PI3K/AKT/mTOR<sup>(37-39)</sup>.

## IMPLIKACJE KLINICZNE

Badania nad eradykacją CSCs wciąż trwają. Sugeruje się rolę mikroRNA, które koordynują ekspresję wielu genów, wpływając na proliferację CSCs. Rozpatruje się również CSCs jako tarczę dla immunoterapii oraz strategię metaboliczne celowane na mitochondria komórkowe<sup>(40-42)</sup>.

### Konflikt interesów

*Damian Twardawa jest pracownikiem firmy Swedish Orphan Biovitrum. Pozostali autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## Piśmiennictwo / References

1. Tomao F, Papa A, Rossi L et al.: Emerging role of cancer stem cells in the biology and treatment of ovarian cancer: basic knowledge and therapeutic possibilities for an innovative approach. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 48.
2. Phi LTH, Sari IN, Yang YG et al.: Cancer stem cells (CSCs) in drug resistance and their therapeutic implications in cancer treatment. *Stem Cells Int* 2018; 2018: 5416923.
3. Venkatesh V, Nataraj R, Thangaraj GS et al.: Targeting Notch signalling pathway of cancer stem cells. *Stem Cell Investig* 2018; 5: 5.
4. Ping YF, Zhang X, Bian XW: Cancer stem cells and their vascular niche: do they benefit from each other? *Cancer Lett* 2016; 380: 561-567.
5. Gopalan V, Islam F, Lam AK: Surface markers for the identification of cancer stem cells. *Methods Mol Biol* 2018; 1692: 17-29.
6. Klonisch T, Wiehac E, Hombach-Klonisch S et al.: Cancer stem cell markers in common cancers - therapeutic implications. *Trends Mol Med* 2008; 14: 450-460.
7. Nassar D, Blanpain C: Cancer stem cells: basic concepts and therapeutic implications. *Annu Rev Pathol* 2016; 11: 47-76.
8. Zeng J, Ruan J, Luo L et al.: Molecular portraits of heterogeneity related to cancer stem cells in human ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 29-35.
9. Wang L, Zuo X, Xie K et al.: The role of CD44 and cancer stem cells. *Methods Mol Biol* 2018; 1692: 31-42.
10. Neradil J, Veselska R: Nestin as a marker of cancer stem cells. *Cancer Sci* 2015; 106: 803-811.
11. Lin J, Ding D: The prognostic role of the cancer stem cell marker CD44 in ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int* 2017; 17: 8.
12. Cao L, Bombard J, Cintron K et al.: BMI1 as a novel target for drug discovery in cancer. *J Cell Biochem* 2011; 112: 2729-2741.

used in patients with type 2 diabetes, it reduces the risk of cancer at various sites, and therefore shows prophylactic activity. It was also found that the drug increases 5-year survival rates in cancer patients<sup>(34-36)</sup>. One of the mechanisms of action of metformin involves the effects on CSCs, mainly by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway<sup>(37-39)</sup>.

## CLINICAL IMPLICATIONS

Studies on eradication of CSCs are still continued. The role of microRNA, which coordinates the expression of multiple genes, thus affecting CSC proliferation, has been suggested. Targeting CSCs in immunotherapy and metabolic strategies targeting cellular mitochondria are also contemplated<sup>(40-42)</sup>.

### Conflict of interest

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

13. Kyo S, Kato K: Endometrial cancer stem cell as a potential therapeutic target. *Semin Reprod Med* 2015; 33: 341-349.
14. Hou T, Zhang W, Tong C et al.: Putative stem cell markers in cervical squamous cell carcinoma are correlated with poor clinical outcome. *BMC Cancer* 2015; 15: 785.
15. Carrasco E, Alvarez PJ, Prados J et al.: Cancer stem cells and their implication in breast cancer. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 678-687.
16. Yang F, Xu J, Tang L et al.: Breast cancer stem cell: the roles and therapeutic implications. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 951-966.
17. Ruscito I, Cacsire Castillo-Tong D, Vergote I et al.: Exploring the clonal evolution of CD133/aldehyde-dehydrogenase-1 (ALDH1)-positive cancer stem-like cells from primary to recurrent high-grade serous ovarian cancer (HGSOC). A study of the Ovarian Cancer Therapy-Innovative Models Prolong Survival (OCTIPS) Consortium. *Eur J Cancer* 2017; 79: 214-225.
18. Massard C, Deutsch E, Soria JC: Tumour stem cell-targeted treatment: elimination or differentiation. *Ann Oncol* 2006; 17: 1620-1624.
19. Takebe N, Miele L, Harris PJ et al.: Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 445-464.
20. Kotsopoulos IC, Papanikolaou A, Lambropoulos AF et al.: Serous ovarian cancer signaling pathways. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 410-417.
21. Yasuda K, Hirohashi Y, Kuroda T et al.: MAPK13 is preferentially expressed in gynecological cancer stem cells and has a role in the tumor-initiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 472: 643-647.
22. Miyazaki Y, Shibuya M, Sugawara H et al.: Salinomycin, a new polyether antibiotic. *J Antibiot (Tokyo)* 1974; 27: 814-821.
23. Antoszczak M, Huczynski A: Anticancer activity of polyether ionophore - salinomycin. *Anticancer Agents Med Chem* 2015; 15: 575-591.
24. Gupta PB, Onder TT, Jiang G et al.: Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. *Cell* 2009; 138: 645-659.

25. Kim JH, Yoo HI, Kang HS et al.: Salinomycin sensitizes antimetabolic drugs-treated cancer cells by increasing apoptosis via the prevention of G2 arrest. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 418: 98–103.
26. Zhang B, Wang X, Cai F et al.: Antitumor properties of salinomycin on cisplatin-resistant human ovarian cancer cells *in vitro* and *in vivo*: involvement of p38 MAPK activation. *Oncol Rep* 2013; 29: 1371–1378.
27. Kaplan F, Teksen F: Apoptotic effects of salinomycin on human ovarian cancer cell line (OVCAR-3). *Tumour Biol* 2016; 37: 3897–3903.
28. Chung H, Kim YH, Kwon M et al.: The effect of salinomycin on ovarian cancer stem-like cells. *Obstet Gynecol Sci* 2016; 59: 261–268.
29. Parajuli B, Shin SJ, Kwon SH et al.: Salinomycin induces apoptosis via death receptor-5 up-regulation in cisplatin-resistant ovarian cancer cells. *Anticancer Res* 2013; 33: 1457–1462.
30. Naujokat C, Steinhart R: Salinomycin as a drug for targeting human cancer stem cells. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 950658.
31. Minamii T, Nogami M, Ogawa W: Mechanisms of metformin action: in and out of the gut. *J Diabetes Investig* 2018; 9: 701–703.
32. 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.
33. Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S et al.: Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget* 2011; 2: 896–917.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Saini N, Yang X: Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2018; 50: 133–143.
39. Zhao Y, Sun H, Feng M et al.: Metformin is associated with reduced cell proliferation in human endometrial cancer by inhibiting PI3K/AKT/mTOR signaling. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34: 428–432.
40. Kaur G, Sharma P, Dogra N et al.: Eradicating cancer stem cells: concepts, issues, and challenges. *Curr Treat Options Oncol* 2018; 19: 20.
41. De Francesco EM, Sotgia F, Lisanti MP: Cancer stem cells (CSCs): metabolic strategies for their identification and eradication. *Biochem J* 2018; 475: 1611–1634.
42. Mens MMJ, Ghanbari M: Cell cycle regulation of stem cells by microRNAs. *Stem Cell Rev* 2018; 14: 309–322.

Anna Nowak<sup>1</sup>, Jacek Suzin<sup>2</sup>, Maria Szubert<sup>1</sup>

## Interdyscyplinarne leczenie powikłań operacyjnych w ginekologii onkologicznej

### Interdisciplinary management of postoperative complications in gynecologic oncology

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek Wilczyński

<sup>2</sup> Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa w Łodzi, Ośrodek Szpitalny im. M. Madurowicza, Łódź, Polska. Ordynator Oddziału: prof. dr hab. n. med. Jacek Suzin

Adres do korespondencji: Lek. Anna Nowak, WSSz im. M. Pirogowa w Łodzi, Ośrodek Szpitalny im. M. Madurowicza, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, tel.: +48 42 680 47 22, e-mail: annanowak27@wp.pl

<sup>1</sup> Department of Operative Gynecology and Gynecologic Oncology, 1<sup>st</sup> Chair of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Lodz, Łódź, Poland. Head of the Department: Professor Jacek Wilczyński, MD, PhD

<sup>2</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, The M. Pirogow Specialized Provincial Hospital in Lodz, Madurowicz Hospital, Łódź, Poland. Head of Department: Professor Jacek Suzin, MD, PhD

Correspondence: Anna Nowak, The M. Pirogow Specialized Provincial Hospital in Lodz, Madurowicz Hospital, Wileńska 37, 94-029 Łódź, Poland, tel.: +48 42 680 47 22, e-mail: annanowak27@wp.pl

#### Streszczenie

Rosnąca częstość chorób nowotworowych stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny – zarówno pod względem diagnostycznym, jak i terapeutycznym. Podstawową metodą postępowania w ginekologii, szczególnie onkologicznej, pozostaje leczenie chirurgiczne. Kluczową rolę odgrywa odpowiedni dobór techniki operacyjnej, co wynika z dążenia do osiągnięcia jak najlepszego efektu terapeutycznego przy jak najmniejszym ryzyku powikłań pooperacyjnych. Ich dokładna znajomość jest niezbędna zarówno do prawidłowego przeprowadzenia procesu leczniczego, jak i do przekazania pacjentce pełnych, rzetelnych informacji dotyczących ewentualnych komplikacji, dolegliwości bólowych czy odległych następstw wybranego postępowania. Do powszechnie uznanych, głównych czynników modyfikujących ryzyko pooperacyjne należą wiek i choroby współistniejące. W artykule scharakteryzowano najważniejsze i najczęstsze komplikacje dużych zabiegów ginekologicznych w kontekście zapobiegania im oraz interdyscyplinarnego ich leczenia. Ze względu na wspólne położenie układów pokarmowego, moczowego i rodowego w obrębie jamy brzusznej leczenie powikłań rozległych operacji ginekologicznych często wymaga współpracy z chirurgiem i urologiem. Prawidłowa ocena anestezjologiczna, nawodnienie chorej, ocena stanu odżywienia przedoperacyjnego i wczesne wprowadzenie żywienia po operacji umożliwiają redukcję liczby powikłań wynikających ze stanu klinicznego pacjentki. Należy również zauważyć, że na przestrzeni ostatnich lat zmieniają się proporcje wykonywanych zabiegów: odsetek klasycznych laparotomii i operacji przezpochwowych maleje, coraz powszechniej wykorzystywane są natomiast techniki endoskopowe. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa omówiono najistotniejsze powikłania pooperacyjne, objawy im towarzyszące oraz sposoby postępowania.

**Słowa kluczowe:** powikłania, radykalne wycięcie macicy, peritonektomia, zrosty

#### Abstract

The growing incidence of cancer poses a diagnostic and therapeutic challenge for modern medicine. Surgical treatment remains the standard of care in gynecology, particularly in cancer patients. Proper selection of surgical technique is of key importance for optimal therapeutic outcomes with the lowest risk of postoperative complications. Thorough knowledge of these complications will enable not only proper treatment, but also providing patients with complete, reliable information on possible complications, pain or distant consequences of the chosen procedure. Age and comorbidities are well-known primary factors modifying the postoperative risk. The paper discusses prevention and interdisciplinary treatment of the most important and most common complications after major gynecologic surgeries. Due to the common location of the gastrointestinal, urinary and genital tracts in the abdominal cavity, the treatment of complications after extensive gynecologic surgeries often requires cooperation with a surgeon and an urologist. Proper pre-anesthetic assessment, hydration of the patient, assessment of preoperative nutritional status and an early onset of postoperative nutrition may reduce complications resulting from the clinical condition of the patient. It should be also noted that the proportions of different procedures have changed in recent years, with a gradual replacement of conventional laparotomies and transvaginal surgeries with increasingly popular endoscopic techniques. The paper discusses the most important postoperative complications, their symptoms and treatment strategies based on a literature review.

**Keywords:** complications, radical hysterectomy, peritonectomy, adhesions

## WSTĘP

**G**inekolog onkolog w swojej praktyce szpitalnej każdego dnia wykonuje liczne mniejsze i większe procedury związane z przerywaniem ciągłości tkanek pacjentki. O ile powikłania po zabiegach diagnostycznych – przebiecie macicy przy żyłczkowaniu czy krwawienie po pobieraniu tkanek – występują rzadko, są łatwe do opanowania i najczęściej nie stanowią przedmiotu rozważań w piśmiennictwie medycznym, o tyle komplikacje po dużych interwencjach brzusznych, a zwłaszcza po rozległych/rozszerzonych operacjach brzusznych (*extensive upper abdominal surgery*, EUAS), wykonywanych w zaawansowanym raku jajnika, wymagają multidyscyplinarnego podejścia.

Do najważniejszych czynników ryzyka powikłań należą: zaawansowany wiek, szczególnie >80. roku życia<sup>(1)</sup>, współistniejące choroby ogólnoustrojowe (na pierwszym miejscu choroby układu krążenia, dalej – choroby układu oddechowego, stany zapalne narządu rodowego, cukrzyca, żylaki kończyn dolnych, choroby układu moczowego i pokarmowego), otyłość, choroba nowotworowa, przeżyta żylna choroba zatorowo-zakrzepowa, aktywne zakażenia i przebyte operacje<sup>(2,3)</sup>. Ryzyko większości komplikacji pooperacyjnych (przede wszystkim zakażenia rany i niedrożności jelit) rośnie o 14% przy wydłużeniu zabiegu o  $\geq 30$  min<sup>(4)</sup>. Na etapie planowania leczenia należy pamiętać o optymalnym wyborze rodzaju dostępu i ustaleniu rozległości operacji, gdyż są to główne czynniki determinujące ryzyko wszelkich powikłań. W ginekologii wykorzystuje się dostęp brzuszny i pochwy, techniki endoskopowe oraz metody połączone. Obecnie rośnie liczba operacji wykonywanych sposobem laparoskopowym, nie należy jednak zapominać, że również one niosą za sobą określone ryzyko.

## RYZYKO POWIKŁAŃ OPERACYJNYCH

Dla minimalizacji odsetka wszelkich powikłań pooperacyjnych kluczowa jest współpraca ginekologa i anestezjologa. W ocenie ryzyka pooperacyjnego powszechnie używa się skali ASA (American Society of Anesthesiologists) (tab. 1). Największe problemy stwarza kwalifikowanie do zabiegu chorych należących do grup ASA III i IV. Wymagają one wnikliwej oceny i przygotowania w celu optymalizacji stanu ogólnego w okresie przedoperacyjnym. Szczególną uwagę należy zwrócić na duże i małe czynniki ryzyka operacyjnego (tab. 2). Do dużych zalicza się zaawansowaną chorobę wieńcową, zawał serca przeżyty <30 dni przed zabiegiem, niestabilną chorobę wieńcową III i IV klasy, niewydolność serca III i IV klasy według NYHA (New York Heart Association), istotne zaburzenia rytmu, zaawansowany blok przedsionkowo-komorowy i ciężką wadę zastawkową<sup>(5)</sup>. Chore, u których występują powyższe czynniki, w ramach profilaktyki okołoperacyjnej powinny otrzymywać beta-blokery (metoprolol, bisoprolol, atenolol) 7 dni przed operacją i do 30 dni po niej. Ponadto należy zastosować inne typowe sposoby

## INTRODUCTION

**A** gynecologist-oncologist performs a number of minor and major procedures interrupting the continuity of the patient's tissues on a daily basis in clinical practice. While complications after diagnostic procedures, such as uterine perforation during curettage or bleeding after tissue sampling, are rare, easily managed and usually not considered in the medical literature, complications after major abdominal interventions, particularly after extensive upper abdominal surgery (EUAS), which are performed in advanced ovarian carcinoma, require a multidisciplinary approach.

The major risk factors for complications include advanced age (especially >80 years)<sup>(1)</sup>, systemic comorbidities (cardiovascular diseases followed by respiratory diseases, inflammation of the reproductive system, diabetes, lower limb varicose veins, urinary and gastrointestinal conditions), obesity, cancer, a history of venous thromboembolism, active infections and past surgeries<sup>(2,3)</sup>. Surgical prolongation of  $\geq 30$  minutes increases the risk of postoperative complications (mainly wound infection and bowel obstruction) by 14%<sup>(4)</sup>. An optimal choice of surgical access and the extent of resection are important aspects to consider when planning a surgery as these are the main factors determining the risk of all potential complications. Abdominal and vaginal access as well as endoscopic and combined approach are used in gynecology. Although the number of laparoscopic procedures is currently increasing, it should be noted that they also carry a certain risk.

## THE RISK OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

Cooperation between a gynecologist and an anesthetist is of key importance for minimizing the percentage of all postoperative complications. The postoperative risk is assessed based on the American Society of Anesthesiologists (ASA) classification (Tab. 1). Qualifying ASA 3 and 4 patients for surgical procedures poses the greatest difficulty and requires careful evaluation and preparation to optimise patient's general preoperative condition. Particular attention should be paid to both major and minor surgical risk factors (Tab. 2). Major risk factors include advanced coronary artery disease, myocardial infarction <30 days prior to surgery, class III and IV unstable coronary disease, NYHA class III and IV heart failure (New York Heart Association), significant arrhythmias, advanced atrioventricular block and severe valve disease<sup>(5)</sup>. Patients with the above mentioned risk factors should receive beta-blockers (metoprolol, bisoprolol, atenolol) 7 days before and up to 30 days after the surgery. Furthermore, other typical measures for risk reduction, such as early ambulation, optimal pain management (Visual Analogue Scale, VAS <40 mm), prophylactic or therapeutic doses of low-molecular-weight heparins, should be used.

ASA	Stan chorego Patient's physical status	Śmiertelność Mortality
I 1	Pacjent zdrowy A health patient	0,10%
II 2	Pacjent z łagodną chorobą układową A patient with a mild systemic disease	0,20%
III 3	Pacjent z poważną chorobą układową niepowodującą ograniczeń aktywności A patient with a severe systemic disease causing no functional limitations	1,80%
IV 4	Pacjent z poważną chorobą układową stwarzającą zagrożenie życia A patient with a severe systemic disease that is a constant threat to life	7,80%
V 5	Pacjent w stanie agonijnym, który nie przeżyje 24 godzin bez względu na to, czy będzie operowany, czy nie A patient not expected to survive beyond the next 24 hours with or without surgery	
VI 6	Potencjalny dawca narządów A potential organ donor	

Tab. 1. Skala American Society of Anesthesiologists (ASA)

Tab. 1. The classification of American Society of Anesthesiologists (ASA)

Duże Major	Małe Minor
Zaawansowana choroba wieńcowa Advanced coronary artery disease	Podeszły wiek Advanced age
Zawał serca <30 dni Myocardial infarction <30 days	Przerost lewej komory serca, blok lewej odnogi pęczka Hisa, utrwalone zmiany odcinka ST w badaniu elektrokardiograficznym Left ventricular hypertrophy, left bundle branch block, persistent ST segment changes in electrocardiography
Niestabilna choroba wieńcowa – III i IV klasa według CCS (Canadian Cardiovascular Society) Unstable coronary artery disease – CCS (Canadian Cardiovascular Society) class III and IV	Utrwalone migotanie przedsionków Permanent atrial fibrillation
Niewydolność serca – III i IV klasa według NYHA Heart failure – NYHA class III and IV	Słaba wydolność czynnościowa Poor functional efficiency
Istotne zaburzenia rytmu Significant arrhythmia	Przebyty udar mózgu History of stroke
Zaawansowany blok przedsionkowo-komorowy Advanced atrioventricular block	Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze Poorly controlled hypertension
Ciężka wada zastawkowa (stenoza aortalna) Severe valve disease (aortic stenosis)	

Tab. 2. Czynniki ryzyka operacyjnego

Tab. 2. Surgical risk factors

redukcji ryzyka: wczesne uruchomienie, optymalne leczenie bólu (Visual Analogue Scale, VAS <40 mm), heparyny drobnocząsteczkowe w dawce profilaktycznej lub leczniczej.

## LAPAROSKOPIA

Laparoskopia zajmuje coraz istotniejsze miejsce w ginekologii ze względu na krótszą hospitalizację, szybszą rekonwalescencję, zmniejszone ryzyko infekcji i lepszy efekt kosmetyczny w porównaniu z laparotomią. Szacuje się, że odsetek powikłań dla wszystkich rodzajów laparoskopii wynosi 0,2–10,3% (dla laparoskopii diagnostycznych jest znacząco mniejszy niż dla laparoskopii operacyjnych, rozległych)<sup>(6)</sup>. Odsetek dużych powikłań (najczęstsze to uszkodzenie jelit, pęcherza i dużych naczyń, krwawienia) po operacjach laparoskopowych wynosi 1,93%, natomiast małych (niewielkie krwawienia, niedokrwistość pooperacyjna, krwawienie w miejscu wbicia trokara) – 4,29%<sup>(7)</sup>. Do 55% powikłań laparoskopowych dochodzi podczas „wchodzenia do jamy brzusznej”; rzadsze są powikłania

## LAPAROSCOPY

Laparoscopy plays an increasingly important role in gynecology due to shorter hospital stay, faster convalescence, reduced risk of infections and better cosmetic effect compared to laparotomy. The estimated complication rates for all types of laparoscopy range between 0.2% and 10.3% (the rates are significantly lower for diagnostic vs. surgical, extensive laparoscopy)<sup>(6)</sup>. The rate of major complications (dominated by damage to intestines, bladder and large vessels as well as bleeding) after laparoscopic procedures is 1.93%, while minor complications (minor bleeding, postoperative anemia, bleeding from a trocar site) occur at a rate of 4.29%<sup>(7)</sup>. Up to 55% of laparoscopic complications occur at the stage of entering the abdominal cavity; complications are less common after the use of Veres needle (23.5%), and more common when using lateral trocars (76.5%)<sup>(8)</sup>. A necessary conversion to laparotomy, which is reported for 0.32–4.7% of patients, is a special type of complication<sup>(6,9,10)</sup>. However, it should be noted



przy użyciu igły Veresa (23,5%), a częstsze – przy wprowadzaniu bocznych trokarów (76,5%)<sup>(8)</sup>. Szczególnym rodzajem komplikacji jest konieczność konwersji do laparotomii, dotycząca 0,32–4,7% pacjentek<sup>(6,9,10)</sup>. Należy jednak pamiętać, że podawane odsetki w znacznej mierze zależą od doświadczenia ośrodka i w przypadku doświadczonych operatorów są minimalne. Do najważniejszych powikłań laparoskopowych należy uszkodzenie układu moczowego lub pokarmowego. Trzeba pamiętać o opróżnieniu pęcherza moczowego przed operacją, aby zapobiec uszkodzeniu jego ciągłości w trakcie wprowadzania igły Veresa czy trokarów bocznych. Podczas operacji przy podejrzeniu tego powikłania należy podać błękit metylenowy dopęcherzowo lub wykonać cystoskopię. Czułość powinny wzbudzać występujące 2–3 dni po zabiegu bóle brzucha, krwiomocz, skąpomocz, bezmocz i wzrost temperatury ciała. W diagnostyce uszkodzenia trzeba wówczas wykonać cystoskopię lub urografię/tomografię komputerową z kontrastem. Z kolei uszkodzenie przewodu pokarmowego najczęściej jest ściśle związane z przeszłością operacyjną pacjentki i wytworzonymi zrostami, głównie z przednią ścianą jamy brzusznej. Ostrożności wymaga stosowanie koagulacji, mogącej powodować oparzenia termiczne. Skutkują one powstaniem martwicy i przerwaniem ciągłości ścian jelit, czego objawy pojawiają się nawet po 3–5 dniach. Przekłada się to na wysokie ryzyko wystąpienia sepsy, a nawet śmierci wskutek nierozpoznania powikłania, dlatego tak istotne jest jego śródoperacyjne wykrycie. Do rzadszych niepożądanych skutków zabiegu należy uszkodzenie żołądka przy jego patologicznym obniżeniu lub rozdęciu w konsekwencji błędnej intubacji<sup>(11)</sup>.

## LAPAROTOMIA

### Powikłania po operacjach na trzonie macicy

Operacje na trzonie macicy (w tym leczenie mięśniaków) niosą za sobą ryzyko szeregu powikłań śród- i pooperyacyjnych. Do komplikacji śródoperacyjnych zaliczyć można krwotoki, uszkodzenia pęcherza moczowego, moczowodu i jelit. Po upływie pierwszej doby po zabiegu może dojść do wtórnego krwawienia, uformowania się krwiaka, powstania przetok, zakażenia, niedrożności przewodu pokarmowego oraz – znacznie rzadziej – do zapalenia otrzewnej. Pooperyacyjna niedrożność jelit może mieć etiologię czynnościową (porażenną) bądź mechaniczną. Ta pierwsza powoduje mniej wyrażone objawy kliniczne. U podłoża problemu często leży proces zapalny, wywołany przykładowo ropniem zatoki Douglasa po uprzednio powstałym krwiaku. Jeśli zdjęcie radiologiczne jamy brzusznej potwierdza to podejrzenie, zwykle wdraża się postępowanie zachowawcze: płynoterapię i leki przyspieszające perystaltykę z jednoczesną kontrolą morfologii (leukocytoza), poziomu elektrolitów, czynności nerek i wątroby oraz dostosowaniem dodatkowych leków do otrzymanych wyników. Znaczenie ma również przestrzeganie ścisłej diety do czasu ustąpienia objawów niedrożności. Znacznie bardziej wyrażone dolegliwości występują przy

that the complication rates largely depend on the local experience and are only minimal in the case of experienced operators. The most severe laparoscopic complications include urinary and gastrointestinal tract damage. Therefore, preoperative bladder emptying is necessary to prevent its damage during Veres needle or lateral trocar insertion. If such a complication is suspected intraoperatively, intravesical methylene blue should be administered or cystoscopy should be performed. Abdominal pain, hematuria, oliguria, anuria and increased body temperature 2–3 days after surgery should raise concerns. In such cases, the diagnostic process should include cystoscopy or urography/contrast-enhanced computed tomography. Gastrointestinal tract damage is most often associated with a history of surgery and adhesions, mainly in the anterior abdominal wall. The use of coagulation, which can cause thermal burns that may lead to necrosis and intestinal continuity disruption, with symptoms developing after up to 3–5 days, requires caution. This increases the risk of sepsis and even death in undiagnosed cases; hence the importance of intraoperative diagnosis. Less common laparoscopic complications include gastric damage with its pathological lowering or distention due to incorrect intubation<sup>(11)</sup>.

## LAPAROTOMY

### Complications after uterine surgeries

Uterine surgeries (including the treatment of uterine fibroids) involve the risk of a number of intra- and postoperative complications. Intraoperative complications include hemorrhage as well as bladder, ureter and intestinal damage. Secondary bleeding, hematoma, fistulae, infection, gastrointestinal obstruction or, in rare cases, peritonitis may occur one day after surgery. Postoperative bowel obstruction may be either functional (paralytic) or mechanical. Functional obstruction causes less pronounced clinical symptoms. Inflammation caused by e.g. Douglas pouch abscess secondary to hematoma, is a common underlying cause of the problem. If such a suspicion is confirmed by abdominal radiography, conservative treatment is usually initiated: fluid therapy and pharmacotherapy to accelerate peristalsis with a simultaneous monitoring of blood cell count (leukocytosis), electrolytes, renal and hepatic function as well as adjustment of pharmacotherapy to laboratory findings. Maintaining strict diet until obstructive symptom resolution is also important. Significantly more severe symptoms are observed in mechanical obstruction caused by adhesions, hernia, intussusception, strangulation or infections. In such cases, resurgery and broad-spectrum antibiotic therapy are the management of choice. The rates of urinary tract injury are similar for abdominal, vaginal and laparoscopic access. Compared to laparotomy, transvaginal surgeries involve a lower risk of intestinal trauma and bleeding. Perioperative fever is also less common. Intraperitoneal adhesions are the dominant distant complications of uterine body surgeries<sup>(11)</sup>. More than

niedrożności mechanicznej, której przyczyną mogą być zrosty jelit, przepukliny, wgłobienie, zadzierzgnięcie, powikłania infekcyjne. W tym przypadku postępowaniem z wyboru są reoperacja i szerokowidmowa antybiotykoterapia.

Porównanie dostępu brzuszego, pochwowego i laparoskopowego nie wykazuje znaczących różnic między odsetkami uszkodzeń układu moczowego. Operacje *per vaginam* wiążą się natomiast z mniejszym ryzykiem uszkodzenia jelit i utraty krwi niż laparotomia. Rzadziej także występuje gorączka w okresie okołoperacyjnym. Wśród odległych powikłań operacji na trzonie macicy dominują zrosty wewnątrztrzewnowe<sup>(11)</sup>. Ponad 90% zrostów powstających po wyluszczeniu mięśniaków dotyczy zmian zlokalizowanych w tylnej ścianie macicy<sup>(12)</sup>. Pozostałe odległe komplikacje mają znaczenie głównie w kontekście położniczym – jak wytworzenie blizny zagrażającej pęknięciem macicy w trakcie ciąży, nieprawidłowa implantacja zarodka, niewłaściwe usadowanie łożyska, wzrost ryzyka cięcia cesarskiego.

### Rozszerzone usunięcie macicy

Współcześnie ta procedura operacyjna wykonywana jest coraz rzadziej. Rak szyjki macicy w stopniu umożliwiającym leczenie operacyjne występuje dość rzadko. Zabieg został najlepiej opisany w klasyfikacji Querleu–Morrowa<sup>(13)</sup>. Oprócz typowych, wymienionych już powikłań można spodziewać się torbieli limfatycznych (po usuniętych węzłach chłonnych). Park i wsp. twierdzą, że istotnie rzadziej torbiele te pojawiają się po operacjach wykonywanych laparoskopowo<sup>(14)</sup>.

### Powikłania po operacjach na przydatkach

Z operacjami na przydatkach wiążą się podobne powikłania jak z interwencjami dotyczącymi trzonu macicy. Dodatkowo pojawia się ryzyko zaburzenia ukrwienia jajnika podczas zabiegów w pobliżu wnęki, mogą też wystąpić przerwanie ciągłości torebki guza i ograniczenie zdolności rozrodczych.

### Peritonektomia

W kontekście powikłań w ginekologii onkologicznej warto wspomnieć o procedurze peritonektomii, która polega na usunięciu otrzewnej, mającym na celu cytoredukcję przed chemioterapią (często stosowaną wraz z metodą HIPEC – *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*, dootrzewnową chemioterapią perfuzyjną w hipertermii). Peritonektomia to zabieg wysokiego ryzyka, którego możliwe powikłania obejmują nadmierne krwawienie, przedłużającą się niedrożność porażoną jelit oraz zwiększoną toksyczność chemioterapii ogólnoustrojowej i miejscowej. Ogólna liczba powikłań po wykonaniu tej procedury jest wysoka i waha się między 20 a 36%<sup>(15)</sup>. Do typowych objawów po rozległej peritonektomii należy sączenie się treści surowiczej z rany. Trzeba również pamiętać, że trudniejsze staje się rozpoznanie powikłań brzusznych operacji, ponieważ brak otrzewnej warunkuje nieobecność typowych objawów otrzewnowych.

90% of adhesions after uterine fibroid enucleation are associated with lesions located in the posterior uterine wall<sup>(12)</sup>. Other distant complications are important mainly in the obstetric context. These include scarring, which increases the risk of uterine rupture during pregnancy, abnormal embryo implantation, improper placenta placement, and an increased risk of cesarean delivery.

### Extended hysterectomy

At present, the procedure is increasingly less common. Operable cervical cancer is relatively rare. The surgery was described in the Querleu–Morrow classification system<sup>(13)</sup>. In addition to the above mentioned complications, lymphatic cysts (after lymphadenectomy) may be also expected. According to Park et al., lymphatic cysts are significantly less common after laparoscopic surgeries<sup>(14)</sup>.

### Complications after adnexal surgeries

Although adnexal surgeries are associated with similar complications to those seen in uterine interventions, there is also a risk of impaired ovarian perfusion during surgeries in the hilar region. Furthermore, tumor capsule rupture and limited reproductive capacity may occur.

### Peritonectomy

Peritonectomy, which involves cytoreductive peritoneal resection before chemotherapy (often used in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy known as HIPEC), should be also mentioned in the context of complications in gynecologic oncological surgeries. Peritonectomy is a high-risk procedure with possible complications in the form of excess bleeding, persistent paralytic bowel obstruction and increased toxicity of systemic and local chemotherapy. The overall rate of complications after peritonectomy is high, ranging between 20% and 36%<sup>(15)</sup>. Serous discharge from the wound is a typical symptom after extensive peritonectomy. It should be also noted that the diagnosis of abdominal complications after peritonectomy is difficult due to the lack of typical peritoneal symptoms as a result of absent peritoneum.

### Complications after vulvar surgeries

Complications after vulvar procedures differ from those seen in most of gynecologic surgeries. Bleeding is rare and relatively easily manageable due to easy access to the operating field. The surgical risk is significantly increased in the case of lymphadenectomy, which is associated with frequent wound dehiscence (closely correlated with patient's age), infections, lymphatic cysts and chronic lower limb edema<sup>(11)</sup>. A study (2008–2013) in 777 patients showed that preoperative hypoalbuminemia (<3.5 g/dL) is an independent risk factor for postoperative wound infection after

## Powikłania po operacjach sromu

Operacje sromu powodują nieco odmienne powikłania niż większość zabiegów ginekologicznych. Ze względu na łatwiejszy dostęp do pola operacyjnego krwawienia występują rzadko i są raczej łatwe do opanowania. Ryzyko operacyjne znacząco wzrasta przy limfadenektomii, związanej z częstszym rozchodzeniem się ran (ściśle korelującym z wiekiem pacjentki), ich infekcjami, torbielami limfatycznymi i przewlekłym obrzękiem kończyn dolnych<sup>(11)</sup>. Badanie z lat 2008–2013 dotyczące grupy 777 pacjentek wykazało, że niezależnym czynnikiem ryzyka zakażenia rany pooperacyjnej po wulwektomii jest hipoalbuminemia przedoperacyjna (<3,5 g/dl)<sup>(16)</sup>. Biorąc pod uwagę, że jedynie 20% chorych z rakiem sromu ma przerzuty do węzłów chłonnych, przedoperacyjna biopsja węzła wartowniczego mogłaby przyczynić się do zmniejszenia częstości powikłań przy podobnym efekcie terapeutycznym<sup>(17)</sup>. Znalazło to odzwierciedlenie w opublikowanych niedawno wytycznych European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) dotyczących leczenia raka sromu<sup>(18)</sup>. Pozostałe powikłania można podzielić na wczesne, czyli występujące do 6. tygodnia po zabiegu, i późne, ujawniające się po 6. tygodniu. Do powikłań wczesnych zalicza się zaburzenia czucia przedniej powierzchni uda (wtórne do uszkodzenia nerwu płciowo-udowego), żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, zapalenie okostnej spójnienia łonowego, pseudotorbiele limfatyczne i zakażenie dróg moczowych. Powikłania późne obejmują zaś obrzęki kończyn, problemy ze współżyciem, obniżenie lub wypadanie ścian pochwy, przepukliny udowe i pachwinowe, zaburzenia mikcji<sup>(11)</sup>.

## ZAKAŻENIA RANY POOPERACYJNEJ

Zgodnie z definicją CDC (Center for Disease Control and Prevention) zakażenie rany pooperacyjnej to infekcja występująca w ciągu 30 dni od operacji w jednej z trzech lokalizacji: powierzchownie, głęboko w miejscu cięcia albo w innych organach lub jamach, w których obrębie przeprowadzono zabieg. Zakażenie rany pooperacyjnej jest głównym powikłaniem operacji ginekologicznych. Powszechna antybiotykoterapia profilaktyczna, jak również identyfikacja modyfikowalnych czynników ryzyka spowodowały znaczny spadek częstości występowania zakażeń w histerektomii – do 2,7%. Czynniki ryzyka można podzielić na osobnicze i związane z zabiegiem operacyjnym. Do czynników osobniczych należą: otyłość (wskaźnik masy ciała, *body mass index*, BMI >30), cukrzyca, radioterapia miejsca operowanego, ASA ≥III. Soper i wsp. twierdzą, iż niezależnym czynnikiem ryzyka zakażenia rany pooperacyjnej jest grubość fałdu brzuszno- >3 cm<sup>(19)</sup>; w trakcie gojenia w grubej tkance podskórnej powstają obszary martwej przestrzeni, które powodują niedotlenienie. Czynniki ryzyka występujące podczas operacji to z kolei utrata krwi >500 ml, konieczność transfuzji, zabieg operacyjny trwający >140 min, użycie staplerów zamiast szwów ręcznych, a także rodzaj dostępu operacyjnego<sup>(20,21)</sup>.

vulvectomy<sup>(16)</sup>. Since lymph node metastases are found in only 20% of patients with vulvar cancer, preoperative biopsy of the sentinel lymph node could reduce the incidence of complications while still maintaining a similar therapeutic effect<sup>(17)</sup>. This was reflected in recently published guidelines of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) for the management of vulvar cancer<sup>(18)</sup>. Other complications may be classified as early, i.e. developing up to 6 weeks after surgery, and late, i.e. manifesting 6 weeks after surgery. Early complications include impaired sensation over the anterior surface of the thigh (secondary to genitofemoral nerve injury), venous thromboembolism, osteitis pubis, lymphatic cysts and urinary tract infection. Late complications include limb edema, problems with sexual intercourse, vaginal wall lowering or prolapse, femoral and inguinal hernia, and impaired urination<sup>(11)</sup>.

## POSTOPERATIVE WOUND INFECTIONS

According to the definition proposed by the Center for Disease Control and Prevention (CDC), postoperative wound infection is an infection developing within 30 days after surgery at one of the following sites: superficially, deep at the incision site or within other organs or cavities involved in the surgery. Postoperative wound infection is the main complication of gynecologic surgeries. The widely used antibiotic prophylaxis and identification of modifiable risk factors significantly reduced the incidence of infections in hysterectomy – up to 2.7%.

Risk factors may be classified as individual and surgical. Individual risk factors include obesity (BMI >30), diabetes, radiation therapy at the surgical site, and ASA ≥3. According to Soper et al., abdominal fold thickness >3 cm is an independent risk factor for postoperative wound infection<sup>(19)</sup>; during the healing process, necrotic areas are formed in the thick subcutaneous tissue, leading to hypoxia. Intraoperative risk factors include blood loss >500 mL, need for transfusion, surgery duration >140 minutes, the use of staples instead of manual sutures as well as the type of surgical access<sup>(20,21)</sup>.

The latest (2017) CDC guidelines do not provide unambiguous recommendations on dosage, timing and form of intravenous antibiotic prophylaxis to avoid infections. The only defined indication is to administer an antibiotic before C-section. Furthermore, it was emphasized that antibiotic therapy should not be prolonged in clean and clean/infected wounds if the drain is left. The routine use of antibiotics locally on the wound is not justified. The need for intraoperative glucose level monitoring in all patients, and not only those with diabetes mellitus, was again emphasized. Normal blood glucose level is <200 mg/dL, and there is no data to support the efficacy of achieving lower values. No relationship was demonstrated between increased amounts of oxygen delivered in the respiratory mixture and a lower risk of surgical site infections. Alcohol-based agents should be used for surgical field disinfection (decontamination) if there are no contraindications.

W najnowszych wytycznych CDC z 2017 roku nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących dawki, czasu i formy stosowania dożyłnej profilaktyki antybiotykowej w celu uniknięcia zakażeń. Jedynym określonym wskazaniem jest podanie antybiotyku przed rozpoczęciem cięcia cesarskiego. Ponadto zaznaczono, że przy ranach czystych i czystych skażonych nie należy przedłużać antybiotykoterapii w przypadku pozostawienia drenu. Uzasadnienia nie znajduje rutynowe stosowanie antybiotyków miejscowo na ranę. Ponownie podkreślono zasadność śródoperacyjnej kontroli glikemii u wszystkich pacjentów, nie tylko tych chorujących na cukrzycę. Wartości prawidłowe wynoszą  $<200$  mg/dl, nie ma danych przemawiających za skutecznością dążenia do niższych wartości. Nie wykazano związku między zwiększeniem ilości tlenu dostarczanego w mieszaninie oddechowej a mniejszym ryzykiem zakażenia miejsca operowanego. Do odkażania (dekontaminacji) pola operacyjnego należy używać środków na bazie alkoholu (jeśli nie ma przeciwwskazań).

### ZABURZENIA GOJENIA SIĘ RANY

Przy uszkodzeniu tkanek (również podczas operacji) dochodzi do reakcji zapalnej. Mediatory zapalne aktywowane lub wytworzone w trakcie zabiegu zapoczątkowują proces gojenia się rany. Składa się on z trzech faz: oczyszczania rany, proliferacji, obkurczania rany i wytwarzania blizny. Należy zaznaczyć, że nowy naskórek pokrywający ranę, którego wytrzymałość rośnie w fazie bliznowacenia, nigdy nie osiąga pełnej wytrzymałości zdrowej skóry, a jedynie 70% w okresie do roku od uszkodzenia<sup>(22)</sup>. Niekiedy dochodzi jednak do zaburzeń gojenia się rany pooperacyjnej, co skutkuje wydłużeniem tego procesu lub powstaniem nieprawidłowej blizny. Jako przyczynę zaburzeń można wskazać czynniki systemowe, do których należą: cukrzyca (zmniejszone ukrwienie tkanek, polineuropatia cukrzycowa, wydłużona reakcja zapalna, zwiększona skłonność do infekcji, zaburzenia syntezy kolagenu), podeszły wiek, niedożywienie, niedobór witaminy C i innych mikroelementów, nowotwory złośliwe, otyłość, uogólnione infekcje, gorączka, stany nadkrzepliwości (zatorowość w mikrokrążeniu, prowadząca do miejscowego niedokrwienia), przyjmowane leki (glikokortykosteroidy, które hamują odpowiedź zapalną i wytwarzanie kolagenu, czy cytostatyki, które hamują syntezę DNA) i nikotynizm. Czynniki miejscowe to z kolei: zaburzenia ukrwienia tkanek (miażdżyca, żyłaki, zbyt ścisły opatrunek), polineuropatie obwodowe, stan po napromienianiu (ograniczona proliferacja komórek i nasilona apoptoza), nadmierna suchość (ograniczone naskórkowanie), nadmierna wilgotność (maceracja brzegów rany). Wśród nieprawidłowości w gojeniu się rany można wymienić: wytwarzanie zbyt małych ilości elementów tworzących bliznę, co prowadzi do owrzodzenia; gojenie się rany z ubytkiem tkanek, czego konsekwencją jest blizna przerostowa; nadmierne wytwarzanie elementów blizny – bliznowiec (keloid); przemieszczenie tkanek przez bliznę do nieprawidłowej pozycji, czyli

### IMPAIRED WOUND HEALING

Tissue damage (also during surgery) induces inflammation. Inflammatory mediators activated or produced during surgical procedure initiate wound healing. The process of healing includes three phases: phagocytosis, proliferation and wound shrinkage/scar formation. It should be noted that the new epidermis covering the wound, which becomes stronger during the scarring process, will never reach the full strength of healthy skin (only 70% within a year of the damage)<sup>(22)</sup>. However, impaired postoperative wound healing occurs in some cases, leading to prolonged healing process or an abnormally formed scar. These disorders may be caused by systemic factors, such as diabetes (reduced blood supply to tissues, diabetic polyneuropathy, prolonged inflammation, increased susceptibility to infections, collagen synthesis disorders), advanced age, malnutrition, deficiency of vitamin C and other micronutrients, malignancies, obesity, generalized infections, fever, hypercoagulable states (microcirculatory embolism leading to local ischemia), pharmacotherapy (glucocorticoids that inhibit the inflammatory response and the production of collagen or cytostatics that inhibit DNA synthesis) and nicotine. Local factors include impaired tissue perfusion (atherosclerosis, varicose veins, excessively tight dressing), peripheral polyneuropathies, status after radiation (limited cellular proliferation and increased apoptosis), excessive dryness (limited epidermization), excessive moisture (maceration of the wound margins). Wound healing disorders may involve production of an insufficient amount of scarring components, which leads to ulceration; wound healing with tissue defect resulting in hypertrophic scars; excessive production of scarring components – keloid; and contractile wound-healing process, i.e. scar contracture. Complications in the form of hernia or eventration, which are particularly common after surgical treatment of endometrial cancer, with obesity and diabetes representing strongly predisposing factors, should be also mentioned. Postoperative wound dehiscence may be partial or complete and it affects not only the skin, but also the peritoneum, leading to the prolapse of the greater omentum and the large bowel beyond the abdominal cavity. Improper choice of the suturing technique or stitches may cause dehiscence in the early postoperative period. When a continuous suture is used, a non-absorbable suture is associated with a lower incidence of hernia compared to absorbable sutures; however, the rates of eventration may increase, especially in wounds with an increased risk of infection<sup>(23)</sup>. At later postoperative stages, factors similar to those in other postoperative complications play a significant role. The management of total eventration involves reoperation to check the abdominal cavity, followed by integumental re-stitching using anti-eventration sutures.

### CONCLUSIONS

A complete prevention of postoperative complications is not possible in gynecologic oncology practice as they result

przykurcz bliznowaty. Należy też wspomnieć o powikłaniu w postaci przepukliny lub ewentracji (wyrzewienia) – szczególnie często można się go obawiać po operacyjnym leczeniu raka trzonu macicy, do którego silnie predysponują otyłość i cukrzyca. Rana pooperacyjna rozchodzi się na całej długości lub częściowo i dotyczy to nie tylko skóry, lecz także otrzewnej, co skutkuje wypadnięciem sieci większej i jelita cienkiego poza jamę brzuszną. We wczesnym okresie pooperacyjnym jako przyczynę można wskazać nieodpowiednią technikę szycia i źle dobrane szwy. W przypadku stosowania szwu ciągłego szew niewchłaniaalny wiąże się z niższym odsetkiem występowania przepuklin w porównaniu ze szwem wchłaniałym, może jednak wzrastać odsetek ewentracji, w szczególności przy ranach o podwyższonym ryzyku infekcji<sup>(23)</sup>. W późniejszym czasie po zabiegu znaczący wpływ wywierają podobne czynniki jak we wszystkich innych powikłaniach pooperacyjnych. Leczenie ewentracji całkowitej polega na reoperacji w celu kontroli jamy brzusznej i ponownym zszywaniu powłok ze wzmocnieniem szwem antyewentracyjnym.

## WNIOSKI

W praktyce ginekologa onkologa nie można do końca zapobiec powikłaniom pooperacyjnym, gdyż wynikają one nie tylko z samej interwencji medycznej, lecz także z ogólnego stanu klinicznego pacjentki. Istotne są zatem odpowiedni dobór techniki operacyjnej, interdyscyplinarna współpraca w procesie leczniczym oraz uważna obserwacja i ocena choroby w okresie pozabiegowym.

### Konflikt interesów

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

### Piśmiennictwo / References

- Erekson EA, Yip SO, Ciarleglio MM et al.: Postoperative complications after gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 785–793.
- Tsukada K, Miyazaki T, Kato H et al.: Body fat accumulation and postoperative complications after abdominal surgery. *Am Surg* 2004; 70: 347–351.
- O'Hanlan KA, Dibble SL, Garnier AC et al.: Total laparoscopic hysterectomy: technique and complications of 830 cases. *JSLs* 2007; 11: 45–53.
- Cheng H, Clymer JW, Po-Han Chen B et al.: Prolonged operative duration is associated with complications: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res* 2018; 229: 134–144.
- Szczeklik A (ed.): *Choroby wewnętrzne. Vol. 1, Medycyna Praktyczna, Kraków 2008.*
- Magrina JF: Complications of laparoscopic surgery. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 469–480.
- Fuentes MN, Rodríguez-Oliver A, Naveiro Rilo JC et al.: Complications of laparoscopic gynecologic surgery. *JSLs* 2014; 18. pii: e2014.00058. DOI: 10.4293/JSLs.2014.00058.
- Leonard F, Lecuru F, Rizk E et al.: Perioperative morbidity of gynecological laparoscopy: a prospective monocenter observational study. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55: 353–354.
- Jansen FW, Kapiteyn K, Trimbo-Kemper T et al.: Complications of laparoscopy: a prospective multicentre observational study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 595–600.
- Mirhashemi R, Harlow BL, Ginsburg ES et al.: Predicting risk of complications with gynecologic laparoscopic surgery. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 327–331.
- Śpiwankiewicz B (ed.): *Powikłania pooperacyjne w ginekologii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009; 2: 108–117; 4: 134–135; 8: 193–200.*
- Herrmann A, De Wilde RL: Adhesions are the major cause of complications in operative gynecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 35: 71–83.
- Zdrowski M, Knapp P, Szylejko A et al.: Abdominal hysterectomy – spatial model of surgical resection. *Curr Gynecol Oncol* 2015; 13: 245–255.
- Park NY, Seong WJ, Chong GO et al.: The effect of nonperitonization and laparoscopic lymphadenectomy for minimizing the incidence of lymphocyst formation after radical hysterectomy for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 443–448.
- Robella M, Vaira M, Mellano A et al.: Risk factors for morbidity and postoperative outcome of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. A single-center experience. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: S37.
- Sullivan SA, Van Le L, Liberty AL et al.: Association between hypoalbuminemia and surgical site infection in vulvar cancers. *Gynecol Oncol* 2016; 142: 435–439.
- Hakim AA, Terada KY: Sentinel node dissection in vulvar cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006; 7: 85–91.
- European Society of Gynecological Oncology: *Vulvar Cancer Guidelines. 4–5. Available from: <https://www.esgo.org/wp-content/uploads/2016/10/ESGO-Vulvar-cancer-Brochure.pdf>.*
- Soper DE, Bump RC, Hurt WG: Wound infection after abdominal hysterectomy: effect of the depth of subcutaneous tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 465–469; discussion 469–471.
- Lachiewicz MP, Moulton LJ, Jaiyeoba O: Pelvic surgical site infections in gynecologic surgery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2015; 2015: 614950.
- Lake AG, McPencow AM, Dick-Biascoechea MA et al.: Surgical site infection after hysterectomy. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68: 679–680.
- Mocny G: Gojenie ran u dorosłych – praktyczne repetytorium. *Med Prakt Chir* 2017; 5 (135): 21–26.
- Zimmer W, Urbanek T, Stańczyk D: Zamknięcie powłok jamy brzusznej – szew ciągły czy szwy pojedyncze? *Chir Pol* 2008; 10: 35–43.

Kamila Trepka, Piotr Bodzek, Anita Olejek

Received: 12.09.2018

Accepted: 20.09.2018

Published: 28.09.2018

## Podstawy nowego mianownictwa w stanach przednowotworowych szyjki macicy, pochwy i sromu

### Cervical, vaginal and vulvar precancerous lesions – basics of new terminology

Klinika Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Bytom, Polska

Adres do korespondencji: Kamila Trepka, Klinika Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Szpital Specjalistyczny nr 2, ul. Batorego 15, 41-902 Bytom, e-mail: kamilatrepka@gmail.com

Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecologic Oncology, Medical University of Silesia in Katowice, Bytom, Poland

Correspondence: Kamila Trepka, Clinic of Gynecology, Obstetrics and Gynecologic Oncology, Specialist Hospital No. 2, Batorego 15, 41-902 Bytom, Poland, e-mail: kamilatrepka@gmail.com

#### Streszczenie

Jednolite mianownictwo medyczne umożliwia prawidłową komunikację w sferze zarówno naukowej, jak i klinicznej. Celem niniejszej analizy jest przedstawienie najnowszego nazewnictwa stanów przednowotworowych sromu, pochwy i szyjki macicy w porównaniu z pojęciami dotąd używanymi. Stosowany przez wiele lat trójstopniowy podział zmian przednowotworowych sromu, pochwy i szyjki macicy – IN (*intraepithelial neoplasia*) został w 2012 roku zmieniony przez College of American Pathologists i American Society for Colposcopy and Cervical Pathology na dwustopniową skalę – SIL (*squamous intraepithelial lesion*): LSIL i HSIL. Dotyczy to HPV-zależnych zmian nienowotworowych wszystkich wymienionych okolic. Do obowiązkowej diagnostyki włączono immunobarwienie w kierunku p16. Obecnie zmiany przednowotworowe sromu dzielimy na: 1) LSIL, w tym brodawczaki płaskie i efekt produktywnej infekcji wirusem HPV, 2) HSIL – wcześniejszy uVIN, występujący u młodszych kobiet i związany z infekcją HPV oraz 3) dVIN, rozwijający się u starszych pacjentek z liszajem twardziny. Przednowotworowe zmiany pochwy dzieli się na: 1) LSIL – wcześniej klasyfikowane jako VaIN 1 oraz 2) HSIL – VaIN 2/3. Analogiczny podział odnosi się do schorzeń szyjki macicy: 1) LSIL – wszystkie zmiany CIN 1 i p16-ujemne zmiany CIN 2 oraz 2) HSIL – CIN 3 i p16-dodatnie zmiany CIN 2. Nowa terminologia pozwala lepiej zrozumieć etiologię i naturalny przebieg schorzeń, a także dobrać właściwe postępowanie. Wprowadzenie zmian do powszechnie stosowanego mianownictwa wymaga edukacji personelu.

**Słowa kluczowe:** LSIL, HSIL, terminologia ginekologiczna

#### Abstract

Uniform medical nomenclature enables proper communication both in scientific and clinical settings. The aim of this analysis is to present the latest nomenclature of vulvar, vaginal and cervical precancerous conditions compared with the previous terminology. In 2012, the College of American Pathologists and American Society for Colposcopy and Cervical Pathology replaced the three-grade classification of precancerous lesions of the vulva, vagina and cervix, i.e. IN (*intraepithelial neoplasia*), with a two-grade system, i.e. SIL (*squamous intraepithelial lesion*): LSIL and HSIL. This terminology concerns HPV-induced non-neoplastic lesions of all the mentioned areas. The mandatory diagnostic workup now also includes p16 immunostaining. At present, precancerous vulvar lesions are divided into: 1) LSIL, including condyloma and HPV effect, 2) HSIL, previously called uVIN, occurring in younger women and associated with HPV infection, and 3) dVIN, developing in older patients with lichen sclerosis. Precancerous vaginal lesions are divided into: 1) LSIL, previously classed as VaIN 1, and 2) HSIL, prior VaIN 2/3. The analogous division refers to cervical pathologies: 1) LSIL, i.e. all CIN 1 and p16-negative CIN 2 lesions, and 2) HSIL, i.e. CIN 3 and p16-positive CIN 2 lesions. The new nomenclature enables better understanding of the etiology and natural history of the diseases, and helps select appropriate management. The introduction of changes to the common terminology requires education of the medical staff.

**Keywords:** LSIL, HSIL, gynecologic terminology

Jednolite mianownictwo medyczne ma podstawowe znaczenie dla diagnozowania i leczenia pacjentów przez zespoły interdyscyplinarne. Stanowi płaszczyznę komunikacji między patomorfologami, radiologami, lekarzami dyscyplin zabiegowych, onkologami i radioterapeutami. W dobie zaawansowanej diagnostyki histopatologicznej, molekularnej i genetycznej precyzyjne ustalenie rozpoznania stanowi o wyborze metod leczenia, a tym samym – o rokowaniu pacjenta. Dynamicznie rozwijające się dziedziny medyczne wymagają ciągłej aktualizacji mianownictwa, tak aby korelowało ono z bieżącym stanem wiedzy i umożliwiało właściwą komunikację.

Celem artykułu jest przedstawienie najnowszego mianownictwa zmian przednowotworowych sromu, pochwy i szyjki macicy w odniesieniu do wcześniej stosowanej terminologii.

W 2012 roku College of American Pathologists oraz American Society for Colposcopy and Cervical Pathology powołały projekt LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) w celu ujednoczenia terminologii HPV-zależnych nienowotworowych schorzeń szyjki macicy, sromu, pochwy i okolicy anogenitalnej. Terminologia dla wymienionych obszarów ciała jest spójna, co podkreśla wspólną etiologię i analogiczny naturalny przebieg schorzeń. Dotychczasowy trójstopniowy system CIN/VIN/VaIN (*intraepithelial neoplasia*) przekształcono w dwustopniową skalę LSIL/HSIL (*squamous intraepithelial lesion*), na wzór skali Bethesda stosowanej w ocenie cytologicznej<sup>(1)</sup>. Dodatkowo w przypadkach, które uprzednio kwalifikowano jako CIN 2, zarekomendowano oprócz standardowego barwienia hematoksylina i eozyną immunobarwienie w kierunku p16. Dzięki temu w grupie pośredniej (CIN 2) zmiany p16-dodatnie kwalifikowane są jako HSIL, natomiast p16-ujemne – jako LSIL. W okresie przejściowym pozostawiono możliwość uwzględnienia poprzednich nazw. W wynikach badań podaje się je w nawiasie, przykładowo „HSIL (CIN 3)”<sup>(2,3)</sup>.

Rozpoznawalność nienowotworowych schorzeń sromu i pochwy, przez wiele lat uważanych za choroby rzadkie, systematycznie rośnie (m.in. dzięki szerokiemu wykorzystaniu biopsji). Terminologię i podział zmian modyfikowano kilkakrotnie od czasu pierwszego opisu zmian przedrakowych sromu przez Bowena w 1912 roku. W 1965 roku Kaufman podzielił zmiany przednowotworowe na trzy kategorie: erytroplazję Queyrata, *bowenoid carcinoma in situ* i *carcinoma simplex*. W 1976 roku Międzynarodowe Towarzystwo Badań Chorób Sromu (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISSVD) przedstawiło uproszczone nazewnictwo, zastępując wszystkie wcześniejsze terminy „rakiem *in situ*” i „atypią sromu”. Od 1986 roku podział VIN był trójstopniowy, w zależności od głębokości nabłonka objętego dysplazją: VIN 1 (łagodna dysplazja), VIN 2 (umiarkowanego stopnia dysplazja) i VIN 3 (znacznego stopnia dysplazja), analogicznie do skali stosowanej w śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN). W 2004 roku wprowadzono

Uniform medical terminology is paramount for diagnosis and treatment by interdisciplinary teams. It is the common ground for pathomorphologists, radiologists, surgeons, oncologists and radiotherapists. In the era of advanced histopathological, molecular and genetic diagnosis, precise identification of a disease is crucial for treatment selection and thus prognosis. Dynamically developing fields of medicine require nomenclature to be updated to make it correlate with the current state of knowledge and facilitate proper communication.

The aim of this article is to present the latest nomenclature of precancerous lesions of the vulva, vagina and cervix uteri with reference to the previously used terminology.

In 2012, the College of American Pathologists and American Society for Colposcopy and Cervical Pathology started a project called LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) in order to agree on uniform nomenclature of HPV-induced precancerous cervical, vulvar, vaginal and anogenital pathologies. The terminology for lesions in these areas of the body is consistent, which underlines their common etiology and analogous natural history. The previous three-grade system, i.e. CIN/VIN/VaIN (intraepithelial neoplasia), was replaced with a two-grade one, called LSIL/HSIL (squamous intraepithelial lesion), to the fashion of the Bethesda system used in cytological evaluations<sup>(1)</sup>. Additionally, p16 immunostaining was proposed to be used alongside standard hematoxylin and eosin staining in cases previously classed as CIN 2. As a result, in the moderate dysplasia group (CIN 2), p16-positive lesions are classified as HSIL, while p16-negative lesions are classed as LSIL. In the transitory period, it was allowed to include the previous terms as well. In examination reports, they are provided in brackets, e.g. “HSIL (CIN 3)”<sup>(2,3)</sup>.

The detection rate of non-cancerous vulvar and vaginal pathologies, which were thought to be rare for many years, is continuously growing (also thanks to broad use of biopsy). The terminology and division of lesions has been modified several times since vulvar precancerous lesions were described for the first time in 1912 by Bowen. In 1965, Kaufman classified precancerous lesions into three groups: Queyrat erythroplasia, *bowenoid carcinoma in situ* and *carcinoma simplex*. In 1976, the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) presented simplified terminology, and replaced all previous terms with “*carcinoma in situ*” and “*vulvar atypia*.” In 1986, VIN was divided into three grades depending on the depth of epithelial dysplasia: VIN 1 (mild dysplasia), VIN 2 (moderate dysplasia) and VIN 3 (severe dysplasia), which was analogous to the scale used in cervical intraepithelial neoplasia (CIN). In 2004, new nomenclature was introduced, including two grades: uVIN (usual VIN), developing mostly in younger women and typically associated with HPV infection, and dVIN (differentiated VIN), more often occurring in older patients with vulvar lichen sclerosus. The uVIN category was further subdivided into types: basaloid, warty and mixed<sup>(4,5)</sup>.

nową nomenklaturę, obejmującą dwa stany: uVIN (*usual VIN*) – występujący w większości u młodszych kobiet, wiążący się zazwyczaj z występowaniem wirusa HPV i dVIN (*differentiated VIN*) – częściej rozwijający się u starszych pacjentek z liszajem twardzinowym sromu. Kategorię uVIN podzielono na typy: bazaloidalny, brodawkowy i mieszany<sup>(4,5)</sup>.

Od 2015 roku obowiązuje nowa klasyfikacja zmian przednowotworowych sromu, przyjęta podczas XXIII Zjazdu ISSVD. Co istotne, jest ona zgodna z wytycznymi zarówno projektu LAST, jak i Światowej Organizacji Zdrowia. Najnowsza klasyfikacja zakłada podział na: 1) LSIL, obejmujący brodawczaki płaskie i efekt produktywnej infekcji wirusem HPV, 2) HSIL, obejmujący stany wcześniej klasyfikowane jako zwykły VIN – uVIN (ryc. 1) oraz zróżnicowany VIN – dVIN. Ostatnią podgrupę wydzielono, by zmiany tego typu nie były pomijane w diagnostyce, mają bowiem potencjał do nowotworzenia. HSIL, podobnie jak uVIN, dzieli się na typy brodawkowy, bazaloidalny i mieszany<sup>(6)</sup>.

Przednowotworowe zmiany pochwy z obecnością komórek dysplastycznych (*vaginal intraepithelial neoplasia*, VaIN) występują rzadko i najczęściej przebiegają bezobjawowo. Większość przypadków jest związana z infekcją HPV, a do rozpoznania zwykle przyczynia się nieprawidłowy obraz cytologiczny komórek szyjki macicy. W tym przypadku trójstopniową skalę VAIN (*vaginal intraepithelial neoplasia*) również zmieniono na dwustopniową: 1) LSIL, obejmujący zmiany typu VaIN 1 oraz 2) HSIL, do którego zalicza się zmiany wcześniej klasyfikowane jako VaIN 2/3<sup>(6)</sup>.

Przednowotworowe schorzenia szyjki macicy, najszerzej spotykane w praktyce klinicznej, dzieli się zgodnie z rekomendacjami LAST na: 1) LSIL, obejmujący wszystkie zmiany wcześniej opisywane jako CIN 1 i p16-ujemne zmiany CIN 2 oraz 2) HSIL, obejmujący wszystkie zmiany typu CIN 3 i p16-dodatnie zmiany CIN 2. Zmiany CIN 2 cechowały się najmniejszą powtarzalnością wyników w badaniach przeprowadzanych przez różnych patomorfologów, natomiast aktualna klasyfikacja pozwala na precyzyjne ich przyporządkowanie do grupy niskiego (LSIL) lub wysokiego ryzyka (HSIL) i wdrożenie odpowiedniego postępowania. Dotychczas nie osiągnięto konsensusu w kwestii klasyfikacji zmian typu CIN 1 p16-dodatnich i CIN 3 p16-ujemnych, jeśli immunobarwienie zostało niestandardowo w tych przypadkach wykonane (czego się nie zaleca)<sup>(3)</sup>.

Nowe mianownictwo zmian przednowotworowych szyjki macicy, pochwy i sromu nie tylko podkreśla jednakową etiologię wymienionych schorzeń, lecz także pomaga lepiej zrozumieć ich naturalny przebieg. Wiele z wymienionych zmian przednowotworowych ulega samoistnej regresji i nie wymaga leczenia, a jedynie wzmożonej obserwacji. Zostało to uwzględnione w najnowszych rekomendacjach dotyczących postępowania w stanach LSIL i HSIL. Dzięki aktualnym wytycznym będzie możliwe wyselekcjonowanie zmian o dużym potencjale do nowotworzenia.

The new classification of vulvar precancerous lesions, agreed on during the XXIII Congress of the ISSVD, has been in force since 2015. What is important is that it is in line with the guidelines of both the LAST project and of the World Health Organization. The latest classification divides vulvar conditions into the following grades: 1) LSIL, including condyloma and HPV effect, 2) HSIL, including lesions previously classed as usual VIN – uVIN (Fig. 1) and 3) differentiated VIN – dVIN. The last subgroup was distinguished so as not to overlook this type of lesions in the diagnosis as they have a malignancy potential. As uVIN, HSIL lesions are subdivided into warty, basaloid and mixed types<sup>(6)</sup>.

Precancerous vaginal lesions (*vaginal intraepithelial neoplasia*, VaIN) are rare and usually asymptomatic. Most cases are HPV-induced, and it is usually an abnormal cervical smear result that contributes to the diagnosis of vaginal conditions. In this case, the three-grade VAIN (*vaginal intraepithelial neoplasia*) scale, has also been replaced with a two-grade one: 1) LSIL, including VaIN 1 lesions, and 2) HSIL, involving lesions previously classed as VaIN 2/3<sup>(6)</sup>. Precancerous lesions of the cervix uteri, which are most commonly encountered in clinical practice, are divided in accordance with the recommendations of LAST into: 1) LSIL, all previous CIN 1 and p16-negative CIN 2 lesions, and 2) HSIL, i.e. all CIN 3 and p16-positive CIN 2 lesions. CIN 2 lesions were characterized by the lowest repeatability in examinations conducted by different pathomorphologists, while the current classification allows their precise allocation to either a low-risk (LSIL) or high-risk group (HSIL), and implementation of appropriate management. To date, no consensus has been reached concerning the classification of p16-positive CIN 1 and p16-negative CIN 3 lesions if immunostaining has been performed in these cases, which is not recommended<sup>(3)</sup>.



Ryc. 1. Zmiany sromu typu HSIL (dawniej uVIN)  
Fig. 1. HSIL of the vulva (previously uVIN)



Jednocześnie umożliwiono zachowawcze podejście do zmian małego i średniego ryzyka – w celu zmniejszenia liczby nieuzasadnionych interwencji zabiegowych, które wiążą się z istotnymi konsekwencjami, szczególnie dla kobiet w wieku rozrodczym<sup>(2,3)</sup>.

#### Konflikt interesów

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

---

#### Piśmiennictwo / References

1. Wilkinson EJ, Cox JT, Selim MA et al.: Evolution of terminology for human-papillomavirus-infection-related vulvar squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19: 81–87.
2. Maniar KP, Sanchez B, Paintal A et al.: Role of the biomarker p16 in downgrading -IN 2 diagnoses and predicting higher-grade lesions. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1708–1718.
3. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM et al.: Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1465–1471.
4. Gabriel I, Kozak-Darmas I, Olejek A: [Precancer vulvar dysplasia – a literature review and self-experience]. *Postępy Nauk Med* 2013; 26: 461–465.
5. Scurry J, Wilkinson EJ: Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis* 2006; 10: 161–169.
6. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK et al.; ISSVD Terminology Committee: The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 264–268.

The new nomenclature concerning precancerous lesions of the cervix uteri, vagina and vulva not only underlines the single etiology of these conditions, but also contributes to better understanding of their natural history. A number of the above mentioned precancerous conditions regress spontaneously and require no treatment, but only observation. This has been included in the latest recommendations for the management in LSIL and HSIL. Thanks to the current guidelines, it will be possible to distinguish lesions with a significant malignancy potential. At the same time, conservative management of low- and moderate-risk lesions has been made possible in order to reduce the number of unnecessary interventions, which may have serious consequences, especially for women of child-bearing age<sup>(2,3)</sup>.

#### Conflict of interest

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

## Psychologiczne konsekwencje nieskutecznego leczenia bólu u chorych na nowotwór narządu rodnego

### Psychological consequences of ineffective pain management in patients with gynecologic cancer

Zespół Psychologów, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Jadwiga Łuczak-Wawrzyniak, Zespół Psychologów, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, tel.: +48 61 841 97 17, e-mail: jluczakwawrzyniak@gmail.com

A Team of Psychologists, Gynecology and Obstetrics Clinical Hospital of the Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

Correspondence: Jadwiga Łuczak-Wawrzyniak, A Team of Psychologists, Gynecology and Obstetrics Clinical Hospital of the Poznan University of Medical Sciences, Polna 33, 60-535 Poznań, Poland, tel.: +48 61 841 97 17, e-mail: jluczakwawrzyniak@gmail.com

#### Streszczenie

W pracy przedstawiono wybrane poglądy na temat bólu jako doświadczenia i jako zjawiska oraz przeanalizowano czynniki, które wpływają na ograniczoną skuteczność jego leczenia u kobiet chorych na nowotwory narządu rodnego. Ból jest nieodłącznym, naturalnym i potrzebnym elementem życia – przede wszystkim pozwala zareagować na zagrożenie, a także towarzyszy wysiłkowi, którego pokonanie przynosi wiele psychospołecznych korzyści. Subiektywne doświadczenie bólu zależy od kilku czynników: siły bodźca, indywidualnej podatności i odporności na ból czy predyspozycji psychicznych jednostki. Poza stosowaniem właściwej farmakoterapii na skuteczność leczenia bólu u pacjentek z nowotworem złośliwym narządu rodnego wpływ mają zaburzenia w obszarze zdrowia psychicznego (zaburzenia poznawcze, lękowe i depresyjne), utrwalone, subiektywne przekonania na temat choroby i jej leczenia (opisany przez Waltera Kennedy'ego efekt nocebo), wielochorobowość, pamięć bólu, kontakt z lekarzem, poszanowanie praw osoby cierpiącej przez personel medyczny, wiek chorej oraz jakość otrzymywanego przez nią wsparcia. W artykule poddano krytyce zastępowanie sprawdzonych metod leczenia przeciwbólowego, opartego na dowodach naukowych i klinicznych, metodami niekonwencjonalnymi, takimi jak joga, reiki lub bioenergoterapia, których założenia i skuteczność nie zostały dotąd zweryfikowane ani udokumentowane.

**Słowa kluczowe:** nowotwór narządu rodnego, ból, stan psychiczny, efekt nocebo

#### Abstract

The paper presents selected views on pain as an experience and as a phenomenon as well as an analysis of factors reducing the efficacy of pain management in women with gynecologic cancer. Pain is an inseparable, natural and necessary element of life, which is primarily involved in responding to threat, but also accompanies effort, overcoming of which brings a number of psychosocial benefits. The subjective experience of pain depends on several factors, such as stimulant intensity, individual susceptibility and resistance to pain, or individual mental predispositions. In addition to appropriate pharmacotherapy, the efficacy of pain management in patients with gynecologic malignancies is further affected by mental disorders (cognitive, anxiety and depressive disorders), fixed, subjective ideas about the disease and its treatment (coined as nocebo by Walter Kennedy), multiple comorbidities, memory of pain, contact with the doctor, respecting patient's rights by medical staff, age, and the quality of support received by the patient. The paper takes a critical look at replacing proven analgesic treatment strategies based on scientific and clinical evidence with unconventional methods, such as yoga, reiki or bioenergy therapy, which have not been verified or documented.

**Keywords:** gynecologic cancer, pain, mental state, nocebo effect

## WSTĘP

**W** stanie względnego zdrowia funkcjonowaniu człowieka w otoczeniu towarzyszy homeostaza. Wraz z wystąpieniem pierwszych objawów choroby lub podejrzeniem jej istnienia następuje utrata równowagi procesów zarówno biologicznych, jak i psychospołecznych. W chorobie człowiek dokonuje oceny poznawczej zjawisk, co umożliwia mu rozpoznanie sytuacji, w jakiej się znalazł. Szacuje ryzyko i szanse związane z interwencjami, które mają na celu przywrócenie poprzedniego stanu. Dokonuje także oceny emocjonalnej zjawisk, określając wartość choroby jako takiej i własną wartość w chorobie w kontekście poniesionych strat i uzyskanych korzyści. Najczęstszymi emocjami, które pojawiają się w reakcji na odkryte źródło zagrożenia, czyli chorobę, są lęk, złość, żal i smutek. Reakcje fizjologiczne to utrata sił, szybsze bicie serca, napięcie w mięśniach, ucisk w brzuchu, a reakcje psychiczne – obniżenie zdolności zapamiętywania, zaburzenia koncentracji uwagi, natłok albo sztywność myślenia, poczucie zagrożenia i straty cennych wartości oraz towarzysząca temu żaloba.

Antoni Kępiński, lekarz psychiatra, humanista, filozof, w swoich dziełach dotyczących zdrowia psychicznego wielokrotnie podkreślał, że człowiek w chorobie boi się śmierci, bólu, cierpienia, zniedołężnienia, utraty pozycji życiowej, sprawności zawodowej i towarzyskiej. Jednocześnie zwracał uwagę na fakt, że ważnym źródłem obaw chorego jest brak możliwości przewidzenia własnych zachowań w chwilach cierpienia i w obliczu śmierci<sup>(1,2)</sup>.

### CHOROBA NOWOTWOROWA NARZĄDU RODNEGO – KRYZYS ŻYCIOWY

Przebieg choroby nowotworowej narządu rodne, będącej dla każdej pacjentki bardzo intensywnym doświadczeniem, oraz prognozy dotyczące przeżycia zależą od lokalizacji komórek nowotworowych, stopnia zaawansowania, czasu wykrycia i sposobu leczenia raka, a także ogólnego stanu zdrowia somatycznego i psychicznego w chwili rozpoznania. Poważna choroba jest kryzysem życiowym, źródłem dużego stresu, który generuje wiele zmian na poziomie procesów poznawczych, emocjonalnych i behawioralnych. Lokalizacja raka w narządzie rodnym wywołuje u większości kobiet jednocześnie kryzys egzystencjalny i kryzys kobiecości. Zmieniają się samoocena i poczucie własnej wartości. Choroba skłania też do skonfrontowania się z wyobrażeniami na temat życiowych ról kobiety w zależności od jej biologicznego stanu. Utrata narządów rodnych jest dla wielu pacjentek równoznaczna z utratą ważnych atrybutów determinujących tożsamość, atrakcyjność czy sprawność seksualną. Problem ten podnoszą kobiety w każdym wieku, zarówno w okresie rozrodczym, jak i po menopauzie. W pierwszym przypadku chodzi głównie o ograniczenie płodności, w drugim – o poczucie „bycia pustą”, pozbawioną cech pełnowartościowej kobiety.

## INTRODUCTION

**A** relatively healthy human functions in the environment in a state of homeostasis. The onset of first disease symptoms or a suspicion of a disease leads to the loss of biological and psychosocial balance. Humans affected by a disease perform a cognitive assessment of phenomena to identify the situation they are facing. They estimate the risk and the chances associated with interventions that aim to restore the previous state. They also perform an emotional assessment of phenomena, determining the value of the disease as such as well as their own value in the disease in the context of incurred losses and benefits. The most common emotions that arise in response to a new source of threat, i.e. a disease, include anxiety, anger, sorrow and sadness. Physiological reactions include weakness, faster heart rate, muscle tension, and abdominal compression, while psychological reactions include impaired memory, difficulty focusing, racing thoughts or stiff thinking, the sense of threat and loss of important values as well as sorrow.

In his works on mental health, Antoni Kępiński, a psychiatrist, humanist and philosopher, repeatedly emphasized that a human affected by a disease is afraid of death, pain, suffering, disability as well as the loss of life position, professional and social skills. At the same time, he pointed to the fact that the inability to predict one's own behaviors when faced with suffering and death is an important source of anxiety for the patient<sup>(1,2)</sup>.

### GYNECOLOGIC CANCER – A LIFE CRISIS

The course of gynecologic cancer, which is an intense experience for all patients, and the prognosis for survival depend on tumor site and stage, the time of diagnosis, the method of treatment, and the general somatic and mental condition of the patient at the diagnosis. A serious disease leads to a life crisis and is a source of severe stress that generates multiple cognitive, emotional and behavioral changes. Most women with tumors located in their reproductive tract experience existential crisis and a crisis of femininity at the same time. Also, changes occur in their self-esteem. Furthermore, the disease makes them confront with ideas about woman's life roles, depending on their biological status. For many patients, the loss of reproductive organs is equivalent with the loss of important attributes that determine identity, attractiveness and sexual performance. This problem is raised by women of all ages, both in their childbearing period and after menopause. Limited fertility is the main problem in the first case, while “feeling empty” and devoid of qualities of a full-fledged woman is the main concern in the latter case.

Cancer is often accompanied by chronic and/or breakthrough pain, which causes additional severe stress and leads to a life crisis. The lack of resources to regain biological and psychological balance, the loss of control over

Chorobie nowotworowej towarzyszy często przewlekły i/lub przeszywający ból, który jest dodatkowym źródłem silnego stresu i powoduje wystąpienie kryzysu życiowego. Brak zasobów umożliwiających odzyskanie równowagi na poziomie biologicznym i psychologicznym, utrata kontroli nad podstawowymi funkcjami życiowymi oraz wyczerpanie zasobów w radzeniu sobie ze stresem i cierpieniem wskazują na dotkliwy charakter doświadczenia choroby. Nasuwa się pytanie, co pomaga kobiecie znieść tak ciężki kryzys, odzyskać kontrolę, podejmować działania na rzecz odzyskania zdrowia, energii i marzeń.

Kampanie reklamowe prowadzone w przestrzeni medialnej kierują myśli odbiorców ku nauce i praktyce klinicznej, sugerując, że na wiele chorób jest już panaceum. Programy i akcje społeczne z zakresu promocji zdrowia wskazują, za pomocą jakich działań i środków można utrzymać zdrowie. W przekazie tym pojawia się w niejawnym sposób hasło „Twoje zdrowie w twoich rękach”. W konsekwencji wystąpienie choroby i wszelkie towarzyszące jej objawy są traktowane jako zawnione, jako efekt zaniedbań i popełnionych błędów.

Analiza historii pacjentek z chorobą nowotworową narządu rodno pokazuje, że wiele z nich nie uzyskuje długotrwałej remisji, a wręcz przeciwnie – pomimo leczenia występują kolejne nawroty. W codziennych rozmowach opisuje się tę sytuację pojęciem „nieskuteczne leczenie”. Pod koniec drugiej dekady XXI wieku oznacza ono porażkę, nieudaną próbę, działanie bez powodzenia. Śledząc postęp i rozwój wielu dziedzin nauki, szczególnie w obszarze medycyny, fizjologii, biologii, fizyki medycznej czy farmakologii, większość ludzi buduje w sobie jednak przekonanie, że wiele niekorzystnych zjawisk dotyczących zdrowia jest skutecznie zwalczanych i poddawanych kontroli. Utrwalanie owego przekonania pozwala człowiekowi ograniczać przykre, negatywne fantazje (myśli) i odczucia (emocje) związane z własną przyrzecznością oraz zachowywać nadzieję na dobre jutro.

### PARADOKSY WSPÓŁCZESNEGO SPOŁECZEŃSTWA

Z jednej strony żyjemy obecnie w bliskości śmierci, która jest nieustannie przywoływana w przekazach medialnych opowiadających o ofiarach wojen, katastrof, wypadków i działań grup przestępczych oraz pojawia się w licznych tekstach kultury. Z drugiej strony zaprzeczają istnieniu śmierci w kontekście życia własnego i swoich najbliższych. W tradycyjnym modelu społeczeństwa niepełnosprawność, choroba i śmierć traktowane były jako naturalne i nierozdzielnie związane z człowieczeństwem, tak samo jak narodziny. Współcześnie natomiast podkreśla się duży wpływ jednostki na kształtowanie otoczenia i kontrolowanie naturalnych zjawisk, a najbardziej cenionymi wartościami są szczęście, sprawność i natychmiastowość<sup>(3,4)</sup>.

Zestawienie promowanych dziś wartości z nieuleczalną chorobą, przewlekłym lub przebijającym bólem i śmiercią skłania do traktowania ich w kategoriach niepowodzenia, porażki. Dotychczasowe rytuały społeczne, które

basic life functions as well as the depletion of resources for coping with stress and suffering all indicate the severe nature of the disease experience. Therefore, a question arises about what helps a woman bear such a deep crisis, regain control, undertake action to regain health, energy and dreams. Advertising campaigns in the media direct our attention towards science and clinical practice, suggesting that there already is a panacea for a number of diseases. Social health-promoting programs and campaigns show what measures should be taken to maintain health. A popular slogan “Your Health is in Your Hands” discreetly appears in these messages. Consequently, a disease and all the accompanying symptoms are regarded as patient’s fault and a result of neglect and mistakes.

An analysis of medical history of patients with gynecologic cancer shows that many of them not only fail to achieve long-term remission, but experience recurrences. Such a situation is described as “ineffective treatment” in everyday conversations. At the end of the second decade of the 21<sup>st</sup> century, this means failure, an unsuccessful attempt or action. Advances in many fields of science, particularly in medicine, physiology, biology, medical physics and pharmacology, incline most people to believe that many adverse health phenomena may be successfully treated and controlled. This deep-rooted conviction allows us to avoid some of the unpleasant, negative ideas (thoughts) and feelings (emotions) associated with the future as well as to be hopeful for a good tomorrow.

### PARADOXES OF CONTEMPORARY SOCIETY

On the one hand, we live close to death, which is an inseparable element of media reports on the victims of wars, catastrophes, accidents and criminal activities as well as appears in many cultural texts. On the other hand, we seem to deny death in the context of our own life as well as the life of our closest family and friends. In the traditional model of society, disability, disease and death were regarded as natural and inseparable from humanity, just as was birth. Currently, however, significant influence of an individual on the shaping of environment and controlling phenomena is emphasized, with happiness, physical fitness and immediacy being the most valued values<sup>(3,4)</sup>.

In the light of the currently promoted values, an incurable disease, chronic or acute pain and death are considered a failure. Previous social rituals accompanying people in borderline situations are now limited to the private sphere, condemning the sufferers to loneliness and emptiness. In postmodern society, the two most important experiences in human life, i.e. birth and death, cease to exist and are regarded as obsolete constructs. Cultural and social factors give a new meaning to the beginning and the end of life. Birth is considered a medical success increasing the safety of both mother and child. Disease and death, which still arouse fear despite numerous achievements and

towarzyszyły ludziom w sytuacjach granicznych, aktualnie ogranicza się do sfery prywatności, skazując cierpiącą osobę na samotność i pustkę. W ponowoczesnym społeczeństwie dwa najważniejsze doświadczenia w życiu człowieka, czyli narodziny i śmierć, przestają istnieć i są traktowane jako przestarzałe konstrukty. Czynniki kulturowe i społeczne nadają początkowi i końcowi życia nowe znaczenie. Narodziny traktowane są jako sukces medycyny, zwiększającej bezpieczeństwo zarówno matki, jak i dziecka. Inaczej traktuje się chorobę i śmierć, które pomimo wielu dokonań i odkryć w obszarze nauk medycznych wciąż wzbudzają lęk. Wynika on m.in. z utraty kontroli nad życiem, czego skutkiem jest uznanie, że choroba, niepowodzenie jej leczenia, przewlekły i przebijający ból oraz śmierć postrzegane są jako przegrana człowieka lub/i błąd w sztuce medycznej, potocznie określane jako „błąd lekarza”. Ponowoczesne podejście do naturalnych procesów, będących nieodłączną częścią życia, kwestionuje podstawowe założenia antropologicznego rozumienia człowieka.

Opisany paradoks dotyka wszystkich: chorych, ich bliskich i lekarzy. Dzisiejszy pacjent, mający natychmiastowy dostęp do najaktualniejszych informacji na temat choroby, światowych dokonań w zakresie diagnozy, metod leczenia i unikatowych terapii, oczekuje, że innowacyjne rozwiązania są osiągalne i możliwe do zastosowania także w jego przypadku. Przekonanie to jest dodatkowo wzmacniane przez naciski ze strony bliskich, którzy nie dopuszczają do świadomości powagi sytuacji, w jakiej chory się znalazł. Poprzez zaprzeczanie i wzmaganie nieuzasadnionej nadziei na pokonanie choroby osoby bliskie tworzą nierealistyczne wyobrażenia na temat sytuacji życiowej i zdrowotnej pacjenta. Lekarz zaś, działający pod presją oczekiwań i nadziei chorych oraz ich rodzin, realizujący misję: „Zmieniamy się wraz z oczekiwaniami pacjentów”, jest bezradny i sfrustrowany z powodu braku możliwości ich spełnienia. Pomimo zadowalających wyników badań klinicznych i uzyskania akredytacji nie wszystkie metody leczenia są już stosowane w praktyce czy dostępne w określonym miejscu. Ponadto sposób zarządzania środkami publicznymi przeznaczonymi na służbę zdrowia powoduje, że szpitale i poradnie nie kierują się indywidualnymi potrzebami chorego, ale rachunkiem ekonomicznym. W związku z powyższym pojawiają się wątpliwości, czy pacjent jest jeszcze podmiotem, czy może już tylko przedmiotem w procesie leczenia; czy wymaga specyficznego postępowania, zgodnego z indywidualnymi potrzebami, czy jedynie skorzystania z algorytmu dostępnego w ramach uogólnionej koncepcji i określonych środków finansowych.

Inni natomiast pielęgnują w sobie przekonanie, że rak jest chorobą śmiertelną, a proponowane metody leczenia są nieskuteczne i wysoce okaleczające, szkodliwe czy toksyczne. Pomimo uzyskania obiektywnych efektów leczenia w wyniku zastosowania dostępnych metod (chirurgicznej, radio-, chemo-, immuno-, hormonoterapii) nie czują się zdrowi, a ponieważ obserwują u siebie różne objawy uboczne (nudności, wymioty, ból), są przekonani o progresji

discoveries in the field of science, are treated differently. This is due to, among other things, the loss of control over life, which results in a conviction that a disease, unsuccessful treatment as well as chronic or acute pain and death are considered as a human failure and/or a medical error colloquially referred to as a “physician’s error.” The postmodern approach to natural processes, which are an inherent part of life, questions the basic assumptions of the anthropological understanding of a man.

The described paradox affects everyone: patients, their family and doctors. Today, patients who have immediate access to the most up-to-date information on the disease, global achievements in the field of diagnosis, treatment modalities and unique therapies, expect that there are available innovative solutions, which are also applicable in their case. This conviction is further enhanced by the pressure from close relatives, who do not want to admit how serious the situation is. By denying and, at the same time, enhancing ungrounded hopes of overcoming the disease, patient’s relatives create unrealistic ideas about both patient’s life and health situation. The doctor, who is under the pressure of expectations and hopes raised by the patients and their families, and who implements the mission “We are changing with the expectations of patients” is hopeless and frustrated due to inability to fulfill these expectations. Despite satisfactory results of clinical trials and accreditation, not all methods of treatment are used in the clinical practice or are widely available. Furthermore, due to the method for the management of public funds allocated to health services, hospitals and clinics are guided by economic calculations rather than the individual needs of patients. Therefore, doubts arise whether a patient is still a subject or perhaps only an object in the process of treatment; whether patients require specific management consistent with their individual needs or perhaps the management should be limited to an algorithm available as part of a generalized concept and predefined financial resources.

Others cultivate the conviction that cancer is a deadly disease, and the proposed treatment modalities are ineffective, highly mutilating, harmful or toxic. Despite achieving objective treatment effects using the available therapies (surgery, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy or hormone therapy), they do not feel healthy and may be even convinced about disease progression or a new disease and poor prognosis due to the experienced adverse effects (nausea, vomiting, pain). The nocebo effect, which was described in 1961 by Walter Kennedy, and which results from patient’s negative attitude to therapy, is a serious yet underestimated problem in contemporary medicine<sup>(5,6)</sup>. The fact that treatment ceased to be exclusively doctors’ domain is another paradox. Specialists are often suggested by the patients or their relatives which methods they should use. Consequently, the doctor may be guided not only by knowledge and clinical experience, but also by emotions – fear, anger and distrust towards the patient.

choroby albo rozwoju nowego schorzenia i o złym rokowaniu. Opisany w 1961 roku przez Waltera Kennedy'ego efekt nocebo, wywoływany przez negatywne nastawienie pacjenta do terapii, jest niedocenianym – choć poważnym – problemem we współczesnej medycynie<sup>(5,6)</sup>.

Paradoksem jest również to, że leczenie przestało być domeną wyłącznie lekarzy. Często pacjenci albo ich bliscy sugerują specjalistę, jakie metody powinien zastosować. W konsekwencji lekarz może kierować się nie tylko wiedzą i doświadczeniem klinicznym, lecz także emocjami – lękiem, złością, nieufnością w stosunku do chorego. Obecność emocji może z kolei zniekształcać komunikację i utrudniać przetwarzanie informacji na temat pacjenta i jego rzeczywistej sytuacji zdrowotnej.

## **BÓL JAKO ZJAWISKO I DOŚWIADCZENIE**

Ból jest najczęstszym objawem, który towarzyszy każdemu człowiekowi od najmłodszych lat, i niezbędnym elementem życia, gdyż pozwala zareagować, gdy w organizmie lub w kontakcie z czynnikami zewnętrznymi dzieje się coś niepokojącego, zagrażającego. Jest zarówno ostrzeżeniem, jak i uznanym mechanizmem obronnym. Informuje o rozwoju, postępie choroby i/lub doświadczeniu psychofizycznego, egzystencjalnego cierpienia w chorobie. Czasami ból wiąże się z wysiłkiem, którego pokonanie przynosi wiele psychospołecznych korzyści, i jest traktowany jako zjawisko pozytywne (przykładowo: ból porodowy – narodzenie dziecka, ból maratończyka – ukończenie trudnego biegu). Trzeba pamiętać, że ból to zjawisko psychosomatyczne, a doświadczenie bólu to wypadkowa wrażeń czuciowych (element somatyczny), rejestrowania jego obecności (element poznawczy) i powstającej reakcji uczuciowej, którą najczęściej jest przykrość i lęk, czasem – duma (element emocjonalny). Najpełniej istotę bólu oddaje powszechnie wykorzystywana definicja, przyjęta przez Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu – MTBB (International Association for the Study of Pain, IASP), która określa ból jako „przykre zmysłowe i emocjonalne odczucie towarzyszące istniejącemu lub zagrażającemu uszkodzeniu tkanki lub odnoszone do takiego uszkodzenia” albo doznanie istniejące mimo braku uszkodzenia tkanki czy jakiegokolwiek innej prawdopodobnej przyczyny patofizjologicznej. Doświadczenie bólu zależy od siły bodźca, indywidualnej podatności i odporności na ból, a także od predyspozycji psychicznych jednostki<sup>(7)</sup>.

Ze względu na sposób rejestrowania i przyczyny ból dzieli się na kilka rodzajów. Ból ostry występuje jako objaw choroby bądź urazu (czynnik chorobowy, sygnał nagłego uszkodzenia, ból pooperacyjny). Zmusza do natychmiastowej reakcji w celu uniknięcia dalszego uszkodzenia tkanek i do podjęcia właściwego leczenia. Traktowany jest jako użyteczny i nieuchronny w przebiegu gojenia się ran w okresie pooperacyjnym. W podobnych sytuacjach chory reaguje lękiem i stara się uciec od bodźca, który go wywołuje. Mimo poprawy rozumienia mechanizmów powstawania bólu oraz

Emotions may in turn distort communication and prevent the processing of information about the patient and their actual health status.

## **PAIN AS A PHENOMENON AND EXPERIENCE**

Pain is the most common symptom experienced by humans from the earliest age and an important element of life which alerts humans to internal or external disturbances and threats. It works both as a warning system and a recognized defense mechanism. Pain informs about disease development or progression and/or psychophysical, existential suffering in a disease. Pain may be also associated with effort, overcoming of which brings a number of psychosocial benefits, and may be regarded as a positive phenomenon (for example labor pain – childbirth, marathon runner's pain – finishing a difficult race). It should be noted that pain is a psychosomatic phenomenon, and the experience of pain is the resultant of sensory experience (somatic element), pain perception (cognitive element) and an emotional response, which usually takes the form of distress, anxiety or sometimes pride (an emotional element). The essence of pain is best described by a commonly used definition proposed by the International Association for the Study of Pain (IASP): “an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage” or a sensation existing in the absence of tissue damage or any likely pathophysiological cause. The experience of pain depends on stimulant intensity, individual susceptibility and resistance to pain as well as mental predispositions of an individual<sup>(7)</sup>.

There are several types of pain, depending on the mode of perception and causes. Acute pain develops as a symptom of a disease or trauma (disease factor, immediate injury signal, postoperative pain). It elicits immediate response to avoid further tissue damage and initiate appropriate treatment. This type of pain is considered useful and inevitable in postoperative wound healing. Patients will react with fear and will try to avoid the causative stimulus in similar situations. Despite better understanding of the mechanisms underlying pain, introduction of novel, safe analgesics and anesthetic techniques, the level of postoperative pain relief is still unsatisfactory. Inadequate postoperative pain control can lead to chronic pain, immunosuppression, infections, poor healing of surgical wounds, adrenergic activation and, consequently, coronary incidents or gastrointestinal obstruction. Patient immobilization may lead to thrombosis and embolism<sup>(8)</sup>. Chronic pain is diagnosed when pain sensations are not directly related to sudden tissue damage or disease or persist for over 3 months. It is less severe than acute pain. Chronic pain is usually due to pathological changes in the structure and function of the peripheral and/or central nervous system. It develops as a result of extensive tissue damage or pathological mechanisms in the neurons of the pathway of pain sensation.

istnienia nowoczesnych, bezpiecznych analgetyków i technik znieczulenia poziom uśmierzania bólu pooperacyjnego jest nadal niezadowalający. Nieodpowiednia kontrola bólu pooperacyjnego skutkuje przejściem w stan bólu przewlekłego, immunosupresją, zakażeniami, gorszym gojeniem się rany i aktywacją adrenergiczną, a w konsekwencji – incydentami wieńcowymi czy niedrożnością przewodu pokarmowego. Brak mobilności chorego może prowadzić do zakrzepicy i zatorowości<sup>(8)</sup>.

Ból przewlekły rozpoznawany jest wtedy, gdy doznania bólowe nie mają bezpośredniego związku z nagłym uszkodzeniem tkanek ani chorobą lub utrzymują się ponad 3 miesiące. Jego natężenie jest mniejsze niż w przypadku bólu ostrego. Przewlekły ból najczęściej wynika z patologicznych zmian w budowie i funkcjonowaniu obwodowego i/lub ośrodkowego układu nerwowego. Powstaje na skutek znacznego uszkodzenia tkanek albo występowania patologicznych mechanizmów w neuronach drogi czucia bólu. Jego odczuwanie przyczynia się do powstania specyficznych reakcji psychicznych, mających charakter depresyjnych zaburzeń nastroju i psychogennego napięcia<sup>(9-11)</sup>.

Badania na temat bólu przewlekłego, które w ostatnich latach prowadzono w Unii Europejskiej, pokazują, że jest on powszechnie spotykany. W losowo dobranych próbach lokalnych społeczności w chwili prowadzenia badania prawie połowa uczestników cierpiała z powodu przynajmniej jednego rodzaju bólu lub dyskomfortu. Badani najczęściej wskazywali na ból przewlekły o znacznym natężeniu. Zaobserwowano także, że liczba osób odczuwających ból istotnie rosła wraz z wiekiem<sup>(12)</sup>.

Najczęściej spotykane bóle przewlekłe, czyli bóle dolnego odcinka kręgosłupa, bóle stawów i nawracające bóle głowy (włączając migreny), są tak powszechne, że często traktuje się je jako normalną, nieodłączną część życia. W przypadku człowieka chorego na nowotwór ból jest terazniejszością i codziennością, a zarazem wpływa na poznawcze opracowywanie własnego położenia życiowego. Gdy ból nie zmienia się pod wpływem prowadzonej terapii, dla pacjenta i jego bliskich jest sygnałem zbliżającego się końca życia. Chociaż niewielu ludzi umiera z bólu, wielu umiera w bólu, a jeszcze więcej żyje z bólem.

Współczesne badania nad psychologicznymi aspektami bólu dowodzą, że czynnikiem modyfikującym jego odczuwanie jest pamięć bólu. Na rejestrację doznań bólowych wpływa kilka czynników: średnia siła bólu rzeczywiście odczuwanego, najsilniejszy i ostatni epizod bólu, czas, jaki upłynął od danego epizodu do jego odpamiętania, oraz siła bólu odczuwanego w momencie przypominania. Podkreśla się także, że na pamięć bólu rzutuje wartość afektywna tego doświadczenia; może ona być zarówno negatywna, jak i pozytywna<sup>(13,14)</sup>.

Innym rodzajem bólu, którego mechanizm trudno określić, jest ból psychogeny. Nie ma on podłoża organicznego, łączy się natomiast z procesami poznawczymi (myśleniem, pamięcią, uwagą), stanem emocjonalnym i cechami osobowości.

Experiencing chronic pain contributes to the development of specific psychological reactions characterized by depressive mood disorders and psychogenic tension<sup>(9-11)</sup>.

Research on chronic pain, which has been conducted in the European Union in recent years, shows that this type of pain is common. Almost half of participants from random samples of local communities experienced at least one type of pain or discomfort at the time of research. Severe chronic pain was most common. Also, the number of patients experiencing pain significantly increased with age<sup>(12)</sup>.

The most common types of chronic pain, i.e. low back pain, joint pain and recurrent headaches (including migraines), are so common that they are often treated as a natural and inseparable part of life. In the case of cancer patients, pain is a constant, everyday experience. It affects the cognitive processing of one's own life situation. If the therapy used has no effects on pain, this is a signal of the approaching end of life for the patient and their family. Although few people die of pain, many die in pain, and even more live with pain.

Current research on the psychological aspects of pain demonstrates that the memory of pain is a factor that modifies pain perception. There are several factors affecting pain perception: the average severity of actually felt pain, the most severe and the last pain episode, time elapsed from a given episode to its retrieval from memory as well as the severity of pain experienced at the time of recall. It is also emphasized that the memory of pain is influenced by the affective value of this experience, which may be either negative or positive<sup>(13,14)</sup>. Psychogenic pain is another type of pain, the mechanism of which is difficult to explain. It has no organic origin, but is associated with cognitive processes (thinking, memory, attention), emotional state and personality traits.

## A PATIENT IN PAIN

Although pain is diagnosed, measured and treated, it is not a disease entity, but a subjective experience of an individual. The ICD-10 classifies pain to category R: "Symptoms, signs, and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified" (R52 – Pain not elsewhere classified, not referable to any one organ or body region; R52.0 – Acute pain; R52.1 – Chronic intractable pain; R52.2 – Other chronic pain; R52.9 – Pain, unspecified). In clinical practice, it is often difficult to differentiate between an appropriate response to pain and a somatic effect of a mental disorder. Therefore, a holistic approach to a patient in pain is necessary, both in the physical and mental dimension. Due to unsatisfactory effects of treatment of chronic and recurrent pain, this phenomenon began to be perceived as a separate health problem and a disease. Despite intense discussions, pain is still not considered a separate disease entity and is classified as a symptom in international classification systems<sup>(15)</sup>.

For a suffering individual, pain means everything they define this way, regardless of the objective causes of this symptom. Reactions to the disease and coping with

## CHORY W BÓLU

Chociaż ból jest rozpoznawany, mierzony i leczony, nie stanowi odrębnej jednostki chorobowej, lecz subiektywne doświadczenie człowieka. W klasyfikacji ICD-10 ból koduje się w kategorii R: „Objawy, cechy chorobowe oraz nieprawidłowe wyniki badań klinicznych laboratoryjnych niesklasyfikowane gdzie indziej” (R52 – Ból niesklasyfikowany gdzie indziej, którego nie można odnieść do jednego narządu lub obszaru, R52.0 – Ból ostry, R52.1 – Przewlekły ból nieustępujący, R52.2 – Inny ból przewlekły, R52.9 – Ból, nieokreślony). W praktyce klinicznej często trudno rozstrzygnąć, co jest właściwą reakcją na ból, a co skutkiem zaburzenia psychicznego pod postacią somatyczną. Dlatego istotne jest postrzeganie pacjenta w bólu całościowo, w kontekście stanu zarówno fizycznego, jak i psychicznego. W związku z niezadowalającymi efektami leczenia bólu przewlekłego i nawracającego zaczęto postrzegać to zjawisko jako odrębny problem zdrowotny, chorobę samą w sobie. Mimo ożywionych dyskusji ból nadal nie jest traktowany jako odrębna jednostka chorobowa – w międzynarodowych klasyfikacjach występuje tylko jako objaw<sup>(15)</sup>.

Dla człowieka cierpiącego bólem jest to wszystko, co w ten sposób nazywa, bez względu na istnienie obiektywnych przyczyn dolegliwości. Reakcje na chorobę oraz radzenie sobie z dyskomfortem i cierpieniem są sumą zachowań wyuczonych w toku rozwoju i wynikiem osobniczej wrażliwości. Naśladowanie zachowań bliskich dorosłych przez dziecko to pierwsza reakcja na chorobę i ból w kontekście sposobów zmagania się z dolegliwościami i kształtowania własnych sposobów radzenia sobie w sytuacji złego samopoczucia. Rytuały rodzinne dotyczące zachowania się w chorobie mają także wpływ na kształtowanie subiektywnego obrazu choroby, doświadczanie i ekspresję emocji czy konkretne „zachowania bólowe”.

Ból trudno opisać i zmierzyć, niełatwo też określić jednoznaczne kryteria jego rozpoznania. Powszechnie uznanymi sposobami mierzenia bólu nadal są samoopis i opis obserwatora. Najbardziej znanym sposobem obiektywizowania bólu jest określenie jego nasilenia przy użyciu prostej skali numerycznej NRS (Numeric Rating Scale). Za pomocą koloru, liczby lub piktogramu oznacza się brak bólu jako 0, a ból o największym nasileniu – jako 10. Dodatkową zaletą skali jest ocena jakości kontroli bólu bez względu na to, czy ma on charakter ostry, przebijający czy przewlekły<sup>(16)</sup>.

W przypadku oceny bólu u osób starszych istnieje ryzyko zaniżania nasilenia dolegliwości albo ich niezgłaszania. Podnosi się również, że samodzielna ocena może być zaburzona przez współwystępowanie zaburzeń poznawczych. W konsekwencji stosowanie samoopisu i skali numerycznej u seniorów może się okazać mało użyteczne. W tej grupie chorych wykorzystuje się więc metodę oceny behawioralnej, której kryteria spełnia skala obserwacyjna Doloplus-2, popularyzowana przez MTBB. Dzięki niej można skutecznie obserwować seniora w bólu w trzech obszarach.

discomfort and suffering are the sum of behaviors learned in the course of development and the result of individual sensitivity. Imitating the behavior of adults by a child is the first reaction to illness and pain in the context of ways to deal with ailments and to develop their own ways of dealing with malaise. Family rituals associated with behavior in illness also affect the shaping of the subjective picture of the disease, experiencing and expressing emotions or specific “pain behaviors.”

Pain is difficult to describe or measure, and it is not easy to define clear criteria for its diagnosis. Patient's self-description of pain and an observer's description are commonly used methods for pain measurement. The best-known method for pain objectivization involves determining its severity using a simple numeric scale, such as the Numeric Rating Scale (NRS). Colors, numbers and pictograms are used to indicate the absence of pain as 0, while 10 means the most severe pain. An assessment of pain control, regardless of whether it is acute, breakthrough or chronic pain, is an additional advantage of the scale<sup>(16)</sup>.

In the case of pain assessment in the elderly, there is a risk of under-reporting or non-reporting of symptoms. It should be also noted that self-assessment may be disturbed by the coexistence of cognitive disorders. Consequently, the use of a self-description and a numerical scale in the senior population may prove of limited usefulness. Therefore, behavioral assessment, the criteria of which are met by the Doloplus-2 observational pain assessment scale popularized by the IASP, is used in this patient group. The scale allows for effective patient monitoring in three domains. The first domain corresponds to somatic reactions measured using five parameters: somatic complaints, protective body postures adapted at rest, self-protection of sore areas, facial expression reflecting suffering, and sleep disorders. The second domain corresponds to psychomotor reactions, which include washing and/or dressing and unassisted mobility/change of position. Psychosocial reactions, i.e. the ability of verbal and non-verbal communication, participation in social life and typical behaviors, represent the third criterion used for pain objectivization by an external observer. The above mentioned parameters are scored 0–3, where 0 denotes no changes, and 3 represents significant changes in the assessed function (total score: 0–30). A score of 5 was considered pain threshold, indicating the need for analgesics<sup>(17)</sup>.

Despite many advantages, this tool should be used carefully. Limited knowledge of the patient and the lack of assessment of the general mental state (dementia, mood disorders, emotional relations and/or dependence) may distort the final result<sup>(18)</sup>.

Since pain management is aimed at achieving optimal quality of life, special guidelines for pharmacological pain management in elderly patients are continuously developed. The effects of analgesics in this patient population are affected by a number of factors, such as multiple comorbidities, age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic



Pierwszym są reakcje somatyczne, mierzone za pomocą pięciu parametrów: zgłaszanie skarg, ochronne postawy ciała przyjęte w spoczynku, chronienie bolącego miejsca, wyraz twarzy odzwierciedlający cierpienie, zaburzenia snu. Drugi obszar podlegający ocenie to reakcje psychomotoryczne, do których zaliczone zostały mycie i/lub ubieranie się oraz samodzielność w przemieszczaniu się i zmianie pozycji. Reakcje psychosocjalne, czyli możliwość komunikowania się z otoczeniem zarówno kanałem werbalnym, jak i niewerbalnym, udział w życiu społecznym oraz zachowanie typowe dla osoby, są trzecim kryterium stosowanym w celu obiektywizowania bólu przez obserwatora z zewnątrz. Punkcjacja dla poszczególnych parametrów to 0–3, gdzie 0 oznacza brak zmian, a 3 – istotne zmiany w zakresie ocenianej funkcji (zakres łącznych wyników: 0–30). Za próg występowania bólu, stanowiący wskazanie do włączenia leków przeciwbólowych, przyjęto 5 punktów<sup>(17)</sup>.

Mimo wielu zalet narzędzie to powinno być używane z pewną ostrożnością. Ograniczona znajomość pacjenta i brak oceny ogólnego stanu psychicznego (zaburzeń o charakterze otępiennym, zaburzeń nastroju, relacji emocjonalnych lub/i zależnościowych) mogą zniekształcać ostateczny wynik<sup>(18)</sup>.

Ponieważ celem leczenia bólu jest uzyskanie optymalnej jakości życia, stale opracowywane są specjalne zasady farmakologicznego leczenia bólu przewlekłego u osób w wieku podeszłym. Istnieje wiele czynników zmieniających efekt działania leków przeciwbólowych w tej grupie chorych: wielochorobowość, zmiany farmakokinetyki i farmakodynamiki leków zależne od zaawansowanego wieku, nie realistyczne oczekiwania pacjentów co do uwolnienia od przewlekłego bólu, którego historia sięga odległej przeszłości, zaburzenia poznawcze, a także – uzależnione od organicznych zmian w mózgu – zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe, chwiejność afektywna i zaburzenia zachowania. U seniorów schematy farmakologicznego leczenia bólu muszą być wzbogacone o metody niefarmakologiczne, które zmniejszają odczuwanie bólu i poprawiają jakość życia: ograniczenie samotności, wsparcie społeczne oraz, w miarę możliwości, aktywizowanie psychofizyczne.

### **OBRAZ WŁASNEJ CHOROBY I SYTUACJI ŻYCIOWEJ U CHORYCH NA NOWOTWÓR NARZĄDU RODNEGO**

Duży wpływ na zmaganie się z chorobą nowotworową narządu rodnego i bólem ma historia życia pacjentki. Sposób radzenia sobie w okresie utraty zdrowia i cierpienia uzależniony jest zawsze od etapu życia, zaspokojenia potrzeb prokreacyjnych, subiektywnego poczucia wypełnienia ważnych zadań oraz indywidualnej umiejętności reagowania na przeciwności losu. Teorie psychologiczne oparte na założeniach fenomenologicznych i egzystencjalnych podkreślają wpływ człowieka na własne życie we wszystkich jego wymiarach, możliwy dzięki woli sensu życia i nadawaniu sensu wydarzeniom<sup>(19,20)</sup>.

changes, patients' unrealistic expectations of long-term chronic pain release, cognitive impairment as well as (related with organic changes in the brain) mood disorders, anxiety disorders, affective instability and behavioral disorders. The regimens for pharmacological pain management in elderly patients should additionally include non-pharmacological techniques that reduce the perception of pain and improve life quality, such as limiting loneliness, social support and, if possible, psychophysical activation.

### **THE PERCEPTION OF ONE'S OWN DISEASE AND LIFE SITUATION BY PATIENTS WITH GYNECOLOGIC CANCER**

The history of patient's life has a significant impact on dealing with gynecologic cancer and pain. The way of coping during the period of health problems and suffering always depends on the stage of life, satisfaction of the needs associated with procreation, a subjective sense of fulfilling important tasks and individual ability to react to adversities. Psychological theories based on phenomenological and existential assumptions underline the influence of humans on their own life in all its dimensions, which is possible due to the will and sense of life as well as giving meaning to events<sup>(19,20)</sup>.

By glorifying health, fitness and availability, the contemporary society excludes those focused on combating a disease and struggling with its broadly understood consequences such as limited functioning, periodic sickness absence, inability to perform tasks related to social roles, and difficult financial situation due to changes in the profile of expenses (expenses associated with commuting to health care facilities, pharmacotherapy or diagnostic tests in a commercial system due to the limited access to services covered by social insurance). Comments about the burden of "maintaining" sick and disabled people may be frequently encountered in everyday conversations. Similar opinions, expressing aversion towards people who are unable to work, are an important source of guilt, life failure, exclusion as well as the sense of being a burden to family and society. Turning away from those who suffer and whose health cannot be fully restored despite treatment leads to stratification between the healthy and the sick. The latter group faces increased fear of pain, suffering, disability, social exclusion and dependence on others.

The frustration of patients and their relatives is intensified when their expectations associated with effective forms of therapy, which are based on information posted on various websites or intrusive advertisements of medications and alternative methods of treatment that help regain health, are not met. The feeling of guilt and frustration increases, and a conviction about individual insensitivity to the advertised products and methods may occur. Also the seemingly innocent slogan: "Your Health is in Your Hands" may, in the face of disease progression, intensify the sense of a life mistake and inaptitude, and thus

Poprzez gloryfikowanie zdrowia, sprawności i dyspozycyjności współczesne społeczeństwo wyklucza osoby, które są skoncentrowane na walce z chorobą i borykają się z szeroko pojętymi jej skutkami: ograniczeniami w zakresie swobodnego funkcjonowania, okresową absencją chorobową, brakiem możliwości realizowania zadań związanych z rolami społecznymi, ubożeniem z uwagi na zmianę profilu wydatków (pojawia się konieczność płacenia za dojazdy do jednostek służby zdrowia, zakupu leków czy wykonywania badań diagnostycznych w systemie komercyjnym ze względu na ograniczenia dostępu do świadczeń gwarantowanych w ramach ubezpieczenia społecznego). W codziennych rozmowach bardzo często pojawiają się uwagi na temat obciążenia, jakim jest „utrzymywanie” osób chorych i niepełnosprawnych. Podobne wypowiedzi, wyrażające niechęć wobec ludzi niezdolnych do pracy, są istotnym źródłem poczucia winy, życiowej porażki, wykluczenia, bycia obciążeniem dla rodziny i społeczeństwa. Odsuwanie się od osób cierpiących, którym leczenie nie przywraca pełni zdrowia, skutkuje rozwarstwieniem między zdrowymi a chorymi. Ci drudzy czują wzmożony lęk przed bólem, cierpieniem, niepełnosprawnością, społecznym wykluczeniem i zależnością od innych. Frustracja chorych i ich najbliższych nasila się, gdy wyobrażenia o skutecznych formach terapii – bazujące na informacjach pozyskanych z różnych stron internetowych lub nachalnych reklam, wskazujących specyfiki i alternatywne metody leczenia, które pomagają odzyskać zdrowie – nie sprawdzają się w konkretnym przypadku. Poczucie winy i porażki rośnie, pojawia się przekonanie o osobniczej niewrażliwości na reklamowane specyfiki i metody. Także pozornie niewinne hasło: „Twoje zdrowie w twoich rękach” może w obliczu progresji choroby nasilać poczucie życiowego błędu i nieudolności oraz pogłębiać cierpienie. Natomiast zgodnie z założeniami fenomenologicznymi unikanie takiego myślenia o sobie w sytuacji choroby jest sposobem na ograniczenie bezradności. Viktor Frankl podkreśla, że człowiek znajdujący się w skrajnie trudnym położeniu nie powinien tracić nadziei. Aby ulżyć własnemu cierpieniu, musi odnaleźć odwagę i pewność, że nawet najbardziej beznadziejna walka nie jest w stanie odebrać mu godności ani wiary w sens życia<sup>(19)</sup>.

### **ZACHOWANIA W CHOROBIE – ROLA PSYCHOLOGICZNYCH MECHANIZMÓW OBRONNYCH**

Jednym z mechanizmów obronnych, które nieświadomie stosują chorzy, jest regresja, mająca na celu ochronę przed niepokojem oraz świadomością zarówno zewnętrznych, jak i pochodzących z wewnątrz niebezpieczeństw lub czynników wywołujących stres<sup>(21)</sup>. Cierpiący człowiek niejako cofa się do wcześniejszych lat życia, kiedy podstawowa potrzeba bezpieczeństwa była zaspokajana przez rodziców czy opiekunów. Chorzy często zachowują się inaczej, niż można byłoby oczekiwać na podstawie ich aktualnych ról życiowych i wykonywanych zadań. Otoczenie interpretuje

increase suffering. However, according to phenomenological assumptions, avoiding such thinking about oneself in the situation of disease is a way to reduce helplessness. As emphasized by Viktor Frankl, a person in an extremely difficult situation should not lose hope. They must not lose hope but should keep their courage in the certainty that the hopelessness of their struggle did not deprive them from their dignity or belief in the sense of life<sup>(19)</sup>.

### **BEHAVIORS IN A DISEASE – THE ROLE OF PSYCHOLOGICAL DEFENCE MECHANISMS**

Regression, whose aim is to protect against anxiety and awareness of both external and internal threats or stressors, is one of defense mechanisms<sup>(21)</sup>. A suffering person goes back to earlier years of life, when the basic need for safety was satisfied by parents or guardians. Those affected by a disease often behave differently that would be expected considering their current life roles or tasks performed. Such behaviors may be interpreted as similar to those presented by children. Independent, effective and self-determined individuals become hopeless; they expect interest and care. Furthermore, they demand attention from doctors, sensitivity from nurses and the fulfillment of unspoken requests. Additionally, they emphasize the need to be attended by a single doctor in different phases of the disease.

### **THE ADAPTIVE ROLE OF ANXIETY AND DEPRESSED MOOD IN A DISEASE**

Anxiety is a strong emotional response to an existing threat. Pain, discomfort and disease symptoms are a sign of approaching changes and a source of uncertainty. They not only increase tension, but also generate specific behaviors that are modulated by biochemical and neurophysiological changes in the brain. The signal of threat motivates to escape, attack or to verify planned actions. After hope, anxiety is the second leading factor motivating for a change. It enables to make a considerable effort to transform the uncertain future into a known past. As emphasized by Kępiński, fear of death, which is one of the most primal experiences mobilizing to escape or attack, is a special type of anxiety. Searching for the possibility to obtain a diagnosis and initiate effective therapy is a specific attack, which is initiated in response to the disease-related threat. Activity provides an opportunity to regain balance and reduce tension caused by anxiety (a certain level of balance may be also achieved in a disease; however, it differs from the one achieved in health). On the other hand, taking no action or resigning from conscious control over such action most often increases anxiety, which loses its adaptive function and causes a complete disorganization of patient's behavior.

owe zachowania jako podobne do zachowań dzieci. Osoby niezależne, skuteczne i samostanowiące stają się bezradne, oczekują zainteresowania i troski. Domagają się zainteresowania lekarza, czułości pielęgniarki, spełnienia niewypowiedzianych próśb. Dodatkowo akcentują potrzebę stałości opiekuna – chcą, by w różnych fazach choroby towarzyszył im jeden lekarz.

### PRZYSTOSOWAWCZA ROLA LĘKU I OBNIŻONEGO NASTROJU W CHOROBIE

Lęk jest silną reakcją emocjonalną na istniejące zagrożenie. Ból, dyskomfort i objawy chorobowe rozpoznane w ciele są zwiastunem zmiany i źródłem niepewności. Nie tylko wzmagają napięcie, ale także generują konkretne zachowania, które modulowane są przez biochemiczne i neurofizjologiczne zmiany w mózgu. Sygnał zagrożenia mobilizuje do ucieczki, ataku lub weryfikacji zaplanowanych działań. Lęk jest drugim po nadziei czynnikiem motywującym do zmiany. Powoduje, że możliwe staje się podjęcie dużego wysiłku, aby przekuć niepewną przyszłość w znaną przeszłość. Kępiński podkreśla, iż lęk przed śmiercią – jedno z najbardziej pierwotnych doznań, mobilizujące do ucieczki lub do ataku – to szczególnie rodzaj lęku. Poszukiwanie możliwości uzyskania diagnozy i podjęcia skutecznego leczenia jest swoistym atakiem, rozpoczynanym w odpowiedzi na zagrożenie, jakie niesie ze sobą choroba. Aktywność daje szansę na odzyskanie zaburzonej równowagi i zmniejszenie napięcia wywołanego lękiem (również w chorobie człowiek może osiągnąć pewien poziom równowagi, inny jednak niż w okresie zdrowia). Z kolei niepodjęcie działań, rezygnacja ze świadomego sterowania nimi przyczynia się najczęściej do znacznego wzrostu natężenia lęku – lęk traci wówczas funkcję przystosowawczą i całkowicie dezorganizuje zachowanie chorego.

U osób zmagających się z chorobą można też zauważyć spadek dynamiki życiowej, utratę zainteresowań oraz tendencję do izolacji i snucia refleksji egzystencjalnych. Z jednej strony są to sygnały dostosowywania się do zmian poprzez wyznaczenie kluczowego celu, jakim jest powrót do zdrowia, i koncentrację na nim. Z drugiej strony mogą być zwiastunem zaburzeń nastroju czy depresji. Gdy stwierdza się znaczne nasilenie wymienionych objawów, a ponadto poczucie winy, utratę poczucia własnej wartości oraz niską samoocenę i/lub myśli i zamiary samobójcze, konieczna jest pomoc nie tylko onkologa, lecz także lekarza psychiatry i/lub psychologa.

Kontrolowanie stanu psychicznego w trakcie leczenia onkologicznego poprawia jego efektywność. Jak podają różne źródła (Główny Urząd Statystyczny, metaanalizy), zdrowie psychiczne Polaków ulega szybkim i niekorzystnym zmianom. Szacuje się, że co czwarta osoba doświadczyła, aktualnie doświadcza albo w niedalekiej przyszłości będzie doświadczać depresji lub/i zaburzeń lękowych. W trakcie opracowywania programu zdrowotnego „Strategia walki z rakiem w Polsce 2015–2024” wykazano, że u 38% chorych na nowotwór rozpoznaje się zaburzenia nastroju,

Furthermore, decreased life dynamics, loss of interests and a tendency towards isolation and existential reflections may be observed in those affected by a disease. On the one hand, these are signals of adaptation to changes by setting the key objective, i.e. recovery, and focusing on this goal. On the other hand, this may be a sign of mood disorders or depression. When the severity of these symptoms is high and accompanied by the feelings of guilt, loss of or low self-esteem and/or suicidal thoughts and intentions, not only oncologist's, but also psychiatrist's and/or psychologist's intervention is needed.

Controlling mental state during anticancer treatment improves the effectiveness of the latter. According to various sources (Central Statistical Office, meta-analyses), the mental health of Poles is undergoing rapid and unfavorable changes. It is estimated that every fourth person has experienced, is currently experiencing or will experience depression and/or anxiety disorders in the near future. It was shown during the development of the “Cancer Control Strategy for Poland: 2015–2024” health program that mood disorders are diagnosed in 38% and adaptive/depressive disorders in 31% of cancer patients<sup>(22)</sup>. Researchers investigating the placebo/nocebo issue in the treatment of pain showed that individuals prone to depression, anxiety and hypochondria as well as those susceptible to negative suggestion are at a higher risk of nocebo effects.

It should be remembered that the care for patients should be based on comprehensive, interdisciplinary medical, psychological and social care in order to increase the efficacy of anticancer treatment.

### INEFFECTIVE PAIN MANAGEMENT

Definitions, models, health indicators and diseases are a reflection of thinking styles in society and science. Although scientifically recognized theories play an important role in the process of shaping the social concept of health, illness and the efficacy of treatment, the role of public opinion, which codetermines whether a given phenomenon will be defined as a disease and the resulting treatment effect as a therapeutic success, is equally important<sup>(23)</sup>.

Due to the use of treatment algorithms of documented efficacy, medical professionals underestimate the importance of individual response to therapy. In practice, this leads to the formation of a fixed biomedical disease model and the use of reductionist paradigm of treatment.

The introduction of humanistic ideas to medicine did not limit the imposition of specific behaviors in a disease by doctors or nurses. Expressions such as “it is impossible that it hurts now,” “if it hurts now, then what drug will we use if it really hurts?” are still heard in surgeries and hospitals. Over 50 years ago, Kępiński presented an image of a doctor in a “tower of scientific isolation.” Using this metaphor, he showed a significant dissonance between specialist knowledge and ideas about the effects of treatment as well as the actual situation and subjective feelings

a u 31% – zaburzenia adaptacyjne i depresyjne<sup>(22)</sup>. Badacze skupieni na problemie placebo/nocebo w leczeniu bólu wykazali, że na efekt nocebo bardziej narażone są osoby ze skłonnością do depresji, lęków i hipochondrii, jak również podatne na wpływ negatywnej sugestii.

Aby podnieść efektywność leczenia onkologicznego, trzeba pamiętać, że troska o chorych powinna polegać na wszechstronnej, interdyscyplinarnej opiece medycznej, psychologicznej i społecznej.

## NIESKUTECZNE LECZENIE BÓLU

Definicje, modele, wskaźniki zdrowia i choroby stanowią odzwierciedlenie stylów myślenia istniejących w społeczeństwie i nauce. Choć znaczącą rolę w procesie kształtowania społecznego obrazu zdrowia i choroby oraz efektywności leczenia odgrywają uznane naukowo teorie, równie istotna jest rola opinii publicznej, która współdeterminuje, czy dane zjawisko zostanie określone jako choroba, a uzyskany efekt terapeutyczny – jako powodzenie leczenia<sup>(23)</sup>.

Stosując algorytmy leczenia o udokumentowanej skuteczności, przedstawiciele zawodów medycznych w zbyt małym stopniu uwzględniają znaczenie indywidualnej reakcji na terapię. W praktyce skutkuje to utrwalaniem biomedycznego modelu choroby i stosowaniem redukcjonistycznego paradygmatu leczenia.

Wprowadzenie wątków humanistycznych do medycyny wcale nie ograniczyło narzucania przez lekarzy czy pielęgniarki określonych sposobów zachowania się w chorobie. Nadal słyszy się w gabinetach i szpitalach następujące zdania: „Nie ma prawa teraz boleć”, „Jeżeli teraz boli, to jaki lek podamy, kiedy naprawdę będzie bolało?”. Ponad 50 lat temu Kępiński przedstawił obraz lekarza w „wieży naukowej izolacji”. Za pomocą owej metafory pokazał, jak ogromny rozdźwięk istniał wtedy między wiedzą specjalisty i jego wyobrażeniami na temat efektów leczenia a rzeczywistą sytuacją i subiektywnymi odczuciami pacjenta. Pomimo upływu czasu i szybkiego rozwoju nauk medycznych obserwacje Kępińskiego pozostają aktualne. Coraz węższe specjalizacje w medycynie nasilają tendencję do „rozcłonkowania” chorego i przeceniania szczegółowej analizy kosztem syntezy. Oddala się wizja całościowego ujmowania potrzeb zdrowotnych pacjenta, takich jak sprawność, redukcja dolegliwości, wyleczenie/uzyskanie remisji czy poprawa jakości życia. Również w przypadku leczenia nowotworów narządu rodno obiektywne wyniki badań nadal dominują nad znaczeniem informacji uzyskiwanych od pacjentki, które opierają się na subiektywnej wizji poprawy stanu zdrowia.

To, jak chora jest postrzegana przez osoby wykonujące świadczenia medyczne, wynika z zaangażowania obu stron w leczenie i oczekiwanie na efekty terapeutyczne. Gdy pacjentka wydaje się wycofana i cierpi na kilka chorób współistniejących (w tym psychicznych), a leczeniu towarzyszą powikłania, postrzega się ją jako „trudną”. Opieka nad nią jest źródłem stresu nie tylko dla personelu medycznego, lecz także dla bliskich. Standardowe schematy

of the patient. Despite the passage of time and the rapid development of medical sciences, Kępiński's observations are still valid. Increasingly narrow specialties in medicine enhance the tendency to “dismember” the patient and overestimate detailed analysis at the expense of synthesis. A departure is made from the holistic approach to patient's health needs, such as physical fitness, symptom reduction, cure/remission or improved life quality. Also in the case of treatment of gynecologic cancer, objective research still dominates over the information obtained from the patient, which is based on a subjective vision of health condition improvement.

The way the patient is perceived by those who provide medical services results from the engagement of both parties in the treatment process and waiting for therapeutic effects. If a patient appears to be withdrawn, suffers from several comorbidities (including mental disorders) and develops treatment complications, she is perceived as “difficult.” Caring for such a patient may be a source of stress for both medical personnel and family. In such cases, standard treatment regimens need to be adjusted to the actual needs of the patient, which usually requires additional effort and time; and the phrase “time is money” also applies to health care and the standards of therapeutic procedures. The more time needs to be devoted to a patient, the more unprofitable is the treatment. Such a patient becomes a burden for the medical unit instead of self-financing or bringing profits, as in accordance with the assumptions of health policy.

## ALTERNATIVE METHODS FOR THE MANAGEMENT OF CANCER PAIN

Women with cancer turn to different unconventional therapies as a supplement to conventional therapy. There are various motivations for using alternative forms of treatment: fashion, an attempt to regain control over one's own life by making independent decisions, pressure from relatives or other patients. Unconventional treatment methods include reiki, yoga, herbs, unusual specifics (cortex, cat's claw), and bioenergy therapy. Although the above-mentioned methods have no proven efficacy, they are quite popular among patients, who emphasize that alternative forms of treatment stimulate belief and give hope for cure (these feelings are less pronounced in the case of conventional therapies).

According to people who used alternative forms of therapy, the setting of each treatment session was always important. The specific atmosphere of waiting, the presence of other people waiting, and the “testimonies” of the healed were also mentioned. The most important, however, was the involvement of an alternative therapist, i.e. the “healer,” i.e. making contact with the patient, devoting an appropriate amount of time for the patient and interest in the areas of life other than the disease itself. Such “peaceful” treatment of the patient is in contrast with the realities

postępowania wymagają wtedy dostosowania do rzeczywistych potrzeb chorej, co często wiąże się z dodatkowym wysiłkiem i czasem – a powiedzenie „czas to pieniądz” odnosi się niestety również do służby zdrowia i standardów procedur leczniczych. Im więcej czasu trzeba poświęcić chorej, tym bardziej nieopłacalne jest jej leczenie. Staje się ona obciążeniem dla jednostki leczniczej, która według założeń prowadzonej polityki zdrowotnej powinna się samofinansować lub przynosić zysk.

## ALTERNATYWNE METODY LECZENIA BÓLU NOWOTWOROWEGO

Kobiety chore na nowotwór zwracają się ku różnym terapiom niekonwencjonalnym, traktowanym jako uzupełnienie terapii konwencjonalnej. Motywacje do korzystania z alternatywnych form leczenia są różne: moda, próba odzyskiwania kontroli nad własnym życiem poprzez podejmowanie samodzielnych decyzji, naciski bliskich czy innych pacjentek. Wśród niekonwencjonalnych metod leczenia wymienia się reiki, jogę, zioła, niecodzienne specyfiki (korę, koci pazur), bioenergoterapię. Mimo że wymienione sposoby nie mają potwierdzonej skuteczności, chore chętnie z nich korzystają. Podkreślają, że walorem terapii alternatywnych jest pobudzanie wiary, dawanie nadziei na wyleczenie (w przypadku konwencjonalnych metod leczenia nasilenie tych odczuć jest mniejsze).

Z opowiadań osób stosujących w przeszłości terapie alternatywne wynika, że każdorazowo ważna była oprawa, która im towarzyszyła. Zwracano uwagę na specyficzną atmosferę oczekiwania, obecność innych osób oczekujących, „świadczenia” uzdrowionych. Najważniejsze okazywało się jednak zaangażowanie terapeuty alternatywnego, „uzdrowiciela”: nawiązanie kontaktu z chorą, poświęcenie jej odpowiedniej ilości czasu i zainteresowanie innymi, pozachorobowymi obszarami życia. Pełne spokoju traktowanie pacjentki kontrastuje z realiami placówek leczniczych, dla których typowe są przepełnione poczekalnie, napięcie w oczekiwaniu na przyjęcie przez lekarza, przemęczony i wypalony zawodowo personel.

Efektywność leczenia metodami niekonwencjonalnymi jest tematem opracowań publikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych. Przedstawione dotąd konkluzje ani nie wykluczają, ani nie potwierdzają skuteczności terapii alternatywnych. Z uwagi na brak dowodów świadczących o ich szkodliwości autorzy zachęcają do kierowania chorych do centrów wykorzystujących różne metody niekonwencjonalne (szczególnie reiki i jogę) jako formę uzupełnienia lub, w skrajnych wypadkach, jako zastępnik dotychczas stosowanych metod konwencjonalnych.

Należy zadać sobie pytanie, czy medycyna konwencjonalna rzeczywiście jest coraz mniej efektywna, czy może przekonanie o nieskuteczności leczenia to efekt nadmiernej szczegółowej analizy – kosztem syntezy, która pozwoliłaby na ujmowanie człowieka całościowo, jako bytu biopsychospołecznego. Czy konwencjonalna medycyna jest

of medical facilities, with typically overcrowded waiting rooms, tension when waiting for the doctor, overtired and burnt-out staff personnel.

The effectiveness of unconventional methods is the subject of studies published in reviewed scientific journals. The conclusions presented so far neither exclude nor confirm the efficacy of alternative therapies. Due to the lack of evidence for the harmfulness of these techniques, the authors encourage referring patients to facilities using various unconventional methods (reiki and yoga in particular) as a form of supplementary treatment or, in extreme cases, as a substitute for conventional methods used so far.

A question should be asked whether conventional medicine is actually increasingly less effective, or whether the conviction about treatment inefficacy is the result of an excessively detailed analysis – at the expense of synthesis, which would allow for a holistic approach to a human being as a biopsychosocial entity. Is conventional medicine so dehumanized that it must be replaced by alternative treatment techniques? The term “holistic medicine,” which indicates that a person is perceived as a whole, through the prism of not only illness, but also emotions, needs (the need for acceptance in particular), respect and hope, is used as a synonym for “alternative therapy/medicine.” The possibility and/or ability to use time as an important tool in therapy and building a good relationship with patients is what distinguishes physicians with academic education and clinical experience, who often work in teams, from “healers”<sup>(24–26)</sup>.

## CONCLUSIONS

The effectiveness of pain management in patients with gynecologic cancer will improve when, in addition to knowledge and the choice of the most effective medications, good interpersonal contact, based on respect for the sufferer, becomes an integral element of therapy. Mental (anxiety and depression) and cognitive disorders, multiple comorbidities and memory of pain are significant modulators of analgesic effectiveness. It is also worth learning about patient’s ideas and convictions about the disease in order to minimize the placebo effect. Therefore, a psychologist equipped with tools and skills that will allow for an assessment of anxiety disorders, depression, cognitive functions and learned inappropriate behaviors should be included in the team of specialists treating the patient with gynecologic cancer. After assessing patient’s mental state, the specialist is also able to ensure adequate psychological assistance, which will increase the effectiveness of pain management.

### Conflict of interest

*The 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.*

aż tak zdehumanizowana, że muszą ją zastąpić alternatywne techniki leczenia? Jako synonim „terapii/medycyny alternatywnej” stosuje się pojęcie „medycyna holistyczna”, które sygnalizuje, że człowiek postrzegany jest całościowo, przez pryzmat nie tylko choroby, lecz także emocji, potrzeb (szczególnie potrzeby akceptacji), szacunku i nadziei. Tym, co odróżnia lekarzy z wykształceniem akademickim i doświadczeniem klinicznym, często pracujących w zespołach, od „uzdrowicieli”, jest możliwość i/lub umiejętność korzystania z czasu jako ważnego narzędzia w terapii oraz budowania dobrej relacji z chorymi<sup>(24–26)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Skuteczność leczenia bólu u chorych z nowotworem narządu rodowego poprawi się, gdy integralnym elementem terapii będzie – poza wiedzą i wyborem najskuteczniejszych leków – dobry kontakt międzyludzki, oparty na poszanowaniu osoby cierpiącej. Zaburzenia psychiczne (lękowe i depresyjne) oraz poznawcze, wielochorobowość i pamięć bólu są znaczącymi modyfikatorami efektywności leczenia przeciwbólowego. Warto również poznać wyobrażenia i przekonania pacjentki na temat choroby w celu zminimalizowania efektu nocebo. Jednym z członków zespołu leczącego chorą z nowotworem narządu rodowego powinien więc być psycholog, który ma narzędzia i umiejętności pozwalające na ocenę zaburzeń lękowych, depresji, funkcji poznawczych i wyuczonych nieprawidłowych zachowań. Po dokonaniu oceny stanu psychicznego specjalista może także udzielić pacjentce odpowiedniej pomocy psychologicznej, dzięki której zwiększy się skuteczność terapii bólu.

### 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. Kępiński A: Poznanie chorego. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1977.
2. Kępiński A: Lęk. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1977.
3. Melosik Z: Kultura popularna i tożsamość młodzieży. W niewoli władzy i wolności. Oficyna Wydawnicza Impuls, Kraków 2014.
4. Kowalik S: Uśpione społeczeństwo. Szkice z psychologii globalizacji. Wydawnictwo Akademickie Sedno, Warszawa 2015.
5. Petrie KJ, Rief W: Psychobiological mechanisms of placebo and nocebo effects: pathways to improve treatments and reduce side effects. *Annu Rev Psychol* 2018. DOI: 10.1146/annurev-psych-010418-102907.
6. Pouillon L, Socha M, Demore B et al.: The nocebo effect: a clinical challenge in the era of biosimilars. *Expert Rev Clin Immunol* 2018; 14: 739–749.
7. de Walden-Gałaszko K: Psychologiczne aspekty bólu. *Przew Lek* 2001; 4: 58–59.
8. Misiołek H, Cettler M, Woron J et al.: Zalecenia postępowania w bólu pooperacyjnym – 2014. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2014; 46: 235–260.
9. Domżał TM: Ból przewlekły – problemy kliniczne i terapeutyczne. *Pol Przegl Neurol* 2008; 4: 1–8.
10. Dobrogowski J, Zajączkowska R, Dutka J et al.: Patofizjologia i klasyfikacja bólu. *Pol Przegl Neurol* 2011; 7: 20–30.
11. EFIC w sprawie bólu. Deklaracja Europejskiej Federacji Oddziałów IASP odnośnie bólu przewlekłego jako głównego problemu zdrowotnego, traktowanego jako „choroba sama w sobie”. Available from: <https://ptbb.pl/bol/115-deklaracja-efic-w-sprawie-bolu>.
12. Inter-American Convention on Protecting the Human Rights of Older Persons. 2015. Available from: <https://hospicecare.com/uploads/2015/8/OAS%20Convention%20Rights%20of%20Older%20People.pdf>.
13. Bajcar EA, Bąbel P: Jak ludzie pamiętają ból. Rola czynników sytuacyjnych i emocjonalnych. *Ethos* 2017; 30: 125–138.
14. Bąbel P, Bajcar EA, Świder K et al.: Znieczulający kontekst. Wpływ placebo na doświadczanie bólu – aspekt psychologiczny. *Ethos* 2017; 30: 139–161.
15. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – X Rewizja. Tom I, wydanie 2008. Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia, 2012. Available from: [https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user\\_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi\\_56a8f5a554a18.pdf](https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf).
16. Malec-Milewska M: Leczenie bólu u chorych w wieku podeszłym. *Postępy Nauk Med.* 2015; 28: 489–497.
17. Doloplus-2 Scale, Behavioural Pain Assessment in the Elderly. Available from: <http://prc.coh.org/PainNOA/Doloplus%20Tool.pdf>.
18. Kocot-Kępska M: Leczenie bólu przewlekłego o dużym natężeniu u pacjenta w wieku podeszłym – opis przypadku klinicznego. Available from: <https://www.mp.pl/bol/przypadki/116258,leczenie-bolu-przewleklego-o-duzym-natezeniu-u-pacjenta-w-wieku-podeszlym>.
19. Frankl VE: Człowiek w poszukiwaniu sensu. Głos nadziei z otchłani Holokaustu. Wydawnictwo Czarna Owca, Warszawa 2010.
20. Yalom ID: Patrząc w słońce. Jak przezwyciężyć groźbę śmierci. Instytut Psychologii Zdrowia, Warszawa 2012.
21. Marchwicki P: Mechanizmy obronne w ujęciu psychodynamicznym. *Seminare. Poszukiwania naukowe* 2005; 21: 491–507.
22. Strategia walki z rakiem w Polsce 2015–2024. 2017. Available from: [http://walkazrakiem.pl/sites/default/files/slajd/pliki\\_do\\_pobrania/strategia\\_wersja\\_2017.pdf](http://walkazrakiem.pl/sites/default/files/slajd/pliki_do_pobrania/strategia_wersja_2017.pdf).
23. Domaradzki J: O definicjach zdrowia i choroby. *Folia Med Lodz* 2013; 40: 5–29.
24. Woźniak-Holecka J, Zborowska K, Holecki T: Medycyna alternatywna jako uzupełniająca forma leczenia chorób nowotworowych w opinii pacjentów onkologicznych. *Psychoonkologia* 2010; 1: 21–28.
25. Thrane S, Cohen SM: Effect of Reiki therapy on pain and anxiety in adults: an in-depth literature review of randomized trials with effect size calculations. *Pain Manag Nurs* 2014; 15: 897–908.
26. Joyce J, Herbison GP: Reiki for depression and anxiety. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (4): CD006833.

Aleksandra Stupak, Anna Kwaśniewska

## Nieginekologiczne nowotwory u kobiet w ciąży

### Non-gynecologic cancers in pregnant women

Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Aleksandra Stupak, Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin, tel.: +48 81 532 66 12, e-mail: aleksandra.stupak@umlub.pl

Department of Obstetrics and Pathology of Pregnancy, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Correspondence: Aleksandra Stupak, MD, PhD, Department of Obstetrics and Pathology of Pregnancy, Medical University of Lublin, Staszica 16, 20-081 Lublin, Poland, tel.: +48 81 532 66 12, e-mail: aleksandra.stupak@umlub.pl

#### Streszczenie

Pojęcie choroby nowotworowej w okresie ciąży obejmuje rozpoznanie nowotworu złośliwego u pacjentki od momentu zajścia w ciążę do 12 miesięcy po porodzie. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze musi uwzględniać dbałość o prawidłowy rozwój i maksymalną ochronę płodu, jak również skuteczną terapię i zachowanie zdolności rozrodczych matki. Z tych względów leczenie przeciwnowotworowe kobiet w okresie ciąży powinno być prowadzone przez doświadczonych i wielodyscyplinarnych zespoły specjalistów. W ostatnim czasie obserwuje się znaczny wzrost częstotliwości wykrywania nowotworów u kobiet ciężarnych. Z uwagi na niecharakterystyczne objawy choroby nowotworowej diagnoza zostaje postawiona dość późno, choć biopsje diagnostyczne nie są przeciwwskazane w ciąży. Najkorzystniejszym sposobem leczenia jest zabieg chirurgiczny wykonany w II lub III trymestrze ciąży, z kolei chemo- czy radioterapia wiąże się z dużą liczbą przeciwwskazań i powikłań. W artykule zaprezentowano najczęstsze nowotwory nieginekologiczne występujące w okresie ciąży, takie jak czerniak, rak nerki, rak płuca czy białaczka. W ostatniej części artykułu zamieszczono opisy przypadków pacjentek ciężarnych z rozpoznaną chorobą nowotworową hospitalizowanych w Klinice Położnictwa i Patologii Ciąży oraz Klinice Hematoonkologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

**Słowa kluczowe:** choroba nowotworowa, ciąża, diagnostyka, leczenie, prognozy

#### Abstract

Cancer in pregnancy is defined as the diagnosis of a malignant tumor in the period between becoming pregnant and 12 months after delivery. Diagnostic and therapeutic procedures must take into account the preservation of proper development and maximum protection of the fetus as well as effective therapy and maintenance of reproductive capacity in the mother. For these reasons, anticancer treatment in pregnant women should be conducted by experienced, multidisciplinary teams of specialists. Recently, a significant increase in the frequency of detection of tumors in pregnancy has been observed. Due to the non-specific nature of cancer symptoms, the diagnosis is made relatively late, even though diagnostic biopsies are not contraindicated during pregnancy. The most preferred treatment is surgery performed in the second or third trimester of pregnancy. Chemo- and radiotherapy are associated with a large number of contraindications and complications. The article presents the most frequently occurring non-gynecologic cancers in pregnancy such as melanoma, renal cell carcinoma, lung cancer, leukemia and others. The article ends with case reports of pregnant patients diagnosed with cancer hospitalized at the Department of Obstetrics and Pathology of Pregnancy and the Department of Hematooncology of the Medical University of Lublin, Poland.

**Keywords:** neoplasms, tumors, pregnancy, diagnostic evaluation, treatment, prognosis

## CHOROBA NOWOTWOROWA W OKRESIE CIĄŻY

Pojęcie choroby nowotworowej w okresie ciąży obejmuje rozpoznanie nowotworu złośliwego u pacjentki od momentu zajścia w ciążę do 12 miesięcy po porodzie<sup>(1)</sup>. Wykrycie choroby nowotworowej w tym okresie należy do najbardziej dramatycznych momentów w życiu kobiety i jej rodziny. Diagnozowanie i leczenie pacjentek onkologicznych będących w ciąży jest utrudnione, ponieważ dotyczy dwóch osób: matki i płodu. Postępowanie lekarskie ma na celu zachowanie prawidłowego rozwoju i maksymalnej ochrony płodu, jak również skuteczną terapię i utrzymanie zdolności rozrodczych matki. Leczenie przeciwnowotworowe kobiet w okresie ciąży powinno zatem być prowadzone przez wielodyscyplinarne zespoły specjalistów: ginekologa-położnika, onkologa, perinatologa, neonatologa i radiologa, mających doświadczenie w terapii podobnych przypadków.

## CZĘSTOTLIWOŚĆ WYSTĘPOWANIA NOWOTWORÓW W OKRESIE CIĄŻY

Występowanie choroby nowotworowej w okresie ciąży nie jest zjawiskiem częstym. Według szacunków nowotwory złośliwe diagnozuje się u 1 na 1000 ciężarnych (0,01%). Są to najczęściej: rak piersi, rak szyjki macicy, czerniak, chłoniaki, ostre białaczki, rak tarczycy, nowotwory mieloproliferacyjne i szpiczak – coraz częściej spotykane – oraz przewlekła białaczka limfocytowa i zespoły mielodysplastyczne (*myelodysplastic syndrome*, MDS) – wyjątkowo rzadkie<sup>(2)</sup>. W ostatnich latach w wielu krajach obserwuje się znaczny wzrost częstotliwości wykrywania nowotworów u kobiet w ciąży<sup>(3)</sup>. Jest to związane m.in. z późniejszym podejmowaniem przez pacjentki decyzji o prokreacji, a wiek należy do czynników zwiększających podatność na choroby nowotworowe. Drugą z przyczyn to ogólny trend zapadalności na nowotwory złośliwe. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w ramach projektu Krajowy Rejestr Nowotworów w 2014 roku stwierdzono, że zachorowalność w populacji kobiet mierzona współczynnikiem standaryzowanym wzrosła w ostatnich trzech dekadach o około 60%<sup>(4)</sup>. Potwierdza się również obserwacja, że zachorowalność na nowotwory różni się w zależności od grupy wiekowej. Wśród młodych dorosłych (20–44 lata) zachorowalność wśród kobiet jest prawie dwukrotnie wyższa niż wśród mężczyzn. Warto podkreślić, iż ze względu na lepszą wykrywalność udaje się zmniejszyć umieralność kobiet na choroby nowotworowe, choć dotyczy to w szczególności raka szyjki macicy – głównie za sprawą nakładów finansowych na Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy<sup>(5)</sup> (ryc. 1).

## OBJAWY

Fizjologiczne zmiany zachodzące w trakcie ciąży powodują opóźnienie rozpoznania rozwijającego się nowotworu.

## CANCER IN PREGNANCY

Cancer in pregnancy is defined as the diagnosis of a malignant tumor in the period between becoming pregnant and 12 months after delivery<sup>(1)</sup>. The detection of cancer during this period is one of the most difficult moments in the life of a woman and her family. The diagnosis and treatment of pregnant cancer patients is more difficult since it involves two individuals: the mother and the fetus. Medical intervention aims at preserving normal development and ensuring the maximum protection of the fetus as well as providing effective therapy for the mother and maintaining her reproductive capacity. Therefore, cancer treatment in pregnant women should be conducted by multidisciplinary teams of specialists: obstetrician and gynecologist, oncologist, perinatologist, neonatologist and radiologist who are experienced in treating similar cases.

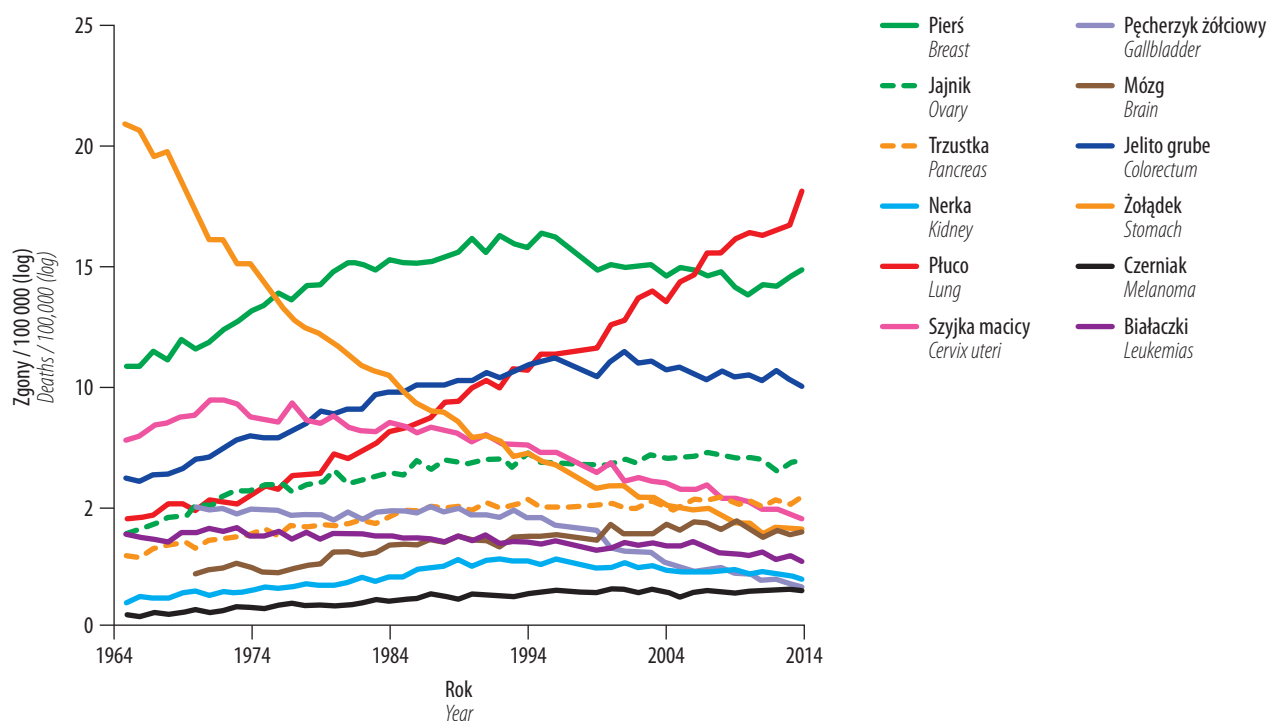
## PREVALENCE OF CANCER IN PREGNANCY

Cancer in pregnancy is not a common phenomenon. It is estimated that malignant neoplasms are diagnosed in 1 out of 1,000 pregnant women (0.01%). These most commonly include breast cancer, cervical cancer, melanoma, lymphomas, acute leukemias, thyroid cancer, myeloproliferative neoplasms and myeloma, which are increasingly frequent, and myelodysplastic syndromes (MDS), which are extremely rare<sup>(2)</sup>. In recent years there has been a significant increase in the detection of cancer in pregnant women in many countries<sup>(3)</sup>. The reasons for this include the fact that these days women decide to have children later, with age being a risk factor for cancer. Another cause is related to the general trend for cancer incidence. Based on the results of research conducted as part of the Polish National Cancer Registry in 2014 it was found that standardized cancer incidence in women has risen by 60% over the last three decades<sup>(4)</sup>. The observation that cancer morbidity is age-dependent has also been confirmed. In young adults (20–44 years old) cancer incidence in women is nearly twice as high as that in men. It is worth emphasizing the fact that due to better detection rates cancer mortality in women has been reduced, especially cervical cancer mortality. This is due particularly to the financial contribution to the Polish Cervical Cancer Prevention and Early Detection Program<sup>(5)</sup> (Fig. 1).

## SIGNS AND SYMPTOMS

Physiologic changes during pregnancy cause a delay in the diagnosis of a developing neoplasm. The signs and symptoms of cancer are often non-specific and similar to those found in pregnancy. **Anemia** is often present in pregnancy (iron and folic acid deficiency) and is usually of moderate intensity; however, severe anemia, particularly that with thrombocytopenia and leukopenia or leukocytosis, requires





Ryc. 1. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce<sup>(4)</sup>  
Fig. 1. Mortality trends for the most common cancers in Polish women<sup>(4)</sup>

Objawy choroby nowotworowej są często niecharakterystyczne i podobne do spotykanych w ciąży. **Niedokrwistość** często towarzyszy ciąży (niedobór żelaza oraz kwasu foliowego) i zwykle ma charakter umiarkowany, natomiast ciężka niedokrwistość, zwłaszcza z małopłytkowością i leukopenią albo leukocytozą, wymaga już pogłębionej diagnostyki. **Utrata masy ciała** i ogólne **osłabienie**, które mogą być objawami choroby nowotworowej, często są uznawane za typowe dla ciąży, co prowadzi do opóźnienia rozpoznania choroby. Obrzmienie i **powiększenie gruczołów sutkowych**, normalnie spotykane w tym okresie, wyjątkowo mogą być pierwszym zwiastunem chłoniaka czy raka piersi. Wreszcie **nudności** i **wymioty**, będące wręcz „pożądanyymi” objawami wczesnej ciąży, nierzadko maskują proces choroby toczący się w przewodzie pokarmowym.

### BEZPIECZEŃSTWO BADAŃ DIAGNOSTYCZNYCH

Wybór badań diagnostycznych wykorzystywanych do rozpoznawania nowotworów powinien być dostosowany do wieku ciąży i zależny od poziomu bezpieczeństwa poszczególnych metod. Ze względu na zmiany fizjologiczne zachodzące podczas ciąży ocena na podstawie objawów lub badania klinicznego podlega dużym ograniczeniom. Ponadto diagnostyka nowotworów opiera się przede wszystkim na badaniu histologicznym. Należy pamiętać, że ciąża nie stanowi przeciwwskazania do wykonania biopsji zajętego narządu. Pobranie materiału do badania w znieczuleniu

extended diagnostic evaluation. **Weight loss** and general **weakness**, which may be the symptoms of cancer, are often considered to be typical of pregnancy, which leads to a delay in diagnosis. **Breast swelling and enlargement**, which is normally found in this period, can rarely be the first prodromal symptom of a lymphoma or breast cancer. Finally, **nausea** and **vomiting**, which are the “desired” symptoms of early pregnancy, often mask a disease process present in the gastrointestinal tract.

### SAFETY OF DIAGNOSTIC EXAMINATIONS

Cancer diagnostic examinations should be selected based on the gestational age and the level of safety of the different procedures. Due to the physiologic changes associated with pregnancy the utility of assessment based on symptoms or clinical examination is significantly limited. In addition, cancer diagnosis is based primarily on histologic examination. It is important to remember that pregnancy is not a contraindication for performing biopsy of an affected organ. The collection of a specimen under a local anesthetic is safe, and, if necessary, puncture under general anesthesia is also allowed. There are also no major reasons against performing trephine biopsy when hematopoietic system disease is suspected. Every case of lymphadenopathy with lymph node size of 1.5–2 cm requires excluding cancer as the cause and needs to be verified through pathologic examination.

miejscowym jest bezpieczne, a jeżeli to niezbędne, dopuszcza się również punkcję w znieczuleniu ogólnym. Nie ma też zasadniczych przeszkód, by przeprowadzić trepanobiopsję w razie podejrzenia choroby układu krwiotwórczego. Każdy przypadek limfadenopatii przy wielkości węzłów chłonnych 1,5–2 cm wymaga wykluczenia tła nowotworowego i podlega weryfikującemu badaniu patomorfologicznemu.

Konieczne badania radiologiczne mogą być wykonywane u kobiet ciężarnych, o ile jednorazowa dawka promieni jonizujących nie przekracza **5 radów**<sup>(1)</sup>. Przy tej dawce promieni nie obserwuje się wzrostu liczby poronień ani wad płodu. Inne badania obrazowe jamy brzusznej – tomografia komputerowa, badania izotopowe i pozytonowa tomografia emisyjna wraz z tomografią komputerową (*positron emission tomography/computed tomography*, PET/CT) – są w czasie ciąży przeciwwskazane. Można natomiast wykonać badanie radiologiczne płuc i (mało wartościowe w trakcie ciąży) badanie mammograficzne. Podczas powyższych badań należy wykorzystać wszystkie dostępne osłony przeciwpromienne. W uzasadnionych sytuacjach wykonuje się również badanie rezonansem magnetycznym bez kontrastu gadolinowego, uważane za dość bezpieczne w II i III trymestrze. Wszystkie badania ultrasonograficzne przeprowadzane ze wskazań medycznych są bezpieczne i przydatne przez cały okres ciąży.

Markery nowotworowe mają ograniczone zastosowanie, ponieważ stężenia CA-125,  $\beta$ -hCG, AFP czy HE4 w czasie ciąży ulegają zmianom, przez co nie są wiarygodne. Inne molekuly, takie jak CEA, CA-19.9 i LDH, nie wykazują istotnych zmian w trakcie ciąży, mogą więc być przydatne w diagnostyce oraz monitorowaniu leczenia.

## LECZENIE CHIRURGICZNE

Kluczowe zasady leczenia choroby nowotworowej u kobiet w ciąży brzmią następująco:

1. Należy stosować optymalne leczenie i ratować życie matki.
2. Należy prowadzić chemioterapię jedynie w przypadku chemioterapijowalnych i chemiowyleczalnych nowotworów.
3. Należy dążyć do maksymalnej ochrony płodu.
4. Należy dążyć do zachowania zdolności rozrodczych matki.

Optymalnym czasem na przeprowadzenie zabiegu operacyjnego jest II lub III trymestr ciąży – operacja wiąże się bowiem ze zwiększonym odsetkiem poronień i wrodzonych wad płodu, głównie za sprawą leków anestetycznych. W przypadku chirurgicznego usuwania zmiany nowotworowej po 24. tygodniu ciąży koniecznie trzeba zapewnić monitoring płodu podczas zabiegu, uzyskać zgodę pacjentki na ewentualne cięcie cesarskie i mieć możliwość jego natychmiastowego wykonania. Przygotowanie ciężarnej do operacji powinno obejmować profilaktyczne zastosowanie sterydoterapii prenatalnej, tokolizy okołoperacyjnej i ewentualnie neuroprotekcji, a także profilaktykę antybiotykową i przeciwzakrzepową.

Necessary radiologic studies can be performed in pregnant women, provided that a single dose of radiation does not exceed **5 rads**<sup>(1)</sup>. No increase in the number of miscarriages or fetal defects is observed with this dose of radiation. Other diagnostic imaging methods: computed tomography, isotope examinations and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) are contraindicated during pregnancy. However, a chest radiograph and mammography (of little utility during pregnancy) can be performed. All available radiation guards should be used during these procedures. In justified cases, magnetic resonance imaging without gadolinium contrast agent are considered to be relatively safe in the second and third trimester. All ultrasound examinations performed for medical indications are safe and useful for the whole period of pregnancy.

Cancer markers are of limited utility since the levels of CA-125,  $\beta$ -hCG, AFP and HE4 change during pregnancy, thus being unreliable for diagnosis. Other molecules such as CEA, CA-19.9 and LDH do not change their concentration significantly during pregnancy; therefore, they can be useful for diagnostic evaluation and treatment monitoring.

## SURGICAL TREATMENT

The key principles of cancer treatment in pregnant women are the following:

1. Apply optimal treatment and try to save the mother's life.
2. Administer chemotherapy only in chemotherapy-sensitive and chemotherapy-curable cancers.
3. Aim for the maximum protection of the fetus.
4. Aim for the preservation of the mother's reproductive capacity.

The optimal time for an operation is between the second and third trimester of pregnancy since surgery is associated with an increased rate of miscarriages and congenital defects, primarily due to the use of anesthetics. If a cancer lesion is removed after week 24 of gestation, fetal monitoring must be provided during the procedure, the mother's consent to a potential cesarean section must be obtained and the possibility of performing it immediately must be ensured. The preparation of the pregnant woman for surgery should include antenatal steroid therapy, perioperative tocolysis, neuroprotection, if necessary, as well as antibiotic and antithrombotic prevention.

## CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY DURING PREGNANCY

The majority of cytostatics penetrate through the placenta in line with the laws of transport through biological membranes; thus, the dose of the drug, the route of administration and the duration of treatment have a major impact on the fetus. The most important risk factor associated with the teratogenic effects of chemotherapy is gestational age.

## CHEMIOTERAPIA I RADIOTERAPIA W OKRESIE CIĄŻY

Większość cytostatyków przechodzi przez łożysko zgodnie z zasadami transportu przez błony biologiczne, a tym samym dawka leku, droga podania i czas trwania leczenia mają zasadniczy wpływ na płód. Najważniejszym czynnikiem ryzyka związanym z teratogennym działaniem chemioterapii jest wiek ciąży. Najczęściej do uszkodzenia płodu dochodzi w I trymestrze, gdy leczenie stosuje się do 60. dnia po zapłodnieniu<sup>(6)</sup>. Najbardziej teratogenne są antymetabolity (cytarabina, fludarabina) i leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid, metotreksat), a mniej toksyczne – alkaloidy roślinne (winblastyna, winkrystyna) oraz antracykliny, ze względu na dużą cząsteczkę i trudniejsze przechodzenie przez łożysko. Postacie liposomalne leków w większym stopniu przechodzą przez łożysko i są bardziej niebezpieczne dla płodu. W II i III trymestrze ciąży do głównych powikłań chemioterapii należą: supresja układu krwiotwórczego, ograniczenie wzrastania wewnątrzmacicznego (płód zbyt mały w stosunku do wieku ciążowego – *small for gestational age*, SGA; wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu – *intrauterine growth restriction*, IUGR), „małe” wady wrodzone, wcześniactwo i obumarcie wewnątrzmaciczne.

Karmienie piersią w trakcie chemioterapii jest przeciwwskazane, gdyż cytostatyki przenikają do mleka, a w konsekwencji powodują leukopenię oraz infekcje u noworodka. Radioterapię należy u pacjentek w okresie ciąży stosować jedynie wtedy, gdy jest to jednoznacznie konieczne. Leczenie promieniami musi być zindywidualizowane, jednolite wytyczne jeszcze nie powstały. Całkowita dopuszczalna dawka promieniowania na płód wynosi 5–10 radów (50–100 mGy)<sup>(1)</sup>. Trzeba przestrzegać wszystkich reguł ostrożności, czyli stosować ochronę przeciwpromienną i codwutygodniowe monitorowanie dawki podanej na płód. W I trymestrze ciąży unika się radioterapii ze względu na organogenezę, a w III trymestrze – ze względu na wielkość płodu i trudności w zastosowaniu właściwych osłon. Ponadto radioterapia w II–III trymestrze zwiększa ryzyko rozwoju białaczki i guzów litych w pierwszych 10 latach życia dziecka.

## NIEGINEKOLOGICZNE NOWOTWORY W OKRESIE CIĄŻY

Dotychczas opisano tylko około 70 przypadków **raka płuc** w trakcie ciąży<sup>(7,8)</sup>. Niewiele ciężarnych jest leczonych lekami biologicznymi. Wiarygodnie opisano trzy przypadki, w których u ciężarnych zastosowano erlotynib. U pierwszej kobiety leczenie przerwano, gdy ciąża została potwierdzona w 8. tygodniu, u drugiej chorej po 28. tygodniu erlotynib zamieniono na gefitynib, a trzecia przyjmowała erlotynib przez całą ciążę, od I trymestru<sup>(1,9,10)</sup>.

W innej publikacji przedstawiono dwa przypadki leczenia gefitynibem w III trymestrze bez negatywnego wpływu na płód<sup>(11)</sup>. W żadnym z tych przypadków nie obserwowano

Fetal damage most commonly occurs in the first trimester when treatment is used up to day 60 after fertilization<sup>(6)</sup>. Drugs with the highest teratogenic potential include anti-metabolites (cytarabine, fludarabine) and alkylating agents (chlorambucil, cyclophosphamide, methotrexate). Less toxic drugs include plant alkaloids (vinblastine, vincristine) and anthracyclines due to their large molecules and more difficult penetration through the placenta. Liposomal forms of drugs penetrate through the placenta to a higher extent and are more dangerous for the fetus. The primary chemotherapy complications in the second and third trimester of pregnancy include hematopoietic suppression, intrauterine growth failure (small for gestational age – SGA, intrauterine growth restriction – IUGR), “small” congenital defects, prematurity and intrauterine death.

Breastfeeding is contraindicated during chemotherapy since cytostatics pass into the mother’s milk and cause leukopenia and infections in the neonate.

Radiotherapy should be used in pregnant patients only when it is clearly necessary. Radiation therapy has to be personalized; no uniform guidelines have been established yet. The total allowed dose of radiation for the fetus is 5–10 rads (50–100 mGy)<sup>(1)</sup>. All precautions need to be taken, i.e. radiation protection should be used and the dose received by the fetus needs to be monitored every two weeks. Radiotherapy is avoided in the first trimester of pregnancy because of organogenesis and in the third trimester due to the size of the fetus and the difficulty in using appropriate radiation guards. In addition, radiotherapy in the second and third trimester increases the risk of leukemia and solid tumors in the first 10 years of the child’s life.

## NON-GYNECOLOGIC CANCERS IN PREGNANCY

To date only approximately 70 cases of **lung cancer** in pregnancy have been reported<sup>(7,8)</sup>. Few pregnant women have been treated with biologics. Only three cases have been reliably reported in which erlotinib was used. In the first woman the treatment was discontinued when pregnancy was confirmed at week 8. In the second patient, erlotinib was replaced with gefitinib at week 28 and the third one took erlotinib for the whole pregnancy since the first trimester<sup>(1,9,10)</sup>. In another publication two cases of gefitinib treatment in the third trimester were reported without any negative impact on the fetus<sup>(11)</sup>. In none of these cases was fetal damage observed. However, the routine use of these drugs in pregnant women is not recommended; it is suggested that more research is necessary to evaluate the safety of such therapy<sup>(12)</sup>.

Thyroid tumors, including carcinomas, belong to the group of cancers more frequently diagnosed during pregnancy. A high increase in **thyroid cancer** incidence during pregnancy is probably associated with physiologic changes which are conducive to the formation and development of a tumor. In 2014 the results of a study which

uszkodzenia płodu. Nie zaleca się jednak rutynowego stosowania wymienionych leków u kobiet w ciąży i sugeruje się przeprowadzenie większej liczby badań dotyczących bezpieczeństwa takiej terapii<sup>(12)</sup>.

Guzy tarczycy, w tym raki, należą do nowotworów częścię diagnozowanych w trakcie ciąży. Duży wzrost zachorowań na **raka tarczycy** w okresie ciąży wiąże się prawdopodobnie ze zmianami fizjologicznymi, które faworyzują powstanie i rozwój guza. W 2014 roku opublikowano wyniki badania z udziałem 340 pacjentek z guzem tarczycy<sup>(13)</sup>. Kobiety podzielono na trzy grupy w zależności od momentu rozpoznania choroby. W pierwszej grupie raka tarczycy zdiagnozowano po 2 latach od porodu, w drugiej – podczas ciąży lub do 2 lat po porodzie, a w grupie trzeciej umieszczono nieciężarne pacjentki w wieku rozrodczym. Stwierdzono znacząco częstsze nawroty i utrzymywanie się raka pomimo leczenia (tyroidektomia, radiojod <sup>131</sup>I) w drugiej grupie. Według autorów prawdopodobną przyczyną takiej sytuacji jest zmniejszenie jodowrażliwości guza powstałego w trakcie ciąży. Wywnioskowano, że ciąża może pogarszać wyniki leczenia raka tarczycy. Potwierdza się więc przypuszczenie, iż należy dokładnie diagnozować nawet niewielkie zmiany guzowe tarczycy zidentyfikowane w trakcie ciąży.

Opisy występowania **raka nerki** u kobiet w ciąży są bardzo rzadkie. Ding i wsp. zaprezentowali przypadek guza jamy brzusznej u ciężarnej<sup>(14)</sup>. Po porodzie przeprowadzono nefrektomię. Pooperacyjne wymiary nerki wynosiły 15 × 10 × 7 cm, a rozpoznanie histopatologiczne brzmiało: pierwotny mięsak Ewinga. Pacjentka przez rok przechodziła kolejne kursy chemioterapii, mimo to stwierdzono liczne przerzuty. Uznano, że zmiany hormonalne towarzyszące ciąży mogły doprowadzić do przyspieszenia wzrostu nowotworu nerki.

Częstotliwość wykrywania **czerniaka** to 2,8–5 przypadków na 100 000 ciężarnych<sup>(3)</sup>. Wpływ nowotworu na ciążę nie jest jednoznaczny, ale najczęściej obserwowane są przerzuty do łożyska i płodu, więc po porodzie istnieje konieczność ścisłej obserwacji dzieci. Postępowanie diagnostyczno-lecnicze w postaci wycięcia zmiany nie różni się od postępowania u kobiet nieciężarnych. W stopniach I i II wycina się zmianę z marginesem tkanek wynoszącym 1–2 cm. Różnice w postępowaniu lekarskim dotyczą pobierania węzła wartownika. W badaniu ankietowym przeprowadzonym przez Melanoma Group z 80% przepytanych lekarzy, którzy zalecali biopsję, tylko 62% deklarowało, że wykonałoby limfadenektomię natychmiast, przy radykalnym wycinaniu zamiany<sup>(15)</sup>. Zdecydowana większość onkologów (86%) nie zalecała przerywania ciąży w przypadku rozpoznania 4-milimetrowego nacieku czerniaka w I trymestrze ciąży. Porady dotyczące prokreacji po leczeniu *melanoma* zależą od stopnia nacieku i typu nowotworu, a sugerowana przerwa między leczeniem a ciążą waha się od 0 do 5 lat.

**Rak jelita grubego** występuje z częstością 1 na 13 000 ciąży, dominuje rak odbytnicy (60–80%)<sup>(3)</sup>. Dotychczas opisano około 350 przypadków. Nowotwór jest bardzo często rozpoznawany w zaawansowanym stadium (około 62% w stopniu

included 340 women with a thyroid tumor were published<sup>(13)</sup>. The women were divided into three groups depending on the moment of diagnosis. In the first group thyroid cancer was diagnosed 2 years after delivery and in the second group during pregnancy or up to 2 years after delivery. The third one included non-pregnant patients of child-bearing potential. Significantly more common recurrences and persistence of cancer despite treatment (thyroidectomy, radioiodine <sup>131</sup>I therapy) were found in the second group. According to the authors the possible cause of this is reduced iodine sensitivity of tumors which occur during pregnancy. It was concluded that pregnancy can compromise the results of thyroid cancer treatment. Thus, it is confirmed that even small thyroid tumors identified during pregnancy should be thoroughly investigated.

Reports of **renal cancer** in pregnant women are very rare. Ding et al. presented a case of abdominal tumor in a pregnant woman<sup>(14)</sup>. Nephrectomy was performed following delivery. Postoperative dimensions of the kidney were 15 × 10 × 7 cm and the histopathologic diagnosis was primary Ewing's sarcoma. The patient underwent consecutive courses of chemotherapy for a year; however, multiple metastases were found. It was concluded that hormonal changes associated with pregnancy could have led to accelerated kidney tumor growth.

The **melanoma** detection rate is 2.8–5 cases per 100,000 pregnant women<sup>(3)</sup>. The impact of the neoplasm on pregnancy is not clear; however, metastases are most commonly observed in the placenta and the fetus. For this reason, it is necessary to monitor children closely after birth. Diagnostic evaluation and treatment involving lesion removal is not different than that in non-pregnant women. In stage I and II the lesion is excised with a tissue margin of 1–2 cm. Differences in medical practice concern sentinel lymph node harvesting. In a survey conducted by the Melanoma Group out of 80% of the doctors surveyed who recommended biopsy only 62% declared that they would perform lymphadenectomy immediately upon radical removal of the lesion<sup>(15)</sup>. The vast majority of oncologists (86%) did not recommend abortion in the case of 4-millimeter melanoma invasion in the first trimester of pregnancy. The advice on reproduction following melanoma treatment depend on the level of invasion and the type of cancer; the suggested interval between treatment and pregnancy ranges between 0 and 5 years.

**Colon cancer** occurs at a rate of 1 per 13,000 pregnancies; rectal cancer is the dominant type (60–80%)<sup>(3)</sup>. To date approximately 350 cases have been reported. Colon cancer is very often diagnosed at an advanced stage (approximately 62% at Dukes stage C and D) due to pregnancy masking the signs and symptoms of cancer (constipation, anemia, lower abdominal pain, rectal bleeding)<sup>(16)</sup>. Colon cancer diagnosis during pregnancy involves ultrasound examination (sometimes magnetic resonance imaging) of the abdominal cavity and pelvis as well as colonoscopy or sigmoidoscopy with biopsy and chest radiograph. Treatment is personalized.

C i D według klasyfikacji Duke'a) z powodu maskowania objawów przez ciążę (zaparcia, niedokrwistość, ból w podbrzuszu, krwawienia z odbytnicy)<sup>(16)</sup>. Diagnostyka raka jelita grubego w trakcie ciąży obejmuje badanie ultrasonograficzne (ewentualnie rezonans magnetyczny) jamy brzusznej i miednicy oraz kolonoskopię lub sigmoidoskopię z biopsją i zdjęciem rentgenowskim klatki piersiowej. Postępowanie lecznicze jest indywidualizowane. Przed 20. tygodniem ciąży obejmuje radykalne wycięcie zmiany i cytostatyki po zakończeniu I trymestru. Po 20. tygodniu można odroczyć leczenie chirurgiczne do uzyskania przez płód dojrzałości lub wcześniej rozwiązać ciążę i zastosować radykalne metody po 1–2 tygodniach od rozwiązania. Alternatywnie można zaproponować radykalne leczenie chirurgiczne i kontynuowanie ciąży oraz uzupełniającą chemioterapię po porodzie. W chorobie zaawansowanej można rozważyć aborcję w I trymestrze oraz chemioterapię paliatywną w trymestrze II lub III.

**Chłoniaki** zajmują czwarte miejsce pod względem częstości występowania u kobiet w ciąży<sup>(1)</sup>. Do grupy tej należą chłoniak Hodgkina (*Hodgkin lymphoma*, HL) i chłoniaki niehodgkinowskie (*non-Hodgkin lymphoma*, NHL). Około 3% przypadków HL diagnozowanych jest w ciąży, gdyż występują dwa szczyty zachorowań – między 15. a 35. rokiem życia i po 50. roku życia<sup>(17)</sup>. Pierwszy szczyt zachorowań pokrywa się z okresem rozrodczym i być może dlatego HL jest najczęstszym nowotworem hematologicznym u ciężarnych. Rozpoznanie HL w I trymestrze nie stwarza konieczności przerwania ciąży. Pacjentka we wczesnym stadium choroby ze zmianami nad przeponą może być uważnie obserwowana i leczona dopiero w II trymestrze. Leczeniem z wyboru w II i III trymestrze ciąży jest schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna)<sup>(18)</sup>. Rozpoznanie choroby w II trymestrze, o ile jej dynamika nie jest duża, może pozwolić na chemioterapię po porodzie indukowanym po 32. tygodniu ciąży. W zaawansowanym stadium choroby i w przypadku nasilonych objawów ogólnych można zastosować monoterapię winblastyną (6 mg/m<sup>2</sup> i.v.) aż do momentu indukowania porodu.

W populacji ogólnej NHL występują częściej niż HL. W trakcie ciąży są jednak rozpoznawane rzadziej i są to przede wszystkim postacie agresywne. Najczęściej diagnozuje się rozlanego chłoniaka z dużych limfocytów B i chłoniaka z obwodowych limfocytów T. Nie ma dostatecznych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) w I trymestrze ciąży. W razie konieczności jego wykorzystania w tym okresie należy rozważyć zakończenie ciąży w II i III trymestrze, stosując schematy CHOP, HOP (doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) lub CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon) z rytuksymabem, który jest silnie teratogeny, albo bez niego<sup>(19)</sup>.

Jeżeli chodzi o **ostre białaczki**, w ciąży przeważają postacie szpikowe (60%)<sup>(3)</sup>. W przypadku rozpoznania w I trymestrze i konieczności natychmiastowego leczenia indukującego remisję trzeba rozważyć przerwanie ciąży.

Before week 20 of pregnancy it includes radical removal of the lesion and cytostatic administration after the end of the first trimester. After week 20 surgical treatment can be postponed until the fetus reaches full maturity or terminate the pregnancy earlier and apply radical methods 1–2 weeks after delivery. Alternatively, radical surgical treatment with the pregnancy continued and adjuvant chemotherapy after delivery can be proposed. In advanced disease abortion in the first trimester and palliative chemotherapy in the second and third trimester can be considered.

**Lymphomas** are the fourth most common cancers in pregnant women<sup>(1)</sup>. These include Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphomas (NHL). Approximately 3% of HL cases are diagnosed during pregnancy since there are two incidence peaks: between 15 and 35 years of age and after 50 years of age<sup>(17)</sup>. The first incidence peak overlaps with the reproductive period and perhaps for this reason HL is the most common hematologic cancer in pregnant women. The diagnosis of HL in the first trimester does not involve the need to abort pregnancy. A patient at an early stage of the disease with lesions above the diaphragm requires close monitoring and treatment only since the second trimester. The treatment of choice in the second and third trimester is the ABVD regimen (doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine)<sup>(18)</sup>. If the disease is diagnosed in the second trimester, provided that its development is not dynamic, chemotherapy can be administered after induced delivery after week 32 of pregnancy. At an advanced stage of the disease and in the case of severe general symptoms vinblastine monotherapy (6 mg/m<sup>2</sup> i.v.) can be used until delivery is induced.

NHL are more common than NL in the general population. However, they are more rarely diagnosed in pregnancy and primarily include aggressive forms of the disease. Diffuse large B-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma are most commonly diagnosed. There are no sufficient data regarding the safety of the CHOP regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) in the first trimester of pregnancy. If the use of this regimen is necessary during this period the termination of pregnancy in the second and third trimester needs to be considered; CHOP, HOP (doxorubicin, vincristine, prednisolone) or CVP regimen (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) should be used with rituximab, which is highly teratogenic, or without it<sup>(19)</sup>.

In the case of **acute leukemias**, myeloid forms of the disease predominate during pregnancy (60%)<sup>(3)</sup>. If the disease is diagnosed in the first trimester and there is a need for immediate remission-inducing treatment, abortion should be considered. If the patient does not consent to abortion, the least teratogenic Vinca alkaloids are proposed. In the second and third trimester the safest option is to use cytarabine with doxorubicin<sup>(20)</sup>. In patients with acute promyelocytic leukemia, in the second and third trimester all-trans retinoic acid (ATRA) is used in monotherapy or in combination with anthracyclines and cytarabine. In the first trimester ATRA is contraindicated due to teratogenicity.

Przy braku zgody pacjentki proponuje się najmniej teratogenne alkaloidy Vinca. W II i III trymestrze najbezpieczniejsze jest użycie cytarabiny z doksorubicyną<sup>(20)</sup>. U chorych z ostrą białaczką promielocytową w II i III trymestrze stosuje się kwas całkowicie trans-retinowy (*all-trans retinoic acid*, ATRA) w monoterapii lub z antracyklinami i cytarabiną. W I trymestrze ATRA jest przeciwwskazany ze względu na teratogenność.

**Przewlekłe białaczki** (*chronic myeloid leukemia*, CML) stanowią 10% białaczek rozwijających się w okresie ciąży<sup>(3)</sup>. Choroba ma charakter przewlekły, więc kiedy leukocytoza nie przekracza 100 G/l, a liczba płytek – 500 G/l, leczenie nie jest konieczne. U chorych z wyższą leukocytozą można zastosować zabiegi leukaferezy. Gdy zaś konieczne okazuje się leczenie cytoredukcyjne, najbezpieczniejszy jest interferon  $\alpha$  (INF- $\alpha$ )<sup>(21)</sup>. Zwiększone stężenie INF- $\alpha$  nie hamuje syntezy DNA, a jego duża masa cząsteczkowa (19 kD) ogranicza penetrację leku przez barierę łożyskową. W chemioterapii CML nie stosuje się inhibitorów kinaz: imatynibu, niloty-nibu, dazatynibu, gdyż są one teratogenne.

CLL (*chronic lymphocytic leukemia*) jest typem białaczki najrzadziej spotykanym w okresie ciąży. W populacji ogólnej typ ten dominuje u osób w podeszłym wieku, z przewagą mężczyzn (2:1). Średnia wieku to 65–70 lat, tylko 10% chorych stanowią pacjenci poniżej 50. roku życia. W latach 1968–2004 roku opisano pięć przypadków ciężarnych z CLL<sup>(22)</sup>. Dwie nie były leczone, u jednej w II trymestrze przeprowadzono leukaferezy, a u pozostałych dwóch zaobserwowano samoistne remisje po porodzie. Rozwój CLL w ciąży może mieć związek ze wzrostem immunotolerancji, który pozwala na ekspansję populacji monoklonalnych limfocytów B.

W momencie postawienia diagnozy **zaburzeń mieloproliferacyjnych** (*myeloproliferative neoplasms*, MPNs) około 20% chorych ma mniej niż 40 lat. Ciężarne kobiety z MPNs narażone są na wystąpienie zakrzepicy i powikłań położniczych: nawracających poronień, porodów przedwczesnych, zaburzeń wzrostu płodu i rozwoju preeklampsji<sup>(23)</sup>. Zalecane jest stosowanie aspiryny, gdy liczba płytek spadnie do <1000 G/l, upustów krwi, kiedy hematokryt wynosi >45%, oraz niskocząsteczkowych heparyn (*low-molecular-weight heparin*, LMWH) w czasie połogu<sup>(24)</sup>. Kobiety z zakrzepicą w wywiadzie lub powikłaniami naczyniowymi w trakcie poprzedniej ciąży powinny przyjmować LMWH w okresie ciąży i połogu. Gdy istnieją wskazania do cytoredukcji, czyli przy liczbie płytek 1000–1500 G/l, najbezpieczniejszy jest INF- $\alpha$ .

Opisano tylko kilka przypadków **szpiczaka mnogiego** (*multiple myeloma*, MM) u kobiet w ciąży. Działanie talidomidu i lenalidomidu jest teratogenne i nie można ich stosować u ciężarnych. Bortezomib zaś, z powodu małej ilości danych dotyczących wpływu na ciążę, nie jest polecany. Najbezpieczniejsze wydają się sterydy<sup>(25)</sup>. Gdy w I trymestrze konieczna okazuje się chemioterapia, postuluje się zakończenie ciąży. W II i III trymestrze oprócz sterydów stosuje się winkrystynę, melfalan, cyklofosfamid. Z uwagi na zajęcie układu kostnego wskazane jest rozwiązanie ciąży cięciem cesarskim<sup>(26)</sup>.

**Chronic myeloid leukemias** (CML) account for 10% of leukemias developing during pregnancy<sup>(3)</sup>. The disease is chronic in nature, therefore, if leukocytosis does not exceed 100 G/L and the platelet count 500 G/L, treatment is not necessary. In patients with higher leukocytosis leukapheresis can be used. If cytoreductive treatment is necessary, interferon  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) is the safest option<sup>(21)</sup>. An increased level of INF- $\alpha$  does not inhibit DNA synthesis and its large molecular mass (19 kD) limits the penetration of the drug through the placental barrier. In CML chemotherapy kinase inhibitors such as imatinib, nilotinib and dasatinib are not used due to their teratogenic effects.

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a type of leukemia that is the least common during pregnancy. In the general population this type dominates in elderly individuals, predominantly men (2:1). The mean age is 65–70 years and only 10% of patients are individuals under 50 years of age. In 1968–2004 five cases of pregnant women with CLL were reported<sup>(22)</sup>. Two of them did not undergo treatment, in one woman leukapheresis procedures were conducted and spontaneous remission following delivery was observed in the two remaining patients. The development of CLL during pregnancy can be related to an increase in immunotolerance which allows for the expansion of monoclonal B cells.

Upon the diagnosis of **myeloproliferative neoplasms** (MPNs), approximately 20% of patients are less than 40 years old. Pregnant women with MPNs are at risk of thrombosis and obstetric complications: recurrent miscarriages, premature labor, fetal growth abnormalities and the development of pre-eclampsia<sup>(23)</sup>. It is recommended that aspirin be administered when the platelet count drops to <1,000 G/L, bloodletting be performed when hematocrit is >45% and low-molecular-weight heparins (LMWH) be administered during the puerperium<sup>(24)</sup>. Women with a history of thrombosis or vascular complications during their previous pregnancy should take LMWH during pregnancy and the puerperium. When cytoreduction is indicated, i.e. when the platelet count is 1,000–1,500 G/L, INF- $\alpha$  is the safest option.

Only a few cases of **multiple myeloma** (MM) have been reported in pregnant women. Thalidomide and lenalidomide are teratogenic and cannot be used in pregnant women. Bortezomib is not recommended due to the fact that little data is available regarding its effect on pregnancy. Steroids seem to be the safest<sup>(25)</sup>. If chemotherapy is necessary during the first trimester, termination of pregnancy is argued for. In the second and third trimester vincristine, melphalan and cyclophosphamide are used alongside steroids. Due to the involvement of the bone system terminating the pregnancy with cesarean section is recommended<sup>(26)</sup>.

## CASE I

A patient WK, aged 22, hospitalized in July 2013 at the Department of Hematooncology and Bone Marrow Transplantation of the Independent Public Teaching Hospital No. 1 in Lublin due to hyperleukocytosis (230 G/L).

## PRZYPADEK I

Chora WK, lat 22, hospitalizowana w lipcu 2013 roku w Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 w Lublinie z powodu hiperleukocytozy (230 G/l). Parametry układów biało- i czerwonych krwinek w normie. Na podstawie wyników badań rozpoznano przewlekłą białaczkę szpikową (faza przewlekła). Rutynowo wykonano test ciążyowy i uzyskano wynik pozytywny. Przeprowadzono konsultację ginekologiczną i ustalono wiek ciąży na 6.–7. tydzień. W leczeniu zastosowano INF- $\alpha$  w dawce modyfikowanej zgodnie z morfologią krwi. Osiągnięto remisję hematologiczną. W marcu 2014 roku, w 40. tygodniu ciąży, odbył się poród siłami natury – bez powikłań. Po porodzie zmieniono leczenie na inhibitor kinazy tyrozynowej: imatinib, a następnie nilotinib. Uzyskano całkowitą remisję molekularną. Dziecko rozwija się prawidłowo.

## PRZYPADEK II

Chora DK, lat 18, z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej bez cech dojrzewania, M1 według FAB (French-American-British classification), z mutacją *FLT3*-ITD ustalonym we wrześniu 2013 roku. W chwili diagnozy pacjentka była w 18. tygodniu pierwszej ciąży. W ramach leczenia indukującego zastosowano chemioterapię DA (daunorubicyna + arabinozyd cytozyny). Uzyskano remisję całkowitą. Następnie podano dwa kursy chemioterapii konsolidującej z dużymi dawkami arabinozydu cytozyny. W leczeniu wspomagającym ze względu na powikłania infekcyjne chora otrzymywała antybiotyki o szerokim spektrum działania i leki przeciwgrzybicze. W trakcie całej ciąży odbywały się wizyty u położnika w Klinice, potwierdzające dobrostan płodu. W styczniu 2014 roku, w 32./33. tygodniu ciąży, odbył się poród siłami natury. W 14. dniu po porodzie stwierdzono nawrót choroby podstawowej oporny na leczenie. W marcu 2014 roku chora zmarła. Dziecko rozwija się prawidłowo.

## PRZYPADEK III

Chora JS, lat 34, z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej z delecją chromosomu 7 ustalonym w grudniu 2011 roku. W momencie diagnozy chora była w 34. tygodniu drugiej ciąży. Ze względu na zaawansowanie ciąży i stabilny stan pacjentki podjęto decyzję o zakończeniu ciąży przed rozpoczęciem leczenia. W dniu 10.01.2012 r. wykonano cięcie cesarskie, a następnie rozpoczęto terapię. Po krótkim czasie stwierdzono chorobę nawrotową oporną na leczenie, w tym trzy allogeniczne transplantacje szpiku kostnego. W marcu 2014 roku chora zmarła. Dziecko rozwija się prawidłowo.

## PRZYPADEK IV

Chora SN, lat 20, w 6. tygodniu pierwszej ciąży, z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina ustalonym w maju 2017 roku

The white and red blood cell parameters were normal. Based on test results chronic myeloid leukemia was diagnosed (the chronic phase). A routine pregnancy test was performed and a positive result came back. A gynecologist consultation was provided and the gestational age was found to be week 6–7. INF- $\alpha$  treatment was used at a dose modified based on blood count. Hematologic remission was achieved. In March 2014 at week 40 of pregnancy, the patient gave birth by natural delivery without complications. After delivery the treatment was switched to a tyrosine kinase inhibitor: imatinib and subsequently nilotinib. Complete molecular remission was achieved. The child is developing normally.

## CASE II

A patient DK, aged 18, with acute myeloid leukemia without maturation, M1 according to FAB (French-American-British classification), with a *FLT3*-ITD mutation, diagnosed in September 2013. Upon diagnosis the patient was 18 weeks pregnant and it was her first pregnancy. Induction treatment involved DA chemotherapy (daunorubicin + cytosine arabinoside). Complete remission was achieved. Subsequently, two courses of consolidation chemotherapy with large doses of cytosine arabinoside were administered. The patient received wide-spectrum antibiotics and antifungal drugs as supporting treatment due to infection complications. During the whole period of pregnancy the patient saw an obstetrician at the department and the good condition of the fetus was confirmed. In January 2014 at week 32/33 of pregnancy, the patient gave birth by natural delivery. On day 14 after delivery a treatment-resistant relapse of the underlying disease was observed. In March 2014 the patient died. The child is developing normally.

## CASE III

A patient JS, aged 34, with acute myeloid leukemia with chromosome 7 deletion diagnosed in December 2011. Upon diagnosis the patient was 34 weeks pregnant and it was her second pregnancy. Due to the fact that the pregnancy was advanced and the patient's condition was stable a decision was made to terminate the pregnancy before starting treatment. On 10.01.2012 cesarean section was performed and subsequently therapy was started. Shortly thereafter, a treatment-resistant relapse was observed and three allogeneic bone marrow transplantations were performed. In March 2014 the patient died. The child is developing normally.

## CASE IV

A patient SN, aged 20, 6 weeks pregnant, first pregnancy, diagnosed with Hodgkin lymphoma in May 2017 based on the result of histopathological examination of an axillary

na podstawie wyniku badania histopatologicznego węzła chłonno-pachowego. Ze względu na ciążę zastosowano sterydoterapię (Dexamethasone) i leczenie przeciwzakrzepowe (Clexane). W 8. tygodniu ciąży wystąpiło krwawienie z dróg rodnych – stwierdzono poronienie chybione. Zastosowano prostaglandyny i uzyskano opróżnienie jaja płodowego. W badaniu PET/CT wykonanym 6.06.2017 r. wykazano obecność w śródpiersiu przednim masy węzłowej (guza) o wymiarach AP 69 × 36 mm, naciekającej przednią ścianę klatki piersiowej po stronie prawej. Po ocenie stanu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych 15.06.2017 r. rozpoczęto chemioterapię w układzie BEACOPP eskalowany (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), w dawkach należnych. Tolerancja chemioterapii była dość dobra. W 10. dniu leczenia u chorej wystąpiły wysoka gorączka, dreszcze i znaczne osłabienie. Wysłano krew na posiew, usunięto wkłucie centralne. W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano biochemiczne wskaźniki sepsy (prokalcytonina – 8,48 ng/ml, CRP – 176,3 mg/l). Do terapii włączono antybiotyki o szerokim spektrum (Meropenem, Amikcin) i G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów). W posiewie z końcówki usuniętego wkłucia centralnego wyhodowano *Enterobacter cloacae*. W efekcie leczenia uzyskano poprawę stanu chorej, normalizację temperatury i wskaźników sepsy, jednak 31.08.2017 r. pacjentka została zdyskwalifikowana z trzeciego kursu chemioterapii z powodu neutropenii 4. stopnia (0,38 K/ $\mu$ l) i epizodu zakrzepicy żyły szyjnej.

#### Konflikt interesów

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

#### Piśmiennictwo / References

1. Wielgoś M, Krzakowski M, Czajkowski K et al.: Standardy postępowania w przypadkach choroby nowotworowej u kobiety w ciąży. Część I. Wiadomości ogólne: epidemiologia, diagnostyka, leczenie, poradnictwo genetyczne. *Gin Perinat Prakt* 2016; 1: 172–188.
2. Litwiniuk M, Kopeć I: Nowotwory w okresie ciąży. In: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K et al. (eds.): *Onkologia kliniczna*. Vol. II, Via Medica, Gdańsk 2014: 376–383.
3. Rubach M (ed.): Nowotwory u kobiet w ciąży. In: Krzakowski M, Wachorza K (eds.): *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.* Vol. I, Via Medica, Gdańsk 2013: 497–510.
4. Wojciechowska U, Olasek P, Czauderna K et al.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2016.
5. Spaczyński M, Karowicz-Bilinska A, Kędzia W et al.: Koszty funkcjonowania polskiego Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy w latach 2007–2009. *Ginekol Pol* 2010; 81: 750–756.
6. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER):

lymph node. Due to pregnancy steroid therapy (Dexamethasone) and antithrombotic therapy (Clexane) was used. At week 8 of pregnancy uterine bleeding occurred and missed abortion was observed. Prostaglandins were administered and the gestational sac was emptied. On PET/CT conducted on 6.06.2017 a nodal mass (tumor) was found in the anterior mediastinum with AP dimensions of 69 × 36 mm, infiltrating the anterior thoracic wall on the right. After clinical and laboratory evaluation on 15.06.2017 escalated BEACOPP chemotherapy (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) at full doses was started. Chemotherapy tolerance was relatively good. On day 10 of the treatment the patient developed high fever, shivering and significant asthenia. Blood was sent for a culture test and a central line was removed. Laboratory tests revealed biochemical signs of sepsis (procalcitonin: 8.48 ng/mL, CRP: 176.3 mg/L). Treatment with wide-spectrum antibiotics (Meropenem, Amikcin) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was started. A culture test performed on a sample taken from the tip of the removed central line yielded *Enterobacter cloacae*. As result of treatment the patient's condition improved, the temperature returned to normal and sepsis resolved; however, on 31.08.2017 the patient was declared unfit for a third course of chemotherapy due to grade 4 neutropenia (0.38 K/ $\mu$ l) and an episode of jugular vein thrombosis.

#### Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organizations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

Reviewer Guidance: Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies. 4/14/2005. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071645.pdf>.

7. Bellido C, Barbero P, Forcén L et al.: Lung adenocarcinoma during pregnancy: clinical case and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 1–3.
8. Boussios S, Han SN, Fruscio R et al.: Lung cancer in pregnancy: report of nine cases from an international collaborative study. *Lung Cancer* 2013; 82: 499–505.
9. Zambelli A, Prada GA, Fregoni V et al.: Erlotinib administration for advanced non-small cell lung cancer during the first 2 months of unrecognized pregnancy. *Lung Cancer* 2008; 60: 455–457.
10. Rivas G, Llinás N, Bonilla C et al.: Use of erlotinib throughout pregnancy: a case-report of a patient with metastatic lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2012; 77: 469–472.
11. Gil S, Goetgheluck J, Paci A et al.: Efficacy and safety of gefitinib during pregnancy: case report and literature review. *Lung Cancer* 2014; 85: 481–484.
12. Jovelet C, Broutin S, Gil S et al.: [Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy: a risk to the fetus?] *Bull Cancer* 2016; 103: 478–483.
13. Messuti I, Corvisieri S, Bardesono F et al.: Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 659–666.
14. Ding Y, Huang Z, Ding Y et al.: Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of kidney with caval involvement in a pregnant woman. *Urol Int* 2016; 97: 365–368.



15. Ribero S, Longo C, Dika E et al.: Members of the Melanoma Group of the EORTC: Pregnancy and melanoma: a European-wide survey to assess current management and a critical literature overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 65–69.
16. Piątek S, Osińska A, Bomba-Opoń D et al.: Interdyscyplinarne problemy w ciąży: rak jelita grubego u ciężarnej. *Gin Perinat Prakt* 2016; 1: 13–19.
17. Śliwczyński A, Tkacz A, Charliński G et al.: Zachorowalność i chorobowość na chłoniaka Hodgkina w Polsce na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2004–2010. *Nowotwory Journal of Oncology* 2012; 62: 175–183.
18. Symonowicz I, Kalinka-Warzocha E: Chłoniak Hodgkina u chorej w ciąży. *Hematologia* 2014; 5: 89–93.
19. Perez CA, Amin J, Aguina LM et al.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma during pregnancy. *Case Rep Hematol* 2012; 2012: 197347.
20. Yang D, Hladnik L: Treatment of acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 709–724.
21. Regierer AC, Schulz CO, Kuehnhardt D et al.: Interferon- $\alpha$  therapy for chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Am J Hematol* 2006; 81: 149–150.
22. Hamad N, Kliman D, Best OG et al.: Chronic lymphocytic leukaemia, monoclonal B-lymphocytosis and pregnancy: five cases, a literature review and discussion of management. *Br J Haematol* 2015; 168: 350–360.
23. Puyade M, Cayssials E, Pierre F et al.: Pregnancy and myeloproliferative neoplasms: a retrospective monocentric cohort. *Obstet Med* 2017; 10: 165–169.
24. Lavi N, Brenner B, Avivi I: Management of pregnant women with myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res* 2013; 131 Suppl 1: S11–S13.
25. Jurczyszyn A, Olszewska-Szopa M, Vesole AS et al.: Multiple myeloma in pregnancy – a review of the literature and a case series. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16: e39–e45.
26. Dabrowska DM, Gore C, Griffiths S et al.: Anaesthetic management of a pregnant patient with multiple myeloma. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 336–339.

## 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.

# REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

„**Current Gynecologic Oncology**” publikuje też aktualne informacje o pracach towarzystw medycznych, w tym Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (którego „**Current Gynecologic Oncology**” jest oficjalnym organem) 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 czasopismach naukowych, przeglądy książek i innych publikacji.

Czasopismo jest kwartalnikiem wydawanym w języku polskim i angielskim.

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

### Przygotowanie prac oryginalnych, poglądowych i opisów przypadków

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

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

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

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

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

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

### Oświadczenie o przestrzeganiu praw ludzi i zwierząt

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

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

„**Current Gynecologic Oncology**” also publishes updated information about the works of medical societies, including the Polish Gynecological Oncology Society (Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej), of which “**Current Gynecologic Oncology**” is an official journal, 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 imię 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 przejrzysto, w formie jednego lub kilku zdań.

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

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

**Spis piśmiennictwa** – spis prac cytowanych w publikacji, uporządkowanych według kolejności cytowań. Jako odnośniki należy stosować cyfry arabskie, umieszczone w półkolistych nawiasach, bez spacji między przecinkiem a kolejnym numerem. W pracach oryginalnych i poglądowych można się powoływać maksymalnie na 30 pozycji piśmiennictwa, w opisach przypadków i doniesieniach wstępnych – na 15 pozycji. Skróty 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 wymienić 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

to; 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 dołączanym do pracy Autorzy są proszeni o ujawnienie wkładu w powstanie publikacji, przy czym główną odpowiedzialność ponosi Autor zgłaszający manuskrypt.

#### Prawa autorskie

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

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.